

**STEREOSELEKTIVE TOTALSYNTHESE
VERSCHIEDENER *CASSIA*- UND *MICROCOS*-
PIPERIDINDERIVATE**

- SYNTHESE DES (-)-CASSINS -

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

**Vorgelegt von
Patrick Küpper
aus
South Nyanza**

Würzburg 2005

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: _____

Für Franziska und meine Eltern

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg in der Zeit von Oktober 2000 bis Mai 2005 unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Claus Herdeis

Ihm gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung des interessanten Themas, den Freiraum bei der Gestaltung der Arbeit und seine stete Bereitschaft zu Gesprächen und Diskussionen sowohl privater als auch fachlicher Natur. Ferner schulde ich ihm großen Dank für die Möglichkeit in dieser Zeit das Pharmaziestudium absolvieren zu dürfen, was ohne seine wohlwollende Förderung und Unterstützung nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis Mohamad Attia, Yvonne Keller, Martin König und Stefan Ries danke ich für die gemeinsame Zeit, die gute Zusammenarbeit und Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Frau Sophie Plé, die im Rahmen ihrer Diplomarbeit einen Betrag zu dieser Arbeit geleistet hat, sowie meinem F-Praktikanten Herrn Stefan Dümmler.

Fr. Anita Betz danke ich für die Mithilfe in organisatorischen Fragen, das Bereitstellen von absolutierten Lösungsmitteln und die vielen angenehmen Gespräche in den Kaffeepausen.

Des Weiteren danke ich:

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

-Fr. Richling für die Durchführung von HPLC-Analysen

-Hr. Heckel für die Anfertigung der GC-MS-Analysen

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

Zum Schluss, aber sicherlich nicht zuletzt, geht ein ganz besonderer Dank an meine langjährige Partnerin Franziska, die in den letzten Jahren oft auf mich verzichten musste, mich aber immer unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

I) Allgemeiner Teil

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einführung und Kenntnisstand..... | 1 |
| 1.1 | Piperidinalkaloide..... | 1 |
| 1.1.1 | Vorkommen, Struktur und Pharmakologie..... | 1 |
| 2 | Literaturbekannte Synthesen des Cassins..... | 4 |
| 2.1 | Synthesen von racemischem Cassin..... | 4 |
| 2.2 | Nichtracemische stereoselektive Synthesen von (-)-Cassin (1)..... | 6 |
| 3 | 1,3-Dipolare Cycloaddition zum Aufbau des Piperidingrund- körpers..... | 10 |
| 4 | Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions – Reaktion zur Darstellung von Piperidinalkaloiden..... | 13 |
| 5 | Syntheseplanung und Aufgabenstellung..... | 21 |
| 5.1 | Aufgabenstellung..... | 21 |
| 5.2 | Retrosynthetische Analyse des Microconins (5)..... | 21 |
| 5.3 | Retrosynthetische Analyse des (-)-Cassins (1)..... | 23 |
| 6 | Diskussion der Ergebnisse..... | 26 |
| 6.1 | Synthese des (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (75) aus <i>L</i> -Rhamnose (76)..... | 26 |
| 6.1.1 | FISCHER-ZACH-Reaktion – erste Desoxygenierung der <i>L</i> -Rhamnose..... | 26 |
| 6.1.2 | PERLIN-Hydrolyse – Ringöffnung und zweite Desoxygenierung..... | 30 |
| 6.1.3 | Weitere Umsetzung zu (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (75)..... | 33 |
| 6.1.4 | (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (75) ein universeller Baustein zur Synthese von <i>Cassia</i> - und <i>Microcos</i> -Alkaloiden..... | 42 |

| | | |
|----------------|--|------------|
| 6.2 | Versuche zur Darstellung des <i>N</i>-methyl-6β-(deca-1',3',5'-tri- enyl) -3β-methoxy-2β-methyl-piperidins – Microconin (5)..... | 43 |
| 6.2.1 | Aufbau des Piperidingrundgerüsts – Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion..... | 43 |
| 6.2.2 | Darstellung des fertigen Piperidingrundkörpers und Homologisierung der Seitenkette..... | 51 |
| 6.2.3 | Schutzgruppenwechsel am vinylogenen Urethan 93..... | 51 |
| 6.2.4 | Syntheseplanung zur Seitenkettendarstellung von 5..... | 57 |
| 6.2.5 | Das Modellsystem..... | 58 |
| 6.2.6 | Versuchte Seitenkettensynthese zur Darstellung des Microconins (5)..... | 64 |
| | | |
| 6.3 | Synthese des natürlichen (-)-Cassins..... | 69 |
| 6.3.1 | Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion– Die Modellreaktion..... | 69 |
| 6.3.2 | Darstellung der Seitenkette des (-)-Cassins (1)..... | 77 |
| 6.3.3 | Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion..... | 79 |
| 6.3.4 | Eintopfsynthese eines vinylogenen Amids..... | 84 |
| 6.3.5 | Hydrierung des Tautomerengemisches 137 und 138..... | 88 |
| 6.3.6 | Versuche zur direkten Desoxygenierung des Alkohols 139..... | 89 |
| 6.3.7 | Schutzgruppenchemie am Aminoalkohol 139..... | 90 |
| 6.3.8 | Barton-McCombie-Desoxygenierung am <i>N</i>-formyl geschützten Alkohol 143..... | 93 |
| 6.3.9 | Schutzgruppenhydrolyse zur Darstellung des (-)-Cassins (1)..... | 95 |
| | | |
| 6.4 | Darstellung zweier Homopipercolinsäuren mit <i>Cassia</i>- und <i>Microcos</i>-piperidinalkaloidartigem Grundkörper..... | 97 |
| 6.4.1 | Darstellung der Homopipercolinsäuren 154 und 157..... | 99 |
| 6.4.1.1 | Direkte Hydrierung des geschützten Diazoesters 155..... | 99 |
| 6.4.1.2 | Eintopfsynthese des vinylogenen Urethans 156 und dessen Umsetzung zur Homopipercolinsäure 157..... | 100 |
| | | |
| 7. | Zusammenfassung..... | 102 |

| | | |
|-----------|---------------------|------------|
| 8. | Summary..... | 110 |
|-----------|---------------------|------------|

II) Experimental Teil

| | | |
|------------|---|------------|
| 1 | Allgemeine Methoden..... | 117 |
| 1.1 | Verwendete Geräte..... | 117 |
| 1.2 | Chromatographische Methoden..... | 119 |
| 1.3 | Arbeitsmethoden..... | 119 |
| 2 | Darstellung der Reagenzien..... | 120 |
| 3 | Darstellung der Substanzen..... | 123 |

| | | |
|-------------|----------------------------------|------------|
| III) | Literaturverzeichnis..... | 194 |
|-------------|----------------------------------|------------|

Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|----------------------|-----------------------------------|
| Abs. | absolut |
| Ac | Acetyl |
| AIBN | Azoisobutyronitril |
| a-Kopplung | axial-Kopplung |
| Ausb. | Ausbeute |
| 9-BBN | 9-Bora-bicyclo[3.3.1]nonan |
| (Boc) ₂ O | t-Butyloxycarbonylanhydrid |
| Bu | Butyl |
| Cbz | Carboxybenzyl |
| CHO | chinese hamster ovarien |
| CIP | Cahn, Ingold, Prelog |
| δ | Delta (chemische Verschiebung) |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen |

| | |
|-----------------------|--|
| DC | dünnschicht Chromatographie |
| <i>d.e.</i> | diastereomeric excess |
| DET | Diethyltartrat |
| DiBAL-H | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| DMAP | <i>para</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMPU | N,N-Dimethylpyrimidin-2-on |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| <i>E</i> | Entgegen |
| Et | Ethyl |
| GC | Gaschromatographie |
| HPLC | High Performens Liquid Chromatography |
| HWE | Horner-Wadsworth-Emmons |
| <i>i</i> -Pr | Isopropyl |
| J | Kopplungskonstante |
| KPG | Kernpräzisionsgerät |
| LD | letale Dosis |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LiAlH ₄ | Lithiumaluminiumhydrid |
| Me | Methyl |
| -M-Effekt | negativer mesomerer Effekt |
| Moc | Methoxycarbonyl |
| MOM | Methoxymethyl |
| MS | Massenspektrum |
| Ms | Methansulfonyl |
| NEt ₃ | Triethylamin |
| NidpppCl ₂ | Dichloro[1,3-bis(diphenylphosphino)propan]nickel(II) |
| NMR | Kernresonanz |
| NOE | Kern-Overhauser-Effekt |
| MTB | Methyl- <i>tert.</i> -Butylether |
| <i>p</i> | <i>para</i> |
| PCC | Pyridiniumchlorochromat |
| Pd/C | Palladium auf Aktivkohle |

| | |
|----------------|-------------------------------------|
| Ph | Phenyl |
| ppm | parts per million |
| <i>p</i> -TTS | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| Py | Pyridin |
| R _f | Retentionsfaktor |
| SC | Säulenchromatographie |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| Sdp. | Siedepunkt |
| SEM | 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylether |
| Tab. | Tabelle |
| TBDPS | <i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl- |
| TBDMS | <i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl- |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMS | Trimethylsilyl- |
| Ts | <i>para</i> -Toluolsulfonyl- |
| Z | Zusammen |

1 Einführung und Kenntnisstand

1.1 Piperidinalkaloide

1.1.1 Vorkommen, Struktur und Pharmakologie

Unter dem 1819 von *Meissner* geprägten Begriff „Alkaloide“ fasst man eine Gruppe von stickstoffhaltigen Naturstoffen zusammen, die in vielen Pflanzen und einigen Tierarten vorkommen. Ihren Namen verdankt diese große Stoffklasse dem „alkali-ähnlichen“ Verhalten vieler ihrer Vertreter.^[1] Als Teil des Sekundärstoffwechsels sind Alkaloide eng mit dem Aminosäurestoffwechsel verbunden.^[2] Strukturell liegt den meisten Alkaloiden ein mehr oder weniger kompliziert gebautes heterozyklisches Ringsystem zugrunde. So sind in der Natur Piperidinalkaloide weit verbreitet. Besondere Vertreter dieser Klasse sind unter anderem die 2,6-dialkylsubstituierten 3-Hydroxypiperidine mit drei meist *cis*-ständigen stereogenen Zentren die z.B. in den Gattungen *Azima*^[3], *Cassia*^[4], *Senna*^[5], *Prosopis*^[6], *Microcos*^[7], *Carica*^[8] und *Bathiorhamnus*^[9] vorkommen: Bereits 1963 wurde (-)-Cassin (**1**) aus den Blättern und Stängeln von *Cassia excelsa* isoliert und seine Struktur aufgeklärt^[4a]. Drei Jahre später konnte seine absolute Konfiguration festgestellt werden.^[4b] Erst kürzlich wurde die antimikrobielle Wirkung von (-)-Cassin (**1**) gegen *Staphylococcus aureus* aufgezeigt.^[10]

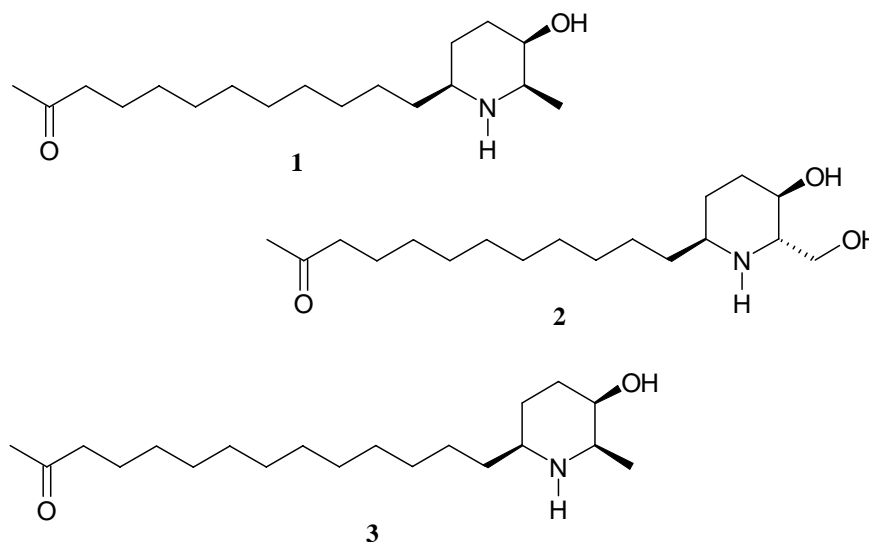


Abb. 1 Der Naturstoff (-)-Cassin (**1**) und die strukturell sehr ähnlichen Alkaloide (-)-Prosopinin (**2**) und (-)-Spectalin (**3**) mit homologer Seitenkette.

Doch auch andere strukturell sehr ähnliche Piperidinalkaloide dieses Typs unterstreichen das außergewöhnliche pharmakologische Potential dieser Substanzklasse: (-)-Prosopinin (**2**) aus *Prosopis africana* zeigt neben einer lokalanästhetischen Wirkung auch eine analgetische und antibiotische Wirkung, während das Interesse an (-)-Spektalin (**3**) aus *Cassia spectabilis* auf seiner Zytotoxizität gegenüber CHO-Zellen beruht.^[11,12]

Ein besonderes Strukturmerkmal zeigen 2,6-dialkylsubstituierte 3-Hydroxypiperidine mit mehrfach ungesättigter Seitenkette. Das aus *Microcos philipinensis* extrahierte Piperidinalkaloid Micropin (**4**) weist antimikrobielle Wirkung gegenüber *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* auf.^[7b] Ein weiterer Vertreter dieser Art konnte aus *Microcos paniculata* isoliert werden und wird volksmedizinisch im südostasiatischen Raum gegen Kopfläuse angewendet. Methanol- und Dichlormethan-auszüge aus der Rinde und den Blättern der Pflanze zeigen letale und wachstumshemmende Wirkung auf das zweite Larvenstadium der Stechmücke *Aedes aegypti*.^[7a] Die chromatographische Auftrennung des Extraktes ergab *N*-methyl-6 β -(deca-1',3',5'-trienyl)-3 β -methoxy-2 β -methylpiperidin (**5**) als aktive Verbindung mit einer LD₅₀ von nur 2.1 ppm. Leider konnte bislang nur dessen relative Konfiguration bestimmt werden.



Abb. 2: Knospen, Blüten und Blätter von *Microcos paniculata*

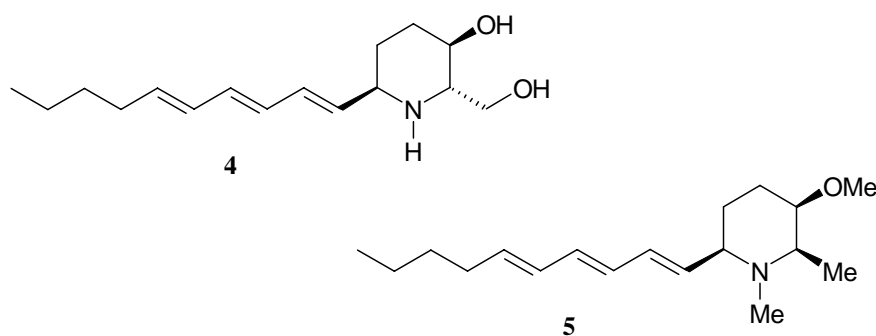


Abb. 3 Micropin (**4**) und *N*-methyl-6 β -(deca-1',3',5'-trienyl)-3 β -methoxy-2 β -methylpiperidin - Microconin (**5**) in der vermuteten absoluten Konfiguration.

Alle genannten Verbindungen besitzen als übergreifendes Strukturmerkmal, ähnlich wie Membranlipide, den substituierten Piperidinring als hydrophilen Kopf und eine lange Seitenkette als lipophilen Schwanz. Aus diesem Grund werden diese amphiphilen Naturstoffe auch als Alkaloidlipide bezeichnet.^[13] Ihre strukturelle Ähnlichkeit zu Membranlipiden legt die Vermutung nahe, dass ihre pharmakologische Wirkung auf identischen biologischen Prozessen in der Zelle beruht. Zu den wichtigsten Membranlipiden der eukaryotischen Zellmembran gehören neben den Glycerolphospholipiden und Cholesterol auch die so genannten Sphingolipide. Ein Hauptvertreter der Sphingolipide ist Ceramid (**6**), welches auch als N-Acetylspingosin bezeichnet wird und derzeit intensiv untersucht wird. Ceramid (**6**) ist an einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt.^[14]

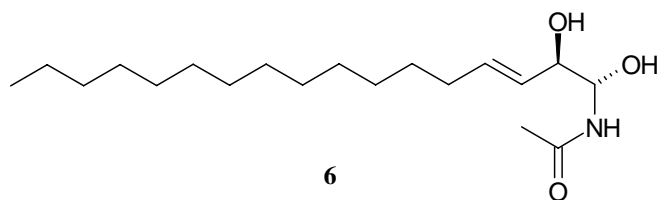


Abb. 4 Das Membranlipid Ceramid (**6**)

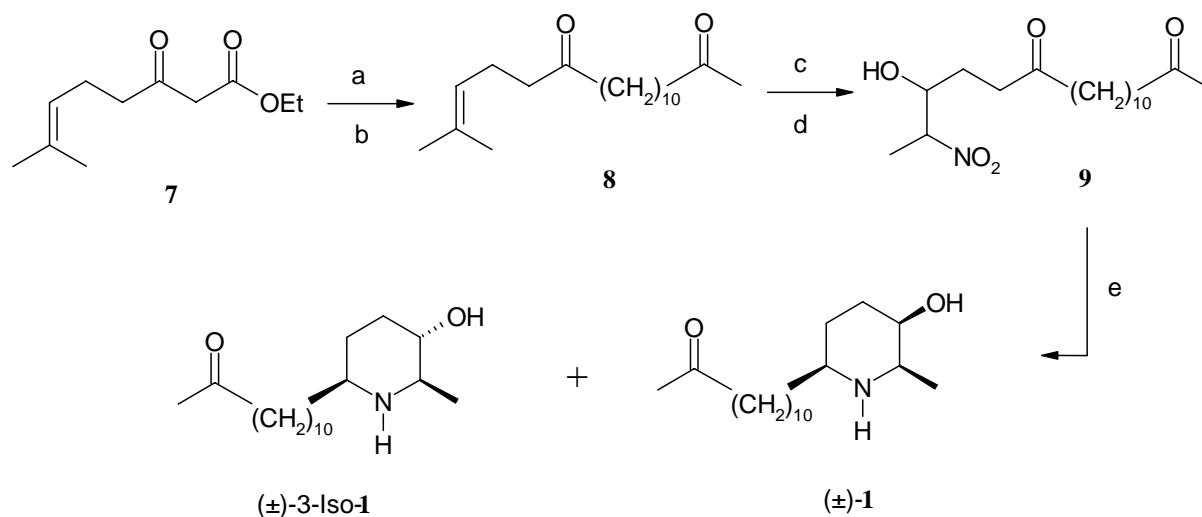
Es reguliert das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung, aber auch den programmierten Zelltod (Apoptosis).^[15] Auch bei der zellulären Antwort der Zelle auf oxidativen Stress, Bestrahlung und Chemotherapeutika spielt Ceramid (**6**) eine wichtige Rolle.^[16]

Aufgrund der interessanten Struktur und ihres großen pharmakologischen Potentials sollten ausgehend von *L*-Rhamnose zunächst Synthesewege zur Darstellung des fast identischen Grundkörpers der *Microcos*- und *Cassia*-Alkaloide gefunden werden. Anschließend sollten Möglichkeiten zur Darstellung der ungesättigten und gesättigten Seitenketten ausgelotet werden. Vorrangiges Ziel sollte die Darstellung des (-)-Cassin sein.

2 Literaturbekannte Synthesen des Cassins

2.1 Synthesen von racemischem Cassin

Nachdem (-)-Cassin 1963 isoliert wurde, veröffentlichten BROWN, DHAL und LAVOUE 1971 ein erstes Modellsystem zur Synthese von Cassin.^[17] Auf dieser Grundlage gelang kurz darauf BROWN et al. die Synthese von (±)-Carpaminsäure^[18] und 1975 die erste Synthese von racemischem Cassin.^[19] Ausgehend vom β-Ketoester **7** wird eine acetessigesterartige Reaktion mit anschließender Decarboxylierung zu **8** durchgeführt. Nach Ozonolyse wird durch eine Nef-Reaktion der β-Nitroalkohol **9** erhalten. Abschließend wird hydriert, wobei zunächst die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert wird. Diese bildet unter Kondensa-



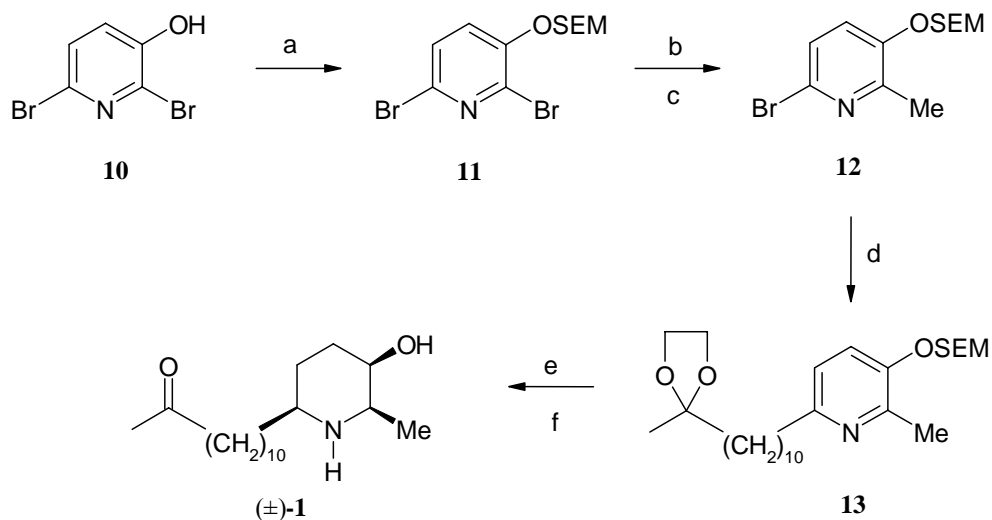
a) Br(CH₂)₉COCH₃, NaOEt b) Ba(OH)₂ c) O₃ d) NaOEt, EtNO₂ e) H₂/Pd/C.

Schema 1 Erste Synthese von racemischen Cassin (**1**) von BROWN et al..

tion ein cyclisches Imin und nach Reduktion wird racemisches Cassin (**1**) neben racemischem 3-Iso-Cassin erhalten. Die Produkte konnten nicht fraktionierend kristallisiert werden und wurden säulenchromatographisch getrennt.

Die aller ersten Synthesen von Piperidinalkaloiden gingen von substituierten Pyridinderivaten aus, wobei immer racemische Produkte mit geringer Diastereoselektivität erhalten wurden.^[20] Brauchbarere Katalysatoren führten zu einer verbesserten Diastereoselektivität im

Hydrierungsschritt.^[21] Die hohe Hydriergeschwindigkeit ist Voraussetzung für die Syn-Addition der 3 Wasserstoffäquivalente von der gleichen Seite des Pyridinringes. Wenn die Addition rasch genug erfolgt, kann angenommen werden, dass das Substrat die Katalysatoroberfläche nicht verläßt und die Reaktion stereoselektiv erfolgt. Das erste Beispiel



a) SEMCl, DIPEA b) -78°C, BuLi c) MeI, 25°C d) Mg, Br(CH₂)₁₀C(OCH₂CH₂O)CH₃, Ni(dppp)Cl₂ e) MeOH, HCl f) 5% Rh/Alox/H₂.

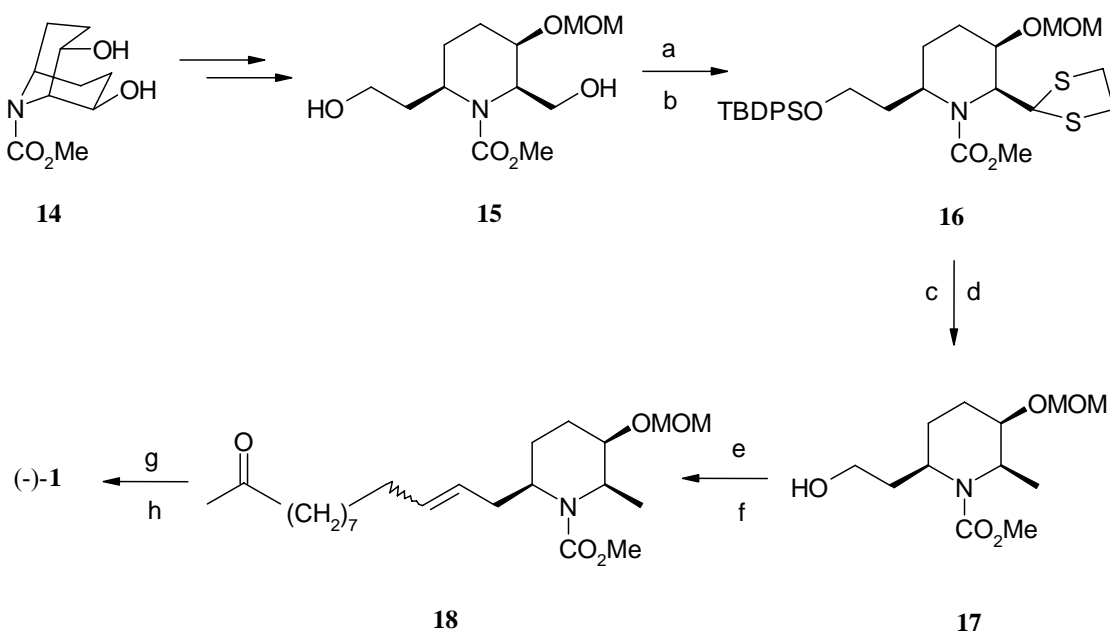
Schema 2 (±)-Cassin-Synthese nach GERLACH et al.

für die Synthese von 2,6-dialkylsubstituierten 3-Hydroxypiperidinen aus Pyridinderivaten stammt von HASSEBERG und GERLACH.^[22] Ausgehend von 2,6-Dibrom-3-pyridinol (**10**) wird mit [(2-Chlormethoxy)ethyl]trimethylsilan zunächst die Hydroxyfunktion zu **11** geschützt. Zur Einführung der Methylgruppe wurde nun mit Butyllithium regiospezifisch ein Halogen-Metall-Austausch durchgeführt und mit Methyljodid in die gewünschte 2-Methylverbindung **12** überführt. Bei der Umsetzung von **12** mit dem Grignard-Reagenz nach Kumada mit Dichloro[1,3-bis(diphenylphosphino)propan]nickel(II) als Katalysator läßt sich das 6-Bromatom substituieren und **13** herstellen. Hydrierung mit 5%igem Rh/Alox-Katalysator in Methanol ergibt hochgradig stereoisomerenreines Cassin (**1**) in racemischer Form.

2.2 Nichracemische stereoselektive Synthesen von (-)-Cassin (1)

In jüngerer Zeit wird im Bereich der Naturstoffsynthesen und Wirkstoffsynthesen immer mehr darauf geachtet, nichracemische, stereoisomerenreine Produkte zu erhalten. Verschiedene Stereoisomere zeigen z.B. an Rezeptoren und Enzymen unterschiedliche Wechselwirkungen. Daher ist es für pharmakologische und auch toxikologische Untersuchungen notwendig, stereochemisch definierte Substanzen bereit zu stellen. Eine gängige Strategie ist es, aus dem „chiral pool“ geeignete Edukte mit der erwünschten Stereochemie als Ausgangsverbindungen zu wählen. Neben chiralen Reagenzien und Katalysatoren können auch Enzyme zur asymmetrischen Synthese eingesetzt werden.

Mit Hilfe von Lipase gelang MOMOSE die erste asymmetrische Synthese von (-)-Cassin.^[23] Ausgangspunkt war der bicyclische *meso*-Alkohol **14**. Durch enzymatische oxidative Spaltung im Schlüsselschritt der Synthese und weiterer Modifikationen wird das Piperidinderivat **15** erhalten.^[24] Leider sind die Ansatzgrößen bei diesem Schritt mit maximal

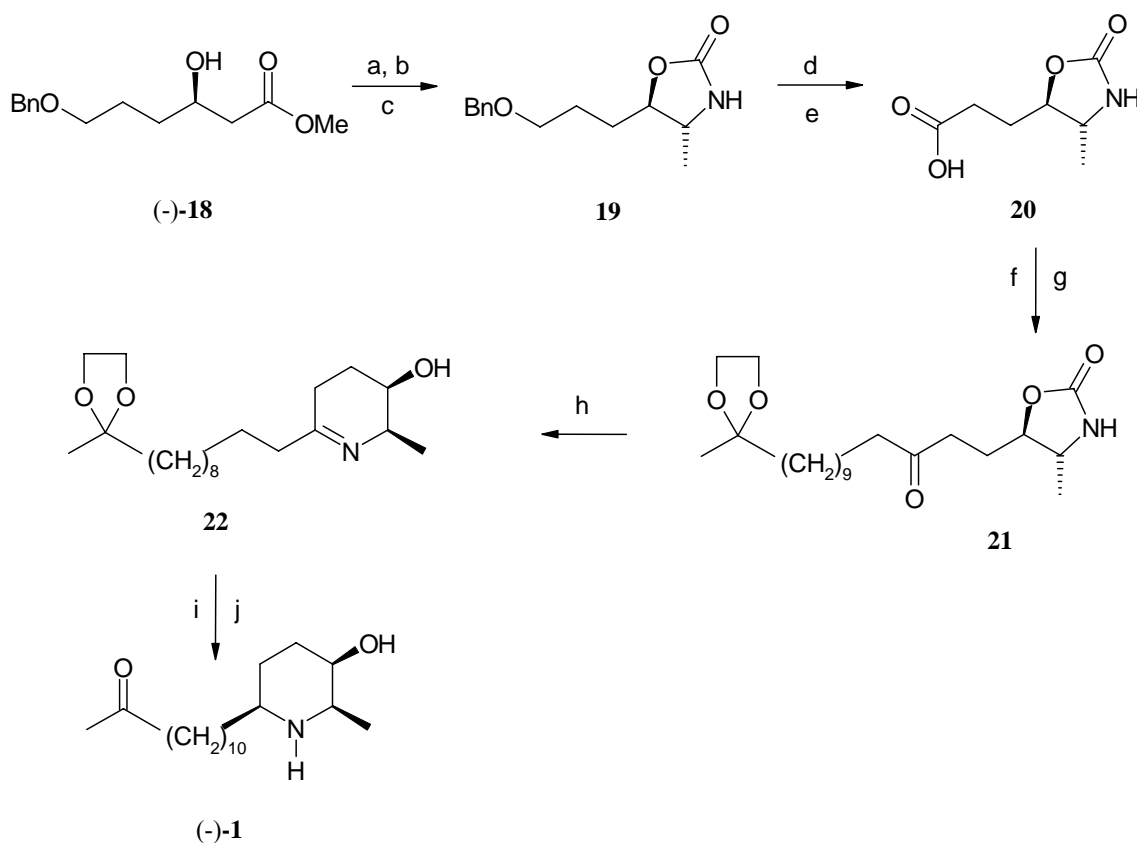


a) TBDPSCI, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂ b) 1. Swern Oxidation, 2. HSCH₂CH₂SH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0°C c) Raney-Ni (W4), Ethanol, reflux d) TBAF, THF e) 1. Swern Oxidation, 2. (Ph)₃P=CH(CH₂)₇CH=CH₂, THF f) O₂, PdCl₂, CuCl, DMF/H₂O g) H₂/Pd/C, MeOH h) TMSI, CHCl₃, Rückfluss.

Schema 3 Erste Synthese des (-)-Cassins (**1**) nach MOMOSE mit enzymatischen Schlüsselschritt.

50 mg (0.23 mmol) Substrat nur sehr gering. Daher ist dieser Schritt auch ein Engpass in der Synthese. Nach Schützen der Hydroxyfunktion in der längeren Seitenkette wird mittels Swern-Oxidation die verbleibende zweite Alkoholfunktion oxidiert und so der Abbau zur erforderlichen Methylgruppe vorbereitet. Mit Ethandithiol entsteht das Thioacetal **16**, welches über Raney-Nickel (W-4) reaktiv gespalten wird. Nun wird zum Aufbau der Seitenkette mit Tetrabutylammoniumfluorid wieder entschützt und **17** erhalten. Durch weitere Swernoxidation und Wittig-Reaktion wird die Seitenkette verlängert. Mit Hilfe der Wackeroxidation kann nun selektiv die endständige Doppelbindung zum Keton **18** oxidiert werden. Durch Hydrierung und Schutzgruppenabspaltung wurde erstmals (-)-Cassin (**1**) synthetisiert.

Eine weitere Darstellung von (-)-**1** in 16 Stufen gelang OETTING, HOLZKAMP, MEYER und PAAL ebenfalls mit Hilfe eines Enzyms.^[25]



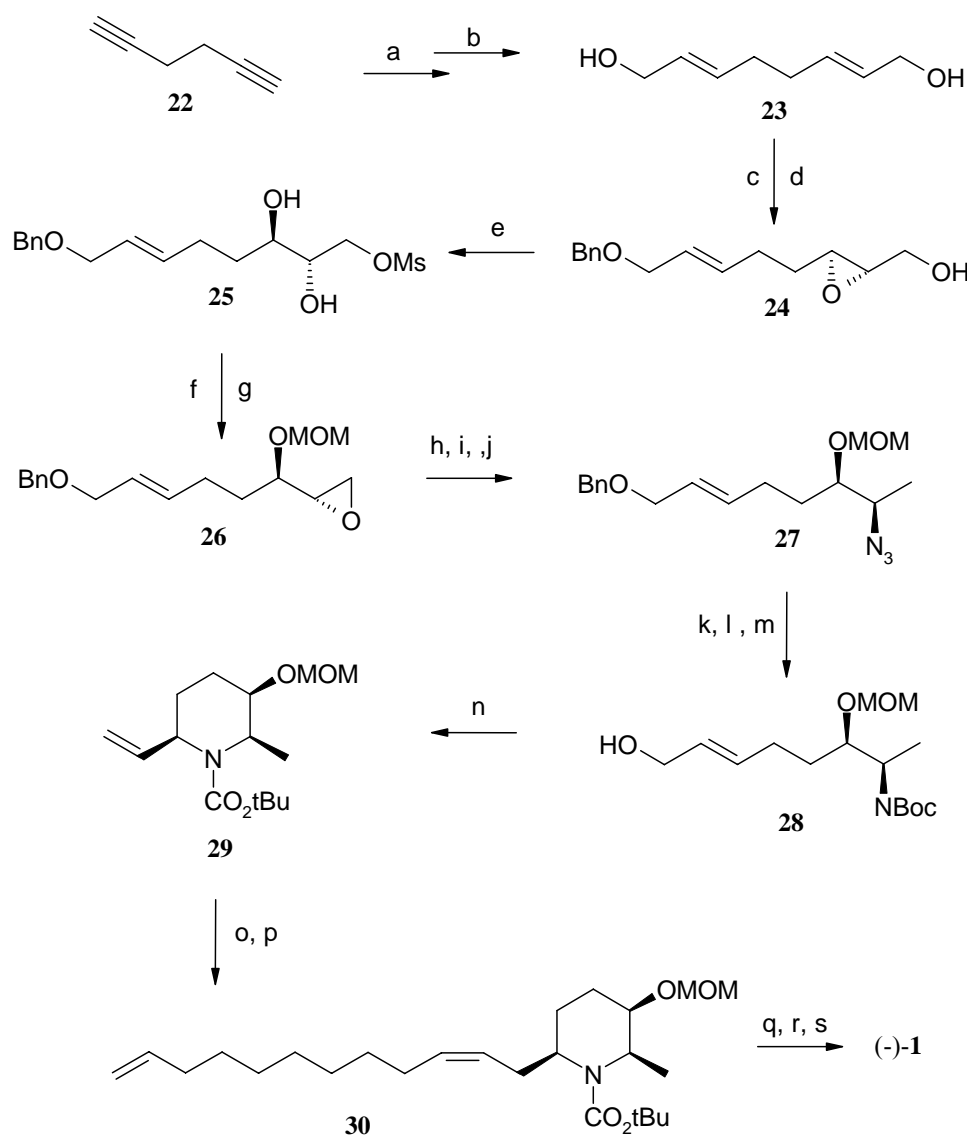
a) LDA, MeI, THF, -78°C b) N_2H_4 , DMAP, MeOH c) NaNO_2 , 6 N HCl, MeOH d) Pd/C, H_2 , MeOH e) Jonesoxidation f) CDI, CH_2Cl_2 , HNMe_2 g) Mg, 12-Brom-2-dodecanon-ethylenacetal, THF, HMPA h) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, Dioxan i) Pd/C, H_2 , MeOH j) 2N H_2SO_4 , MeOH.

Schema 4 (-)-Cassinsynthese nach MEYER et al..

Als Ausgangsmaterial wurde der (3*R*)-Hydroxyester **18** verwendet, der in mehreren Stufen nach einer bekannten Synthesemethode hergestellt wurde.^[26] Der Schlüsselschritt besteht aus einer kinetische Racematspaltung von racemischem **18** mit Hilfe von Schweinepankreaslipase in einem Phosphatpuffer. Nach fraktionierender Kristallisation der entstandenen Säure mit (1*R*,2*S*)-Ephedrin und Veresterung, wird enantiomerenreines (-)-**18** erhalten. Das zweite stereogene Zentrum wird durch diastereoselektive Anti-Alkylierung mit Methyljodid aufgebaut. Das Verhältnis von Syn- zu Antiprodukt liegt bei 1:9. Das Rohprodukt wurde direkt mit Hydrazinhydrat umgesetzt und nach Entfernen der flüchtigen Komponenten konnte durch eine Curtiusumlagerung 2-Oxazolidinon **19** erhalten werden. Nach Abspalten des Benzylrestes wird durch eine Jones-Oxidation die Säure **20** hergestellt. Umsetzung der Säure **20** mit CDI und Dimethylamin ergibt ein Weinreb-Amid, welches durch Reaktion mit einem Grignard-Reagenz das Anbringen der Seitenkette zu **21** ermöglicht. Gleichzeitig wird so nach Aufarbeitung ein Keton erhalten, das für die nachfolgende Cyclisierung notwendig ist. Durch Bariumhydroxid wird nun die Aminfunktion aus den Oxazolidinonheterocyclus freigesetzt und dadurch die Cyclisierung zu **22** ermöglicht. Nach stereoselektiver Hydrierung und Hydrolyse des Acetals wird (-)-Cassin (**1**) erhalten.

Die neueste und bislang letzte Totalsynthese von (-)-Cassin stammt von MAKABE, KONG und HIROTA.^[27] Ihre Synthesestrategie beruht auf einer diastereoselektiven Pd(II)-katalysierten Cyclisierung zum Aufbau des Piperidinrings. Auch HIRAI et al. konnten bereits an Position 2 substituierte Piperidinalkaloide mittels Pd-katalysierter Cyclisierung aufbauen.^[28] Ausgangspunkt der Synthese von MAKABE et al. ist 1,5-Hexadiin **22**, das in mehreren Schritten nach einer von ROSENBLUM^[29] entwickelten Vorschrift zum Diendiol **23** umgesetzt wird. Nach Monobenzilylierung von **23** erfolgt eine asymmetrische Sharpless-Epoxidierung mit *L*-(+)-Diethyltartrat zum Epoxid **24**. Durch Derivatisierung mit dem Mosher-Reagenz^[30] konnte NMR-analytisch ein Enantiomerenüberschuss von mehr als 98% für **24** festgestellt werden. Nach Mesylierung wurde mit Perchlorsäure **25** erhalten. Auf die Bildung eines endständigen Epoxids mit Kaliumkarbonat folgte das Schützen der verbleibenden Hydroxygruppe mit MOMCl und Hünigbase zu **26**. Die regioselektive Öffnung des Epoxids **26** zu einem intermediären Alkohol gelingt mit LiAlH₄. Zur Einführung des späteren Piperidinstickstoffs wird zunächst tosyliert und nukleophil mit Natriumazid die Verbindung **27** generiert. Eine Reduktion des Azids mit P(Ph)₃ und Wasser mit anschließendem Schützen der entstandenen Aminfunktion führt nach Abspalten der Benzylschutzgruppe zum Alkohol **28**, der das Edukt zur geplanten Cyclisierung darstellt. Mit 1/20 Äquivalenten Pd(II)Cl₂ in THF wird das Cylisierungsprodukt **29** in 69 %iger Ausbeute

erhalten. Das Verhältnis der gebildeten Diastereomeren lag bei über 49:1. Die relative



a) BuLi, HCOH, 71% b) Na, NH₃, 76% c) BnBr, NaH, Bu₄NI, 56% d) Ti(O*i*-Pr)₄, TBHP, L-(+)-DET, 90% e) 1. MsCl, Et₃N; 2. HClO₄, 90% f) K₂CO₃, MeOH, 98% g) MOMCl, *i*Pr₂NEt, 99% h) LiAlH₄, THF, 96% i) TsCl, Py, 96% j) NaN₃, DMF, 47% k) P(Ph)₃, H₂O, 81% l) Boc₂O, NEt₃ m) Na/NH₃, 90% n) PdCl₂, THF, 69% o) 1. 9-BBN 2. NaOH, H₂O₂, 96% p) 1. PCC, 2. CH=CH(CH₂)₈PPh₃⁺I⁻, 67% q) O₂, PdCl₂, 72% r) H₂/Pd/C, 81% s) HCl, MeOH, 100%.

Schema 5 Synthese von (-)-Cassin (1) via Pd-katalysierter Cylisierung .

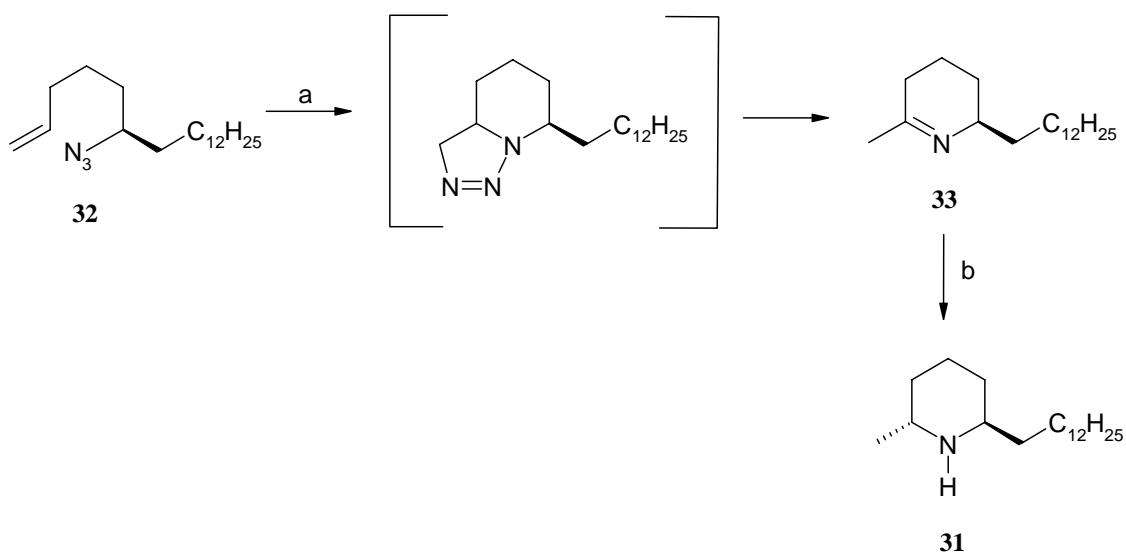
Stereochemie wurde durch NOE-NMR-Experimente ermittelt. Durch Hydroborierung, Jones-Oxidation und Wittigreaktion erfolgte der Aufbau der Seitenkette zu **30**. Nach bekanntem

Schema wird die Synthese durch Wackeroxidation, Hydrierung und Schutzgruppenabspaltung mit insgesamt 22 Stufen abgeschlossen.

3 1,3-Dipolare Cycloaddition zum Aufbau des Piperidingrundkörpers

Die Addition von 1,3-Dipolen an Alkene ist eine fundamentale Reaktion der organischen Chemie, die sowohl im akademischen Bereich als auch in der Industrie häufig genutzt wird. Nachdem CURTIUS 1883 den ersten 1,3-Dipol beschreibt, entdeckt Buchner bereits 5 Jahre später die erste 1,3-dipolare Cycloaddition.^[31,32] Mit der Diels-Alder-Reaktion wurde der synthetische Wert von Cycloadditionen offensichtlich. Systematische Studien von HUISGEN etablieren in den 60iger Jahren die Verwendung von 1,3-Dipolen in der organischen Chemie.^[33] Zur gleichen Zeit taucht die Arbeit von WOODWARD und HOFFMANN auf, ein Meilenstein zum Verständnis von Reaktivität und Regioselektivität der Cycloadditionen.^[34] Eine neue Herausforderung ist derzeit die Kontrolle der Stereochemie im Cycloadditionsschritt.^[35]

Zum Aufbau von Piperidinheterozyklen haben sich als 1,3-Dipole Azide besonders bewährt. Aufgrund der sehr langen Reaktionszeit bei intermolekularen Reaktionen werden nur intra-



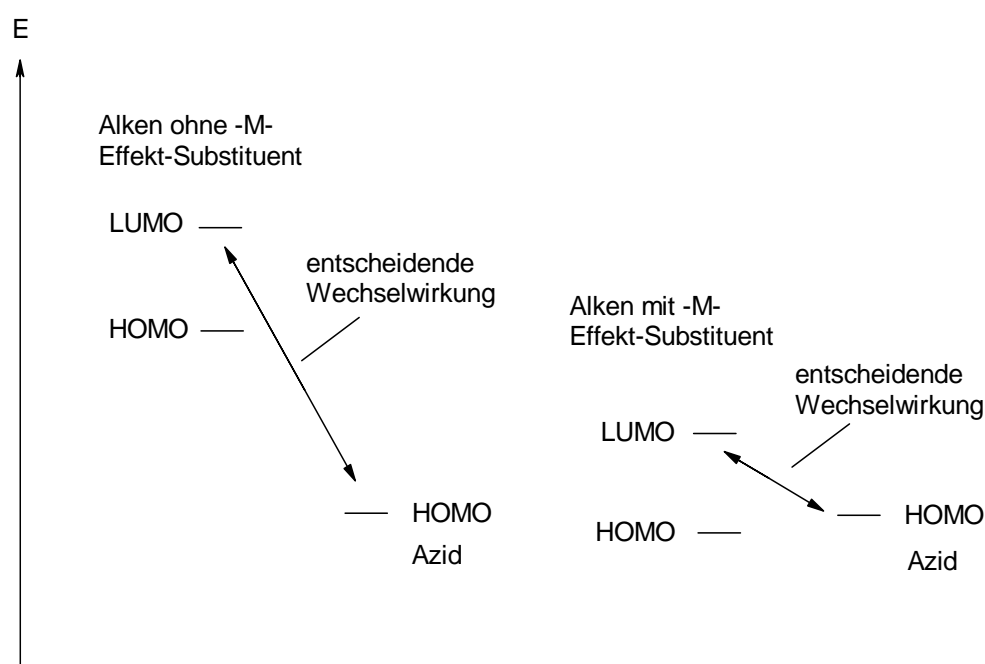
a) 165°C, 2,5h b) LiAlH₄, Al(Me)₃, THF, -78°C → 0°C.

Schema 6 Solenopsin B Synthese mit einer Cycloaddition im Schlüsselschritt.

molekulare Reaktionen angewendet, die schnell genug ablaufen.^[36] Im folgenden werden ein paar lehrreiche Literaturbeispiele gezeigt.

Eine eindrucksvoll einfache Synthese von Solenopsin B (**31**) stammt von TABER et al.^[37] Dieses Alkaloid wurde aus der im Südosten der USA beheimateten Feuerameise isoliert. Im Schlüsselschritt der Synthese wird das Azid **32** über eine Cycloaddition zum Imin **33** umgesetzt. Bei solchen Reaktionen muss sehr stark erhitzt werden. Dadurch ist die Isolierung des intermediär entstehenden Triazolins nicht möglich. Mit dem selben Konzept gelang TABER et al. auch die Synthese von (-)-Indolizidin 207A.^[38]

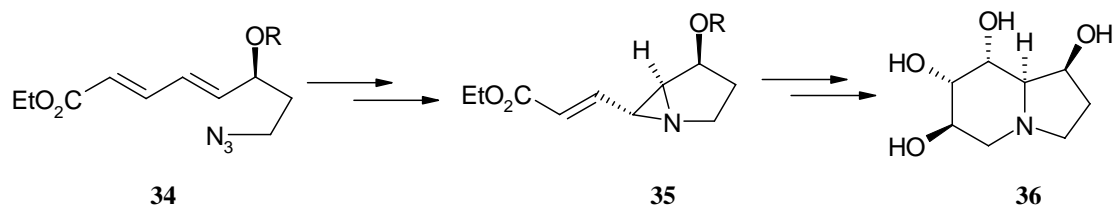
Ist an einer Doppelbindung in Konjugation ein Substituent mit einem -M-Effekt angebracht, so wird sowohl das HOMO als auch das LUMO energetisch abgesenkt. Diese Grenzorbitale sind nun auf einem ähnlichen Niveau wie die des Azido-1,3-Dipols. Dadurch sind die Orbital-Wechselwirkungen verbessert, was die Cycloaddition deutlich beschleunigt. Im allgemeinen ist bei Dipolarophilen mit elektronenziehenden Gruppen die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Dipols und dem LUMO des Dipolarophils ausschlaggebend.^[39]



Schema 7 Wechselwirkung der Grenzorbitale von Alken und Azid.

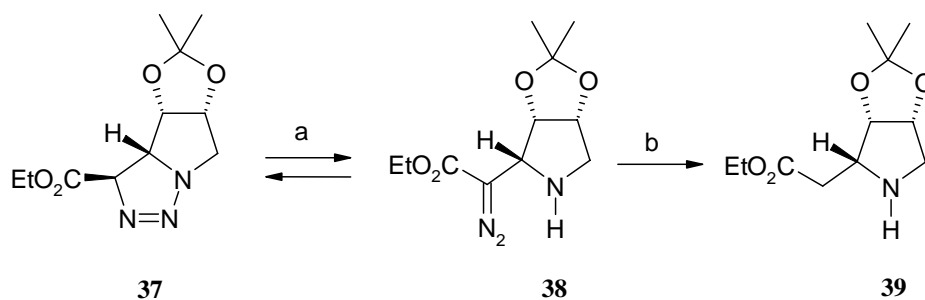
Die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition von Azid an α,β -ungesättigte Ketone oder Ester verläuft bereits bei Raumtemperatur. Nur wenige Anwendungen dieses Konzepts zur Synthese von Piperidinderivaten sind in der Literatur beschrieben.^[40]

So synthetisierten SHA et al. den ungesättigten Ester **34**, der durch Cycloaddition ein Triazolium ergibt. Nach Stickstoffextrusion bildet sich allerdings das Aziridin **35**. In mehreren Schritten wurde daraus der Naturstoff 6,7-Di-epi-castanospermin (**36**) hergestellt.^[40a]



Schema 8 Synthese von 6,7-Di-epi-castanospermin (**36**) nach SHA et al.

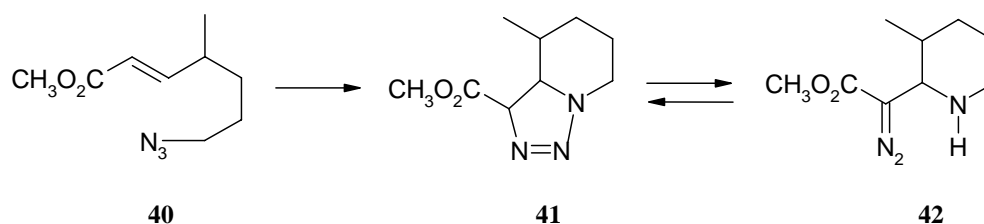
Über die Synthese eines Pyrrolidins durch stereoselektive Cycloaddition berichten BUCHANAN et al.^[40b] Durch nukleophile Substitution wurde in einen α,β -ungesättigten Ester ein Azid eingeführt und in situ durch Cycloaddition das Triazolium **37** als einziges



a) Natriumhydroxid b) $H_2/Pd/C$.

Schema 9 Stereoselektive Cycloaddition zur Darstellung eines Pyrrolidins.

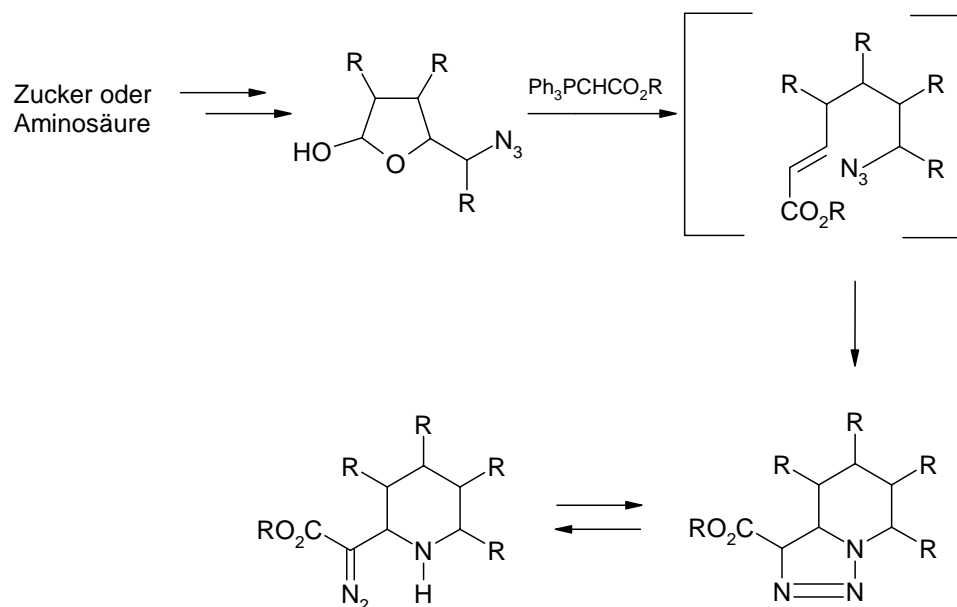
Stereoisomer erhalten. Dieses isomerisiert durch Basenzugabe zum Diazoester **38**. Hydrierung ergibt das Pyrrolidin **39**. Eine vergleichbare Reaktionssequenz beschreiben HOYE, DEERFIELD und DICK zur Synthese eines Piperidinderivats.^[41] Dazu gingen sie vom racemischen α,β -ungesättigten Azidoester **40** aus. Durch Cyclisierung wurde der Piperidinring aufgebaut und das Triazolium **41** erhalten. Basenzugabe stellte das Gleichgewicht zwischen **41** und **42** ein.



Schema 10 Darstellung eines Piperidinderivats durch Cycloaddition nach HOYE.

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

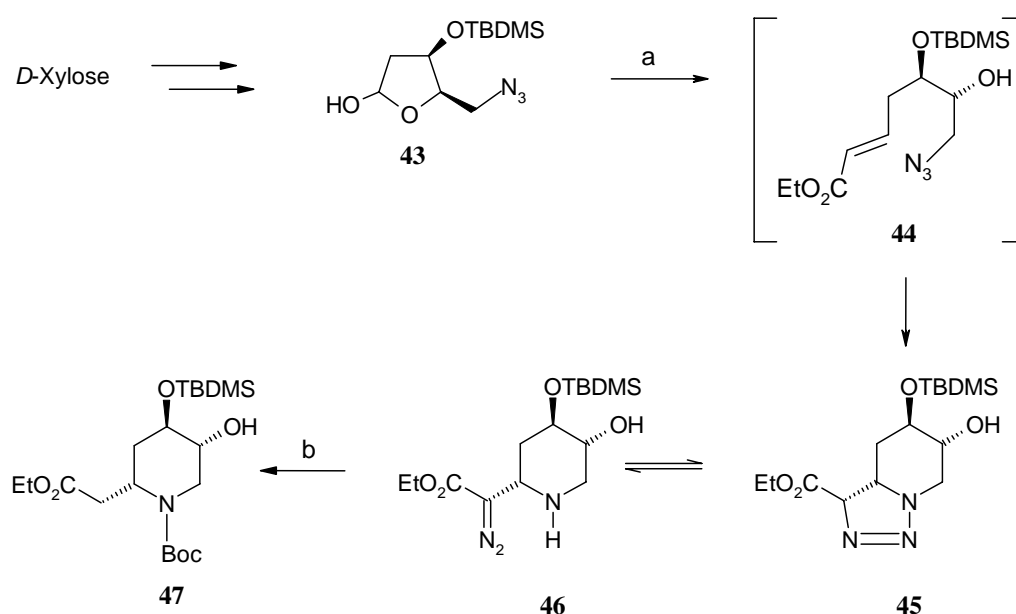
Im Arbeitskreis HERDEIS wird seit einigen Jahren eine Synthesesequenz zum Aufbau des Piperidinrings verwendet, die als Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion bezeichnet wird. Ausgangspunkt ist ein Azidolactol, welches aus einem Zucker oder einer Aminosäure hergestellt wird. Eine hierauf folgende Wittigreaktion führt zu einem nicht immer isolierbaren



Schema 11 Das Konzept der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion des Arbeitskreises HERDEIS.

α,β -ungesättigten Ester, der in einer meist hochgradig stereoselektiven [3+2]-Cycloaddition zu einem Gemisch aus Triazolin und dem Diazoester abreagiert. Wittigreaktion und Cycloaddition werden so auf elegante Art zu einem Schritt verknüpft, die Kohlenstoffkette um zwei Einheiten verlängert und der Piperidinring aufgebaut. Außerdem schließt diese Reaktion die Lücke zwischen den Ausgangsstoffen aus dem „chiral pool“ und den gewünschten Piperidinderivaten und kann somit als Schlüsselschritt der Synthesen im Arbeitskreis HERDEIS betrachtet werden. Durch die Wahl des stereochemisch „richtig“ substituierten Ausgangsstoffs und nachfolgende Modifikationen an der Seitenkette konnten auf diese Weise bereits verschiedene Piperidinalkaloide dargestellt werden.

Erstmals setzte WEIS diese Reaktionssequenz zur Synthese von Pseudodistominvorstufen ein. Ausgehend von *D*-Xylose stellte er das Azidolacton **43** her, dessen vorhandene Stereozentren den Angriff des 1,3-Dipols so steuern, daß das Triazolin **45** stereoselektiv gebildet wird. **44** wurde von WEIS als Zwischenstufe postuliert, konnte bisher jedoch weder isoliert noch spektroskopisch nachgewiesen werden.^[42] **45** liegt in einem basenkatalysierten Gleichgewicht mit dem α -Diazoamin **46** vor. Reduktive Entfernung der Diazogruppe mit Pd/C/H₂ und

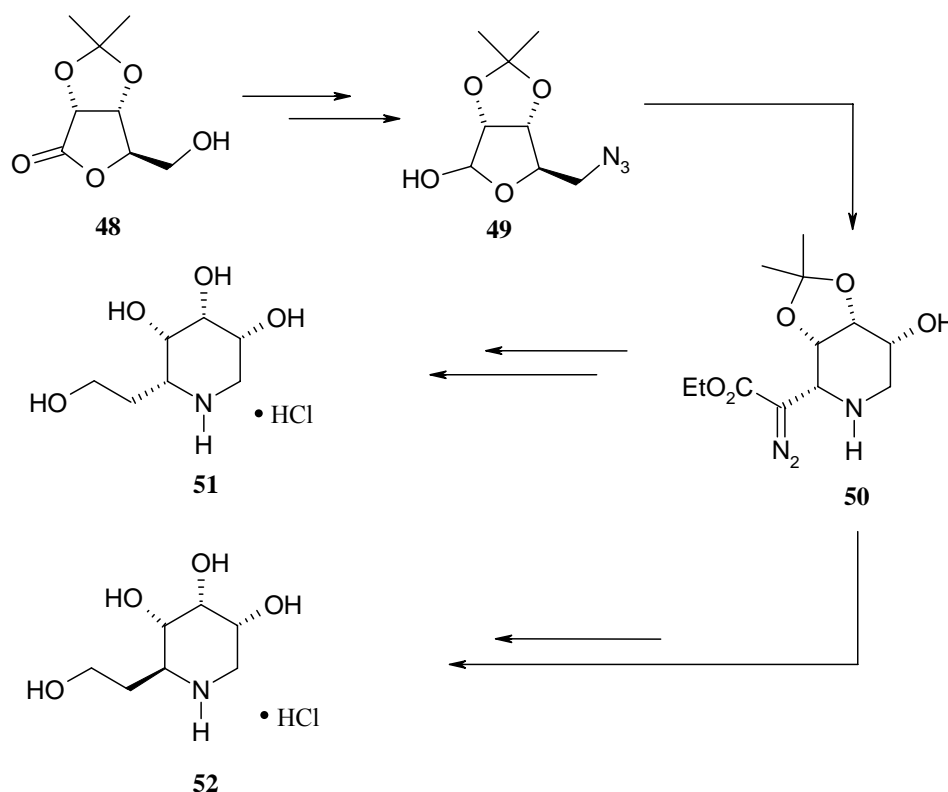


a) Ph₃PCHCO₂Et, b) H₂/Pd/C.

Schema 12 Synthese einer direkten Pseudodistominvorstufe via Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion nach WEIS.

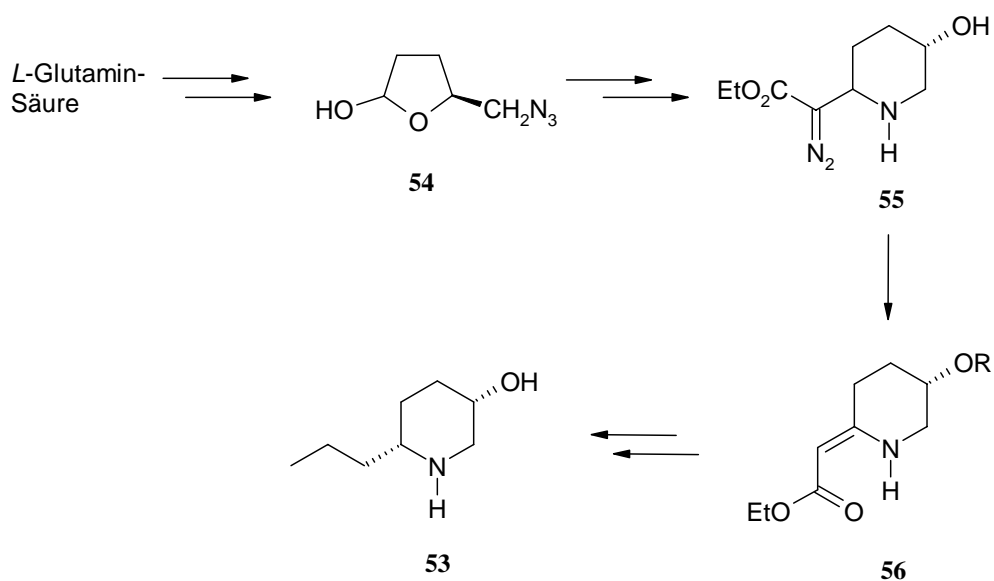
die Einführung der *t*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc) ergeben den Piperidinessigsäureester **47** diastereomerenrein.

Auch SCHIFFER verwendete die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion zur Synthese verschiedener Piperidinderivate. Ausgehend von Isopropylidenlacton **48** gelang in wenigen Stufen die Synthese des Azidolactols **49**. Im weiteren Verlauf konnten über den Diazoester **50** die Iminozucker **51** und **52** erhalten werden.^[43a,b] Auch epi-Pseudoconhydrin (**53**) konnte mit Hilfe der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion aus *L*-Glutaminsäure von SCHIFFER hergestellt werden.^[44] Nach einer Vorschrift von HERDEIS wurde das Azidolactol **54** in fünf Stufen hergestellt.^[45] Nach der Tandem Wittig-[3+2]-Cyclo-



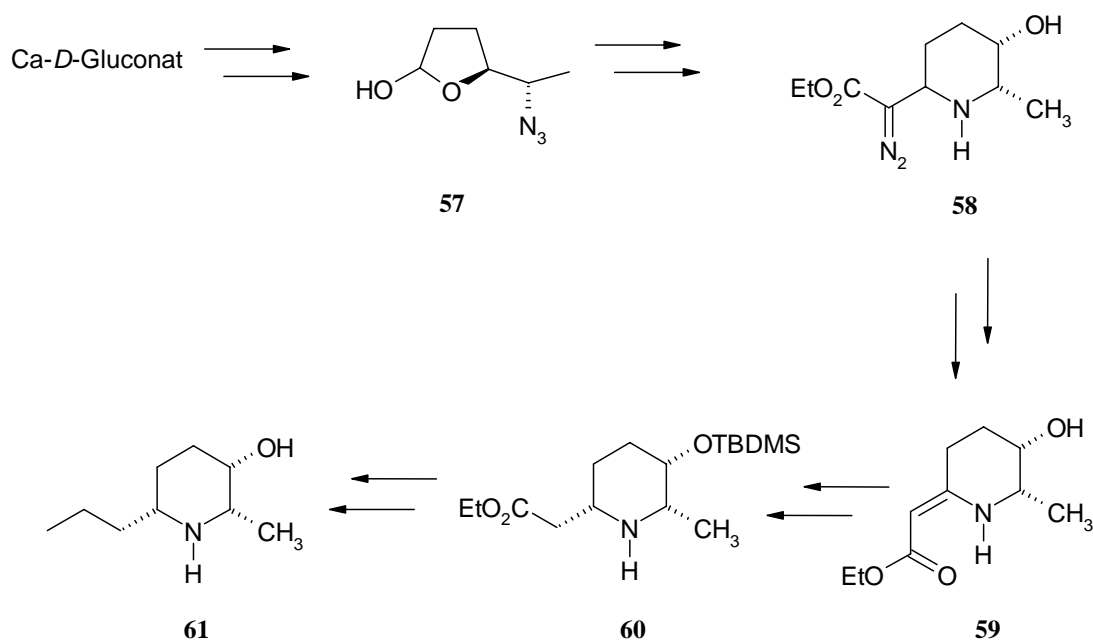
Schema 13 Stereoselektive Synthese nichtracemischer Iminozucker von SCHIFFER.^[43a,b]

additions-Reaktion wurde durch Stickstoffabspaltung aus den Diazoestern **55** das vinyloge Urethan **56** synthetisiert. Stereoselektive Hydrierung und der Aufbau der Seitenkette führten zu **53**.



Schema 14 epi-Pseudoconhydrinsynthese via Tandem Wittig-[3+2]-Cyclo-Additions-Reaktion.

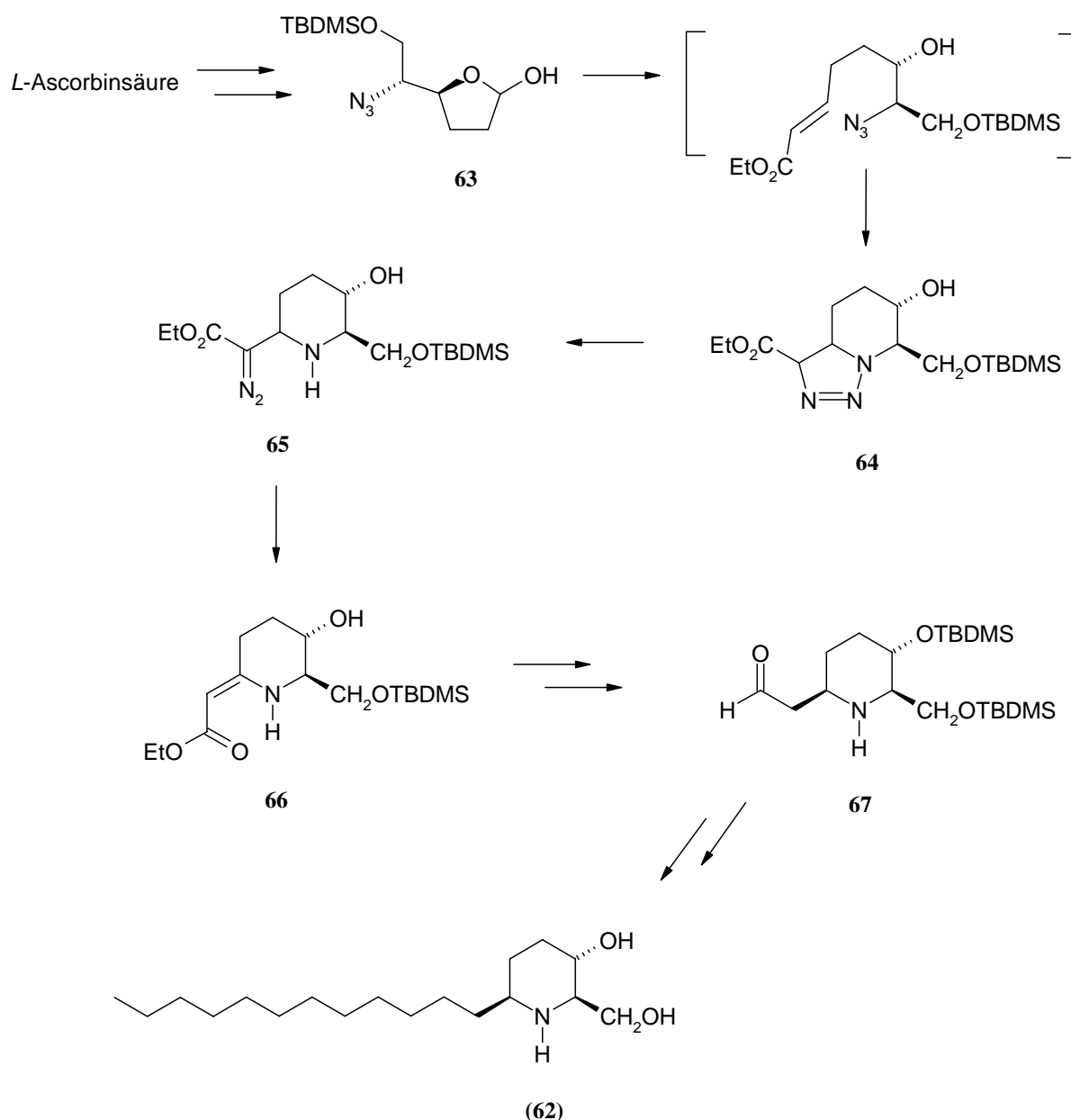
Zusätzlich gelang SCHIFFER der Zugang zum Grundgerüst der *Ent-Cassia*-Alkaloide.^[46a,b] In wenigen effizienten Schritten konnte aus Calcium-*D*-Gluconat, dem Ausgangsmaterial, das Azidolactol **57** hergestellt werden. Nach Reaktion mit Ethoxycarbonylmethylen-(triphenyl)-



Schema 15 Zugang zu (+)-*Cassia*-Alkaloidstrukturen aus Calcium-*D*-Gluconat.

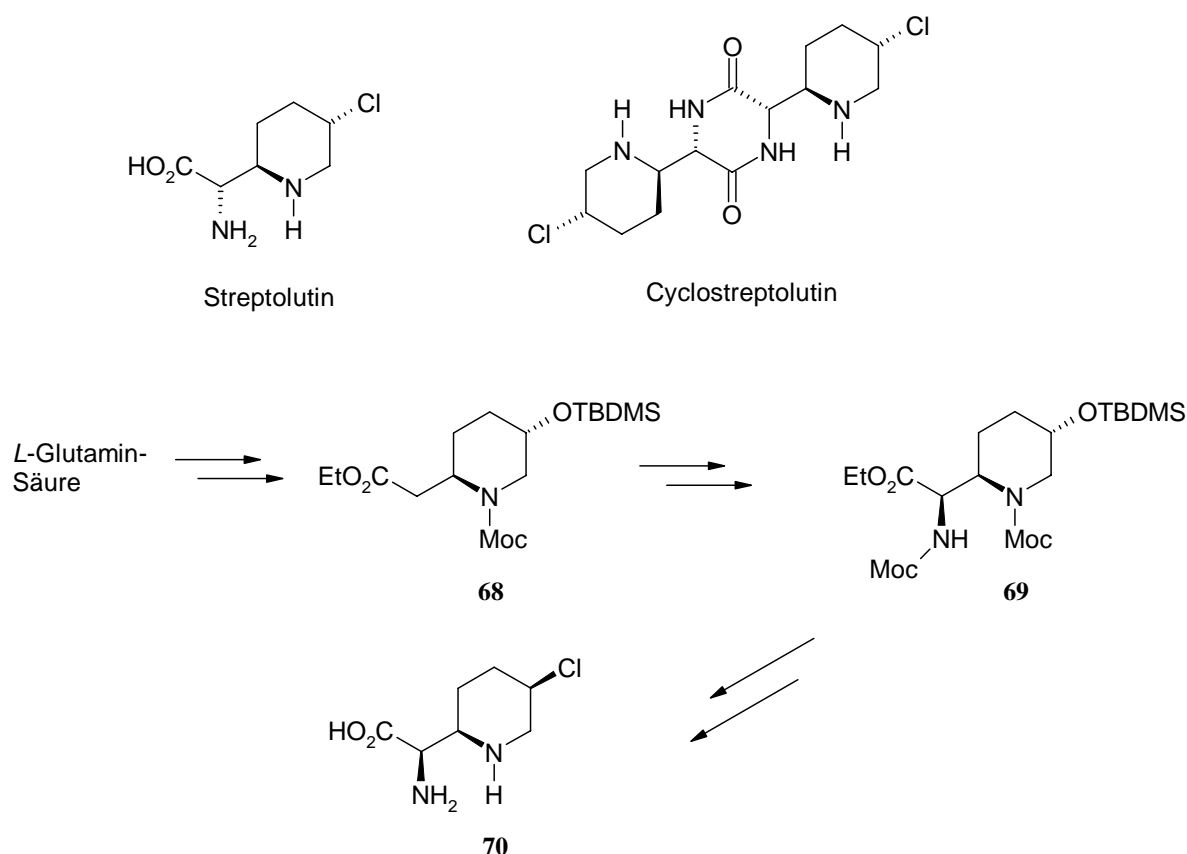
phosphoran wurde ein Gemisch aus diastereomeren Triazolinen hergestellt, welches mittels Triethylamin zu den entsprechenden Diazoestern **58** isomerisiert wurde. Nach thermisch induzierter Stickstoffabspaltung wird das erhaltene vinyloge Urethan **59** an der freien Hydroxygruppe geschützt und katalytisch hydriert.

Der so stereoselektiv gebildete Piperidylessigsäureethylester **60** wird abschließend in sieben Stufen zu *Cassia*-Alkaloidstrukturen umgesetzt.



Schema 16 Darstellung des (+)-Desoxoprosophylins (**62**) nach TELSER^[47a,b].

Ein interessanter Zugang zu einem *Prosopis*-Alkaloid stammt von TELSER.^[47a,b] Er wählte aus dem „chiral pool“ *L*-Ascorbinsäure als Ausgangspunkt für die Darstellung von (+)-Desoxoprosophylin (**62**). Die Synthese des Azidolatols **63** erwies sich mit insgesamt elf Stufen als aufwendige Vorbereitung der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion. Diese lieferte mit einem *d.e.* von 34 % diastereomere Triazoline **64**, die mit Triethylamin zu den Diazoestern **65** isomerisiert werden konnten. Der intermediär gebildete α,β -ungesättigte Ester konnte wegen der langsamen Cyclisierungstendenz dieser Zwischenstufe erstmals charakterisiert werden. Die Vereinheitlichung der beiden Stereoisomere **65** zum vinylogenen Urethan **66** erfolgte mit Hilfe des $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ -Dimer-Katalysators unter ausgesprochen milden Bedingungen. Nach Hydrierung und Schützen der Hydroxygruppe wird der Aufbau der Seitenkette in Angriff genommen. Selektive Reduktion des Esters zum Aldehyd **67** erlaubt nun mit Hilfe einer Wittig-Reaktion das Anbringen der Seitenkette. Katalytische Hydrierung und



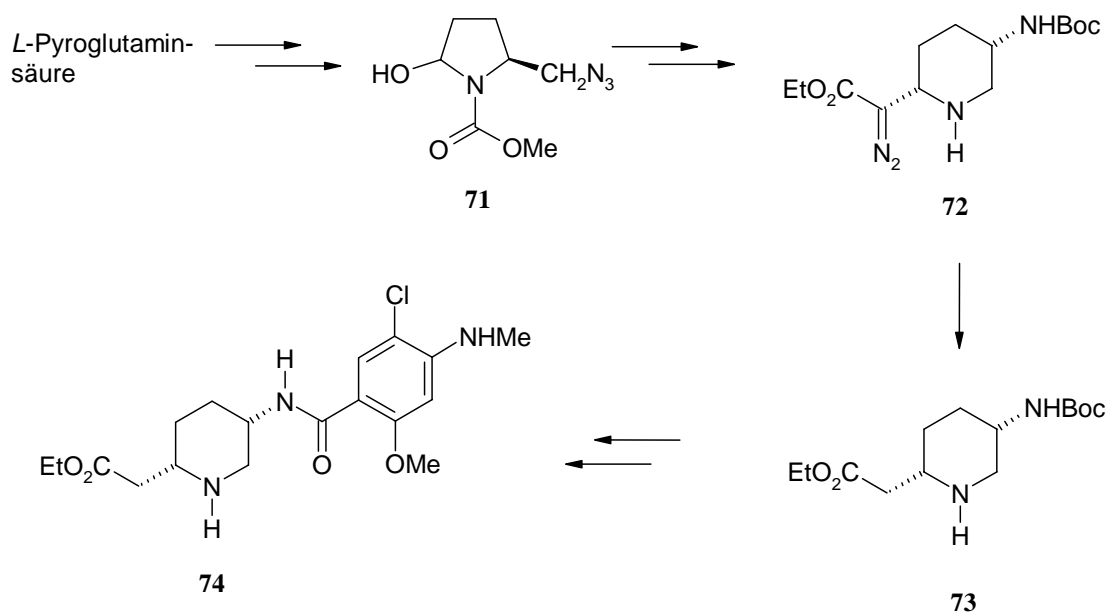
Schema 17 Synthese des Streptolutinisomers **70** nach KELLNER.

Schutzgruppenabspaltung ergeben (+)-Desoxoprosophylin (**62**).

Streptolutin, eine nicht-proteinogene α -Aminocarbonsäure, ist das bisher unbekannte Monomer des in der Natur vorkommenden Cyclostreptolutin, welches in einer

südafrikanischen Variante des Mikroorganismus *Streptomyces griseoluteus* entdeckt wurde.^[48] KELLNER eröffnete ausgehend von *D*- und *L*-Glutaminsäure einen effizienten synthetischen Zugang zu Streptolutinisomeren.^[49] Die Einführung der α -ständigen Aminogruppe gelang an dem Piperidylessigester **68** durch hoch stereoselektive elektrophile Azideinführung. Katalytische Hydrierung und Schützen des entstandenen Amins liefern den α -Aminopiperidylester **69**, der schließlich in wenigen Stufen in das Streptolutinisomer **70** umgesetzt werden konnte.

Durch die Arbeit von WEIS wurde klar, daß Substitutionsreaktionen am fertigen Piperidingrundkörper aufgrund von Nachbargruppeneffekten und mangelnder Stereoselektivität bei nukleophilen Substitutionsreaktionen problematisch sein können. Sollen 2-Alkyl-5-aminopiperidine hergestellt werden, empfiehlt es sich bereits vor dem Aufbau des Piperidinrings die gewünschten Substituenten angebracht zu haben. Daher übertrug GÜTHLEIN erstmals die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion, die bislang immer von Lactolen ausging, auf das analoge Halbaminale **71**.^[50] Dieses wurde aus *L*-Pyroglutaminsäure hergestellt. Mit **71** wurde das erste Mal ein α -Hydroxyurethanderivat einer Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion unterworfen. Nur unter Essigsäurekatalyse war es möglich, die Wittigreaktion bei Raumtemperatur in einer zufrieden stellenden Zeit ablaufen zu lassen.^[51] Die Cycloaddition hingegen lief hochgradig stereoselektiv in gewohnter



Schema 18 Synthese des ersten Nemonaprid-Analoga **74** mit Piperidingrundkörper.

Geschwindigkeit ab. Die erhaltenen Triazoline lagen im Gleichgewicht mit den korrespondierenden Diazoestern **72**. Auch das direkte Produkt der Wittig-Reaktion der α,β -ungesättigte Ester konnte isoliert werden. Durch Stickstoffabspaltung an **72** wurde ein vinyloges Urethan erhalten, welches erstaunlicherweise bevorzugt von der sterisch anspruchsvolleren Seite katalytisch hydriert wurde. Daher wurde der Piperidylessigsäureester **73** durch direkte Hydrierung von **72** hergestellt. Nach Methylierung des sekundären Piperidylstickstoffs und Entschützen wurde an der 5-Aminogruppe ein Benzoessäuresubstituent zu **74** angebracht. Somit konnte das erste stereoselektiv dargestellte Nemonaprid-Analogon **74** mit Piperidingrundkörper hergestellt werden. Das C-2 Epimer von **74** wurde ebenfalls hergestellt.

Arbeiten von RIES^[52] und KELLER^[53] beschäftigen sich derzeit mit der Synthese der Pseudodistomine, deren Grundkörper ebenfalls auf 5-Aminosubstituierten Piperidinen basiert. KÖNIG variiert die Substituenten an 5-Aminopiperidinen um eine große Anzahl verschiedener Substanzen für pharmakologische Tests bereitstellen zu können.^[54]

5 Syntheseplanung und Aufgabenstellung

5.1 Aufgabenstellung

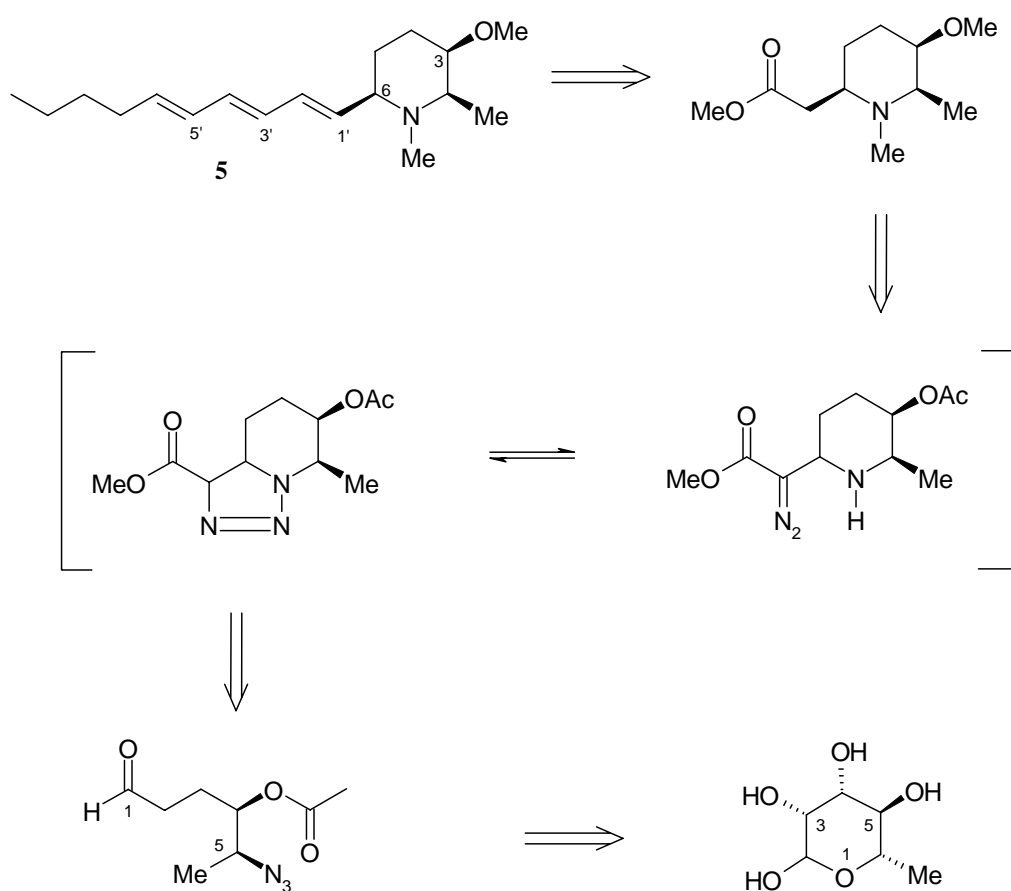
Ausgehend von einer möglichst günstigen Substanz, einer Aminosäure oder einem Zucker aus dem „chiral pool“, sollte zunächst ein kurzer und effizienter Weg zur Darstellung der fast identischen Grundkörper der *Microcos*- und *Cassia*-Alkaloide gefunden werden. Dieser sollte möglichst ohne aufwendige säulenchromatographische Reinigung und im größeren Labormaßstab durchführbar sein. Anschließend sollten Möglichkeiten zur Darstellung gesättigter und ungesättigter Seitenketten ausgelotet werden. Vorrangiges Ziel sollte die Darstellung des (-)-Cassins sein.

5.2 Retrosynthetische Analyse des Microconins (5)

Der stereoselektive Aufbau von mehrfach ungesättigten, konjugierten *E*-Doppelbindungen in der Seitenkette von Piperidinalkaloiden ist bislang nicht in der Literatur beschrieben worden. Lediglich die Seitenkette des bereits synthetisierten Pseudodistomin C ähnelt dem des Microconins (5). Die retrosynthetische Analyse sah vor, die Seitenkette direkt und in wenigen Schritten an einem fertig aufgebauten Piperidylelessigsäureester anzubringen. Dieser sollte bereits das fertige Piperidingrundgerüst mit allen erforderlichen Substituenten in der erwünschten Konfiguration vorweisen. Dazu sollte der Ester zunächst durch eine Corey-Kwiatkowski-Reaktion in ein β -Ketophosphonat überführt und durch eine HWE-Reaktion die Seitenkette angebracht werden. Durch eine Reduktion des entstandenen zweifach ungesättigten Ketons und Eliminierung sollte die Synthese abgeschlossen werden. Als Alternative bot sich eine Shapiro-Reaktion zur Darstellung des erforderlichen Triens an.

Zum Aufbau des Piperidin-Grundkörpers war der Einsatz der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion vorgesehen. Ausgangspunkt sollte **erstmal**s ein offenkettiger Aldehyd sein, der sich im Verhältnis zu den bislang im Arbeitskreis verwendeten Lactolen durch eine größere Reaktivität auszeichnen sollte. Nach Umsetzung mit Methoxycarbonyltriphenylphosphoran wurde als Reaktionsprodukt ein α,β -ungesättigter Ester erwartet, der intramolekular mit der bereits im Molekül befindlichen Azido-Gruppe eine Cycloaddition eingehen sollte. Die Stereoselektivität dieser Cycloaddition sollte für den weiteren Syntheseverlauf keine entscheidende Rolle spielen: Das entstandene Triazolin-Diazoamin-Gemisch sollte nun durch Stickstoffextrusion in ein vinyloges Urethan überführt

werden. Diese Reaktion vereinheitlicht alle in der Cycloaddition gebildeten möglichen diastereomeren Triazoline und Diazoamine zu einer Verbindung. Außerdem sollten diese Zwischenstufen aufgrund des Vinylogieprinzips den selektiven Aufbau des Methoxysubstituenten an C-3 ermöglichen. Die Kontrolle des an C-6 befindlichen Stereozentrums sollte durch stereoselektive katalytische Hydrierung gelingen und zum erwünschten Piperidylessigsäureester führen. Die „all“ *cis*-Konfiguration legte zur Festlegung dieses dritten Stereozentrums eine derartige Vorgehensweise nahe.



Schema 19 Retrosynthetische Analyse zur Darstellung des Microconins (5).

Für die Darstellung des Azidoaldehyds sollte eine im Arbeitskreis bislang noch nicht genutzte Reaktionssequenz, die die Lücke zwischen den Zuckern des „chiral pool“ und der Tandem-Reaktion schließt, zum Einsatz kommen. Die Analyse der beiden Stereozentren des Azidoaldehyds ergab, dass nur ein *L*-Zucker die nötige Stereochemie vorweist. Das an C-5 befindliche Stereozentrum sollte nach der im Arbeitskreis üblichen Methode unter Inversion und Einführung von Azid entstehen: Ausgehend von einem Alkohol, der zunächst in eine Abgangsgruppe umgewandelt wird - meist erfolgt Mesylierung bzw. Tosylierung - wird nun

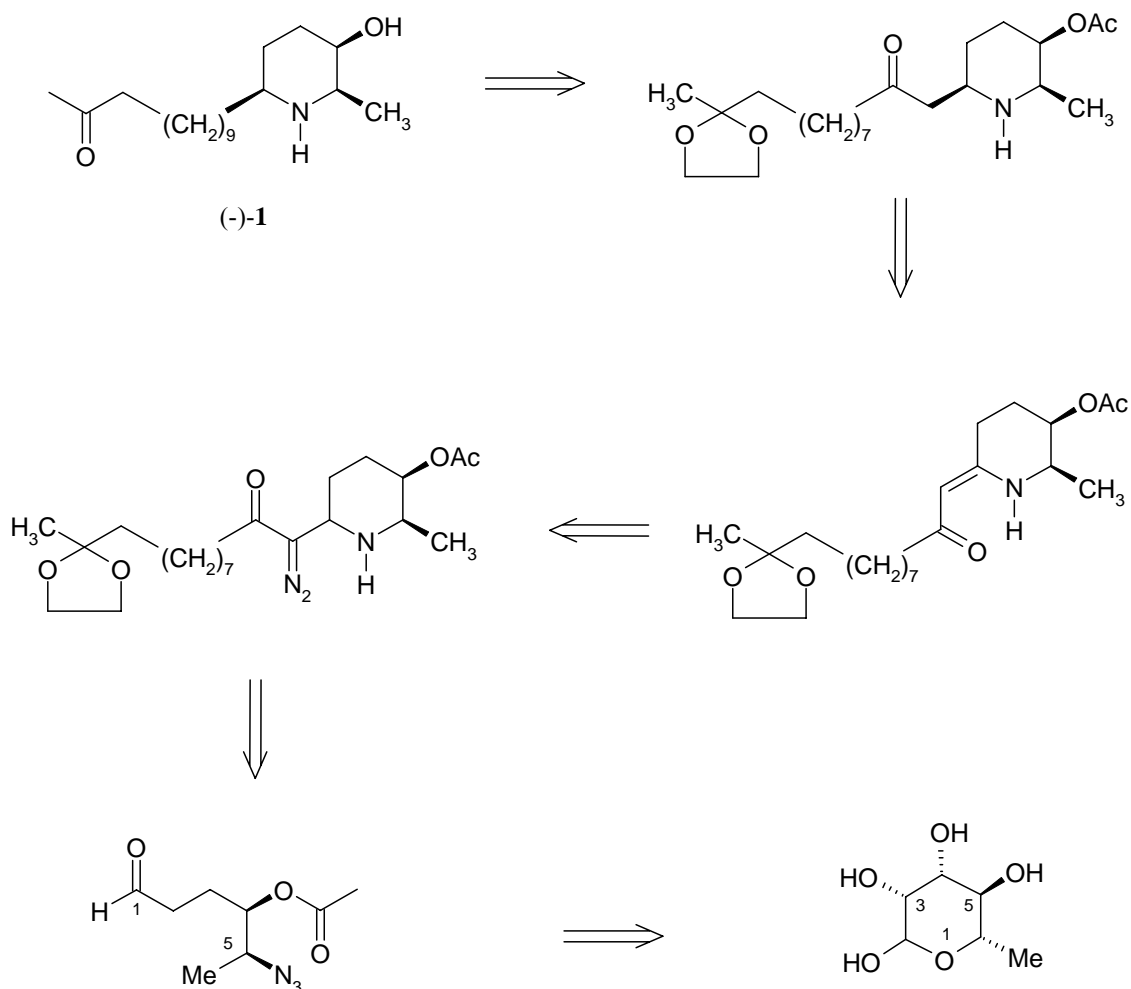
unter Inversion in einer stereoselektiven S_N2 -Reaktion das Azid eingeführt. Für das Gelingen der Stereoselektivität ist jeglicher Nachbargruppeneffekt auszuschließen. Die an C-4 im Azidoaldehyd befindliche Hydroxy-Gruppe muss mit einer Schutzgruppe versehen sein, um einen Nachbargruppeneffekt, Epoxidbildung und die Cyclisierung zum entsprechenden Lactol zu unterbinden. Die Schutzgruppe sollte neben der Inaktivierung der Hydroxy-Funktion aber auch leicht zu entfernen sein, da an dieser Stelle im späteren Verlauf der Synthese eine Methylierung vorgesehen ist. Zudem sollte der an C-2 im Microconin (**5**) befindliche Methylsubstituent bereits im Ausgangsmaterial vorliegen. Unter diesen Gesichtspunkten fiel die Wahl auf **L-Rhamnose**, einem preislich günstigen Vertreter der *L*-Zucker, der alle geforderten Auswahlkriterien erfüllt. Die in der *L*-Rhamnose an C-3 und C-4 gebundenen Hydroxygruppen müssen für die Darstellung des erforderlichen Aldehyds selektiv neben der an C-5 gebundenen Hydroxy-Gruppe abgebaut werden. Dieses komplexe Problem sollte in zwei aufeinander folgenden Schritten gelöst werden. Das Studium der Literatur ergab, dass *L*-Rhamnose in einer dreistufigen Eintopfsynthese in ein Glycal, dem Diacetyl-Rhamnol, überführbar ist. Im Verlauf dieser Reaktionssequenz wird bereits an C-3 desoxygeniert. Darauf soll eine Perlinhydrolyse folgen, welche das Glycal öffnet und wie gefordert die zweite Hydroxyfunktion abbaut. Das Reaktionsprodukt ist ein α,β -ungesättigter Aldehyd. Durch die Doppelbindung wird der Ringschluß zum 6-gliedrigen Lactol verhindert, was die erforderliche Derivatisierung der freien Hydroxygruppe ermöglicht. Nach Mesylierung und Hydrierung soll wie oben beschrieben, die Einführung von Azid erfolgen und so der Aufbau des Azidoaldehyds abgeschlossen werden.

5.3 Retrosynthetische Analyse des (-)-Cassins (**1**)

Abgesehen von der unterschiedlichen Seitenkette ist das (-)-Cassin (**1**) dem Microconin (**5**) in seiner chemischen Struktur sehr ähnlich. Der nahezu identische Grundkörper von **1** und **5** unterscheidet sich lediglich durch zwei Methylgruppen, die im Fall des (-)-Cassins (**1**) am Piperidinstickstoff und an seiner freien Hydroxy-Funktion im Gegensatz zum Microconin (**5**) fehlen. Die stereochemische Stellung der Substituenten als auch ihre Position am Piperidinring sind identisch. Daher ist es nahe liegend, den bereits zur Synthese von **5** geplanten Azidoaldehyd ebenfalls zur Synthese des (-)-Cassins (**1**) einzusetzen.

Erstmals soll nun anstatt der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion eine vom Konzept identische **Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion** eingesetzt werden.

Dieser neue Ansatz verbindet den Aufbau des Piperidinringes und das Anbringen der Seitenkette zu nur einem Schritt. Überraschenderweise ist in der Literatur noch kein Hinweis auf diese nahe liegende Vorgehensweise zu finden. Als Reagenz soll ein β -Ketophosphonat



Schema 20 Retrosynthese zur Darstellung des (-)-Cassins (**1**).

mit der bereits vorbereiteten Seitenkette zum Einsatz kommen. Als direktes Produkt der HWE-Reaktion wird ein α,β -ungesättigtes Azidoketon erwartet, welches nach intramolekularer Cyclisierung und Isomerisierung ein Diazoketon ergeben sollte. Durch Abspalten von Stickstoff soll ein vinyloges Amid entstehen. Eine stereoselektive katalytische Hydrierung von der sterisch weniger abgeschirmten Seite ist im nächsten Schritt geplant. Dadurch soll das dritte Stereozentrum hochgradig diastereoselektiv zum all *cis* substituierten Grundkörper festgelegt werden. In Analogie zu oftmals im Arbeitskreis hydrierten vinylogenen Urethanen, wird ein Keton als Produkt dieser Reaktion erwartet. Für den notwendigen Abbau der Keto-Funktion soll zunächst zum Alkohol reduziert werden, um anschließend mit Hilfe

der Barton-McCombie-Reaktion zu desoxygenieren. Als direkte Möglichkeit ohne vorherige Reduktion der Ketofunktion bietet sich auch die Huang-Milon-Variante der Wolff-Kishner-Reaktion an. Auch eine Bamford-Stevens-Reaktion oder die sehr ähnliche Shapiro-Reaktion bieten weitere Möglichkeiten zur Desoxygenierung. Die Abspaltung sämtlicher Schutzgruppen unter sauren Bedingungen soll (-)-Cassin ergeben.

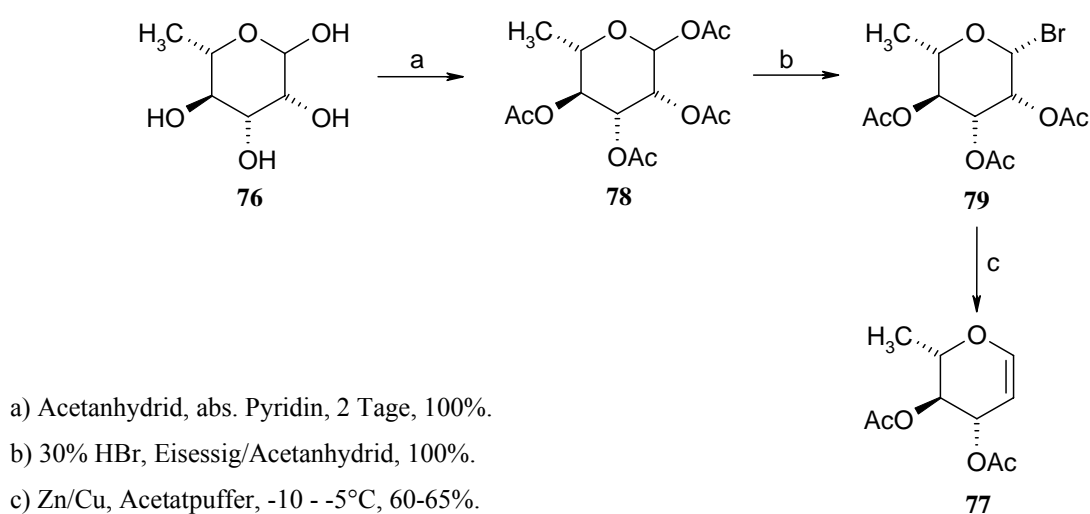
6 Diskussion der Ergebnisse

Wie die beiden retrosynthetischen Analysen zeigen, sollte sowohl für die Darstellung des Microconins (**5**) als auch für die Synthese des (-)-Cassins (**1**) der gleiche Azidoaldehyd als Edukt für die beiden Tandem-Reaktionen eingesetzt werden.

6.1 Synthese des (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) aus *L*-Rhamnose (**76**)

6.1.1 FISCHER-ZACH-Reaktion – erste Desoxygenierung der *L*-Rhamnose (**76**)

Für die Synthese des Azidoaldehyds **75** sollte als Ausgangsmaterial *L*-Rhamnose (**76**) eingesetzt werden. *L*-Rhamnose ist für einen *L*-Zucker ausgesprochen günstig und verfügt über alle passenden Substituenten in der erforderlichen Konfiguration. Mit Hilfe einer Reaktionssequenz, die als FISCHER-ZACH-Reaktion^[55] bekannt geworden ist, wurde das Ausgangsmaterial in ein Glycal überführt. Diese Reaktion wurde erstmals 1913 vom späteren Nobelpreisträger E. FISCHER erwähnt und zur ersten Glycalsynthese aus *D*-Glucose verwendet. BERGMAN und LUDEWIG synthetisierten nach dieser Methode als erste das *L*-Diacetylramnal (**77**).^[56] ISELIN und REICHSTEIN griffen deren Vorschrift auf, um die



Schema 21 *L*-Diacetylramnalsynthese in drei Schritten.

Synthese zu vereinfachen und die Ausbeuten zu verbessern. Dabei wurde das *L*-Diacetylramnal (**77**) in drei Schritten mit einer Ausbeute von 80 % über alle Stufen hergestellt.^[57] Diese Vorgehensweise wurde zunächst umgesetzt. Im ersten Schritt wurde die *L*-Rhamnose (**76**) in abs. Pyridin mit Acetanhydrid versetzt und in quantitativer Ausbeute peracetyliert. Die erhaltene Tetraacetylramnose (**78**) wurde nun mit 30%igem Bromwasserstoff in Eisessig selektiv am Anomerenzentrum bromiert. Die Umsetzung in Acetanhydrid vermeidet die Bildung der unerwünschten Triacetylramnose. Die hydrolyseempfindliche Acetobromramnose **79** wurde nicht isoliert, sondern sofort mit einer Zink-Kupfer-Legierung in einer reduktiven Eliminierung zum *L*-Diacetylramnal (**77**) bei einer Temperatur zwischen -5 und -10°C umgesetzt. Aus retrosynthetischer Perspektive entspricht dies der ersten von zwei notwendigen Desoxygenierungen ausgehend von *L*-Rhamnose (**76**). Bei diesem Schritt ist ein KPG-Rührwerk notwendig, da die Zinksuspension das Rühren mit einem Rührfisch und Magnetrührer unmöglich macht. Dabei entsteht in geringer Menge Triacetylramnose, welche bei der anschließenden Destillation zurückbleibt und recycelt werden kann.^[57] Bei der Destillation dürfen keine Spuren von Essigsäure mehr vorhanden sein, da ansonsten die Ausbeute infolge von Zersetzung beim Erhitzen unter 60% absinkt. Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 80% konnte nicht erreicht werden. Verschiedene Lösungsansätze zur Verbesserung der Ausbeute blieben erfolglos. Dabei wurden Temperatur und die Dauer der reduktiven Eliminierungsreaktion verkürzt bzw. verlängert. Außerdem wurden die Zutropfgeschwindigkeit der Acetobromramnose **79** zur Reduktionsmischung und die Aufarbeitung variiert. Auch ein „scale up“ brachte keine Besserung. Wie eine NMR-Analyse zeigte, erwies sich jedoch die Hydrolyse der Acetobromramnose **79** während des Reduktionsvorgangs, als entscheidende Konkurrenzreaktion. Die Umsetzung der Tetraacetylramnose (**78**) zur Acetobromramnose **79** wurde ebenfalls NMR-analytisch geprüft und verlief quantitativ. Interessanterweise wurde ein einfacher Signalsatz gefunden. Dies lässt sich mit dem sogenannten Anomeren-Effekt erklären.^[58]

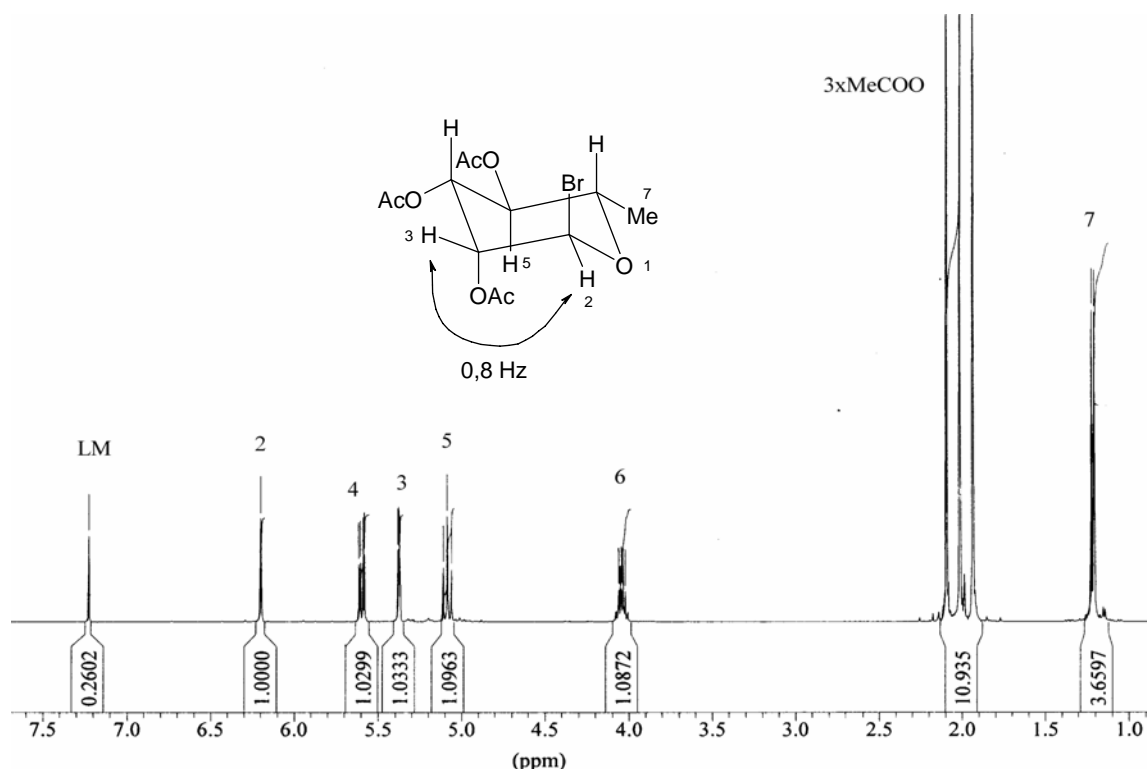
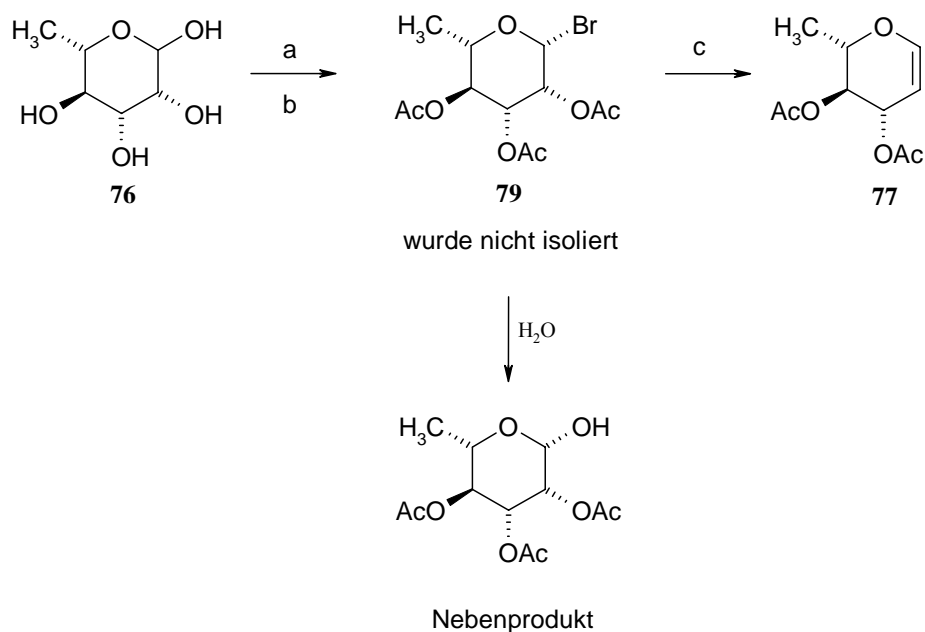


Abb. 5 „Roh“- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Acetobromrhamnose **79** in CDCl_3 und daraus abgeleitete Konformation.

Dabei nimmt der Bromsubstituent am Anomerenzentrum eine axiale Position ein. Nur in dieser Stellung ist eine Wechselwirkung des freien Elektronenpaares des Sauerstoffs mit dem σ^* -Orbital der Kohlenstoff-Brom-Bindung möglich. Dies lässt eine Delokalisierung des freien Elektronenpaares zu und bringt den entscheidenden energetischen Beitrag und kompensiert sogar die sterisch ungünstige axiale Stellung des Bromsubstituenten.

Verbesserungsvorschläge zur Steigerung der Ausbeute als auch zur Vereinfachung der praktischen Durchführung der FISCHER-ZACH-Reaktion wurden auch in der Literatur gefunden. So wird zur Reduktion statt einer Zink-Kupfer-Legierung Zink und katalytische Mengen Silber auf Graphit^[59] oder auch Aluminiumamalgam^[60] verwendet. Leider sind diese Methoden sehr teuer und umständlich und konnten sich nicht durchsetzen. Die FISCHER-ZACH-REAKTION ist jedoch eine bedeutende und elegante Methode chirales Ausgangsmaterial herzustellen, weshalb auch heute noch weitere Anstrengungen zur Optimierung unternommen werden.^[61] Sogar von einer elektrochemischen Methode wird berichtet.^[62] Schließlich sei noch auf einen Ansatz von BREDEKAMP, HOLZAPFEL und TOERIEN hingewiesen, die eine Reduktion in einem wasserfreien Medium mit einer über

Phosphorpentoxid getrockneten Kupfer-Zink-Legierung angeben.^[63] Auch sie weisen auf die Hydrolyse der Bromverbindung **79** als wichtigste Nebenreaktion hin, weshalb im wasserfreien reduziert wird. Sie erzielten Ausbeuten von bis zu 90%. Bei großen Ansätzen scheitert diese Vorschrift jedoch aufgrund der aufwendigen Herstellung der trockenen Legierung.



a) Acetanhydrid, Kat. HClO₄, 30-40°C b) 1.PB₃, 2.H₂O, 10-15°C c) Zn/Cu, Acetatpuffer, -10°C, 3h, 85%.

Schema. 22 Eintopfreaktion zur Darstellung von *L*-Diacetylramnal (**77**) nach RENNEBERG und LAATSCH und Nebenreaktion zu Triacetylramnose.

Diese Reaktionssequenz lässt sich an nur einem Tag auch als Eintopfreaktion durchführen. Nach RENNEBERG^[64] und LAATSCH et al. wurde *L*-Rhamnose (**76**) mit Acetanhydrid und katalytischen Mengen Perchlorsäure in zwei Stunden bei 30-40°C peracetyliert. Als milde Quelle von HBr wurden Wasser und Phosphortribromid benutzt, wobei die Temperatur dieser exothermen Reaktion unter 15°C gehalten wird. Die Reduktion erfolgt (wie oben) mit einer Zink-Kupfer-Legierung in einem Natriumacetatpuffer. Wie die oben angegebenen Vorarbeiten zeigten, kann die Reaktionsdauer gestrost ohne Ausbeuteverlust von 6 auf 3 Stunden gekürzt werden. Nach sorgfältiger Aufarbeitung und Destillation bekommt man das *L*-Diacetylramnal (**77**) als farblose Flüssigkeit in 60%-85%iger Ausbeute über drei Stufen. Beim „scale up“ konnte die Ausbeute von anfänglich 60% bis auf die Literatursausbeute von

85% gesteigert werden. Die Ansatzgrößen wurden bis auf 200 g erhöht und interessanterweise so die besten Ausbeuten erzielt. Die genauen Gründe für diese Verbesserung sind nach wie vor unklar. Die immensen Ansatzgrößen und die dabei erzielten Ausbeuten von bis zu 85% machen diese Sequenz nach RENNEBERG, auch aufgrund dessen, dass sich drei Stufen in einer Eintopf-Reaktion durchführen lassen, zur Methode der Wahl.

6.1.2 PERLIN-Hydrolyse – Ringöffnung und zweite Desoxygenierung

Glycale ergeben bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen mit Wasser verschiedenste Produkte, unter anderem auch ein Ringöffnungsprodukt.^[65] Die gezielte Öffnung des Glycals **77** sollte unter möglichst milden Bedingungen ohne die Bildung von Nebenprodukten mit Hilfe der PERLIN-Hydrolyse ablaufen. Dabei wird die Ringstruktur geöffnet und durch syn-Eliminierung zur trans-Doppelbindung desoxygeniert. Nach PERLIN et al.^[66] wurde **77** mit 0,02 Äquivalenten Quecksilbersulfat in einer Lösung aus 5 mM Schwefelsäure und einer ausreichenden Menge Dioxan oder Aceton, um das Edukt in Lösung zu bringen, umgesetzt. Auf Dioxan als Lösungsvermittler wurde später aufgrund seiner Giftigkeit verzichtet. Interessanterweise ist die Reaktionsgeschwindigkeit in Aceton höher als in Dioxan. Dies ist vor allem bei großen Ansätzen von Vorteil, bei denen sich nach unserer Erfahrung die Reaktionszeit erheblich erhöhte. Die DC-Kontrolle zeigte neben dem Verschwinden des Eduktes lediglich das Produkt als einen einzelnen Fleck an. Es wurde ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 80 bis 90% erhalten. WHITE, NOLEN und MILLER stellten den Hydroxyaldehyd **80** erstmals her und verwendeten Aceton als Lösungsvermittler.^[67] Der vermeintliche Hydroxyaldehyd **80** gab nach Aufarbeitung an Kieselgel zwei Signalsätze im Kernresonanzspektrum im Verhältnis 1:1,8 bei Verwendung von CDCl₃ als Lösungsmittel.

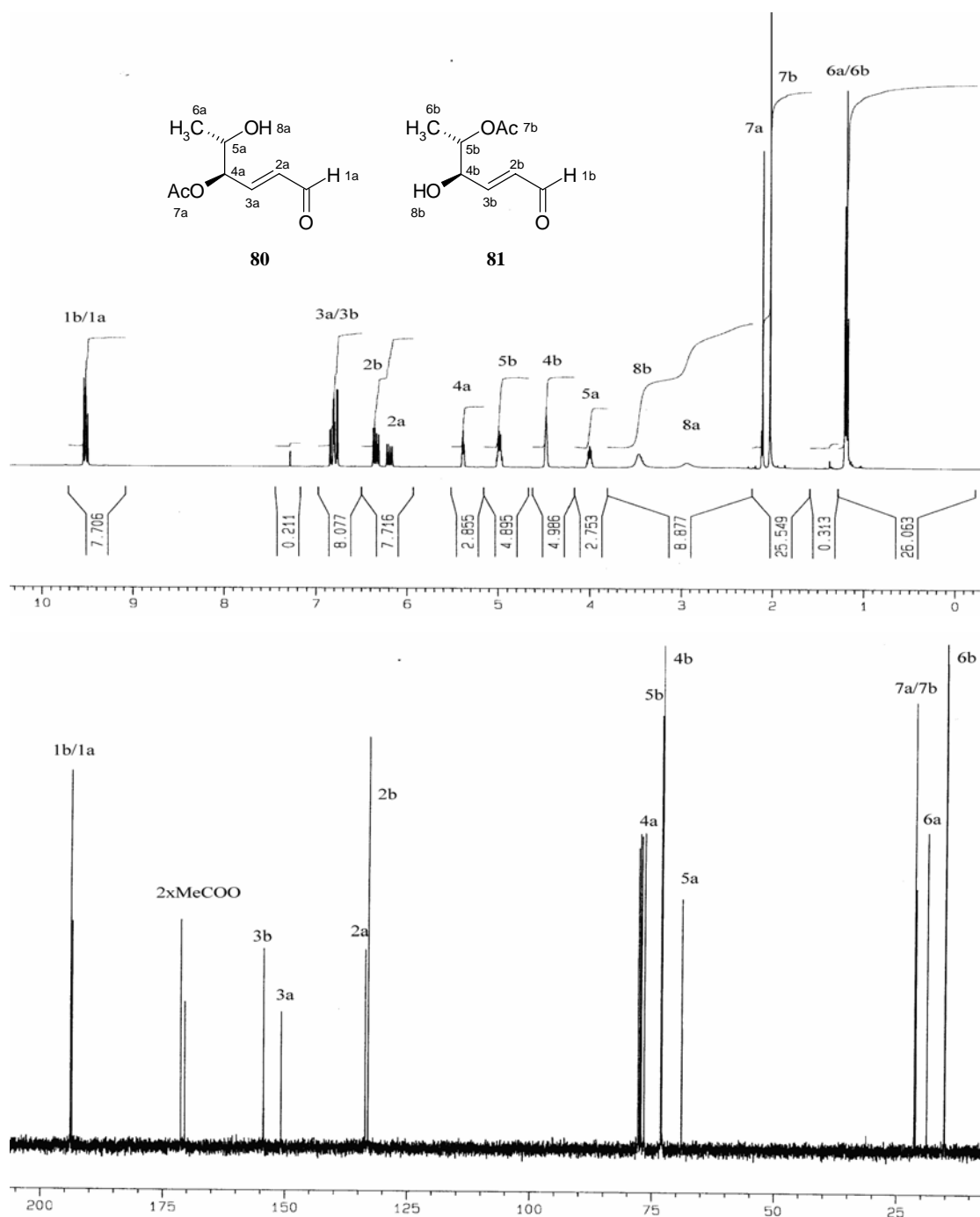


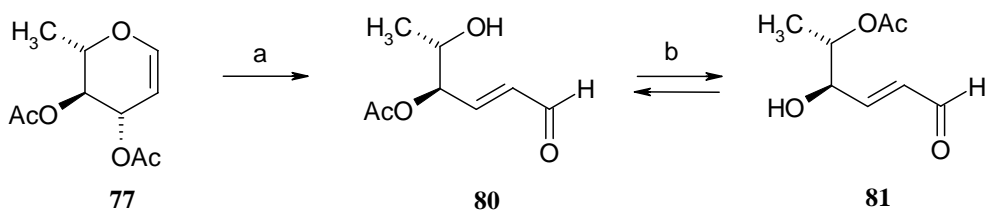
Abb. 6 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum des Gemisches von **80** und **81** nach Säulenchromatographie, aufgenommen in CDCl_3 .

Beide Signalsätze ließen aber auf trans-Konfiguration an der Doppelbindung schließen. Eine Epimerisierung, die als Erklärung für den doppelten Signalsatz hätte dienen können, erschien unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen als unwahrscheinlich. Um den Einfluß von Wasserstoffbrücken auf die Entstehung etwaiger Rotationskonformere zu untersuchen, wurde ein Kernresonanzspektrum in DMSO erstellt: Das im Vergleich zu CDCl_3 polarere DMSO sollte auf mögliche Wasserstoffbrücken Einfluss nehmen und so zu einer Veränderung im

Spektrum führen. Jedoch wurden auch hier zwei Signalsätze gefunden, in einem annähernd gleichen Verhältnis von 1:1,7.

Schließlich wurde ein Hochtemperatur-NMR-Experiment durchgeführt, um zu untersuchen ob zwei vorliegende Konformere zum doppelten Signalsatz führen. Das Experiment wurde bei 85°C ohne Hinweise auf Koaleszenz abgebrochen. Ein NMR-Experiment, bei dem mit Hilfe von D₂O das Hydroxyproton gegen Deuterium ausgetauscht wurde, zeigte, dass es sich um die beiden Verbindungen **80** und **81** handelt. Die Verbindung **81** entstand offensichtlich durch Wandern der Acetylschutzgruppe. In D₆-DMSO konnte nach Austausch gegen Deuterium mit D₂O ein komplexeres Aufspaltungsmuster für 5-H bei **80** und für 4-H bei **81** festgestellt werden. Da Deuterium einen Kernspin von 1, das Proton jedoch einen Kernspin von ½ besitzt, kommt es nach dem Austausch zu einer stärkeren Aufspaltung bei den Kopplungspartnern. Somit konnte indirekt die Lage der Acetylschutzgruppe bestimmt und die Struktur von **80** als auch **81** eindeutig festgestellt werden.

Nun musste geklärt werden, zu welchem Zeitpunkt der Reaktion die Wanderung der Acetylschutzgruppe stattfindet. Die erneute Umsetzung von **77** wurde nun NMR-spektroskopisch verfolgt, da sich **80** von **81** nicht dünschichtchromatographisch trennen ließ:



a) Aceton, kat. Hg(OAc)₂, 5 mM H₂SO₄, 6h, 81% b) Säulenchromatographie.

Schema 23 Perlin-Hydrolyse: Ringöffnung und Desoxygenierung von **77** in einem Schritt.

Wie von PERLIN^[66] an ähnlichen Verbindungen beobachtet, bildete sich in geringen Mengen durch Acetylgruppenwanderung (*E*)-(4*R*,5*S*)-5-Acetoxy-4-hydroxy-hex-2-enal (**81**) bereits im Verlauf der Hydrolyse. Er gibt jedoch nicht an, zu welchem Zeitpunkt der Reaktion oder der Aufarbeitung es zu dieser Nebenreaktion kommt, die in einem weiteren Ansatz in Dioxan nicht mehr beobachtet wurde. Wird nach Verschwinden des Eduktes die Reaktion abgebrochen, hält sich auch in Aceton die Nebenproduktbildung in Grenzen, weshalb die Reaktion genau verfolgt und am entsprechenden Punkt abgebrochen werden sollte. Versuche, die Verbindung säulenchromatographisch aufzureinigen, scheiterten wie oben bereits

angedeutet. Leider wird dieser Sachverhalt in der Literatur nicht erwähnt. Nach ausgiebiger Säulenchromatographie erhöhte sich der Anteil von **81** zu **80** auf etwa 1.8 zu 1. Offensichtlich sind die beiden Hydroxygruppen aus energetischer Sicht für eine Acetylierung nicht äquivalent, da sich ansonsten ein 1:1 Verhältnis eingestellt hätte. Vermutlich sind sterische Einflüsse der ausschlaggebende Faktor. Ein solches Wandern unter Säurekatalyse ist bei vicinalen Diolen auch von Silylschutzgruppen bekannt. Die Reinigung für analytische Zwecke war daher nur durch Destillation möglich. Für den weiteren Verlauf wurde allerdings

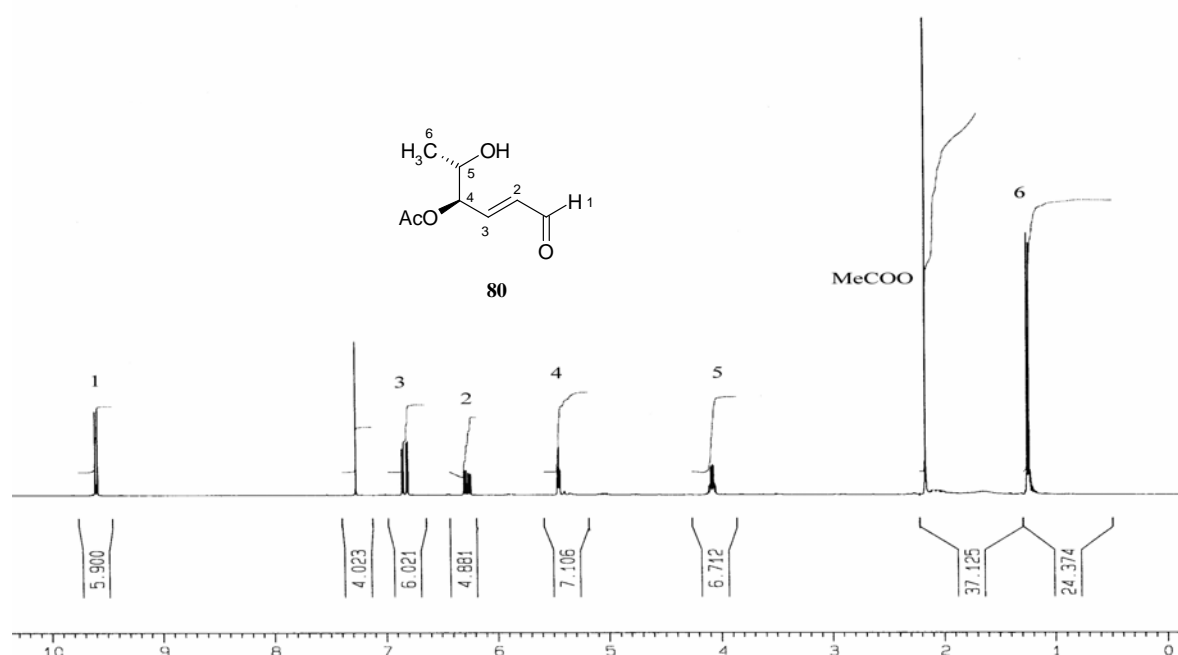


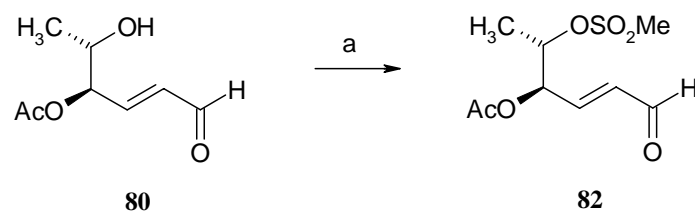
Abb. 7 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 von **80** nach Destillation.

auf eine Aufreinigung verzichtet, da die Verbindung für die weitere Umsetzung ausreichend sauber gewonnen wurde.

6.1.3 Weitere Umsetzung zu (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**)

Zur Fortsetzung der Synthese war es nun notwendig, eine genau festgelegte Route zu verfolgen. Zunächst sollte die freie Hydroxy-Gruppe des Aldehyds **80** in eine Abgangsgruppe umgewandelt werden. Am gebräuchlichsten ist eine Umsetzung zu einem Tosylat oder einem Mesylat. Die sehr reaktiven Trifluormethansulfonate werden nur genutzt, wenn eine besonders gute Abgangsgruppe erforderlich ist. Das Mesylat **82** und dessen Hydrierungsprodukt sind bereits von EIICHI et al. beschrieben worden.^[68] Leider konnten die

dort angegebenen Ausbeuten nach der angegebenen Vorschrift nicht reproduziert werden. Auch kommt das angegebene Verfahren nicht ohne Säulenchromatographie aus, was bei der geplanten Ansatzgröße nicht mehr praktikabel ist. Nach einer im Arbeitskreis entwickelten Methode wurde in absolutem Methylenchlorid mit Triethylamin als Hilfsbase und Mesylchlorid die Abgangsgruppe generiert.^[43,47] Die genaue Vorschrift wurde zur Optimierung leicht abgewandelt. Bei -20°C wurde der Alkohol zusammen mit der Base vor-



a) abs. CH_2Cl_2 , MsCl , NEt_3 , -20°C , 62%.

Schema 24 Synthese des Mesylats **82**.

gelegt und langsam Mesylchlorid zugetropft. Dabei ist auf ein gutes Verrühren des Ansatzes zu achten, da ansonsten Gelbverfärbung erfolgt. Nun wird unter DC-Kontrolle langsam aufgewärmt und nach vollständigem Umsatz sofort abgebrochen. Keinesfalls darf zu lange bei Raumtemperatur gerührt werden da ansonsten die Abgangsgruppe durch Eliminierung verloren geht. In 62%iger Ausbeute wurde das Mesylat **82** als mikrokristalline Verbindung

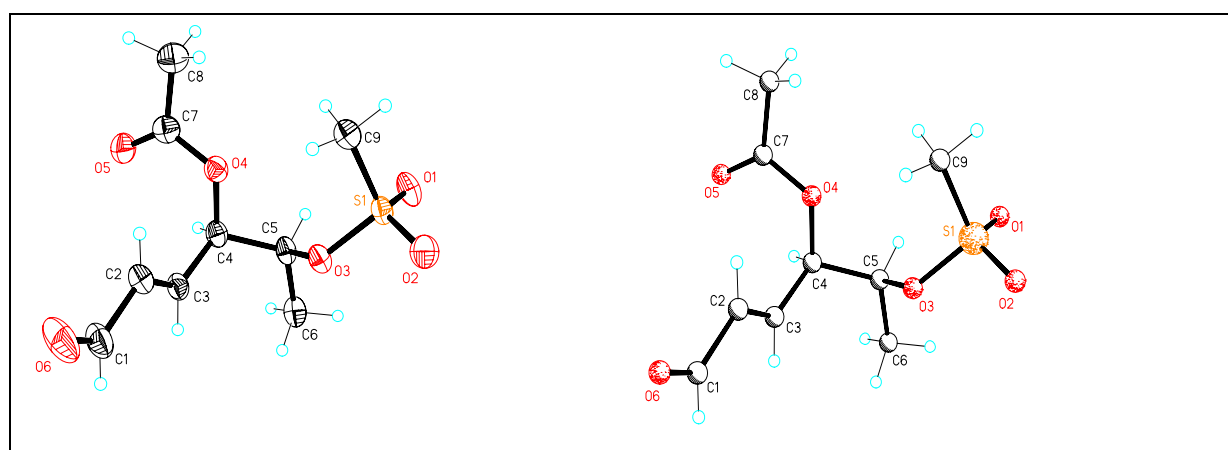
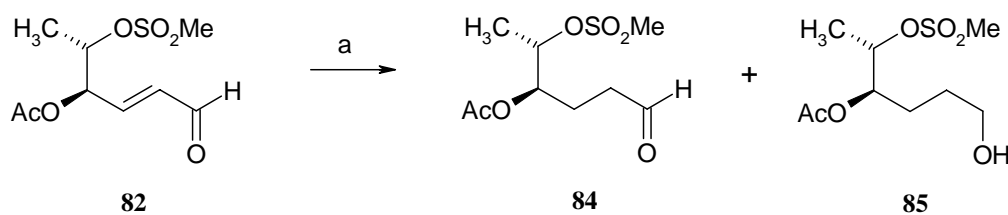


Abb. 8 Röntgen-Struktur von **82**.

vor allem Amine als Zusatz zu diesem Zweck bekannt.^[69] In einem nachfolgenden



a) EtOAc, 10 vol% Et₃N, H₂/Pd/C.

Schema 26 Hydrierung von **82** in Ethylacetat mit leicht vergiftetem Pd/C-Katalysator.

Experiment wurde mit Triethylamin versucht, die Reaktivität des Pd/C-Katalysator herabzusetzen, um die komplette Reduktion zu verhindern. Die Konzentration an Amin wurde von 2 Volumenprozenten bis auf 10 gesteigert. Mit der höchsten Aminkonzentration konnte immerhin ein Produktverhältnis von 70:30 zugunsten des α,β -gesättigten Aldehyds **84** erhalten werden. Die chemische Ausbeute lag bei 81%. Dieses nicht ganz befriedigende

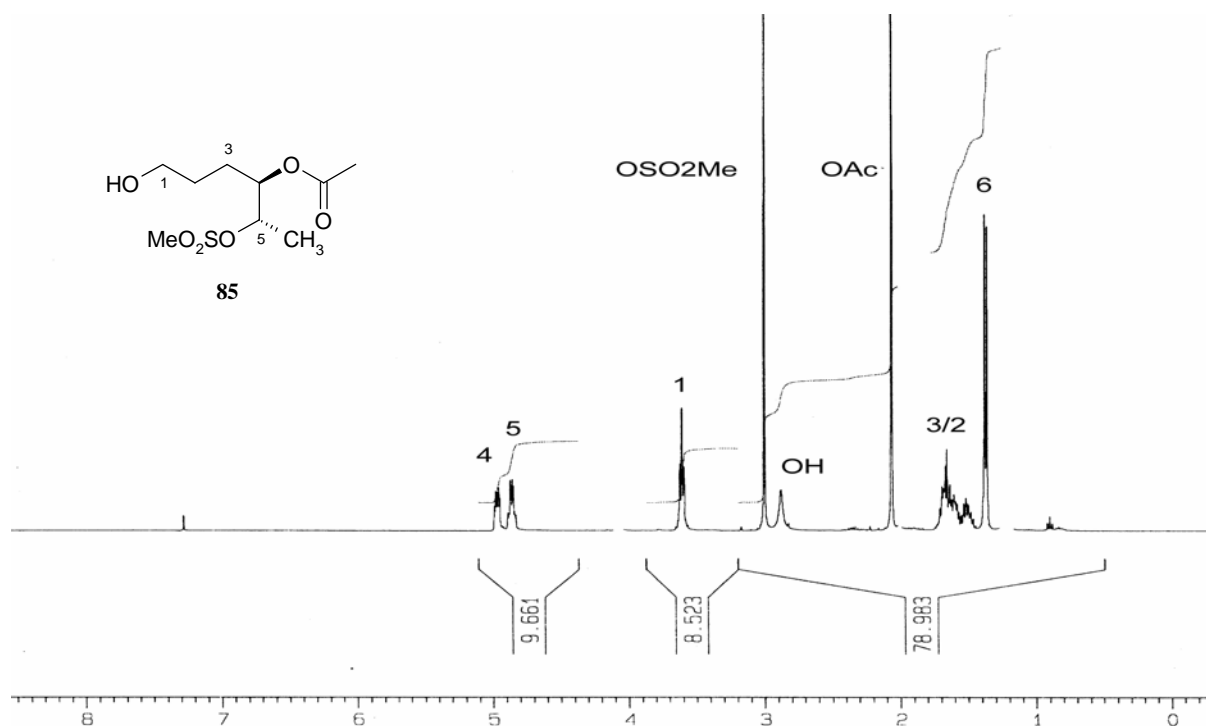
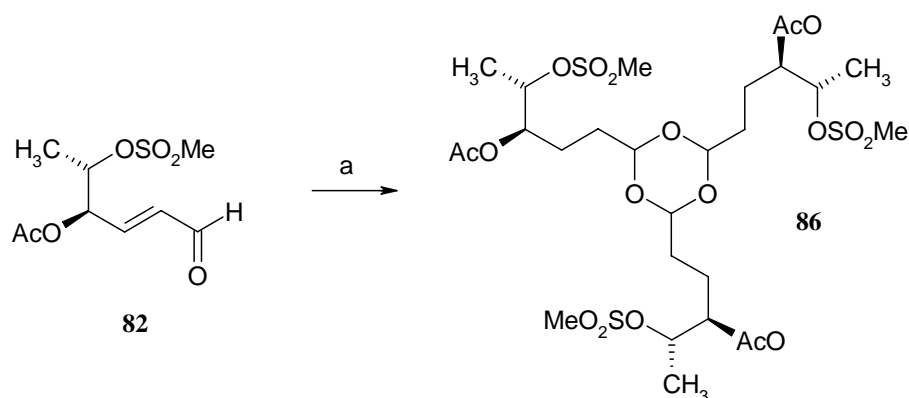


Abb. 8 ¹H-NMR-Spektrum des Alkohols **85** vermessen in CDCl₃.

Ergebnis machte weitere Anstrengungen nötig. Mit einer Vorschrift von RIGHI und ROSSI gelang der Durchbruch.^[70] Durch die Verwendung des Lindlar-Katalysators (5% Pd auf Calciumcarbonat, vergiftet mit Blei) wurde unter milden Bedingungen hoch selektiv ausschließlich **84** in nahezu quantitativer Form erhalten. Auch RIGHI und ROSSI konnten beobachten, dass bei Verwendung herkömmlicher Pd/C als Hydrierkatalysator der α,β -gesättigte Alkohol entstehen kann. Die Verwendung einer Schüttelapparatur nach Paal statt des Rührens unter einer Wasserstoffatmosphäre hatte eine geringere Reaktionsdauer zur Folge. Dies ist ein großer Vorteil, da sich das Hydrierungsprodukt **82** als auch das Reaktionsprodukt **84** nach einem Tag in Lösung bei Raumtemperatur allmählich zersetzt. Das Schütteln bewirkt eine bessere Belegung des Katalysators durch den Wasserstoff im Vergleich zum Rühren. Die Hydrierung bei 50 bar im Hydrierautoklaven brachte keine Veränderung bezüglich Produktbildung und Ausbeute. Im Verlauf der Synthese stießen wir bei Nachziehen großer Mengen Edukt jedoch auf ein weiteres Problem. Wird nicht absolut sauberes Edukt **82** eingesetzt, kann die Hydrierung zum Erliegen kommen. Die Verunreinigung scheint wie ein Katalysatorgift zu wirken. Um dies zu verhindern, sollte die Reinigung des α,β -ungesättigten Aldehyds **82** durch Umkristallisation bis zur absoluten Farblosigkeit durchgeführt werden. Eine schlechtere Alternative ist die Zugabe von kleinen Mengen Pd/C (10%) zur zum Erliegen gekommenen Hydrierungs-Reaktion. Pd/C wird in kleinen Schritten hinzugegeben, bis die Reaktion wieder anspringt. In diesem Fall entsteht jedoch auch als Nebenprodukt das Trimer **86**. Je nach Verunreinigungsgrad kann sich



a) Ethylacetat, Pd/C (10%), H₂.

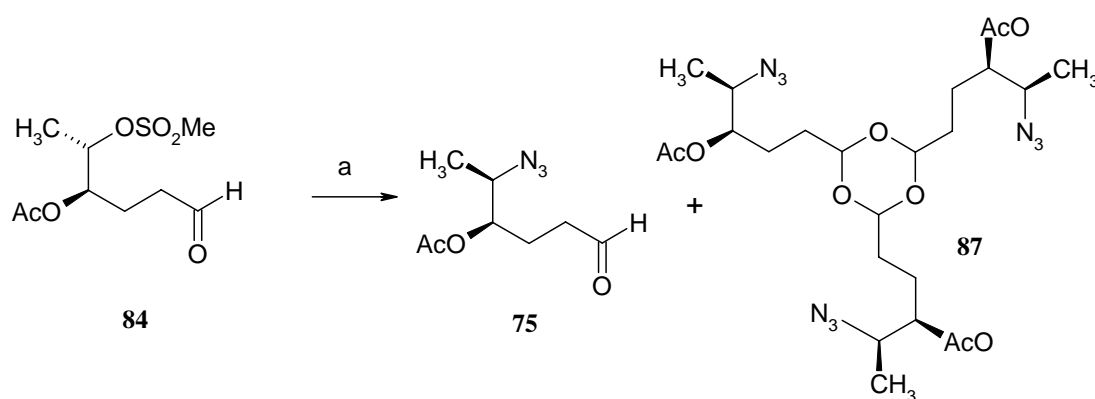
Schema 27 Bildung des Trimers **86** durch Hydrierung eines nicht absolut farblosen Eduktes **82** mit Pd/C.

sogar bei ausschließlichem Einsatz von Pd/C zur Hydrierung das gesamte verunreinigte Edukt zum Trimer **86** umwandeln. Bei ausschließlicher Verwendung des Lindlarkatalysator wurde dies nicht beobachtet. Im letzten Schritt der Synthese des (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) sollte nun das Mesylat gegen Azid ausgetauscht werden. Dies sollte durch nukleophile bimolekulare Substitution (S_N2) erfolgen. Die S_N2 -Reaktion kann aber unter Umständen problematisch sein. Einige Schwierigkeiten wurden von SNEED und Mitarbeitern untersucht.^[71] Neben schlechten chemischen Ausbeuten kann Solvolyse und eine geringe optische Reinheit auftreten. Neben dem Natrium- und Lithiumkation als Gegenion des Azids kommen auch diverse organische Kationen wie das Tetrabutylammoniumion oder an Anionenaustauscher gebundenes Azid in Frage. Je stärker der Salzcharakter desto „freier“ sollte das Azid-Anion sein und desto größer ist seine Reaktivität. Quartäre Ammoniumsalze ermöglichen außerdem das Arbeiten in einem Zweiphasensystem, da sie auch als Phasentransferkatalysator arbeiten. Manchmal verhält sich Natriumazid sehr reaktionsträge, kann aber dann durch Behandlung mit Hydrazin-Hydrat „aktiviert werden“.^[72] Sterisch gehinderte Sulfonsäurealkylester gehen Substitutionsreaktionen nicht leicht ein. Substitutionsreaktionen sekundärer Mesylate wie Verbindung **84** erzielen daher in der Regel keine besonders hohen Ausbeuten, verlaufen jedoch in der Regel unter Inversion der Konfiguration.^[73] Die optische Reinheit kann durch einen Nachbargruppen-Effekt jedoch verschlechtert werden. Im Fall des Mesylats **84** bestand die Möglichkeit, dass die Acetylenschutzgruppe ein solches Verhalten zeigen würde. Die eingesetzten Lösungsmittel und die Verfügbarkeit von Azid-Ionen für die Austauschreaktion können die Reaktionsgeschwindigkeit erheblich beeinflussen. Aprotische Solventien wie DMF, Dimethylacetamid, DMSO, Phosphorsäure-tri[dimethylamid] und DMPU erhöhen nicht nur die Löslichkeit von Natriumazid, sondern auch die Polarität des Mediums und beschleunigen so den Reaktionsverlauf. Um das geeignete Lösungsmittel und die optimale Temperatur zu finden, wurde eine Versuchsreihe mit dem kommerziell erhältlichen Natriumazid gestartet. Lithiumazid zeigte bei Versuchen in DMF und DMSO keinen Vorteil gegenüber Natriumazid, weshalb damit keine weiteren Versuche unternommen wurden. Ein Vorversuch mit Tetrabutylammoniumazid lieferte die schlechtesten Ergebnisse. Bei der Auswahl der Lösungsmittel konzentrierten wir uns auf die im Arbeitskreis HERDEIS^[42,43,47] bereits zu diesem Zweck erfolgreich eingesetzten: DMF, DMSO, DMPU.

| Ansatzgröße[g] | Lösungsmittel | Temp.[°C] | Reaktionsdauer[h] | NaN ₃ Äq. | Ausbeute[%] |
|----------------|---------------|-----------|-------------------|----------------------|-------------|
| 0.1 | DMF | 50 | 12 | 1.3 | 32 |
| 1.0 | DMF | 70 | 3 | 3.0 | 41 |
| 1.0 | DMSO | 50 | 12 | 1.3 | 44 |
| 1.0 | DMSO | 60 | 12 | 3.0 | 65 |
| 1.0 | DMSO | 70 | 5 | 5.0 | 34 |
| 0.5 | DMPU | 50 | 12 | 3.0 | 37 |
| 0.5 | DMPU | 60 | 12 | 3.0 | 66 |
| 0.5 | DMPU | 70 | 3 | 3.0 | 59 |

Tab. 1 Abhängigkeit der Ausbeute an **75** von den variierten Versuchsparemtern.

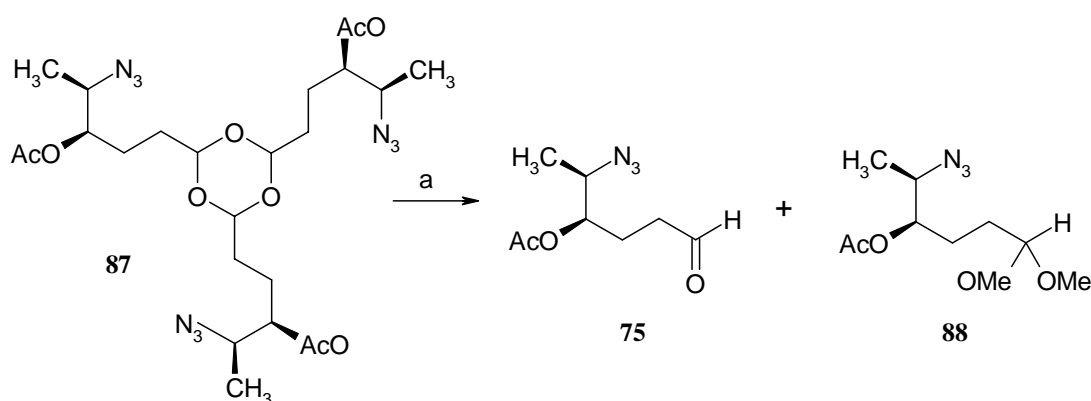
In jedem Lösungsmittel wurde zunächst bei verschiedenen Temperaturen die Stabilität des Eduktes und des Produktes mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie untersucht um die optimalen Reaktionstemperaturen zu ermitteln. Als optimal erwies sich im Weiteren der Einsatz von 3 Äquivalenten Natriumazid. Bei 1,3 Äquivalenten fiel die Ausbeute geringer aus als beim Einsatz von 3 Äquivalenten, wohingegen eine weitere Steigerung zu keiner Verbesserung führte, da das Reaktionsmedium bereits mit 3 Äquivalenten gesättigt war. Das Edukt **84** der Reaktion erwies sich schon bei Temperaturen von 50°C nach wenigen Stunden als instabil. Die stärkste Zersetzung konnte in DMF festgestellt werden. Das Lösungsmittel DMPU lieferte bei allen Temperaturen das sauberste Produkt mit den höchsten Ausbeuten.



a) DMSO, 3 Äq. NaN₃, 60°C, 12h, 65%.

Schema 28 Azideinführung an **84**.

Der Azidoaldehyd **75** zersetzte sich ab einer Temperatur von 70°C ebenfalls schon nach einigen Stunden merklich. Die Substitutionsreaktion führte allerdings erst ab einer Temperatur von 60°C in einer zufriedenstellenden Geschwindigkeit zum Produkt. Daher wurde mit 60°C ein Kompromiss zwischen Zersetzungsreaktion und Produktbildungsreaktion gefunden und so die Ausbeute maximiert. Die Lösungsmittel DMPU und DMSO lieferten annähernd gleiche Ausbeuten, weshalb von nun an aus Kostengründen nur noch DMSO verwendet wurde. Die Reaktion verlief unter der für S_N2-Reaktionen typischen Inversion. Die optische Reinheit war in allen Lösungsmitteln gleich. Ein Nachbargruppeneffekt durch die Acetylschutzgruppe hatte also nicht stattgefunden. Es wurde jedoch eine weitere Nebenreak-



a) 2N Schwefelsäure/Methanol 1:5, Rückfluß.

Schema 29 Hydrolyse-Reaktion von **87**.

tion aufgeklärt. Das Trimer **87** konnte bei stärkerer Zersetzung in einer Ausbeute von bis zu 75 % isoliert werden. Beim Einsatz von sauberem Edukt **84** und den oben angegebenen optimierten Bedingungen konnte das Nebenprodukt **87** ebenfalls nachgewiesen werden, allerdings in sehr geringer Ausbeute. Die Identifizierung von **87** gelang mit Hilfe der NMR-Spektroskopie als auch durch Anwendung der Massenspektroskopie. Zusätzlich wurde aus **87** durch Hydrolyse und Erhitzen unter Rückfluß in einem Gemisch aus 1 Teil 2N Schwefelsäure und 5 Teilen Methanol wieder der Azidoaldehyd **75** zurückgewonnen. Daneben bildete sich auch das Dimethylacetal **88** in Spuren. Somit konnte außerdem ein chemisches Indiz für **87** erbracht werden.

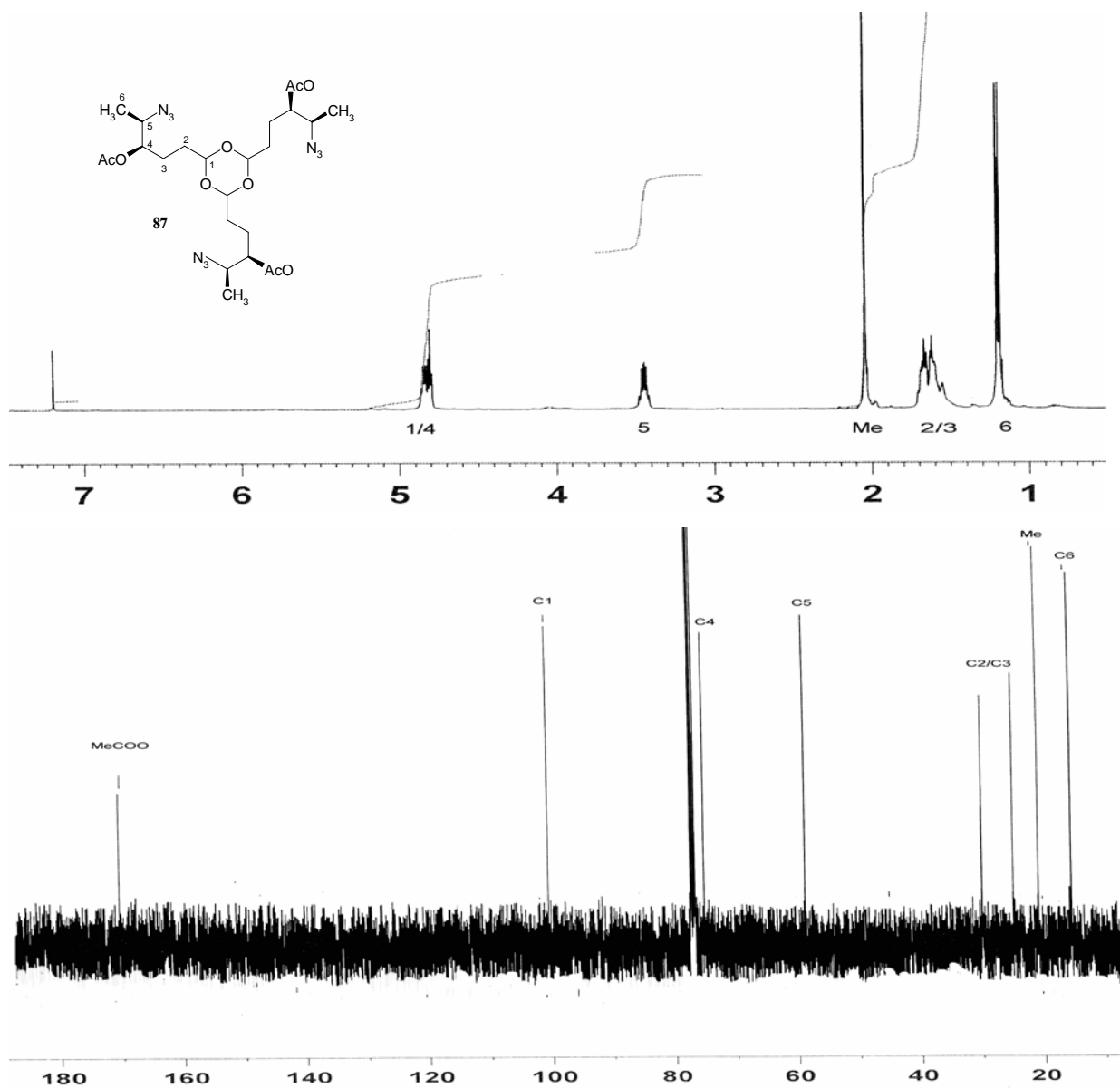
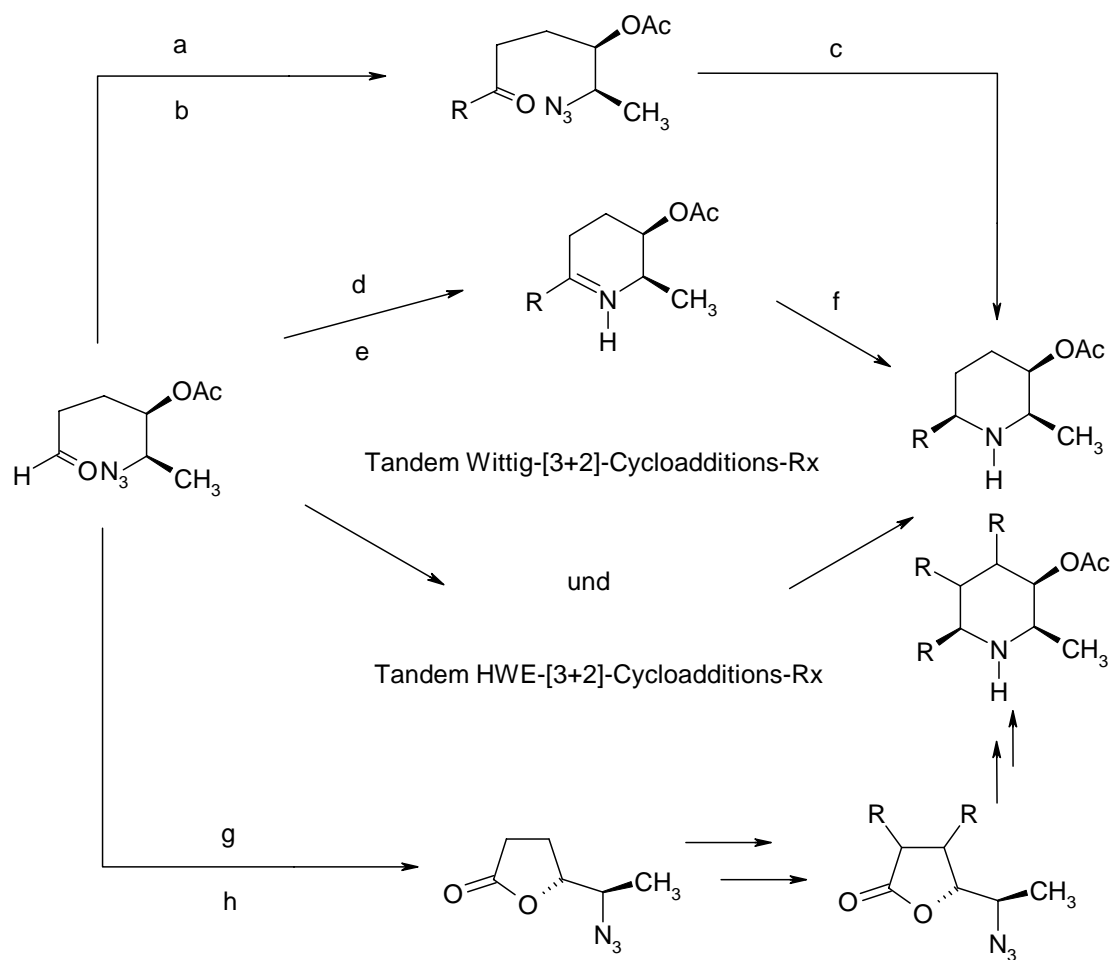


Abb 9 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von **87** in CDCl_3 nach Isolierung durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

6.1.4 (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) ein universeller Baustein zur Synthese von Cassia- und Microcosalkaloiden

Bei der Synthese von Naturstoffen ist ein hohes Maß an Flexibilität in der Reaktionsführung ein ungeheurer Vorteil. Mit dem offenkettigem (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) wurde ein sehr vielseitiger Baustein zur Synthese von *Cassia*- und *Microcos*-Alkaloiden



a) RMgHal b) Oxidation c) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ d) RCH=PPh_3 e) Erhitzen f) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ g) $-\text{HOAc}$ h) Oxidation.

Schema 30 Verschiedene Synthesekonzepte zu Piperidinalkaloiden ausgehend von **75**.

hergestellt. Die Verbindung **75** eröffnet nun die Möglichkeit zur Anwendung einer Vielzahl verschiedener Synthesekonzepte zur Darstellung von Piperidinalkaloiden. Schema 30 gibt einen Überblick.

6.2 Versuche zur Darstellung des *N*-methyl-6 β -(deca-1',3',5'-tri-enyl) -3 β -methoxy-2 β -methyl-piperidins – Microconin (5)

Alle bisher im Arbeitskreis durchgeführten Tandem Reaktionen gingen bislang von Lactolen oder cyclischen N,O-Halbaminale aus. Dabei wurde immer absolutes Toluol als Lösungsmittel eingesetzt. Als Reaktionsprodukte erhielt man Triazoline und Diazoamine. Durch aufwendige Säulenchromatographie wurde das Nebenprodukt Triphenylphosphinoxid abgetrennt. Nach Isolierung isomerisierte man die Triazoline durch Triethylamin in die entsprechenden Diazoamine.

Diese gut funktionierende, etablierte Vorgehensweise wurde wie nachfolgend dargestellt verändert bzw. vereinfacht.

6.2.1 Aufbau des Piperidingrundgerüsts - Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion

Mit (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) wurde im Arbeitskreis erstmals statt eines Lactols oder N,O-Halbaminale ein „offenkettiger“ Aldehyd eingesetzt. Dieser sollte sich durch eine bessere Reaktivität auszeichnen und ausgezeichnete Ausbeuten erzielen. Das dabei oft eingesetzte, stabilisierte Wittig-Ylid Methoxycarbonylmethylen-(triphenyl)-phosphoran reagiert bei Einsatz von Lactolen oder Halbaminale nur mit deren offenkettigen Formen und dadurch in gewissen Fällen entsprechend langsam. So musste beispielweise GÜTHLEIN^[50] die Wittigreaktion mit dem cyclischen Halbaminale **71** durch Essigsäure beschleunigen. KÖNIG^[57] verwendet derzeit einen offenkettigen, zu **71** analogen Aldehyd und erzielt bessere Ergebnisse bei der Wittigreaktion, die nicht mehr aktiviert werden muss.

Die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion von **75** bei der Umsetzung mit Methoxycarbonylmethylen-(triphenyl)-phosphoran **88** wurde zunächst in CDCl₃ bei 27°C im Rahmen einer NMR-spektroskopischen Studie untersucht. Die Einwaage an Aldehyd **75** betrug 21 mg (11 μ mol). Das stabilisierte Wittigylid **88** reagierte mit **75** unter Bildung des α,β -ungesättigten Esters **89**. Die praktisch quantitative Umsetzung zu **89** war bei 27°C bereits nach 10 Minuten abgeschlossen. Schon nach 25 Minuten wurden im NMR-Spektrum die ersten Signale des Cyclisierungsproduktes **90** gefunden. Durch Integration entsprechender Signale wurde der Verlauf der Cycloaddition verfolgt und quantifiziert. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 9 und 10 graphisch festgehalten.

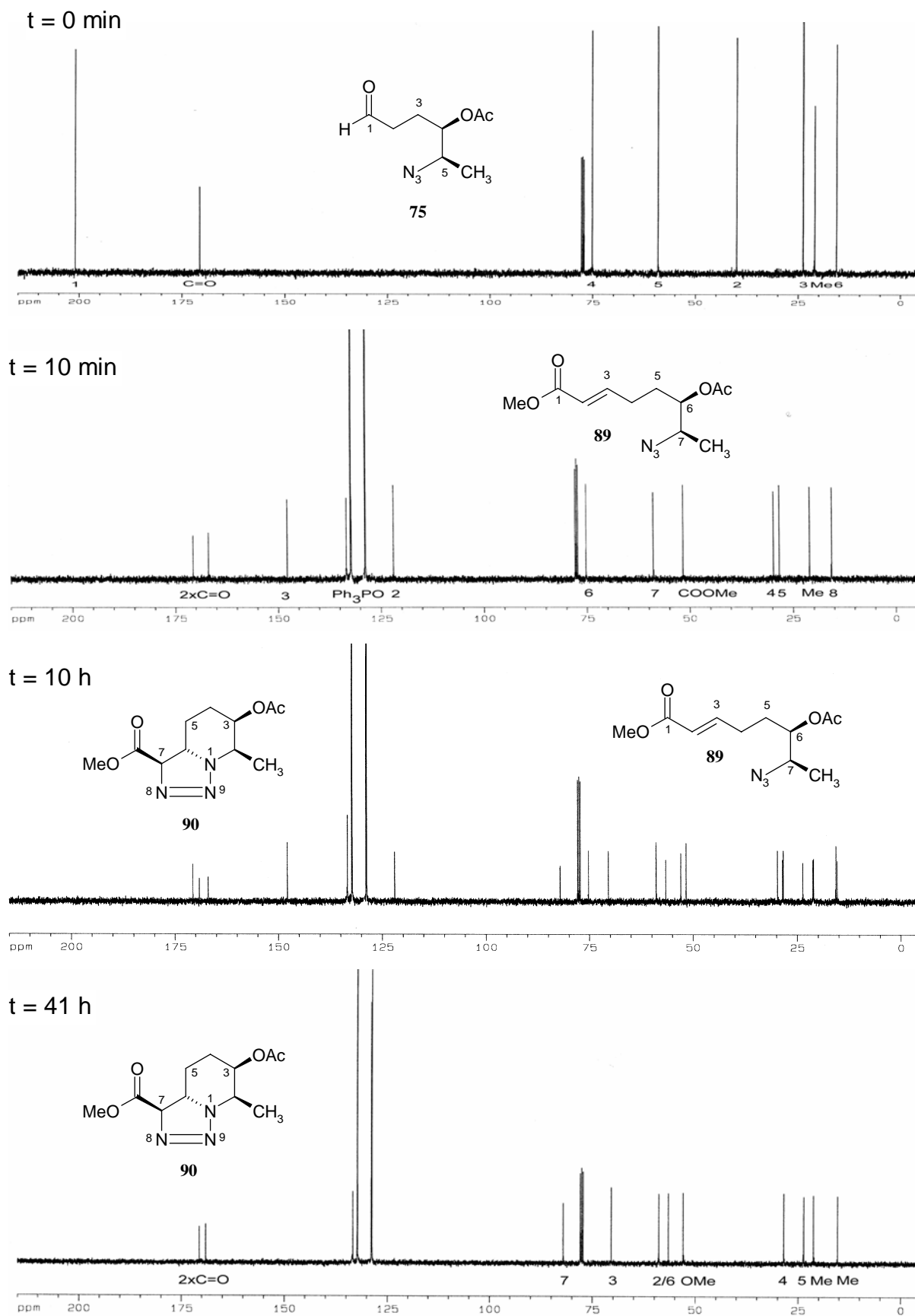


Abb. 9 ^{13}C -NMR-Studie in CDCl_3 zum Verlauf der Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion von **75**.

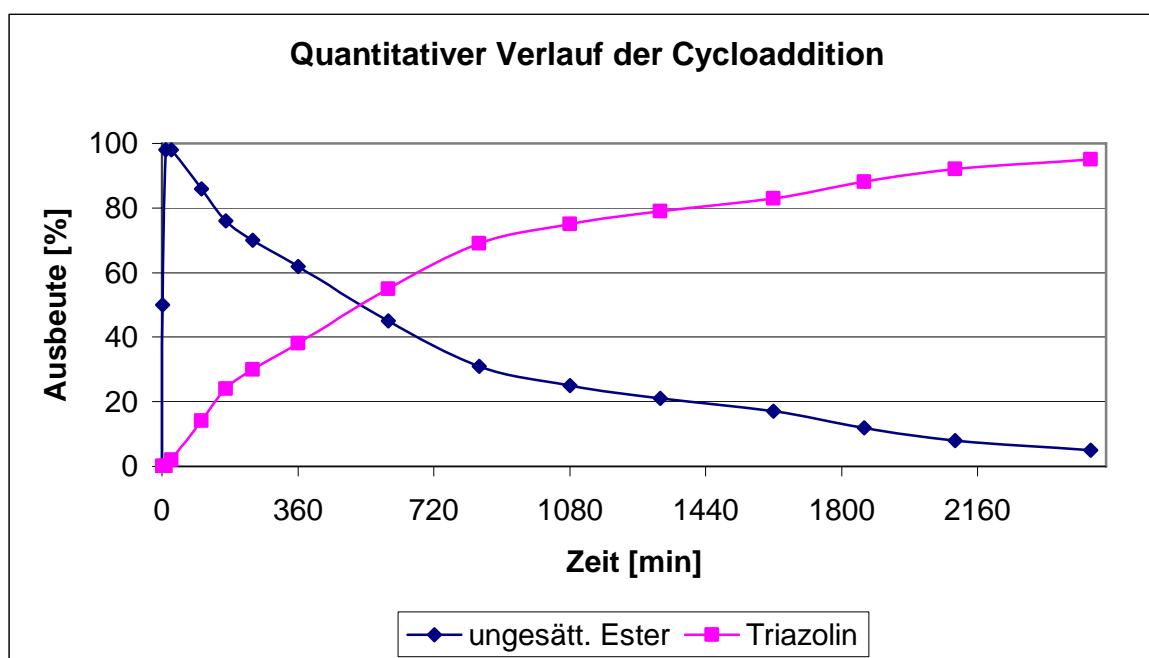
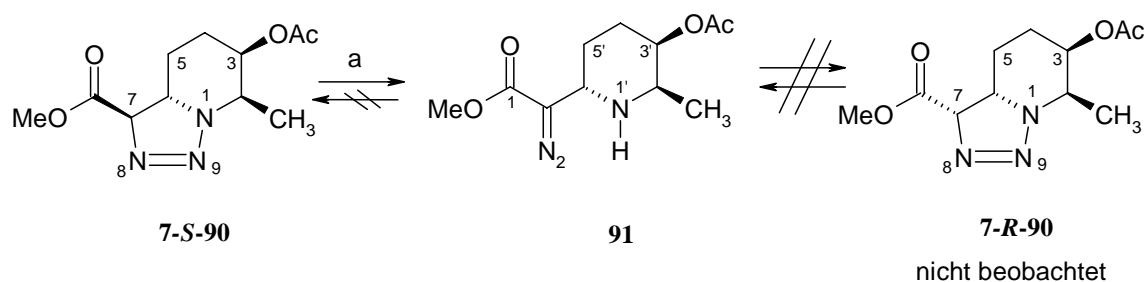


Abb 10 Zeitlicher Verlauf der Cycloaddition zum Triazolin **90**.

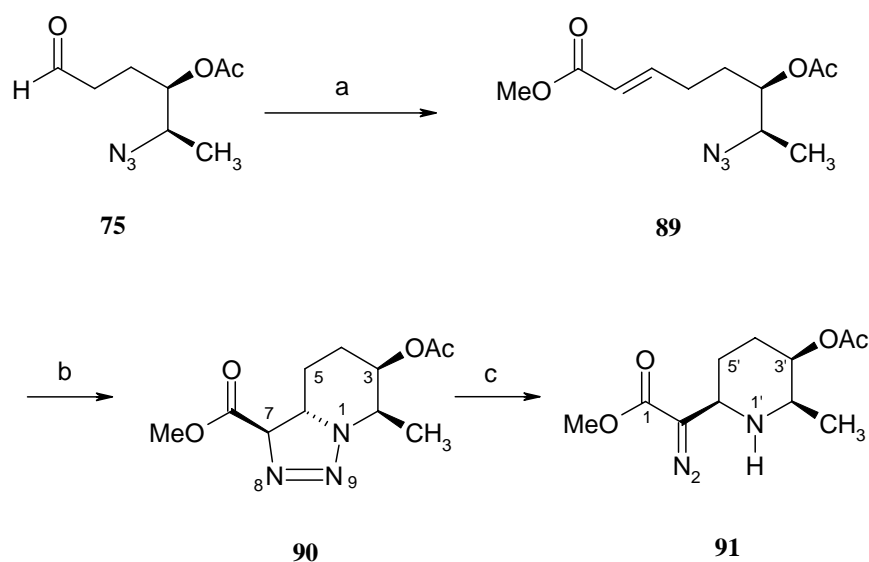
Nach ca. 10 Stunden waren 50% des α,β -ungesättigten Esters **89** zum Triazolin **90** umgesetzt. Der Azidoester **89** konnte nach 41 Stunden nicht mehr detektiert werden. Die Cycloaddition verläuft nach Ablauf dieses Zeitraums in einer Ausbeute von 95%. Geringe Spuren eines nicht identifizierten Nebenproduktes waren im Spektrum ebenfalls festzustellen. Nach weiteren 2 Tagen waren erste Spuren des entsprechenden Diazoamins **91** im Spektrum nachweisbar. Nach Ablauf von 45 Tagen lag das Verhältnis von **90** zu **91** bei 1:1. Dabei nahm der Anteil an Zersetzungsprodukten erheblich zu. Ferner konnte beobachtet werden, dass die Isomerisierungsgeschwindigkeit von Triazolin **90** zu Diazoamin **91** im zeitlichen Verlauf aufgrund von Autokatalyse zunahm. Geht man von einem Gleichgewicht zwischen Triazolin **90** und Diazoamin **91** aus, so müsste nach Rückbildung des Triazolins **90** aus **91** auch zwangsläufig das an C-7 epimerisierte diastereomere Triazolin entstehen. Da selbst nach vielen Tagen für das Triazolin **90** im NMR nur ein einfacher Signalsatz gefunden wurde, kann ein Gleichgewicht zwischen **90** und **91** mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Auch SCHULTZ und McMAHON berichten ebenfalls von irreversiblen Umwandlungen dieser Art.^[74] Denkbar ist allerdings auch, dass die Rückwandlung in das Triazolin **90** aus dem Diazoester **91** hochgradig stereoselektiv erfolgt. Dies müsste aber unter einem erheblichen sterischen Zwang innerhalb des Substrats ablaufen. Ein solcher Einfluss ist aber an **91** nicht ersichtlich. Koordinative Effekte sind ebenfalls unwahrscheinlich.



a) Autokatalyse von **91**.

Schema 31 Ausschluss des Gleichgewichts zwischen Triazolin **90** und Diazoamin **91**.

Im Gegensatz zu WEIS und SCHIFFER konnte TELSER bei seiner Untersuchung der Tandem Reaktion auch den intermediär gebildeten α,β -ungesättigten Ester isolieren und charakterisieren. Wie bei TELSER^[47a,b] bildete sich bei der Wittigreaktion mit dem stabilisierten Wittigylid **88** erwartungsgemäß ausschließlich das *E*-Alken **89**. Aufgrund seiner geringen Cyclisierungstendenz bei Raumtemperatur ist dieses Intermediat problemlos isolierbar. Für die stereochemische Selektivität unter salzfreien Bedingungen ist der erhebliche sterische Einfluß der Phenylsubstituenten am Phosphoratome des Wittigylids **88** verantwortlich. Über einen späten Übergangszustand bildet sich nahezu ausschließlich eine *E*-Doppelbindung.^[75] Die Kopplungskonstante der beiden olefinischen Protonen von **89** lag im ¹H-NMR-Spektrum bei 15,4 Hz und untermauert die *E*-Selektivität der Wittigreaktion.



a) CDCl₃, 27°C, MeO₂CCHP(Ph)₃ **88**, 10 Min. b) 41 Stunden c) 45 Tage, Verhältnis von **90:91** = 1:1.

Schema 32 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion von **75**.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition verläuft mit einer ungewöhnlich hohen Diastereoselektivität. Statt des erwarteten doppelten Signalsatzes im NMR-Spektrum wurde lediglich ein einfacher Signalsatz für **90** gefunden. Dies deutet auf einen *de* von mehr als 98% für **90** hin. Eine von RICHLING durchgeführte HPLC-Analyse bestätigte dieses Ergebnis.^[76]

Für die Aufklärung der Konfiguration an C-6 von **90** musste wegen der Überlagerung der Signale von 2-H und 6-H auf ein NOESY-NMR-Experiment an **91** zurückgegriffen werden, wo eine solche Überlagerung der entsprechenden Protonen nicht vorlag. Da die Stereozentren an C-6 in **90** und C-6' in **91** die gleiche Konfiguration aufweisen müssen, kann die Stereochemie für **90** über **91** indirekt bestimmt werden. Sollten die Substituenten an C-2' und C-6' in **91** beide zueinander *cis* stehen, so stehen die zugehörigen Wasserstoffatome H-2', und

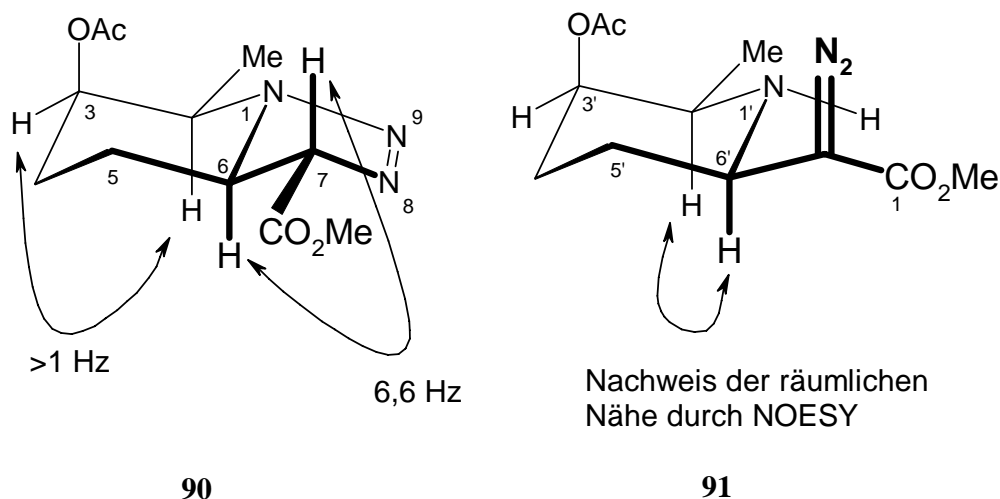
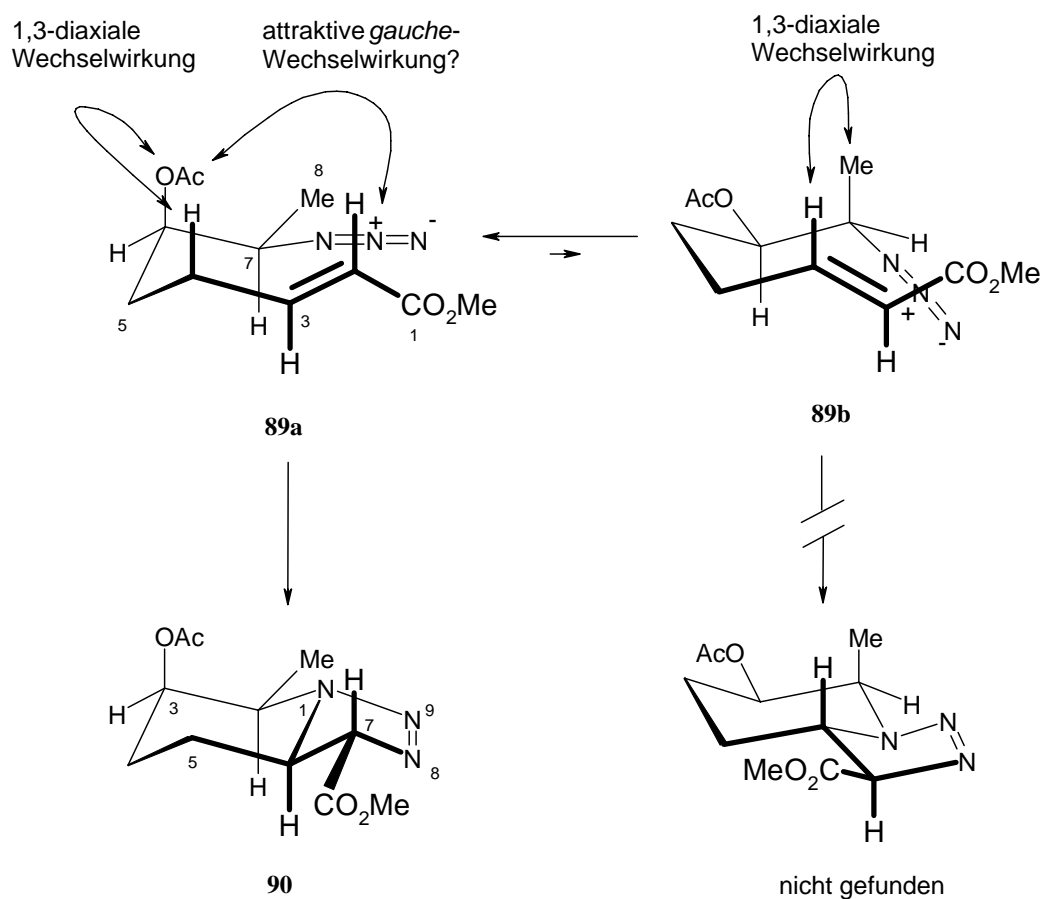


Abb 11 Durch NMR-Spektroskopie bestimmte Konformation von **90** und **91** und ihre durch NOESY-Experimente bestimmte Konfiguration.

H-6' ebenfalls *cis* und damit in einer für NOESY-NMR-Experimente idealen räumlichen Nähe. Diese ist die Voraussetzung für eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung durch den Raum – dem so genannten NOE-Effekt der einen qualitativen Nachweis der Konfiguration erlaubt. Das Experiment wurde mit drei verschiedenen Mischzeiten durchgeführt welche alle zum selben Ergebnis führten und die räumliche Nähe der Wasserstoffe H-6' und H-2' bestätigen. Das Stereozentrum an C-6 des Triazolins **90** und C-6' des Diazoamins **91** hat also eine *S*-

Konfiguration nach der CIP-Nomenklatur. Die mit der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie abgeleitete Konfiguration von **90** an C-7 ist ebenfalls in Abb. 6 dargestellt. Ausgangspunkt ist die Annahme, dass der Triazolinring in **90** mit hoher Wahrscheinlichkeit eine äquatoriale Position einnimmt. Diese These wird durch eine Kopplung mit einer Kopplungskonstante von 6,6 Hz zwischen 7-H und 6-H untermauert. Desweiteren liegt die Kopplungskonstante von $^3J_{2,3}$ unter 1 Hz was für eine axiale Position von 2-H und eine äquatoriale Position von 3-H spricht. Somit steht die Konformation des Triazolins **90** ebenfalls fest.

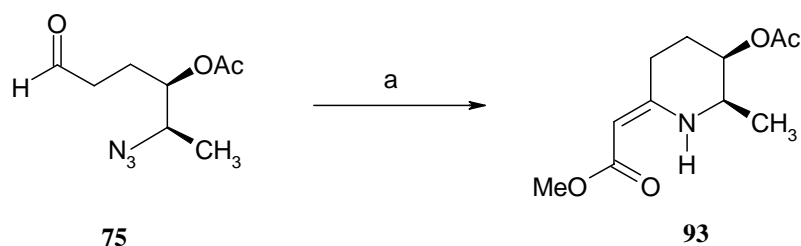
Zur Klärung des stereochemischen Verlaufs der Cycloaddition von **89** müssen die beiden möglichen sesselartigen Übergangszustände analysiert werden. Betrachtet man einen Cyclohexanring so ist die Sesselkonformation im Gegensatz zur Twist- oder Boots-konformation aufgrund der fehlenden Torsionsspannung günstiger. Dennoch ist es denkbar, dass während der Cycloaddition zunächst ein Übergang in die flexiblere Twistform stattfinden muss, um die nötige räumliche Nähe und Flexibilität für die Cycloaddition zu



Schema 33 Analyse der Übergangszustände **89a** und **89b** im Verlauf der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

erzeugen.^[77] Der energetisch günstigste Übergangszustand führt zum Hauptprodukt der Cycloaddition. Beide sesselartigen Übergangszustände **89a** und **89b** tragen die Substituenten bereits in der Stellung, wie sie auch in den beiden möglichen Produkten gefunden wird. Der Triazolinring nimmt die für 5-Ringe günstige Briefumschlags-Konformation ein. Betrachtet man für die beiden möglichen Übergangszustände **89a** und **89b** die energetisch ungünstigen Wechselwirkungen, so fallen auf der Seite von **89a** eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen dem Acetoxysubstituenten und einem Wasserstoffsubstituenten und auf der Seite von **89b** eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen einer Methylgruppe und Wasserstoff auf. Der energetische Beitrag dieser Interaktion wird mit dem ΔG -Wert beschrieben und gibt den jeweiligen energetischen Unterschied zwischen axialer und äquatorialer Position des jeweiligen Substituenten an. Für einen Methylsubstituenten beträgt der ΔG -Wert 1,7 und für den Acetoxysubstituenten 0,71 kcal/mol.^[78] Dieser geringe energetische Unterschied kann den hochgradig stereoselektiven Verlauf der Cycloaddition allein nicht erklären. Im Übergangszustand **89a** steht die axialständige Acetoxygruppe *gauche* zum Azidosubstituenten. Die bevorzugte Stellung elektronegativer Substituenten in axialer Position wurde bereits von HOYE^[41] und WEIS^[42] als Erklärung für eine verbesserte Diastereoselektivität ihrer untersuchten Cycloadditionen verantwortlich gemacht. Eine solche attraktive *gauche*-Wechselwirkung ist nach wie vor sehr umstritten. Vertreter dieser Theorie beschreiben eine Wechselwirkung zwischen polaren Bindungen und angrenzenden freien Elektronenpaaren als maßgebliche Konstellation.^[79] Letztlich kann der energetische Vorzug des Übergangszustandes **89a** im Vergleich zu **89b** nicht zweifelsfrei erklärt werden.

Der Azidoaldehyd **75** wurde im Rahmen präparativer Ansätze in einer Eintopf-Reaktion über vier Stufen umgesetzt. Die Zwischenstufen **89**, **90** und **91** erfordern einen erheblichen chromatographischen Aufwand bei ihrer Isolierung. Als Hauptproblem erwies sich die Abtrennung des Triphenylphosphinoxids. Bei der Reaktion von **75** mit **88** wurde statt Toluol als Lösungsmittel auf Dichlormethan zurückgegriffen. Dieses hat den Vorteil, dass es leichter zu Entfernen ist als Toluol, welches in einer Kühlfalle ausgefroren werden muss. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde durch Zugabe von 5 vol% Triethylamin das Triazolin **90** in den Diazoester **91** isomerisiert. Umsetzungen dieser Art wurden von BUCHANAN^[40b] beschrieben und sind auch im Arbeitskreis bereits oft erfolgreich genutzt worden. Diese Isomerisierung kann auch durch Einsatz von Säure hervorgerufen werden oder bereits auf der sauren Oberfläche von Kieselgel bei der Säulenchromatographie erfolgen.



a) 1. CH_2Cl_2 , $\text{MeO}_2\text{CCHPh}(\text{Ph})_3$ **88**, 2 Tage 2. NEt_3 , 8 Stunden 3. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **92**, 84%.

Schema 34 Eintopfreaktion über 4 Stufen zu **93** ausgehend von **75** unter Aufbau des Piperidin-Grundkörpers.

Man gab der Reaktion 8 Stunden Zeit, wobei die Gelbfärbung der Lösung erheblich zunahm und fügte dimeres $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ als Katalysator **92** zu. Die Diazofunktion kann für sehr viele Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen genutzt werden.^[80] Auf sehr milde Weise wird bei Raumtemperatur durch den Katalysator **92** Stickstoff abgespalten und die Lösung entfärbt. Als Produkt wurde in sehr guter Ausbeute von 84% über vier Stufen das vinyloge Urethan **93** erhalten. Auf die Thermolyse^[40b,f] der Diazofunktion die ebenfalls zum vinylogen Urethan **93** führen sollte, wurde aufgrund der erheblichen thermischen Belastung verzichtet.

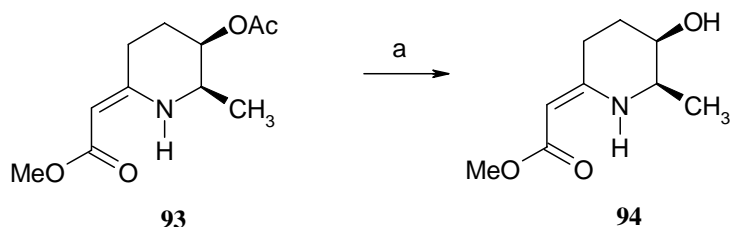
Das vinyloge Urethan 93 ist die Schlüsselverbindung auf dem Weg zum Microconin (5). Die Stickstoffextrusion vereinheitlicht Triazol**90** und Diazoamin **91** zu einer Verbindung. Die Cycloaddition muss nicht den richtigen stereochemischen Verlauf nehmen. Die Zwischenstufe **93** sichert außerdem z.B. durch katalytische Hydrierung oder NaBH_3 -Reduktion die wichtige Kontrolle über das Stereozentrum an C-6.

6.2.2 Darstellung des Piperidingrundkörpers und Homologisierung der Seitenkette

Für die Darstellung von all *cis* substituierten cyclischen Verbindungen ist die Hydrierung an einer Katalysatoroberfläche das Mittel der Wahl. Im Fall des vinylogenen Urethans **93** war geplant, das dritte Stereozentrum durch katalytische Hydrierung stereoselektiv festzulegen. Voraussetzung ist die Abschirmung einer Seite des Substrats durch die bereits angebrachten Substituenten. Je größer die Substituenten, desto größer ist auch der durch sie hervorgerufene sterische Einfluß und damit ihre substratinduktive Wirkung im Verlauf der Hydrierung. Mit zunehmender Entfernung zur Doppelbindung nimmt allerdings die steuernde Wirkung von Substituenten stark ab.

6.2.3 Schutzgruppenwechsel am vinylogenen Urethan **93**

Aufgrund des Vinylogie-Prinzips bietet das Enamin **93** aber auch die Möglichkeit auf elegante Art unter sehr milden Bedingungen einen Schutzgruppenwechsel vorzunehmen. Daher wurde zunächst der Ester an C-3 selektiv in Anwesenheit des Methylesters in der Seitenkette mit 1 Äquivalent Kaliumcarbonat in 98%igen Ethanol gespalten. Aufgrund der



a) 98% EtOH, K₂CO₃, 1 Stunde, 95%.

Schema 35 Selektive Acetylschutzgruppen-Spaltung am vinylogenen Urethan **93**.

vorliegenden Vinylogie ist der Seitenkettenester in seiner Reaktivität herabgesetzt. In sehr guten Ausbeuten konnte so die Hydroxyverbindung **94** dargestellt werden.

Für den weiteren Verlauf boten sich zwei Strategien an, um der Hydroxyfunktion die Reaktivität zu nehmen. Zum einen wurde die im Arbeitskreis schon oft mit Erfolg eingesetzte TBDMS-Schutzgruppe angebracht. Der Vorteil dieser Schutzgruppe ist der starke sterische

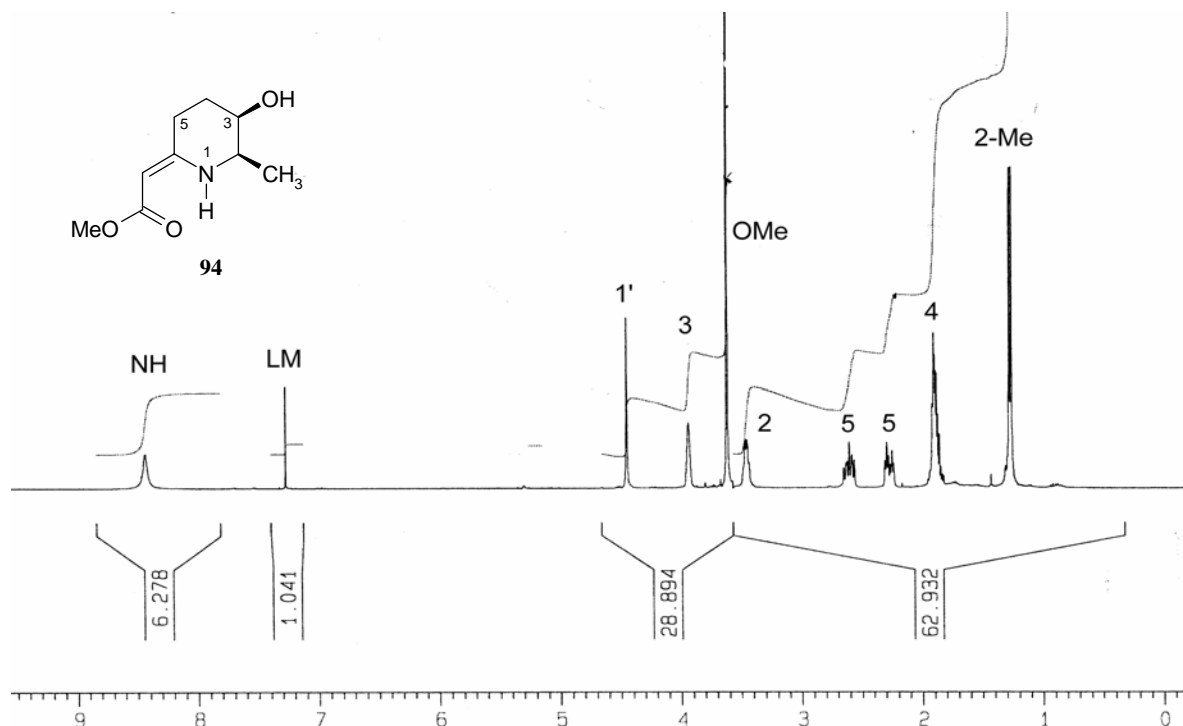
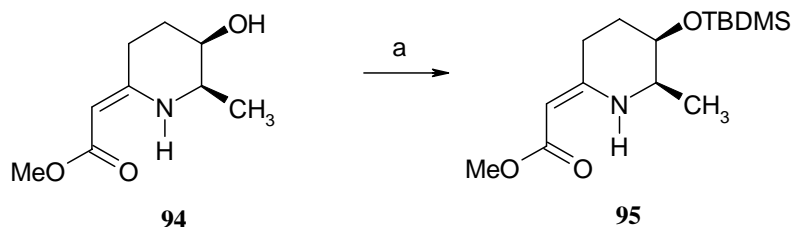


Abb. 12 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des vinylogen Urethans **94** in CDCl_3 .

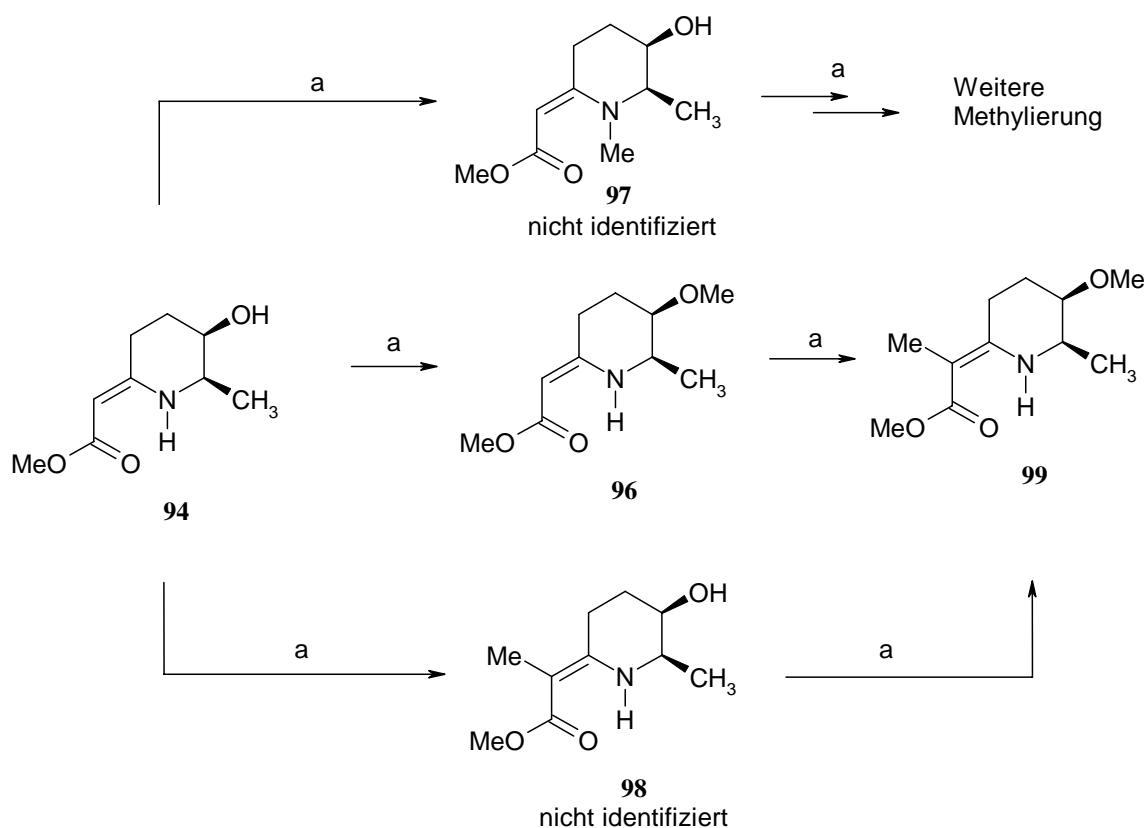
Einfluss im Hinblick auf die nachfolgend geplante Hydrierung, die Möglichkeit sie leicht und selektiv wieder zu entfernen und die verbesserten chromatographischen Eigenschaften. Auf der anderen Seite wurde zur Synthese des Microconins direkt methyliert, um gleich die erforderliche Substitution an C-3 aufzubauen. Für die Silylierung von **94** wurde statt Imidazol



a) CH_2Cl_2 , TBDMSCl, Et_3N , kat. DMAP, 88%.

Schema 36 Silylierung von **94** mit DMAP als Katalysator.

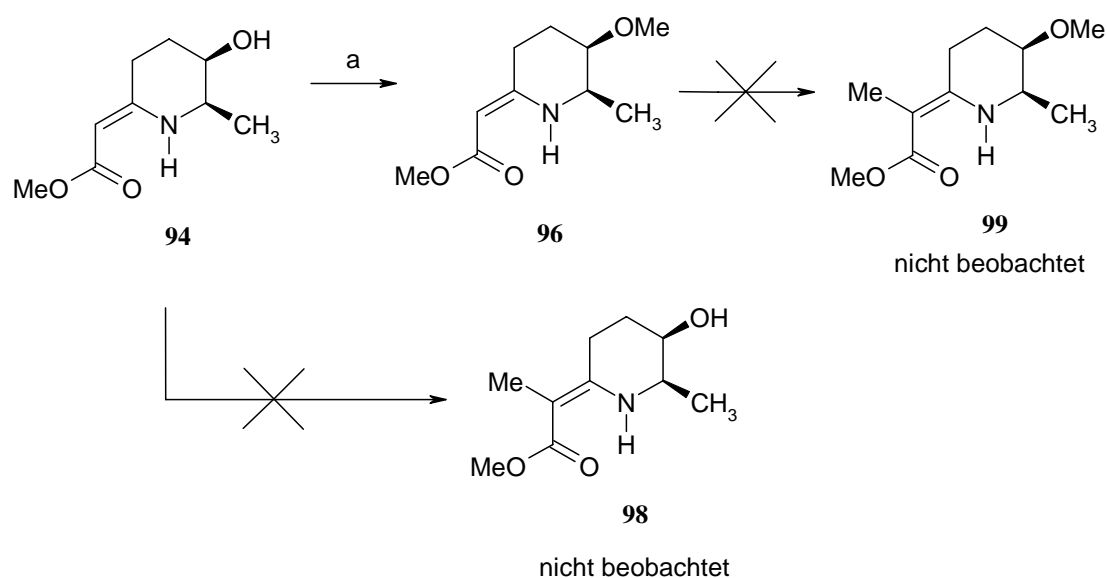
Triethylamin als Hilfsbase eingesetzt und statt dem schwer entfernbaren DMF auf Dichlormethan zurückgegriffen. Unter diesen Bedingungen muss DMAP als Katalysator zugesetzt werden, da ansonsten kein Umsatz erfolgt. Die etwas herabgesetzte Reaktivität von **94** ist vermutlich durch die *cis*-Ständigkeit der Hydroxygruppe und dem Methylsubstituenten an C-2 bedingt. Die Ausbeute an **95** lag bei 88%. Die Methylierung des Alkohols **94** wurde zunächst klassisch mit NaH in abs. THF versucht. Als methylierendes Agens wurde sowohl Methyljodid als auch Dimethylsulfat verwendet. Die Ausbeute war mit dieser Methode leider sehr gering und steht im Einklang mit der Literatur. Nur wenige aktivierte Alkohole, wie Propargylalkohol oder Benzylalkohol sind für eine direkte Alkylierung reaktiv genug.^[81] JOHNSTONE und ROSE entdeckten bei der Alkylierung von Amiden eine einfache, schnelle Methode, die auch für die Alkylierung von Alkoholen geeignet ist.^[82] In einem weiteren Versuch wurde daher in DMSO KOH vorgelegt und nach Zugabe von **94** mit Methyljodid



a) abs. DMSO, KOH, MeI, 15 Min., 34% an **96**.

Schema 37 Alkylierung von **94** in DMSO mit KOH und MeI.

versetzt. Die DC-Kontrolle zeigte sofortige Umsetzung von **94** an. Neben dem erwünschten Methylether **96** bildeten sich allerdings auch Nebenprodukte welche die Ausbeute an **96** deutlich mindern. Unter diesen scharfen Bedingungen ist es nicht unwahrscheinlich, dass auch das vinyloge Urethan selbst Angriffspunkt einer Methylierung ist. Auch LHOMMET und TELSER berichten von einer derartigen Alkylierung.^[47,84] Nach Deprotonierung des Stickstoffs ist es denkbar, dass dieser direkt zu **97** methyliert wird oder es erfolgt eine Substitution an C-2 der Seitenkette zu **98**. Dieses Nebenprodukt kann selbst auch noch an der Hydroxygruppe alkyliert werden. Dadurch entsteht ein komplexes Produktgemisch, welches sich säulenchromatographisch nicht trennen ließ. Zusammen mit dem Produkt **96** wurde allerdings nach Säulenchromatographie in einer Fraktion das zweifach alkylierte vinyloge



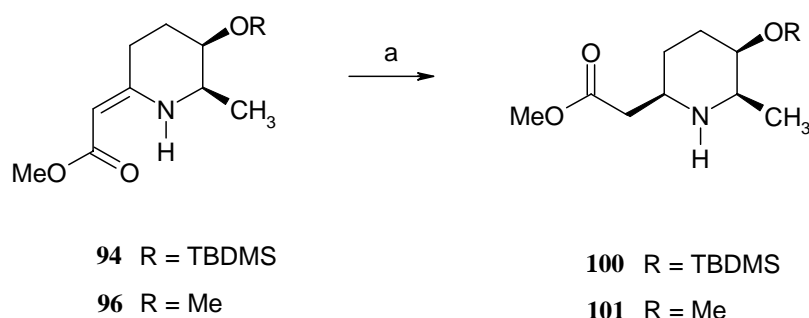
a) KOH, 18-K-6, MeI, Et₂O, 78%.

Schema 38 Milde, chemoselektive Alkylierung von **94** unter Anwendung der Phasentransferkatalyse.

Urethan **99** NMR-spektroskopisch identifiziert. Daher galt es mildere Bedingungen zu finden, unter denen die funktionelle Gruppe des vinylogen Urethans nicht an der Reaktion teilnimmt. Eine weitere Möglichkeit ist die Methylierung der Hydroxygruppe, durchgeführt nach einer modifizierten Vorschrift von MERZ.^[85] Die Zweiphasenmethode ist der klassischen WILLIAMSON-Ethersynthese hinsichtlich der experimentellen Einfachheit deutlich überlegen. Auch der Verätherung von Alkoholen mit Diazomethan nach MÜLLER^[83] dürfte nach MÄRZ dieses Verfahren häufig vorzuziehen sein. Statt einer wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung und Tetrabutylammoniumchlorid wurde 18-Krone-6 und gepulvertes

KOH in Dichlormethan verwendet. Später erwies sich Diethylether als das bessere Lösungsmittel. Der Phasentransferkatalysator 18-Krone-6 ist unter diesen Bedingungen in Dichlormethan nicht unbedingt notwendig, beschleunigt aber deutlich die Reaktion. In Diethylether erfolgt die Umsetzung ohne Phasentransferkatalysator allerdings zu langsam. Außerdem verbessert eine Erhöhung der 18-K-6-Konzentration erheblich die Ausbeute. Eine Methylierung der N-Funktion bleibt unter diesen Bedingungen aus. Die Ausbeute an **96** nach Säulenchromatographie lag bei 78%, wobei 6% Edukt **94** reisoliert werden konnten.

Nach einer Standardmethode wurden die beiden vinylogenen Urethane **95** und **96** mit Palladium/Kohle katalytisch hydriert. Im Fall beider vinylogenen Urethane übt die *cis*-ständige Methylgruppe zusätzlich einen starken Effekt während der Hydrierung aus. Die sterische Abschirmung eines Halbraums durch beide Substituenten hat einen exzellenten *de* zur Folge. In hoher chemischer Ausbeute wurden die beiden Hydrierungsprodukte **100** und **101** erhalten. Beide NMR-Spektren der Rohansätze zeigten einen einfachen Signalsatz. In solchen Fällen

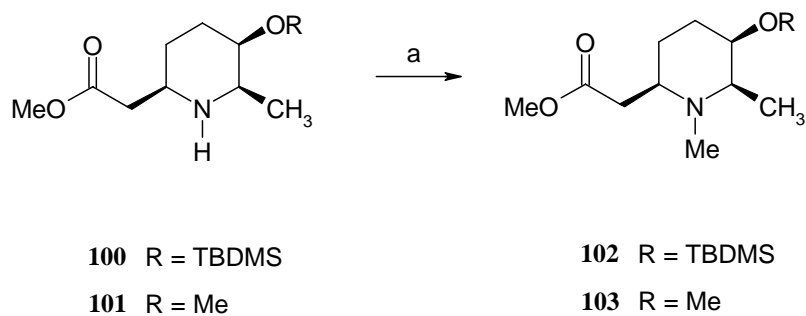


a) MeOH, Pd/C, H₂, 50 bar, 40°C, 98%.

Schema 39 Hydrierung der vinylogenen Urethane **95** und **96**.

wird ein *de* von mehr als 98% angenommen. Für die Hydrierung der α,β -ungesättigten Methylester **94** und **96** wurde um Umesterungen zu verhindern als Lösungsmittel Methanol verwendet. Durch die Hydrierungsreaktion wurde gleichzeitig jeweils für **94** und **96** das dritte Stereozentrum aufgebaut.

Zur Vervollständigung der Piperidingrundkörper von **100** und **101** musste nun der Piperidinstickstoff methyliert werden. Aufgrund des starken sterischen Zwangs ist nur das Anbringen eines sehr kleinen Substituenten möglich. Eine reduktive Aminierung führt am Piperidinstickstoff direkt einen Methylsubstituenten ein. Mit wässrigem Formaldehyd und Natriumcyanoborohydrid in Methanol bei Raumtemperatur werden innerhalb von einer



a) MeOH, 30% H₂CO, NaCNBH₃, 83-86%.

Schema 40 Reduktive Aminierung zu **102** und **103**.

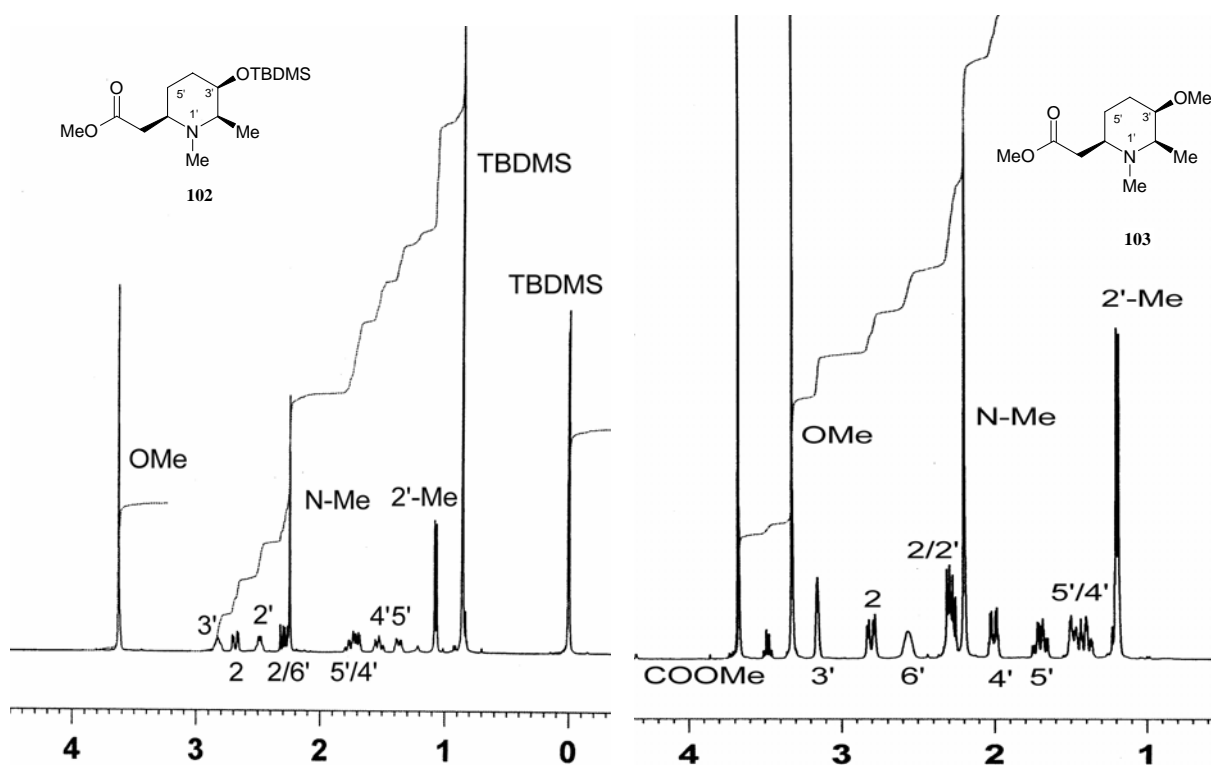


Abb.13 ¹H-NMR-Spektren von **102** (links) und **103** (rechts) in CDCl₃. Die große TBDMS-Schutzgruppe in **102** wirkt als Konformationsanker und nimmt im Gegensatz zur Methoxygruppe in **103** eine äquatoriale Position ein.

Stunde nach einer Vorschrift von HASSID **100** und **101** aminiert.^[86] Im Verlauf der Reaktion ist der pH-Wert mit Eisessig neutral zu halten. Die Ausbeuten an **102** und **103** sind mit etwa

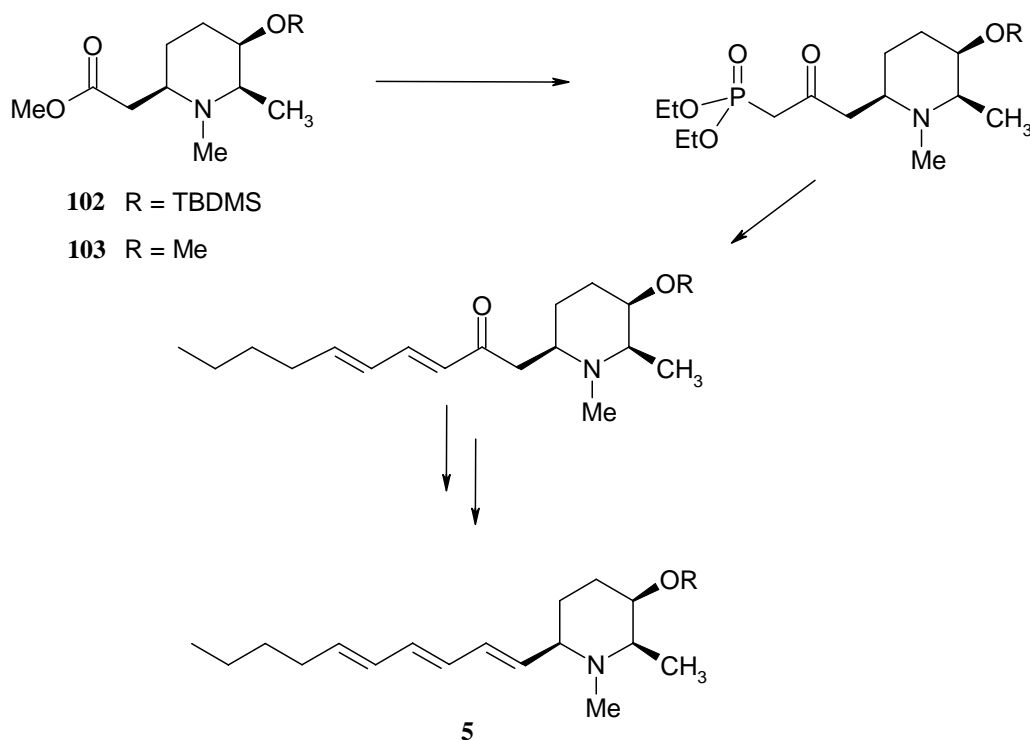
85% sehr gut. Anders als bei HASSID wurde der pH-Wert von Anfang an neutral gehalten, da ansonsten die Ausbeute infolge basischer Esterhydrolyse sinkt. Man erhält die Verbindung nach Aufarbeitung in spektroskopisch reiner Form.

Um zum Microconin (**5**) zu gelangen, sollte nun der Aufbau der Seitenkette in Angriff genommen werden. Dieser sollte direkt und möglichst effizient erfolgen. Die Lage der ersten Doppelbindung der Seitenkette des Microconins (**5**) und das Stereozentrum an C-6 stellen ein komplexes Problem dar: Ein Aldehyd an C-1 der Seitenkette würde zwar auf einfache Art das Anbringen der Seitenkette ermöglichen, aber das α -ständige Stereozentrum destabilisieren. Ausserdem müsste die Seitenkette um eine Kohlenstoffeinheit verkürzt werden. Die Strategie würde die Synthese um viele Stufen verlängern, weshalb auf diese Vorgehensweise verzichtet wurde.

Ohne Abbau der Seitenkette um eine Kohlenstoffeinheit kann die erste Doppelbindung aber nur durch eine Eliminierungsreaktion hergestellt werden. Als besonders attraktiv erschien es, die Esterfunktion direkt zum Anbringen der Seitenkette zu nutzen. Zum Austesten der Reaktionsbedingungen sollte auf ein Modellsystem zurückgegriffen werden.

6.2.4 Syntheseplanung zur Seitenkettendarstellung von **5**

Ausgehend von den zwei entstandenen Molekülen **102** und **103** war über eine HWE-Reaktion das Anbringen der Seitenkette geplant. Weitere Modifikationen sollten zum Microconin (**5**) führen. Dafür sollte zuerst ein β -Ketophosphonat aus der Esterfunktion aufgebaut werden, welches mit einem ungesättigten Aldehyd abreagiert und die Seitenkette einführt. Eine solche Strategie wurde auch schon von NICOLAOU et al. zur Synthese von Amphotericin B eingesetzt.^[87] Schließlich sollte die Reduktion der Ketofunktion und die Eliminierung des entstandenen Alkohols die Seitenkettensynthese vervollständigen. Als Alternative war der Einsatz der Shapiroreaktion geplant, die ebenfalls zum gewünschten Trien **5** führen sollte.



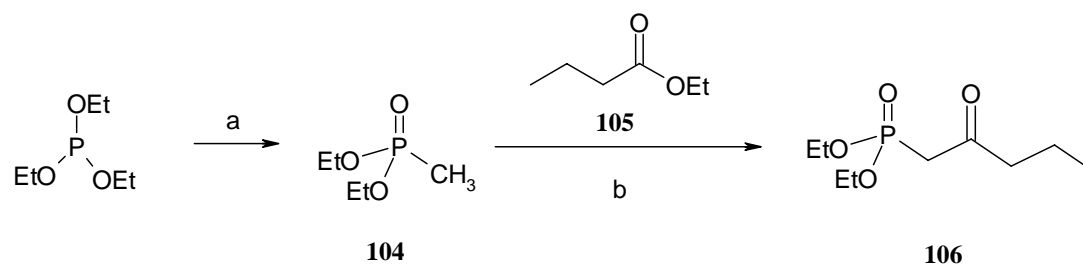
Schema 41 Syntheseplanung zum direkten Aufbau der Seitenkette am Piperidin-Grundkörper.

6.2.5 Das Modellsystem

Nach der Bereitstellung der Schlüsselsubstanzen **102** und **103** wurde zunächst durch ein Modellsystem die Seitenkettensynthese ausgelotet.

Im Rahmen ihrer Diplomarbeit stellte PLÉ das folgende Modellsystem her: In Anlehnung an LANDAUER und RYDON^[88] startet die Synthese mit einer Michaelis-Arbusov Reaktion, die mit Triethylphosphit und Methyljodid unter Rückfluß nach einer Stunde das Phosponat **104** ergibt.

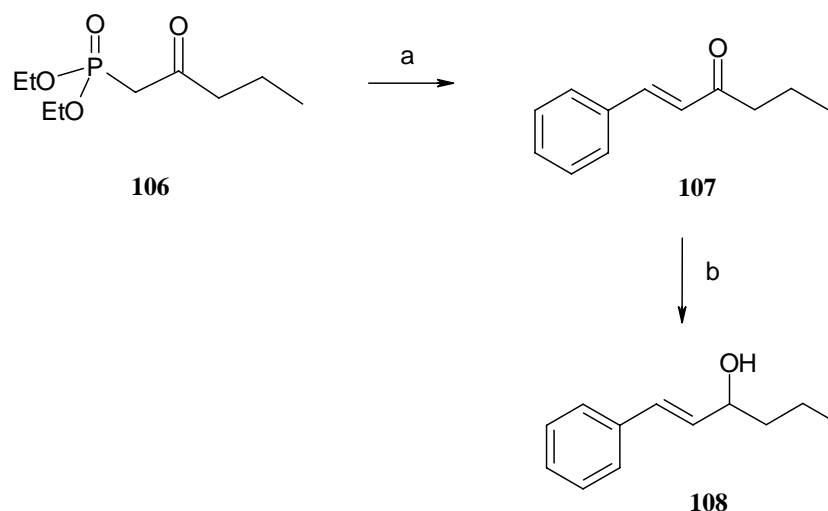
Wie bei MIKINA^[89] wurde nach Deprotonierung des Phosponat **104** mit MeLi bei -78°C der Ester **105** gespalten und das Ketophosponat **106** synthetisiert. Diese nach COREY und KWIATKOWSKI benannte Reaktion^[90] verläuft in 59%iger Ausbeute. Bessere Ausbeuten werden mit der von MATHEY und SAVIGNAC gefundenen aber aufwendigeren Variante erzielt.^[91]



a) MeI, Rückfluss b) abs. THF, -78°C, MeLi, 59%.

Schema 42 Synthese des HWE-Reagenzes **106**.

Die Deprotonierung des HWE-Reagenzes **106** muss unter möglichst milden Bedingungen erfolgen, da ein Aldehyd als Reaktionspartner vorgesehen ist und unter basischen Bedingungen mit Nebenreaktionen zu rechnen ist. Nach Masamune^[92] kann man DBU oder DIPEA als milde Base zusammen mit LiCl in Acetonitril benutzt werden, ohne dass basenempfindliche Aldehyde Nebenreaktionen eingehen. Das Lithiumion koordiniert zwischen den beiden Sauerstoffatomen des Wittig-Hornersystems und erhöht so dessen Acidität. Zugleich steigert Lithium auch die *E*-Selektivität der Doppelbindungsbildung. Für die Modellreaktion wurde frisch destillierter Benzaldehyd eingesetzt. Alle Reagenzien wurden vor dem Einsatz absolutiert. Von entscheidender Bedeutung scheint auch die Qualität des Lithiumchlorids zu sein, welches aus absolutem Methanol umkristallisiert und im Exsi-

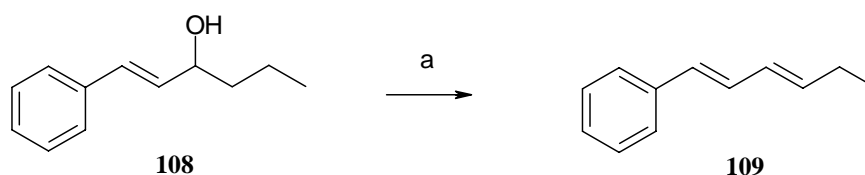


a) abs. CH₃CN, LiCl, DBU, Benzaldehyd, 42% b) NaBH₄, EtOH, 70%.

Schema 43 HWE-Reaktion nach MASAMUNE unter sehr milden Bedingungen und anschließende Reduktion der Ketofunktion.

kator über Silikagel aufbewahrt wurde. Mit einer Ausbeute von 42% erhält man unter diesen Bedingungen das ungesättigte Keton **107**. Ausgehend von der Verbindung **107** kann man sehr leicht mit NaBH_4 die Ketofunktion zum Alkohol reduzieren^[93], wobei nach Säulenchromatographie der entstandene Alkohol als farbloses Öl **108** in 70%iger Ausbeute erhalten wurde.

Für die Eliminierung der Alkoholfunktion gibt es mehrere Möglichkeiten. Zu einem kann mit Mesylchlorid aus dem Alkohol eine sehr gute Abgangsgruppe aufgebaut werden, die bei Raumtemperatur mit einer Base die zweite konjugierte *trans*-Doppelbindung ergibt und so die Synthese vervollständigt.^[94] Leider konnten wir bei dieser Vorgehensweise keinen vollständigen Umsatz erzielen. Mit *p*-Toluolsulfonsäure hingegen wurde das gesamte Edukt umgesetzt. Eliminierungen dieser Art sind in der Literatur an ungesättigten aliphatischen Alkoholen mehrfach beschrieben und verlaufen in sehr guten Ausbeuten zu einer weiteren *E*-konfigurierten Doppelbindung.^[95] Zum selben Ergebnis gelangt man im Falle aromatischer



a) *p*-Toluolsulfonsäure, Toluol, Rückfluss, 67%

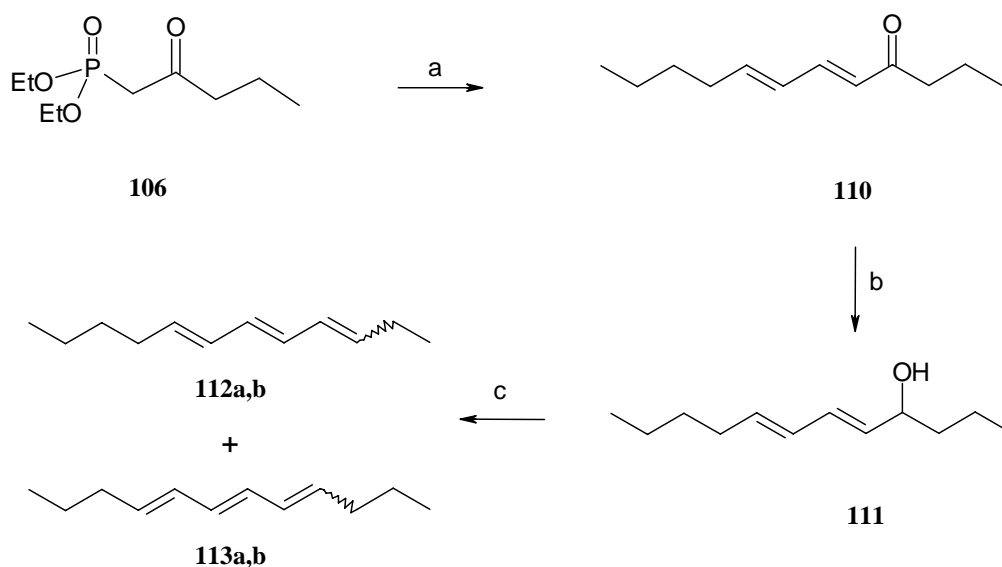
Schema 44 Herstellung der Modellverbindung **109**.

Verbindungen.^[96] Die NMR-spektroskopische Analyse zeigte einen *de* von etwa 65% zugunsten des *E*-Eliminierungsproduktes **109**. Die chromatographische Trennung der Diastereomere war nicht möglich.

Das von PLÉ dargestellte Modellsystem hat aber den Nachteil, dass der Aromat das intermediär entstehende Carbeniumion ausgezeichnet stabilisieren kann. Dies ist beim Intermediat auf der Route zum Naturstoff **5** nicht so ausgeprägt. Aus diesem Grund sollte noch ein zweites authentischeres Modellsystem getestet werden.

Ausgangspunkt war wieder das HWE-Reagenz **106** welches nun in Acetonitril unter identischen Bedingungen wie oben mit dem Hept-2-enal zum zweifach ungesättigten Keton **110** umgesetzt wurde. Die Ausbeute fiel mit lediglich 18% sehr niedrig aus. Der Umsatz war selbst nach 12 Stunden nicht vollständig. Eine verlängerte Reaktionsdauer oder eine

Erhöhung der Temperatur hatte erhebliche Nebenproduktbildung zur Folge. Mit Hilfe des Phasentransferkatalysators 18-Krone-6 in Toluol und Kaliumcarbonat als Base nach einer Vorschrift von KIRSCHLEGER et al. konnte die Ausbeute auf immerhin 56% gesteigert werden.^[97] Ein Vergleich mit der Literatur zeigt, dass die Ausbeute für Reaktionen dieser Art durchaus sehr gut war.^[98]



a) Toluol, 12 Äq. 18-K-6, 6 Äq. K_2CO_3 , Hept-2-enal, 6h, 56% b) $NaBH_4$, MeOH, 91% c) abs. CH_2Cl_2 , MsCl, 2.5 Äq. Et_3N .

Schema 45 Verbesserte HWE-Reaktion zur Synthese des zweiten Modellsystems, nachfolgende Reduktion und Eliminierung zur Darstellung der dritten Doppelbindung.

Nach Reduktion der Ketofunktion wurde der Alkohol **111**, erhalten an dem nun abermals die Eliminierung zum Trien **112** unter verschiedenen Bedingungen getestet werden konnte.

Die erste Umsetzung wurde mit MsCl und Triethylamin in abs. Dichlormethan nach einer modifizierten Vorschrift von VAN DER VEEN vorgenommen.^[99] Das intermediär entstandene Mesylat reagiert sofort unter Eliminierung ab und konnte nicht isoliert werden. Es wurde ein komplexes Gemisch aus verschiedenen Eliminierungsprodukten erhalten.

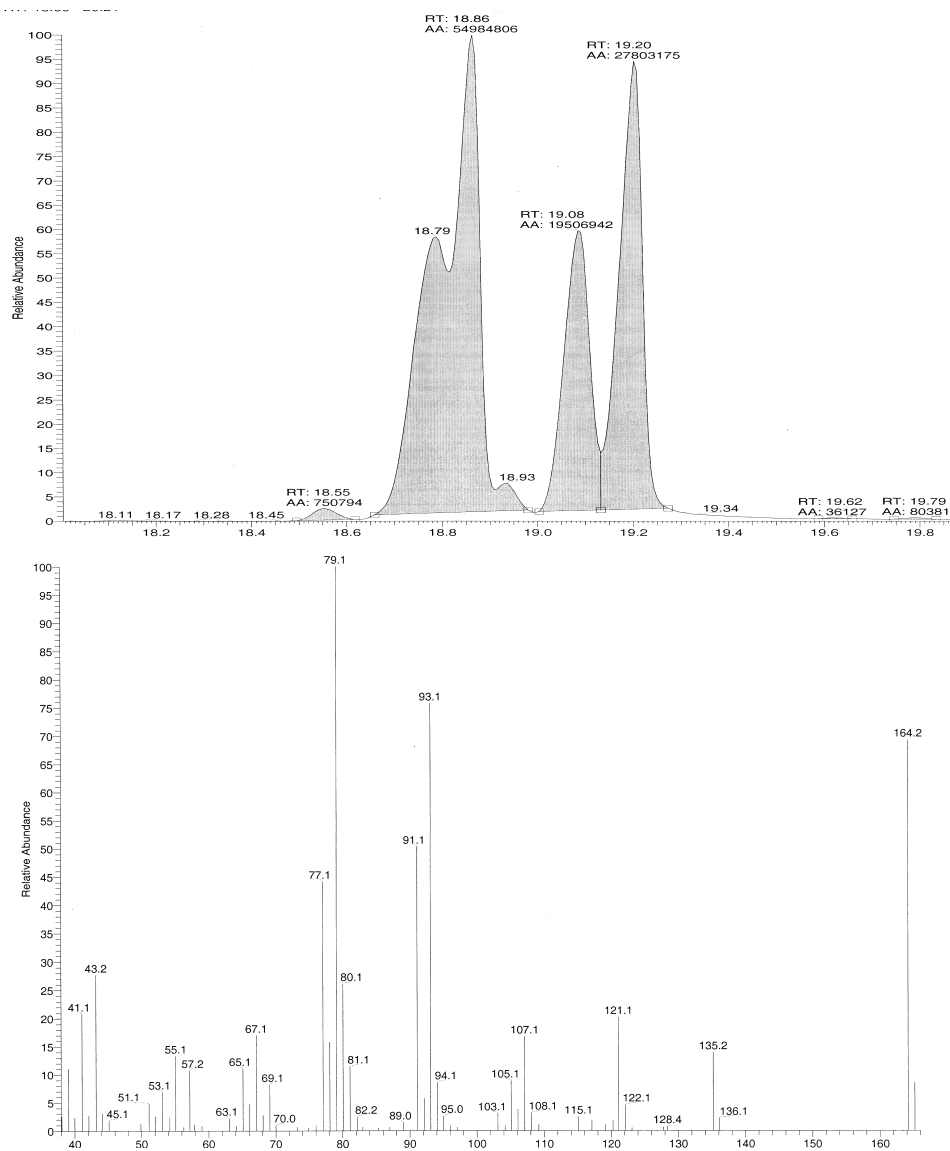


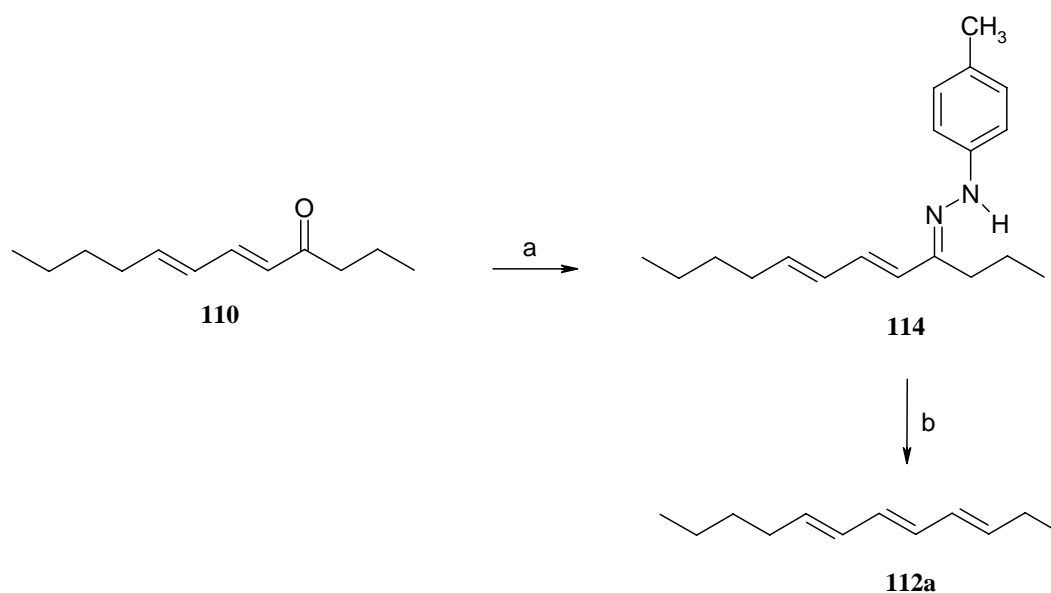
Abb. 14 Gas-Chromatogramm von **112a,b** und **113a,b** mit exemplarischem Massenspektrum.

Mit Hilfe einer GC-MS-Analyse konnten im Gemisch vier Verbindungen mit derselben Masse von 164 M ermittelt werden, was genau der Masse des gewünschten Eliminierungsproduktes entspricht. Auch das Fragmentierungsverhalten der im Gaschromatogramm angetrennten vier Verbindungen ist identisch. Auffällig ist das ^{13}C -NMR-Spektrum des Gemisches, in dem sechs Signale in ihrer Intensität die anderen weit überwiegen. Die chemische Verschiebung dreier dieser Peaks liegt im typischen Bereich von konjugierten Olefinen. Da die entstandenen Triene aber drei Doppelbindungen und somit sechs olefinische Kohlenstoffe haben, kann dieses Signalmuster nur mit dem Vorhandensein eines Inversionszentrums erklärt werden, wodurch insgesamt zwölf Signale auf sechs Signale

reduziert werden. Neben den zwei *E*- und *Z*-Isomeren **112a,b**, unter denen der *E*-Anteil vermutlich überwiegt, bildeten sich also durch eine Eliminierung des allylständigen Protons und Umlagerung der Doppelbindungen außerdem noch **113a,b**. Auch im Fall von **113a,b** überwiegt vermutlich das thermodynamisch günstigere *E,E,E*-Trien mit dem angesprochenen Inversionszentrum. Dieses Ergebnis zeigte deutlich die bevorstehenden Schwierigkeiten der Eliminierungsreaktion auf.

Nun galt es das Eliminierungsverhalten von **111** unter Säurekatalyse zu untersuchen, wie sie auch schon zur Synthese von **109** aufgegriffen wurden. Leider wurde auch unter diesen Bedingungen das Wandern der Doppelbindungen beobachtet und vier verschiedene säulenchromatographisch nicht trennbare Verbindungen erhalten.

Der Durchbruch sollte nun mit Hilfe der Shapiro-Reaktion gelingen. Diese Reaktion wurde bereits mehrfach zur Synthese von schwer darstellbaren Olefinen vor allem in sterisch anspruchsvollen Systemen genutzt.^[100] Eine Übersicht über die neueren Entwicklungen geben ADINGTON und BARRETT.^[100c] Allerdings gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele, die die Anwendung dieser Reaktion zur Darstellung von mehrfach konjugierten Olefinen aus ungesättigten Ketonen zeigen.^[101] Alle Anwendungen fanden zudem an cyclischen Verbindungen statt. Nur ein einziges Beispiel an einer offenkettigen Verbindung ist in der Literatur beschrieben, wobei aber eine endständige Doppelbindung hergestellt wurde.^[101c]



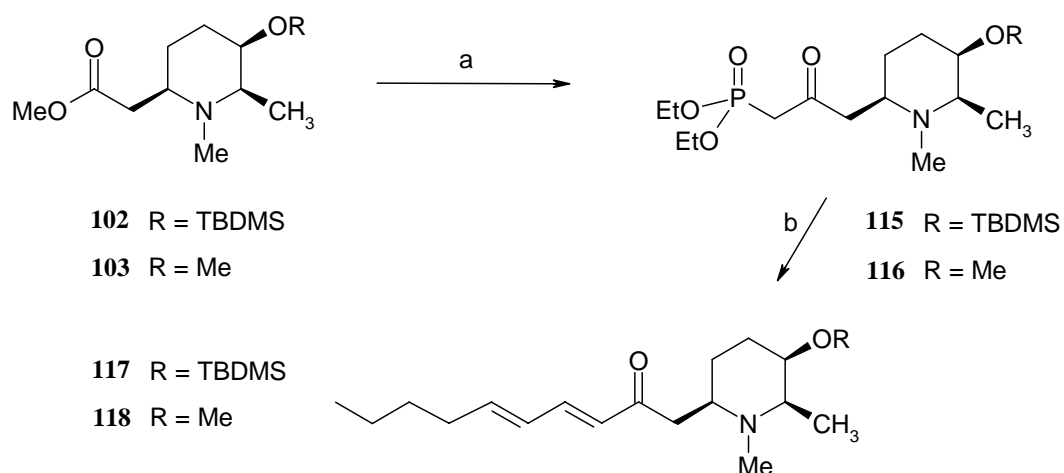
a) abs. Et₂O, kat. BF₃·Et₂O, Tosylhydrazon, 2h b) abs. THF, 0°C, MeLi, <10%.

Schema 46 Shapiro-Reaktion zur gezielten Darstellung von **112a**.

Ausgangspunkt der Reaktion war das Keton **110**, welches mit Tosylhydrazin in das entsprechende Hydrazon **114** unter der Katalyse von Bortrifluorid in abs. Diethylether umgesetzt wurde. Die Reaktion verlief quantitativ, wie eine DC-Kontrolle zeigte. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde wieder mit Diethylether versetzt und abermals eingeeengt. Dieser Vorgang wurde nochmals wiederholt um letzte Feuchtigkeitsreste azeotrop zu entfernen. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum wurde in abs. THF aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Durch Zutropfen von MeLi sollte nun die Eliminierung ablaufen. Neben Zersetzung konnte in sehr geringer Ausbeute unter 10% das gewünschte Trien **112a** nach Aufarbeitung an Kieselgel erhalten werden. **112a** bildete sich selektiv, ohne dass das Auftreten von Umlagerungen oder eine Z-ständige Doppelbindung festgestellt werden konnte.

6.2.6 Versuche zur Seitenkettensynthese für die Darstellung des Microconins (5)

Diese ersten Ergebnisse wurde nun auf die beiden Piperidylessigsäureester **102** und **103** übertragen. Nach dem oben festgehaltenen Prinzip wurde das Phosphonat **104** mit BuLi oder MeLi in abs. THF umgesetzt.^[89] Durch jeweiliges Zutropfen der Ester **102** und **103** entstehen die beiden HWEr-Systeme **115** und **116**. Leider stellte sich heraus, dass eine säulenchromatographische Reinigung von **115** und **116** nicht möglich ist. Nach schonender, destillativer Abtrennung von überschüssigem **104** mit Hilfe einer Kugelrohrdestille konnte durch eine ¹³C-NMR-Kontrolle die Umsetzung der Edukte bewiesen werden. Zum einen waren die Ester **102** und **103** nur noch in geringen Spuren vorhanden und zum anderen wiesen Signale mit einer chemischen Verschiebung von 199,6 und 199,7 ppm die Bildung der Ketone **115** und **116** eindeutig nach. Daher wurde ohne weitere Reinigung direkt unter den bereits am Modell optimierten Bedingungen weiter umgesetzt. In Toluol mit 18-Krone-6 und Kaliumkarbonat wurden die beiden β-Ketophosphonate **115** und **116** jeweils mit Hept-2-enal versetzt. Ein unpolares Lösungsmittel wie Toluol erhöht deutlich die Reaktivität von Carbanionen wie sie im Fall der deprotonierten β-Ketophosphonate entstehen. Dies ist besonders deshalb notwendig, da der Aldehyd durch Konjugation mit seiner Doppelbindung gegenüber gesättigten Aldehyden in seiner Reaktivität herabgesetzt ist. In Ausbeuten zwischen 25 und 30% konnte so über eine 2-stufige Eintopfsynthese die Seitenkette an den Piperidingrundkörpern angebracht und **117** bzw. **118** hergestellt werden.



a) abs. THF, -78°C , BuLi b) Toluol, 12 Äq. 18-K-6, 6 Äq. K_2CO_3 , Hept-2-enal, 6h, 25-30%.

Schema 47 Zweistufensequenz zum Anbringen der Seitenkette an den Piperidingrundkörpern von **102** und **103**.

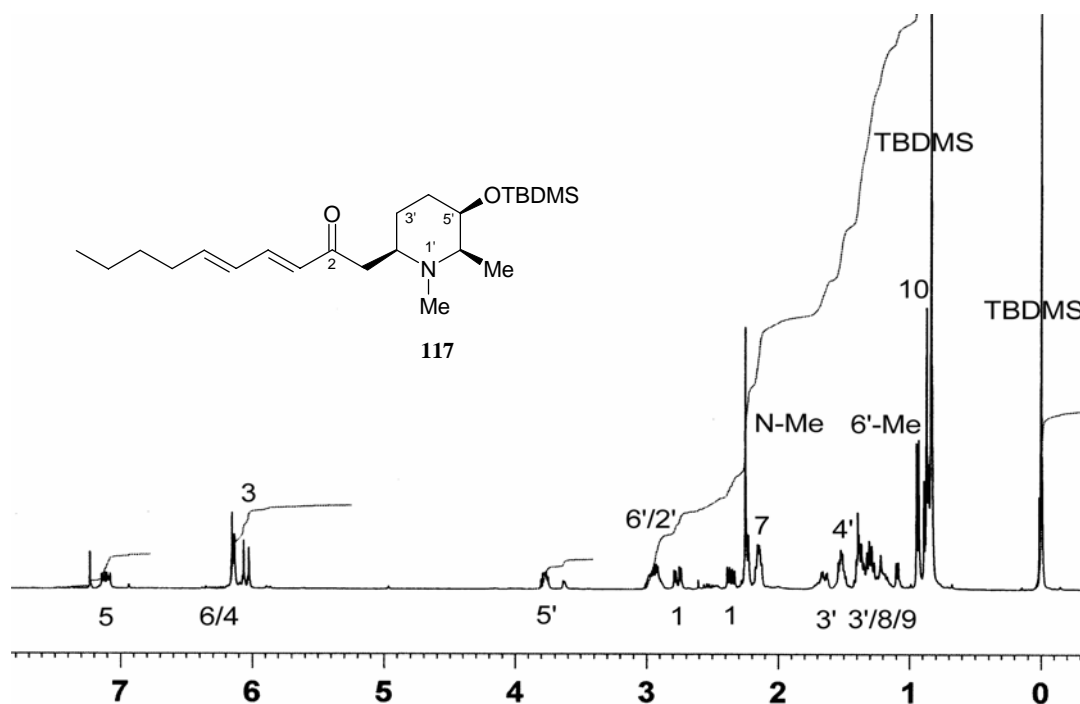
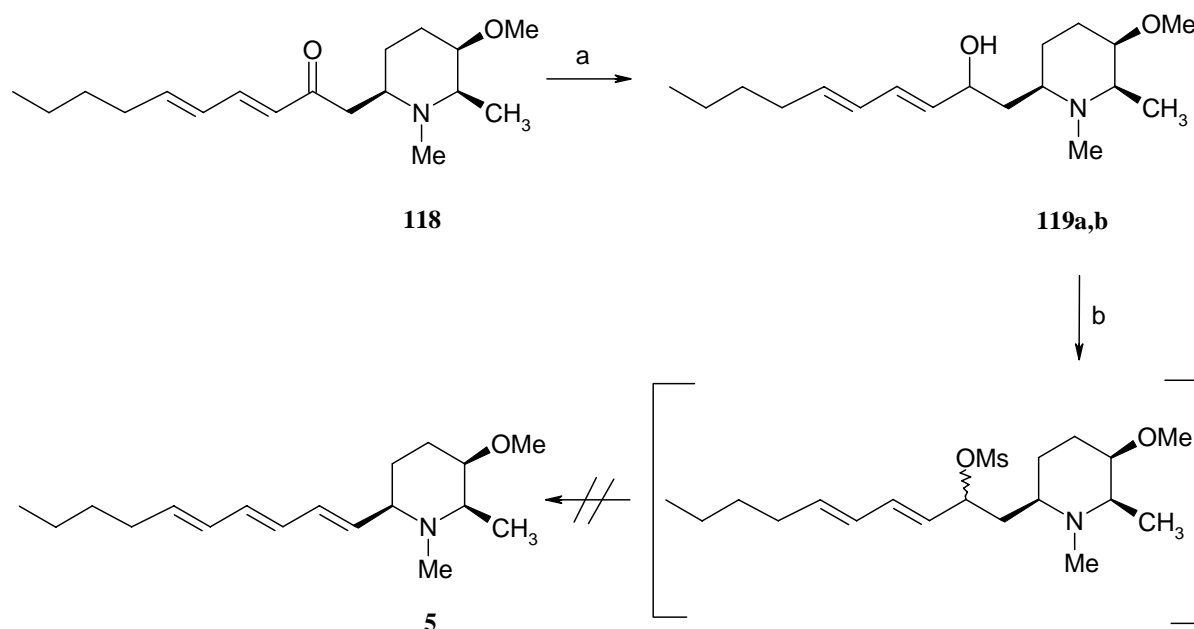


Abb 14 ^1H -NMR-Spektrum von **117** in CDCl_3 .

Die Isolierung von **117** erwies sich im Gegensatz zur Isolierung von **118** als unproblematisch. Das Piperidinderivat **118**, welches statt der TBDMS-Schutzgruppe gleich mit dem notwendigen Methylsubstituenten versehen wurde, konnte selbst nach aufwendiger Säulenchromatographie an Kieselgel und Anwendungen verschiedener Laufmittelgemische

nicht in sauberer Form gewonnen werden. In beiden Verbindungen wurde mit einer sehr hohen Transselektivität die zweite Doppelbindung hergestellt, was durch Bestimmung der entsprechenden Kopplungskonstanten $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch geklärt wurde.

Nach Abtrennung eines Teils der Nebenprodukte wurde nun mit Hilfe von Natriumborhydrid das Keton **118** zum Alkohol **119** reduziert, um sowohl die basische als auch die säurekatalysierte Eliminierung am authentischen System zu testen. Die NMR-Kontrolle zeigte, dass die Reduktion sogar diastereoselektiv erfolgte, da ein Signalsatz deutlich intensiver ausfiel. Es konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Leider gelang eine Reinigung auch auf dieser Stufe nicht. Da sich die Verunreinigungen ebenfalls aus Piperidinderivaten zusammensetzten, konnte auch die Kristallisation als Hydrochlorid zur



a) NaBH_4 , MeOH b) abs. CH_2Cl_2 , MsCl, 2.5 Äq. Et_3N .

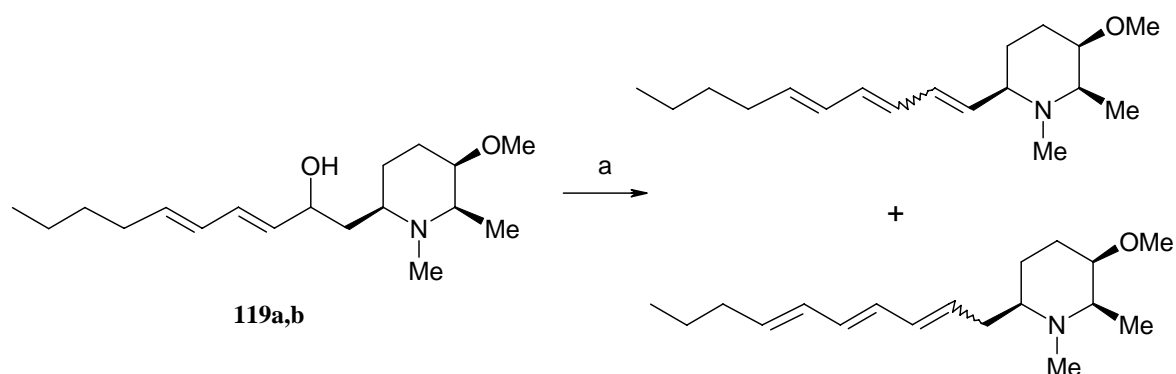
Schema 48 Versuchte basische Eliminierungssequenz zur Darstellung des Microconins (**5**).

Reinigung nicht angewendet werden. Analog zum oben beschriebenen Modellsystem wurde mit Triethylamin und Mesylchlorid versetzt, um direkt zum Microconin (**5**) zu gelangen. Leider misslang dieser Ansatz. Im Gegensatz zu intramolekularen Substitutionsreaktionen von tertiären Aminen, die erhebliche Aktivierungsenergie benötigen - nicht umsonst gilt Triethylamin als nichtnukleophile Base - kann der intermolekulare Angriff eines tertiären Amins bereits bei niedrigeren Temperaturen erfolgen. Offensichtlich ist der Aminstickstoff

intramolekular zu reaktiv und substituiert die Abgangsgruppe. Mehrere Indizien sprechen für den nukleophilen Angriff:

- I) Das Fehlen des Signals der Mesylat-Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum.
- II) Das Ausbleiben der Eliminierungsreaktion, da keine weiteren Doppelbindungssignale gefunden wurden.
- III) Die veränderte chemische Verschiebung der am Piperidinstickstoff gebundenen Kohlenstoffe und deren Protonen im ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektrum.

Das Diastereomergemisch **119a,b** wurde auch in Toluol mit 1,05 Äquivalenten p-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss erhitzt. Wie beim Modellsystem **112/113** konnte allerdings nur ein Gemisch verschiedener Eliminierungsprodukte erhalten werden. Das ^1H -NMR-Muster im olefinischen Bereich ähnelte sehr dem von **112a,b** und **113a,b**. Daher liegt es nahe, einen identischen Reaktionsverlauf anzunehmen.



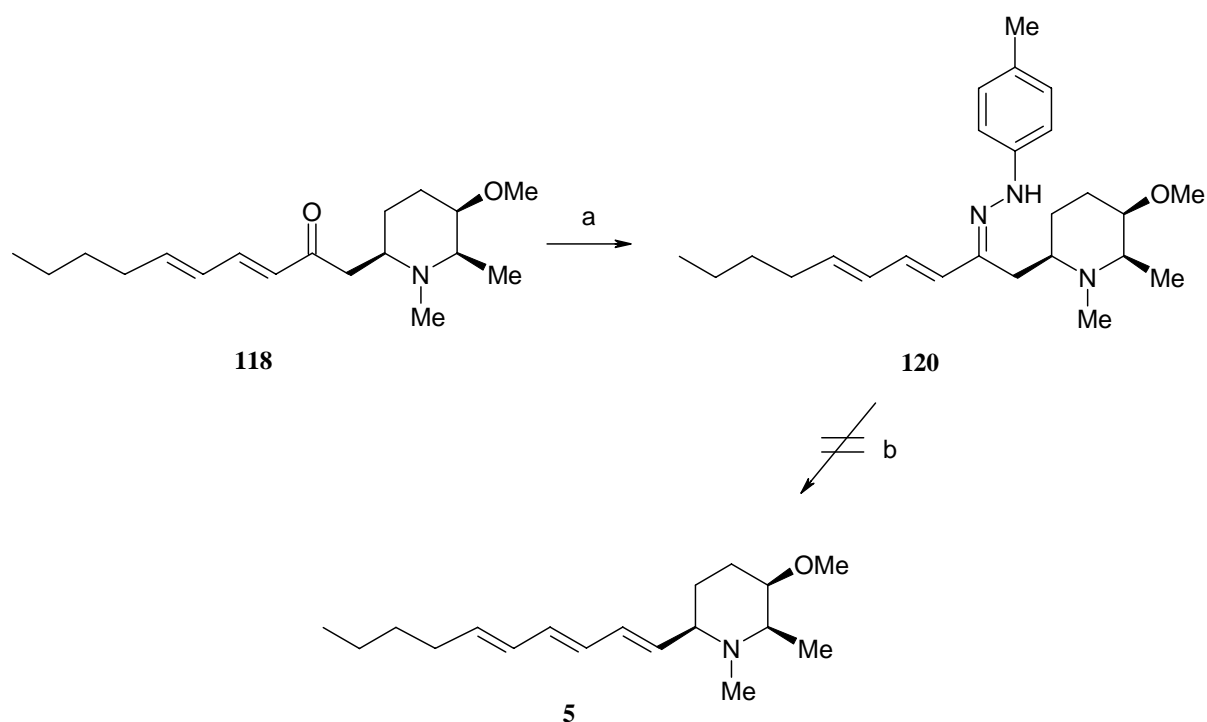
a) Toluol, 1.05 Äq. p-TSS, Rückfluss.

Schema 49 Versuchte säurekatalysierte Eliminierung zum Microconin (**5**).

Somit konnte das Microconin (**5**) zwar dargestellt, aber nicht isoliert werden, da eine säulenchromatographische Trennung der Produkte sich als unmöglich erwies.

Mit **118** als Ausgangspunkt sollte mit einem neuen Ansatz die selektive Darstellung des Microconins (**5**) mit Hilfe der Shapiro-Reaktion versucht werden. Dabei sollte die Bildung der verschiedenen Regio- und Stereoisomere ausbleiben und daher eine Isolierung des Produktes (**5**) einfacher sein.

Wie beim Modell wurde mit Tosylhydrazin und katalytischen Mengen Bortrifluorid das entsprechende Hydrazone **120** erhalten. Die Reaktion verlief allerdings deutlich langsamer und nicht quantitativ. Nach Entfernen letzter Feuchtigkeitsreste wurde in frisch destillierten abs. THF aufgenommen und BuLi bei 0°C unter Schutzgas zugetropft. Die DC-Kontrolle zeigte nur einen sehr geringen Umsatz an. Außerdem gelang selbst dünnschichtchromatographisch die Auftrennung der verschiedenen Substanzen nur sehr schwer. Nach Aufarbeitung wurde versucht mit Hilfe der NMR-Spektroskopie das Ergebnis der Umsetzung aufzuklären. Ein Vergleich mit den NMR-Daten^[7a] des isolierten natürlichen Microconins (**5**) zeigten keine Übereinstimmung. Selbst wenn die Darstellung von **5** auf diesem Weg möglich wäre, müssten



a) abs. Et₂O, kat. BF₃·Et₂O, Tosylhydrazon, 2h b) abs. THF, 0°C, MeLi.

Schema 50 Versuchte Anwendung der Shapiro-Reaktion zur Darstellung von **5**.

enorme Anstrengungen zur Reinigung unternommen werden. Das als Silylether geschützte Piperidin **117** zeigte deutlich bessere chromatographische Eigenschaften als **118**. Daher wäre die Darstellung von **5** ausgehend von **118** aufgrund der leichter durchführbaren Reinigung an Kieselgel nahe liegend. Da aber sämtliche Anstrengungen bisher keinen Durchbruch erwarten ließen, wurden keine weiteren Anstrengungen mehr unternommen.

6.3 Synthese des natürlichen (-)-Cassins (1)

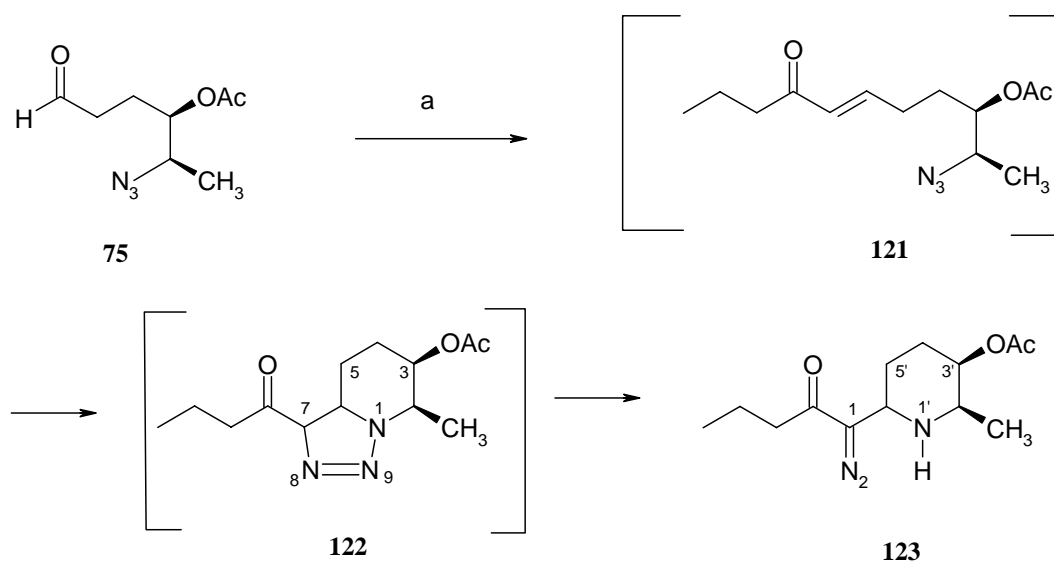
Im Arbeitskreis HERDEIS wurde bereits eine Vielzahl verschiedener Piperidinalkaloide hergestellt. Die Seitenkettensynthese ging dabei immer von den entsprechenden Piperidylelessigsäureestern aus. In den meisten Fällen wurden die Ester zum Alkohol reduziert und wieder zu einem Aldehyd aufoxidiert. Die direkte Reduktion des Esters mit DiBAL-H gelingt, allerdings nur in sehr unpolaren Lösungsmitteln. Über eine Wittigreaktion wurde der Aldehyd nun dazu genutzt die Seitenkette einzuführen. Die entstandene Doppelbindung wurde katalytisch reduziert und damit die Seitenkettensynthese abgeschlossen. Auf diese Weise ist es allerdings nur möglich gesättigte Seitenketten anzubringen.

Neue Überlegungen führten dazu, statt des Umweges über einen Ester, direkt die Seitenkette im Verlauf der Tandem-Reaktion anzubringen. In nur einer Sequenz sollte sowohl der Piperidin-Grundkörper als auch die Verknüpfung mit der Seitenkette als Eintopfreaktion ablaufen. Eine solche Sequenz ist in der Literatur zur Piperidinalkaloidsynthese noch nie beschrieben worden. Damit die Cycloaddition bereits unter schonenden, milden Bedingungen abläuft sollte eine Ketofunktion in Konjugation zur Doppelbindung als Hilfsfunktionalität involviert werden.

6.3.1 Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion– Die Modell-Reaktion

In Analogie zur Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion wurde statt eines stabilisierten Wittig-Ylids das HWE-Reagenz **106** verwendet. Unter ausgesprochen milden Bedingungen wurde der Azidoaldehyd **75** mit **106** in Acetonitril umgesetzt. Als Base kam die Hünig-Base (DIPEA) im leichten Überschuss zur Anwendung. Erst durch die Zugabe von LiCl, welches am Phosphonat **106** koordiniert und dadurch dessen Acidität erhöht, ist DIPEA in der Lage **106** zu deprotonieren. Im Verlauf der HWE-Reaktion bildete sich das α,β -ungesättigte Keton **121**. Durch Cycloaddition entstand das Triazolin **122**, welches schnell in das Diazoketon **123** isomerisierte. Diese Isomerisierung wurde bewusst durch den leichten Überschuss Base herbeigeführt. Nach zwei Tagen waren per DC-Kontrolle weder das ungesättigte Keton **121** noch das Triazolin **122** mehr nachzuweisen. Die Verbindungen **121** und **122** wurden nicht isoliert oder charakterisiert und sind daher lediglich postulierte Zwischenstufen. Durch Zugabe von dimerem Rhodiumacetat wird die gelbe Suspension

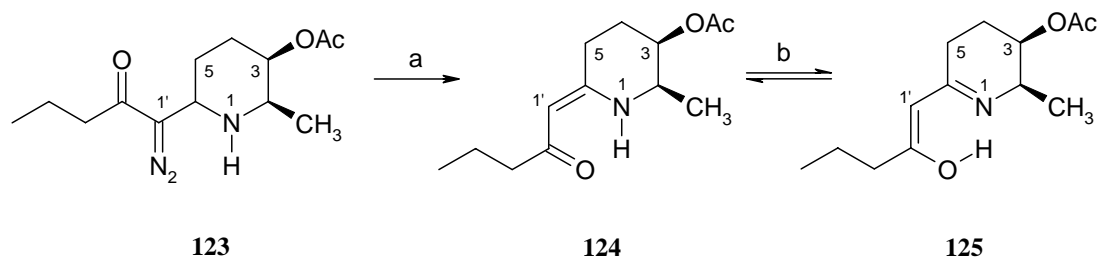
entfärbt und eine stürmische Gasentwicklung ausgelöst. Über die Stickstoffextrusion konnte



a) abs. MeCN, LiCl, **106**, DIPEA.

Schema 51 Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion an **75** als Modellversuch.

123 in das vinyloge Amid **124** überführt werden. **Über alle 4 Stufen konnte für 124 eine Ausbeute von 71% erzielt werden.** Interessant waren die Eigenschaften des vinylogen Amids **124**. Anders als die analogen vinylogenen Urethane neigt **124** zur Bildung einer isolierbaren Enol-Teilstruktur. Direkt nach der Abspaltung von Stickstoff liegt das Gleichgewicht ausschließlich auf der Seite von **124**. Die säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel hingegen verschiebt das Gleichgewicht oftmals vollständig auf die Seite des Enol-Imins **125**. Die Verschiebung verlief nicht immer vollständig und ist von der



a) $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ b) SC an Kieselgel.

Schema 52 Stickstoffextrusion zu **124** und Tautomerie zwischen **124** und **125**.

Dauer der Chromatographie abhängig. Das sauer reagierende Kieselgel katalysiert die Einstellung des Gleichgewichts. Eine chromatographische Trennung der beiden Tautomere **124** und **125** war nicht möglich. Nach einigen Tagen in Lösung stellt sich zwischen **124** und **125** das Gleichgewicht von etwa 1:1 ein. Die genaue Lage des Gleichgewichts konnte aufgrund der Überlagerung der für die Aufklärung wichtigen ^1H -NMR-Signale nicht genau bestimmt werden. Eine Quantifizierung der Gleichgewichtslage von vinylogenen Amiden und seines Tautomers wurde von SHAPIRO et al. beschrieben.^[102] Es muss dafür auf den Isotopeneffekt von Deuterium in der ^{13}C -NMR-Spektroskopie zurückgegriffen werden.^[103] Alternativ wäre auch die Verwendung einer ^{15}N -Isotop markierten Verbindung möglich.^[104] Im ^1H -NMR-Spektrum des vinylogenen Urethans **93** zeigt das N-H Signal eine starke Tieffeldverschiebung. Die chemische Verschiebung liegt bei 8,5 ppm. Im Fall des vinylogenen Amids **124** liegt die chemische Verschiebung des N-H-Peaks sogar bei 10,9 ppm. Diese ausgeprägte Tieffeldverschiebung ist durch den starken $-M$ -Effekt der Ketofunktion bedingt. Dieser fällt stärker aus als im Fall des Esters bei vinylogenen Urethan **93**. Interessanterweise gibt es im Fall beider Tautomere diesbezüglich nur geringe Unterschiede.

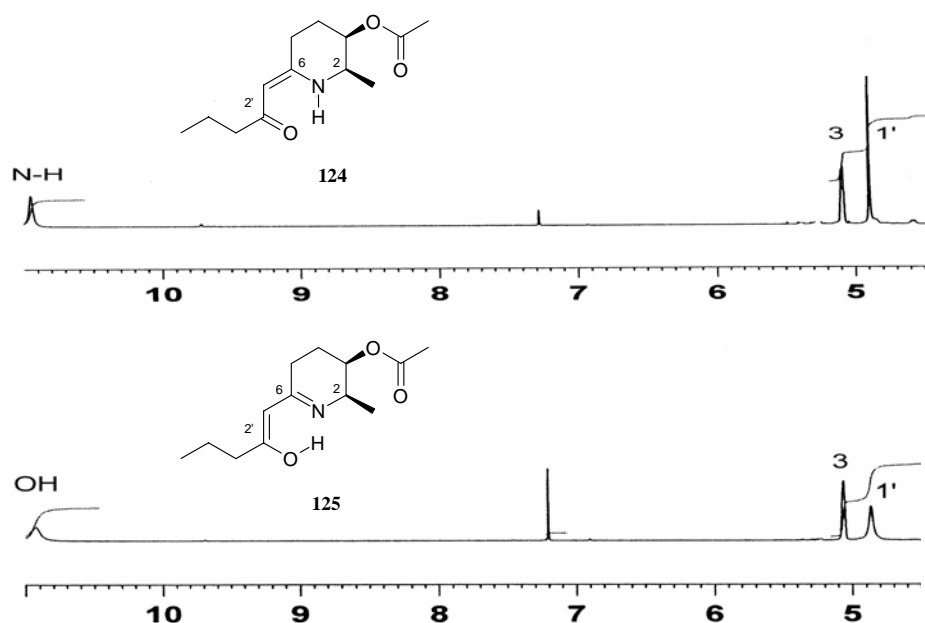
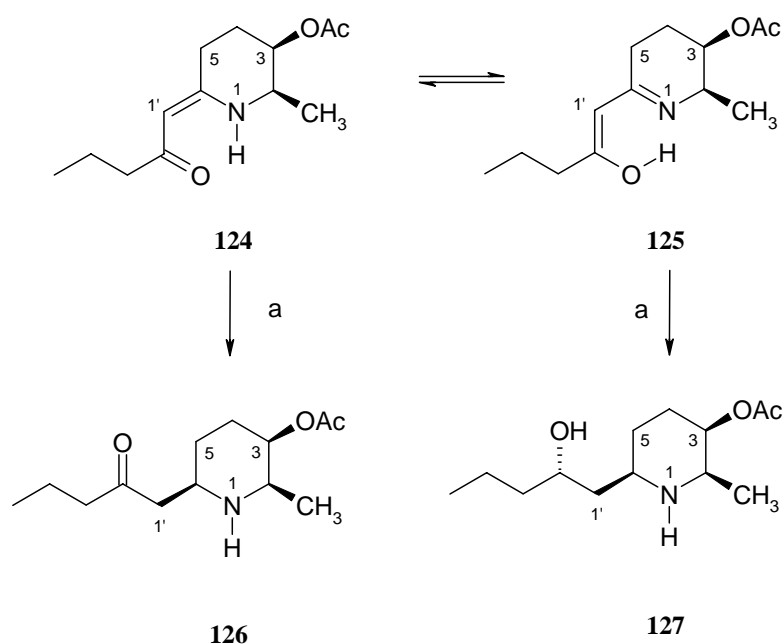


Abb. 15 Vergleich der ^1H -NMR-Signale der Protonen an C-1' und NH vs OH der beiden zueinander tautomeren Piperidine **124** und **125** in CDCl_3 .

Die Lage der NH-/OH-Signale ist praktisch identisch. Sie sind breit und weisen daher auf eine mittlere Austausch-Geschwindigkeit der Protonen hin, wie sie für heteroatomgebundene Protonen oft zu finden ist. Ein im Verhältnis zur NMR-Zeitskala langsamer Austausch müsste zu zwei Signalen, ein sehr schneller Austausch zur Koaleszenz der Signale führen. Die bei 27°C (Innentemperatur NMR-Spektrometer) vorliegende mittlere Austauschgeschwindigkeit liegt zwischen diesen beiden Extremen und führt daher zu verbreiteten Signalen. Dieses Phänomen ist aber von vielen Faktoren, unter anderem von der Temperatur, der Konzentration und dem Lösungsmittel selbst abhängig. Ungewöhnlich ist aber auch das ^{13}C -NMR-Spektrum des Enols **125**. Aufgrund der sehr geringen Kernspinrelaxation von C-6, C-1' und C-2' fehlen die Signale dieser Kohlenstoffe im Kernresonanz-Spektrum.

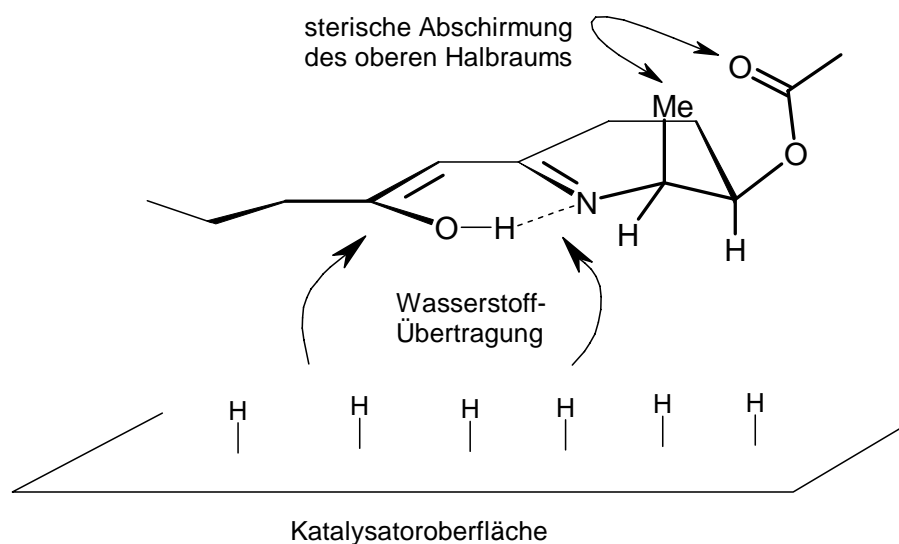
Ein überraschendes Ergebnis ergab die Hydrierung des Gemisches aus **124** und **125** bei Raumtemperatur und 50 bar Wasserstoff. Als Lösungsmittel wurde Ethylacetat und Pd/C (10%) als Katalysator gewählt. Erwartet wurde, dass die Ketofunktion im Verlauf der Hydrierung erhalten bleibt. Die DC-Kontrolle zeigte nach zwei Tagen den vollständigen Umsatz an. Es waren zwei im Vergleich zum Edukt deutlich polare Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen mit kleineren R_f -Werten entstanden. Die säulenchromatographische Trennung machte keine Probleme. Die Verbindung mit dem



a) EtOAc, Pd/C, 50 bar H₂, Raumtemperatur, 61% an **127**, 36% an **126**.

Schema 53 Katalytische Reduktion der Tautomere **124** und **125**.

größeren R_f -Wert konnte als das erwartete Keton **126** identifiziert werden. Die zweite Verbindung erwies sich als der Alkohol **127**. Die NMR-Spektren beider Verbindungen zeigten einen einfachen Signalsatz. Beide Verbindungen wurden hochgradig stereoselektiv gebildet. Im Fall des Alkohols **127** wurden durch die katalytische Hydrierung selektiv an C-6



Schema 54 Postulierter Mechanismus der katalytischen Hydrierung von **125**: Die Wasserstoffbrücke sichert die Reduktion beider Doppelbindungen von einer Seite.

und C-2' zwei Stereozentren neu gebildet. Offensichtlich werden beide Edukte **124** und **125** katalytisch von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite reduziert. Die hohe Stereoselektivität der Reduktion von **125** ist ein weiteres Indiz für die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung und die Existenz des Enol-Imins **125**. Nur durch eine starke Wasserstoff-Brücke ist der hohe Grad an Stereoselektivität im Verlauf der Reduktion erklärbar. Ohne eine solche Koordination sollte zumindest ein gewisser Teil des entsprechenden Diastereomers entstehen. Leider war die Konfiguration des zweiten an C-2' neu gebildeten Stereozentrums von **125** nicht über die Kopplungskonstanten bestimmbar, da die entsprechenden Signale überlagert sind und zudem sehr komplex ausfallen. Das Verhältnis der beiden Produkte **126** und **127** zueinander kann nicht indirekt zur Bestimmung der Gleichgewichtslage von **124** und **125** verwendet werden. Dies wäre nur möglich wenn die Umsetzung augenblicklich ohne die Möglichkeit zur weiteren Tautomerisierung ablaufen würde. Außerdem müssten die Übergangszustände bei beiden Reduktionen die gleiche

energetische Lage vorweisen und somit die Reduktionsgeschwindigkeit von **124** und **125** gleichschnell ablaufen.

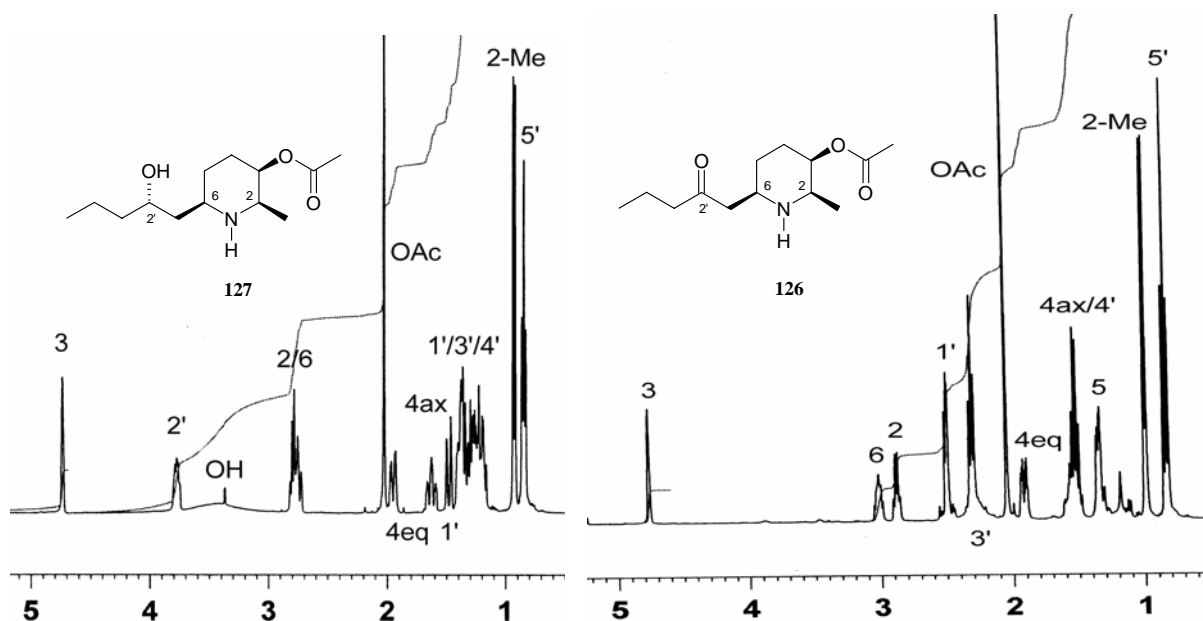


Abb. 16 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **126** (rechts) und **127** (links) in CDCl_3 .

Das Produktverhältnis der Reduktion ist sehr wahrscheinlich direkt von der Lage des Gleichgewichtes zwischen **124** und **125** abhängig. Eine Reduktion in Methanol statt Ethylacetat nimmt ebenfalls Einfluss auf die Gleichgewichtslage und erhöht die Ausbeute an Keton **126** auf etwa 50%. Die höchste Ausbeute an Alkohol **127** wurde erzielt, indem direkt nach vollständiger Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite des Enols **125** mittels Säulenchromatographie, in Ethylacetat hydriert wurde. Dabei wurde der Alkohol in einer Ausbeute von 82% erhalten.

Einige natürliche Piperidinalkaloide enthalten in Position C-2' in der Seitenkette einen Hydroxysubstituenten. Die oben gezeigte Methode eröffnet für Piperidinalkaloide dieser Art einen einfachen synthetischen Zugang. Die in der Literatur beschriebenen Synthesen beinhalten alle im Verhältnis zu unserer Methode aufwendige Prozeduren um alle erforderlichen Stereozentren aufzubauen. Neben (-)-Pindinol^[105] und (-)-Halosarin^[106] aus *Haloxylon salicornicum* ist so auch eine weitere Alkaloid-Klasse auf einfache Weise zugänglich geworden.

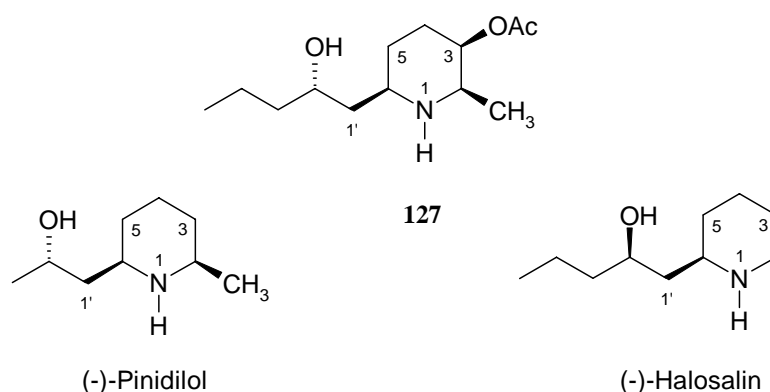
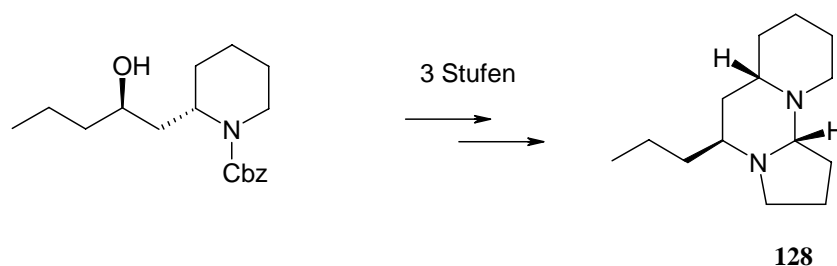


Abb. 17 Strukturelle Ähnlichkeit von **127** mit (-)-Pindilol und (-)-Halosalin.

Nach einer Vorschrift von TAKAHATA kann aus einem 2'-hydroxypentylsubstituierten Piperidin in nur 3 Stufen das giftige, tricyclische Alkaloid Tetraporin **128** hergestellt werden.^[107] Die Verbindung **128** wird von einer in Neu Guinea beheimateten Ameise zur Verteidigung eingesetzt.



Schema 55 Tetraporin-Synthese nach TAKAHATA.

Die Modell-Reaktion hat gezeigt, dass beim Einsatz der Kaskaden-Reaktion, statt einer Wittigreaktion auch in vergleichbaren Ausbeuten eine HWE-Reaktion verwendbar ist. Die Verknüpfung des Aufbaus des Piperidingrundkörpers mit dem Anbringen der Seitenkette in nur einem Schritt ist ein effizientes Instrument zur Synthese von Piperidinderivaten. Statt des schwer abtrennbaren Triphenylphosphinoxids kann das Nebenprodukt der HWE-Reaktion Diethylphosphat durch einfaches Ausschütteln abgetrennt werden. Ein weiterer Vorteil ist auch die Möglichkeit, den Aufbau der Seitenkette separat durchführen zu können. Dies gilt besonders für den Fall funktionalisierter Seitenketten. Statt eines linearen, liegt dann ein konvergenter Syntheseverlauf vor. Der im Hinblick auf die bislang angewendete Tandem

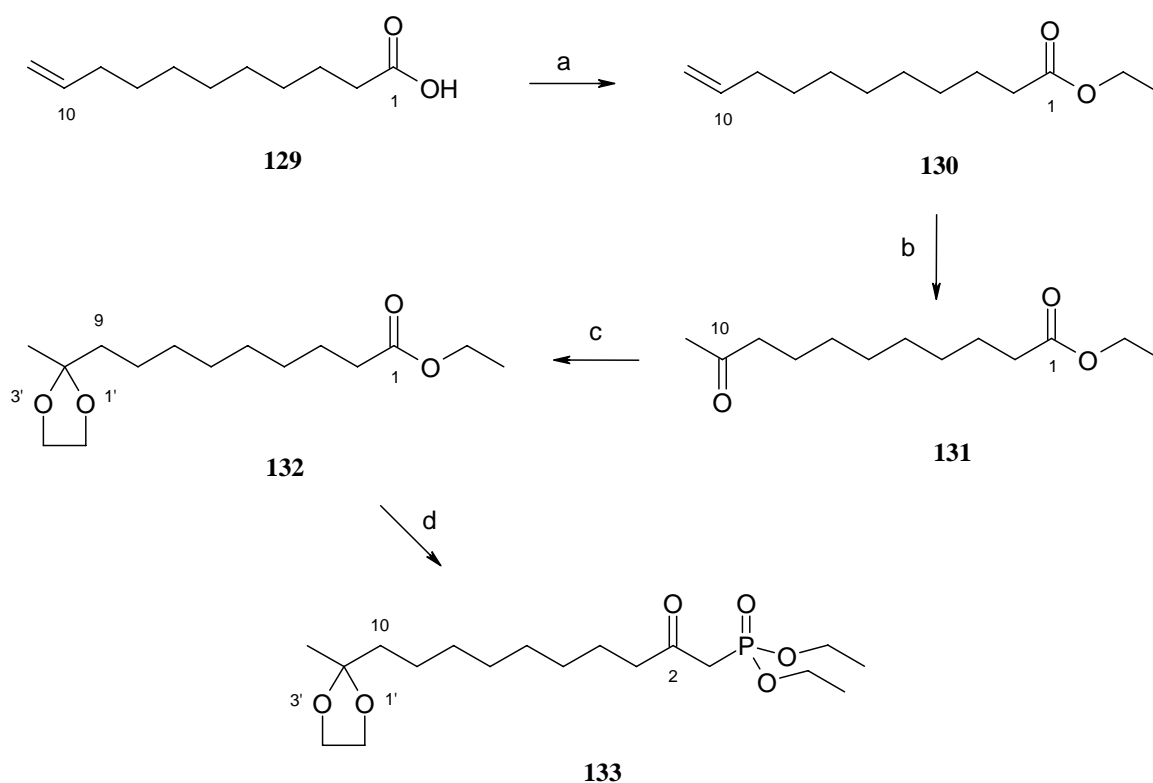
Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion zunächst etwas größere präparative Aufwand wird durch die ausgesprochen leichte Aufarbeitung ausgeglichen.

Besonders interessant ist aber auch der überraschende Aufbau des weiteren Stereozentrums bei der Hydrierung der vinylogenen Amide bzw. ihrer Tautomere. Dieser stereoselektive Aufbau eines zusätzlichen Stereozentrums eröffnet einen weiteren, stereoselektiven Zugang zu natürlichen Piperidinalkaloiden.

Die Leistungsfähigkeit des angesprochenen Konzepts sollte nun zur Synthese des Naturstoffs (-)-Cassin (**1**) genutzt werden.

6.3.2 Darstellung der Seitenkette des (-)-Cassins (1)

Ausgangspunkt der Seitenkettensynthese war Undec-10-ensäure (**129**). Zunächst wurde die Säure **129** direkt in Ethanol mit dem sauren Ionenaustauscher Dowex HCR-W2 als katalytische Protonenquelle verestert. Das Austauscherharz muss direkt vor der Verwendung aktiviert werden, da ansonsten die Ausbeute sinkt. Außerdem sollte das Restwasser nach der Aktivierung sorgfältig entfernt werden. Der Ester **130** wurde in exzellenter Ausbeute von 96% erhalten. Die Oxidation der endständigen Doppelbindung wurde nach OHSHIRO mit Hilfe einer Wackeroxidation verwirklicht.^[108] Das Reaktionsprodukt **131** ist bereits mehrfach dargestellt worden.^[109] Statt den Sauerstoff wie üblich kontinuierlich in das Reaktionsgemisch einzutragen, wurde die Reaktion aus ökonomischen Gründen direkt unter Sauerstoffatmosphäre durchgeführt. Durch sehr starkes Rühren konnte genügend Sauerstoff



a) abs. Ethanol, Dowex-HCR-W2, Rückfluss, 96% b) DMF, CuCl, H₂O, PdCl₂, O₂, 70% c) CHCl₃, HOCH₂CH₂OH, kat. p-Toluolsulfonsäure, 86% d) abs. THF, **104**, BuLi, 68%.

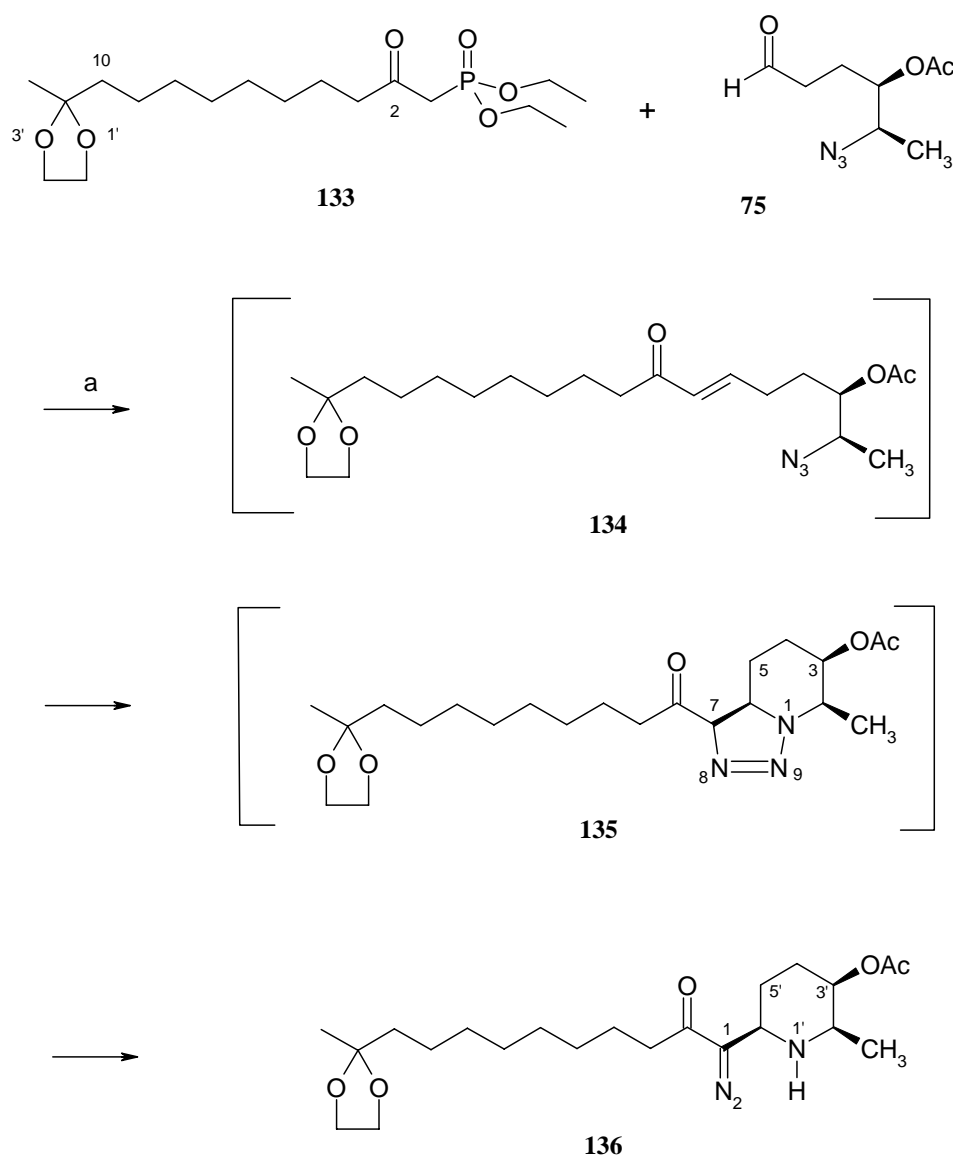
Schema 56 Synthese des β-Ketophosphonats **133** zur Darstellung der Seitenkette des (-)-Cassins (**1**).

zugeführt werden. Die Reaktion zu **131** verlief in etwa 70%iger Ausbeute. Eine Auswertung der NMR-Analyse ergab, dass das Edukt vollständig umgesetzt wurde. Dennoch wurden zahlreiche Signale im olefinischen Bereich gefunden. Das genaue Studium des Spektrums verdeutlichte, dass die Doppelbindung von **130** verschieden weit ins Innere der Kohlenstoffkette gewandert ist. Da nur endständige Olefine unter diesen Bedingungen oxidierbar sind, wurden diese nicht mehr umgesetzt. Die chromatographische Abtrennung der Nebenprodukte erwies sich als sehr aufwendig, weshalb darauf verzichtet und ohne weitere Reinigung nach einer allgemeinen Vorschrift das entstandene Keton acetalisiert wurde.^[110] Die Schutzgruppe sollte leicht entfernbar sein und eine intramolekulare Cyclisierung bei der geplanten HWE-Reaktion ausschließen. Nach einer Standardvorschrift wurde das Edukt **131** in abs. Chloroform zusammen mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure und Ethylenglykol erhitzt. Die Ethylenglykolmenge sollte genau bemessen werden, da das Diol unter den angewendeten Bedingungen auch eine Umesterungs-Reaktion eingehen kann. Das entstandene Acetal **132** wird am besten destillativ gewonnen. Auch eine säulenchromatographische Reinigung ist möglich, jedoch aufwendig. Im nächsten Schritt wurde das gewünschte Wittig-Horner-Reagenz **133** hergestellt. Die vorangegangene Veresterung von **129** führte an der Ketofunktion einen Ethoxysubstituenten ein, der nun von dem mit BuLi lithiierten Phosphonat **104** substituiert wurde. Als Reaktionsprodukt wurde das β -Ketophosphonat **133** erhalten. Die Verbindung **133** ist jedoch acider als **104**, weshalb für die Bildungsreaktion zwei Äquivalente BuLi und Phosphonat **104** angesetzt werden müssen. Das aus dem Ester freigesetzte Alkoholat kann wiederum als Nukleophil reagieren. Um Produktgemische durch Umesterung am Phosphor zu vermeiden, wurde daher im ersten Schritt der Seitenkettensynthese ein Ethylester synthetisiert. Mit der erfolgreichen Darstellung des β -Ketophosphonats **133** wurde ein HWE-Reagenz bereitgestellt, welches im Folgendem zur Synthese des natürlichen (-)-Cassins (**1**) herangezogen werden sollte.

6.3.3 Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion

Bestärkt durch die schönen Ergebnisse der vorangegangenen Modellreaktion sollte nun der offenkettige Aldehyd (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) mit dem bereits aufgebauten „Seitenkettenreagenz“ **133** zur Reaktion gebracht werden. Die Reaktion wurde wie im Fall des Modellsystems in abs. Acetonitril unter Einwirkung von LiCl ausgeführt. LiCl beeinflusst den Verlauf der HWE-Reaktion und seiner Varianten maßgeblich.^[111] Das Lithiumkation ist in der Lage durch starke Koordination die Acidität des β -Ketophosphonats **133** in einer Weise zu erhöhen, die eine Deprotonierung mit Aminen möglich macht. Diese Methode ist besonders dann interessant, wenn basenempfindliche Aldehyde zu Olefinen umgesetzt werden sollen. Wie bei MASSAMUNE und ROUSH^[92] wurde zunächst unter Schutzgas gearbeitet, später jedoch ohne ersichtlichen Nachteil darauf verzichtet. Bei der Verwendung von DBU kam es im Verlauf der Reaktion sehr schnell zur Bildung eines flockigen farblosen Niederschlags und dadurch die Reaktion zum Erliegen. Durch Erhitzen konnte dieser wieder in Lösung gebracht und die Reaktion wieder in Gang gesetzt werden. Bessere Ergebnisse wurden jedoch bei der Anwendung von DIPEA erzielt, wobei kein Ausfallen von wichtigen Bestandteilen der Reaktion beobachtet wurde. Im fortgeschrittenen Stadium der Reaktion entstand jedoch aufgrund der Bildung des entsprechenden Ammoniumsalzes eine Suspension. Wie bereits im Fall der Modell-Reaktion beschrieben, wurde auch jetzt bewusst ein kleiner Überschuss an Base eingesetzt, um gleich nach der Bildung des Triazolins **135** aus dem α,β -ungesättigten Keton **134** die Isomerisierung zum Diazoketon **136** auszulösen. Ein NMR-Spektroskopischer Nachweis des α,β -ungesättigten Keton **134**, sowie des Triazolins **135** wurden nicht vorgenommen. Daher sind **134** und **135** als postuliert zu betrachten. Die bei ihren Untersuchungen von MASSAMUNE und ROUSH beschriebenen α,β -ungesättigten Ketone wurden allerdings ausnahmslos mit beachtlichen *de* von über 99% erhalten.^[92] Es ist davon auszugehen, dass dies auch für die Bildung von **134** zutrifft. Der Reaktionsablauf wurde mit Hilfe von DC-Kontrollen überwacht. Nach 1 Tag ist die HWE-Reaktion abgeschlossen und der Aldehyd **75** nicht mehr nachweisbar. Die beiden Nachfolgereaktionen laufen ab, sobald das α,β -ungesättigte Keton **134** gebildet wurden. Bereits nach 6 Stunden konnten per DC deutlich Spuren des Diazoketons **136** nachgewiesen werden. Die Cycloaddition des 1,3-dipolaren Azids an die im Molekül interne Doppelbindung ist im Vergleich zur Tandem Wittig-[3+2]-Cycloaddition deutlich schneller. Diese Beschleunigung ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Keton im Vergleich zu einem Ester die Grenzorbitale der dazu konjugierten Doppelbindung energetisch besser absenkt. Dadurch

ergibt sich eine günstigere Interaktion der Reaktionspartner, was die Reaktion deutlich beschleunigt. Bereits nach zweieinhalb Tagen ist weder **134** noch **135** mehr nachweisbar.



a) abs. MeCN, LiCl, DIPEA.

Schema 57 Schlüsselschritt der Synthese: Aufbau des Piperidingrundkörpers und gleichzeitiges Anbringen der Seitenkette in einem Ansatz durch die Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass nach Ablauf dieser Zeit der Aldehyd **75** über die drei beschriebenen Stufen in das Diazoketon **136** überführt wurde. Eine Bestimmung für das Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen Triazolin **135** und Diazoketon **136** lässt sich unter

den angewendeten Reaktionsbedingungen aufgrund der Einwirkung des DIPEA nicht durchführen. Die Isolierung des Diazoketons **136** gelang nur unter erheblichem Aufwand. Zunächst wurden alle Verbindungen mit einer geringeren Retentionstendenz an Kieselgel säulenchromatographisch abgetrennt. Die Fraktionen mit dem Diazoketon **136** waren jedoch noch mit dem HWE-Reagenz **133** verunreinigt. Auch durch die Wahl verschiedener Laufmittelgemische konnte säulenchromatographisch **133** nicht abgetrennt werden. Durch präparative DC gelang jedoch die Isolierung in annähernd NMR-spektroskopisch reiner Form. Die entscheidende Maßnahme war der Zusatz von einem Volumenprozent Triethylamin zum Fließmittel Diethylether. Dadurch erhöht sich der R_F -Wert des Amins **136** erheblich gegenüber der Neutralverbindung **133**, was eine Abtrennung möglich macht.

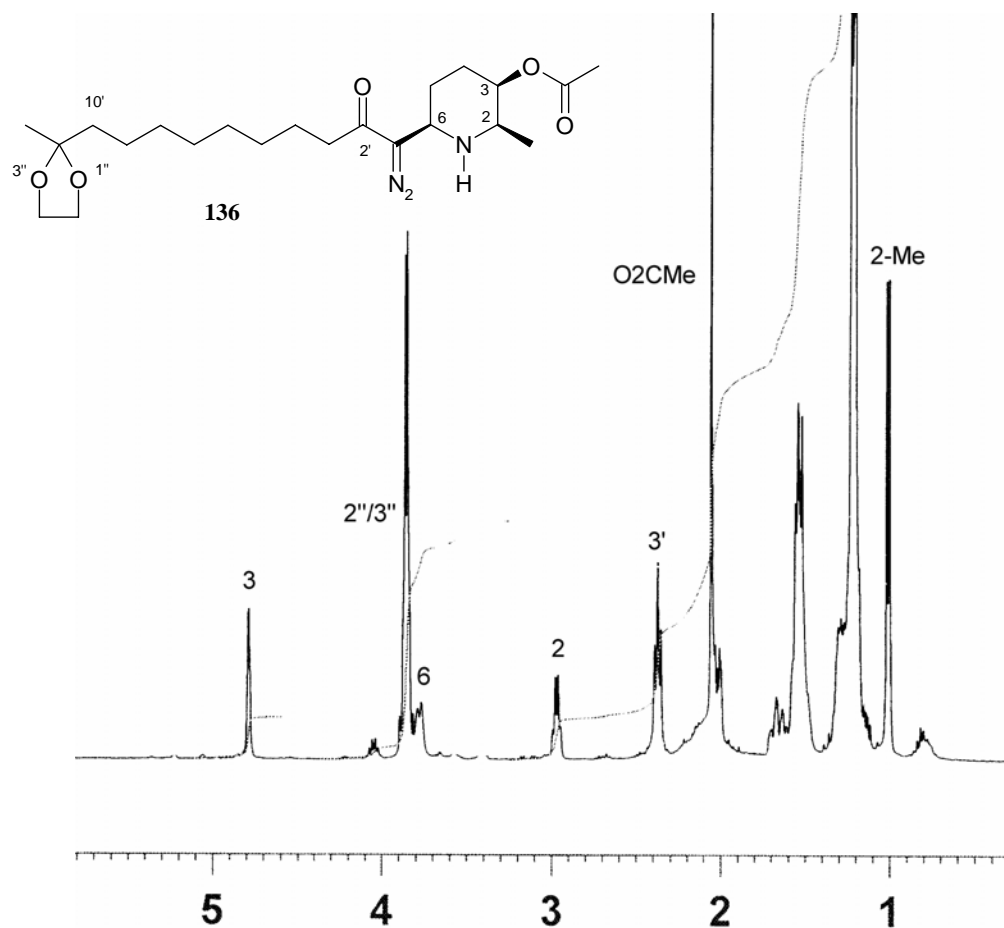


Abb. 18 ^1H -Kernresonanzspektrum des Diazoketon **136** in CDCl_3 .

Zur Aufklärung der Konfiguration an C-6 des Diazoketons **136** sollte ein NOESY-NMR-Experiment zur Anwendung kommen. Zunächst war allerdings die Konformation der Verbindung zu bestimmen. Nur wenn die beiden Wasserstoffatome an C-6 und C-2 beide eine

axiale Position einnehmen, kann aufgrund der dann vorliegenden räumlichen Nähe der NOE-Effekt auftreten. Durch die Betrachtung der Kopplungskonstanten zwischen den Protonen an C-3 und C-2 bzw. C-3 und C-4 lässt sich die Konformation sehr einfach ableiten. Zunächst betrachtet man die beiden möglichen Sesselkonformationen I und II und bestimmt die rele-

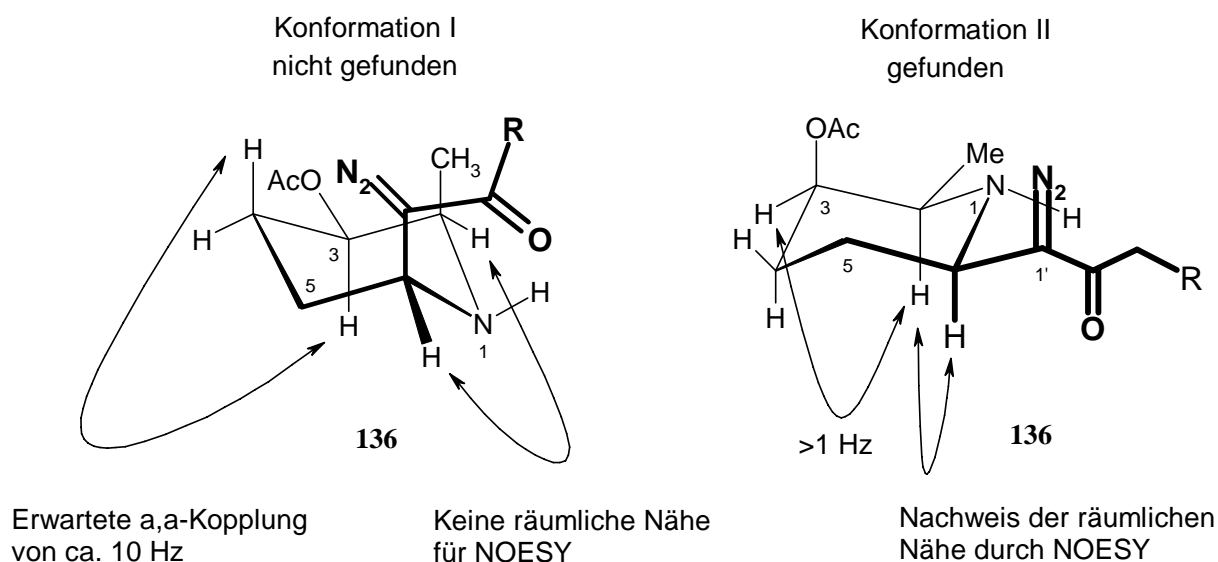
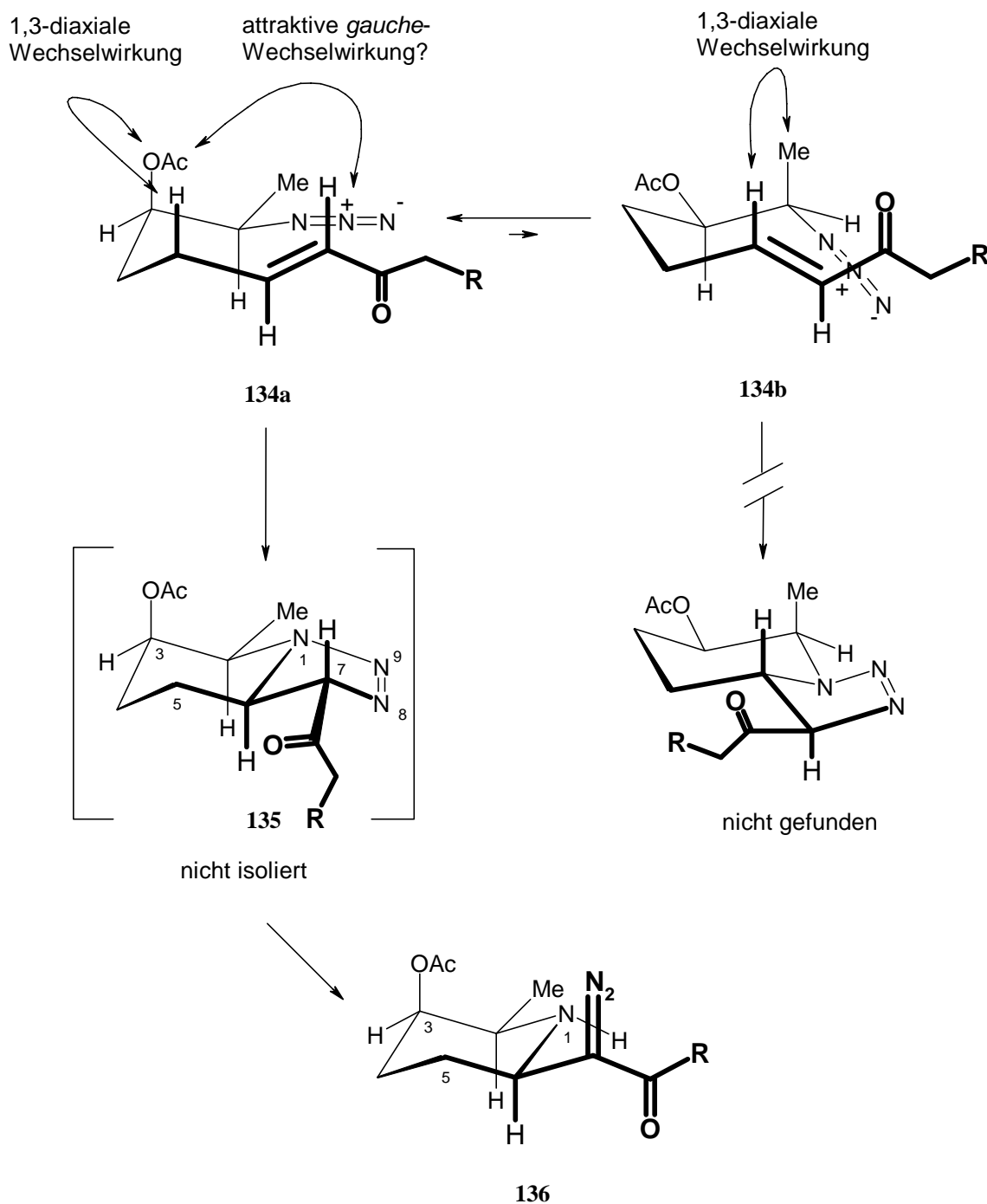


Abb. 19 Bestimmung der Konformation und Konfiguration an C-6 von **136** mit Hilfe der NMR-Spektroskopie.

vanten Kopplungskonstanten. Die Konformation I konnte schnell ausgeschlossen werden, da das Signal des Protons an C-3 sehr scharf ist und keine größere Kopplungskonstante aufweist. Diese müsste sich aber beim Vorliegen der Konformation I durch axial-axial Kopplung zwischen den Protonen an C-3 und C-4 ergeben. Die bestimmten Signalmuster legen also die Konformation II nahe. In dieser liegt ebenfalls die wichtige räumliche Nähe der beiden Protonen an C-2 und C-6 vor. Sollte ein NOE-Effekt bestimmbar sein, so ist das auch ein Indiz für die Konformation II. Das daraufhin erfolgreich durchgeführte NOESY-Experiment bestätigte diese Annahmen. Der stereochemische Deskriptor ist also nach der CIP-Nomenklatur *R* für dieses stereogene Zentrum.

Damit war die Konformation und Konfiguration des Diazoketons **136** klar. Ungewöhnlich ist aber die hohe Stereoselektivität der Cycloaddition. Die Bildung des zweiten im Verlauf der Cycloaddition möglichen Diastereomers hatte offensichtlich nicht stattgefunden. Da bei der Isolierung dieses zweite Stereoisomers möglicherweise abgetrennt wurde, musste der Rohansatz ohne chromatographische Aufarbeitung NMR-spektroskopisch untersucht werden. Es konnte jedoch kein Hinweis auf das zweite Stereoisomer gefunden werden. Somit wurde

angenommen, dass die Cycloaddition mit einem *de* von mehr als 98% verläuft. Wie im Fall der bereits beschriebenen Cycloaddition zum Triazolin **90** sollte die Analyse der beiden möglichen sesselartigen Übergangszustände klären, weshalb die Cycloaddition hochgradig stereoselektiv abläuft. Der energetisch günstigste Übergangszustand führt zum Hauptprodukt der Cycloaddition. Welcher der beiden Übergangszustände bevorzugt wird, sollte wieder über die ΔG -Werte der Substituenten im sesselartigen Übergangszustand abgeschätzt werden. Die

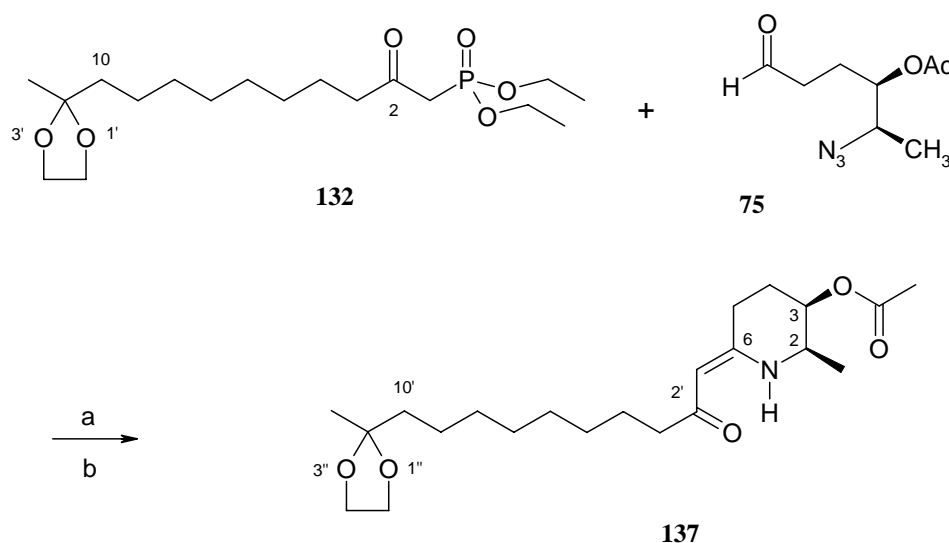


Schema 58 Analyse des stereochemische Verlaufs der Cycloaddition von **134**.

Übergangszustände **134a** und **134b** sind praktisch analog zu **89a** und **89b**. Lediglich die lange Seitenkette in **134a,b** ist ein Unterschied, der sich aber aufgrund der äquatorialen Lage der Seitenkette kaum auswirken sollte. Auch das Experiment bestätigt diese Annahme, da der stereochemische Verlauf beider Cycloadditionen identisch ist. Es sei daher an dieser Stelle auf die Diskussion der relevanten Faktoren bei der Cyclisierung von **89a,b** verwiesen (Schema 33).

6.3.4 Eintopfsynthese eines vinylogenen Amids

Durch die erheblichen Schwierigkeiten bei der Isolierung wurde das Diazoketon **136** nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert, sondern gleich mit dem Rhodium(II)acetat als Katalysator zur Reaktion gebracht. Die katalytisch induzierte Stickstoffextrusion führt direkt zur Bildung des sehr gut isolierbaren vinylogenen Amids **137**. In nur einem Ansatz gelang so die Umsetzung des Aldehyds (4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (**75**) mit **133** über insgesamt 4 Stufen zu



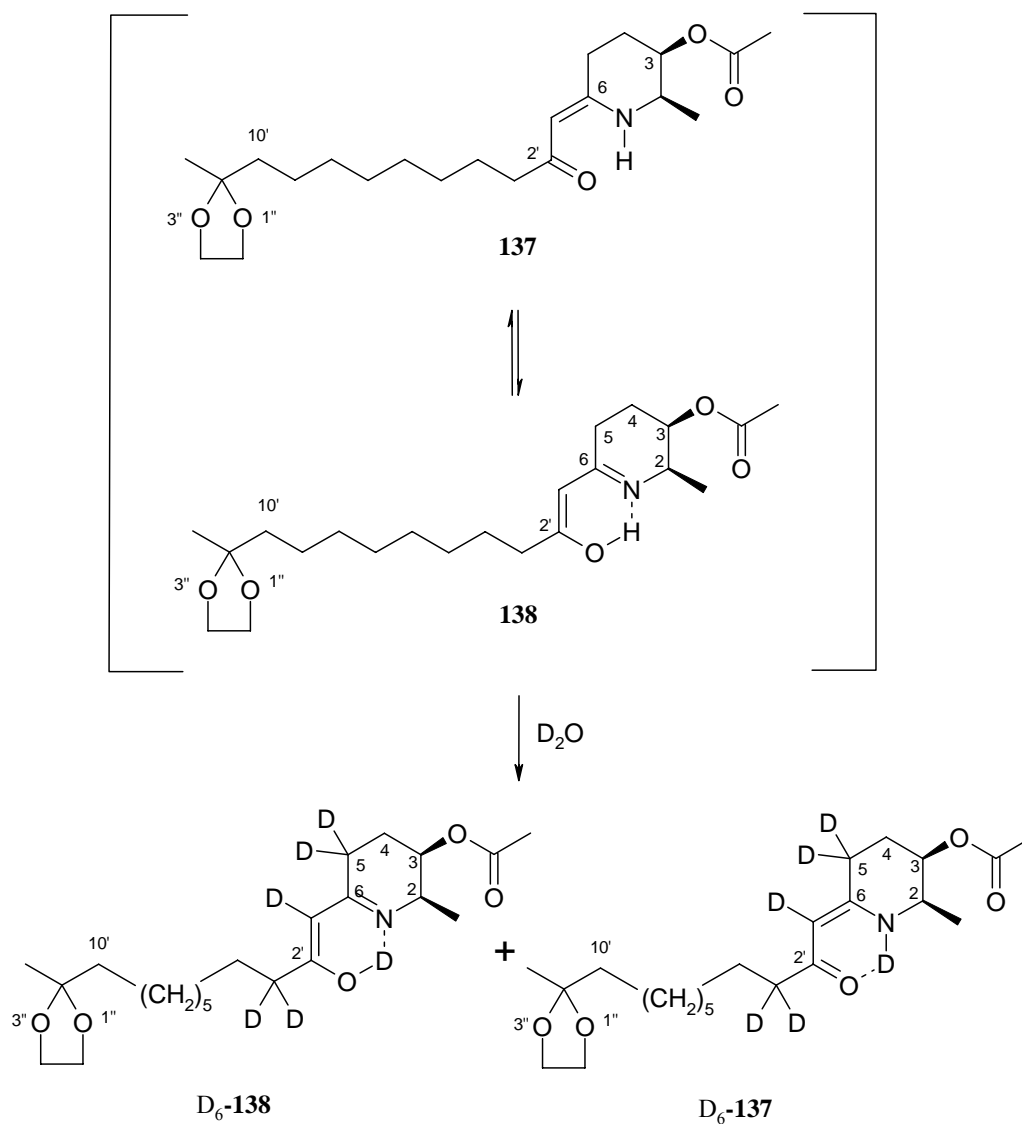
a) abs. MeCN, LiCl, DIPEA b) $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$, 74%.

Schema 59 Eintopfsynthese über 4 Stufen des vinylogenen Amids **137**.

137 ohne aufwendige Isolierung der Zwischenstufen. Wie im Fall des Modellsystems bereits für **124** gezeigt, liegt **137** mit seinem Tautomer **138** im Gleichgewicht. Direkt nach der Stickstoffextrusion entsteht ausschließlich **137**. Durch ausgiebige Chromatographie an

Kieselgel lässt sich das Gleichgewicht allerdings auch vollständig auf die Seite des entsprechenden Tautomers **138** verschieben. Während das Tautomerengemisch **137** und **138** bei Raumtemperatur als farbloses Öl vorliegt, ist die reine Verbindung **138** ein Feststoff. Nach Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite von **138** kristallisiert die Verbindung durch Anreiben oder durch Lagerung im Kühlschrank bei 8°C aus. Durch die Kristallisation wird das Gleichgewicht auf der Seite des Enol-Imins **138** „eingefroren“. Dieser nicht planbare Zufall ist im Hinblick auf die nachfolgend geplante Hydrierung ein großer Vorteil, da sich dadurch eine höhere Ausbeute an Alkohol ergibt.

Die durch Keto/Enol- und Imin/Enamin-Tautomerie bedingte dynamische Gleichgewichtseinstellung zwischen den beiden Tautomeren **137** und **138** wurde nun durch



Schema 60 Tautomeriebedingter Protonen-/Deuteriumaustausch mit D_2O .

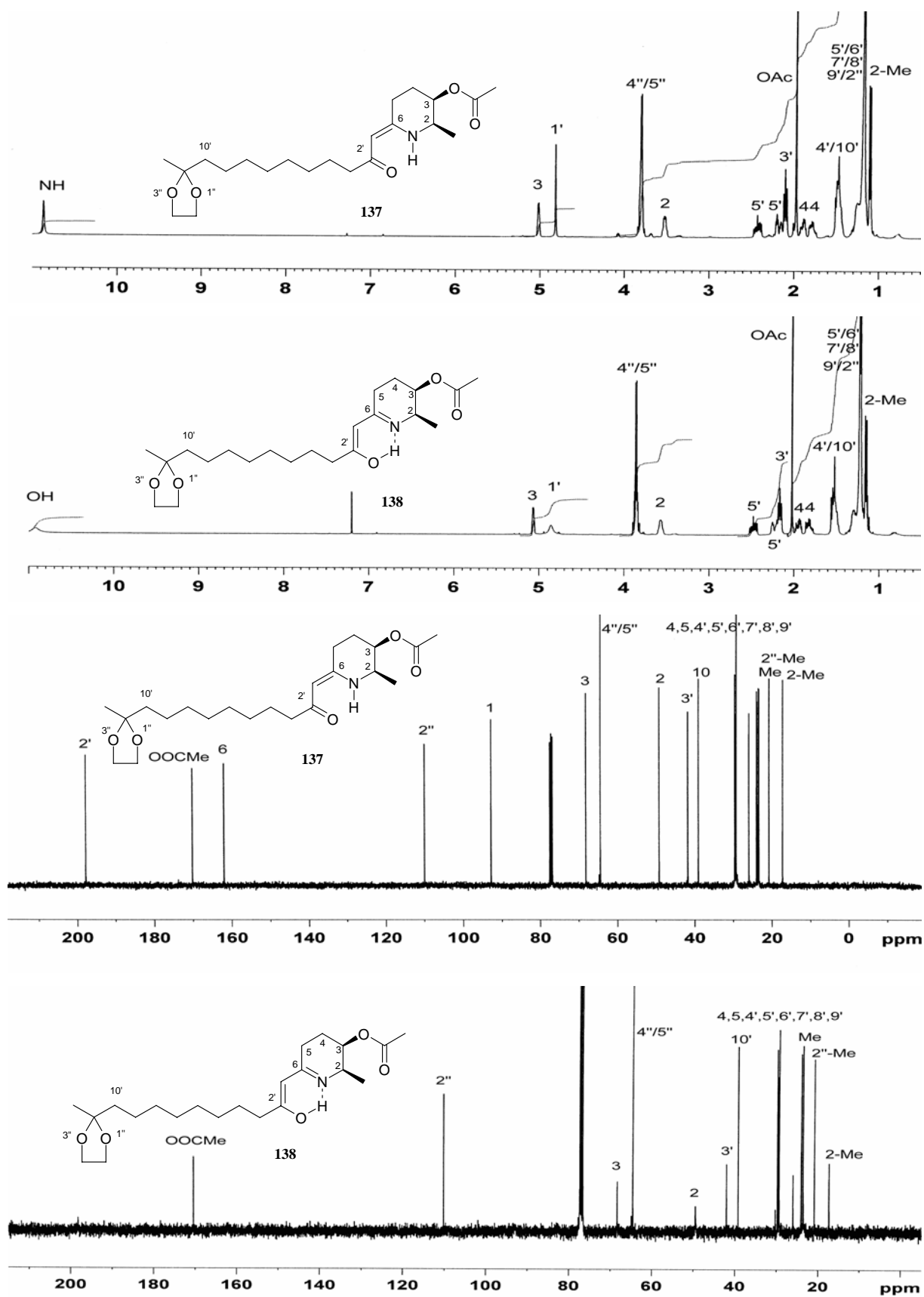
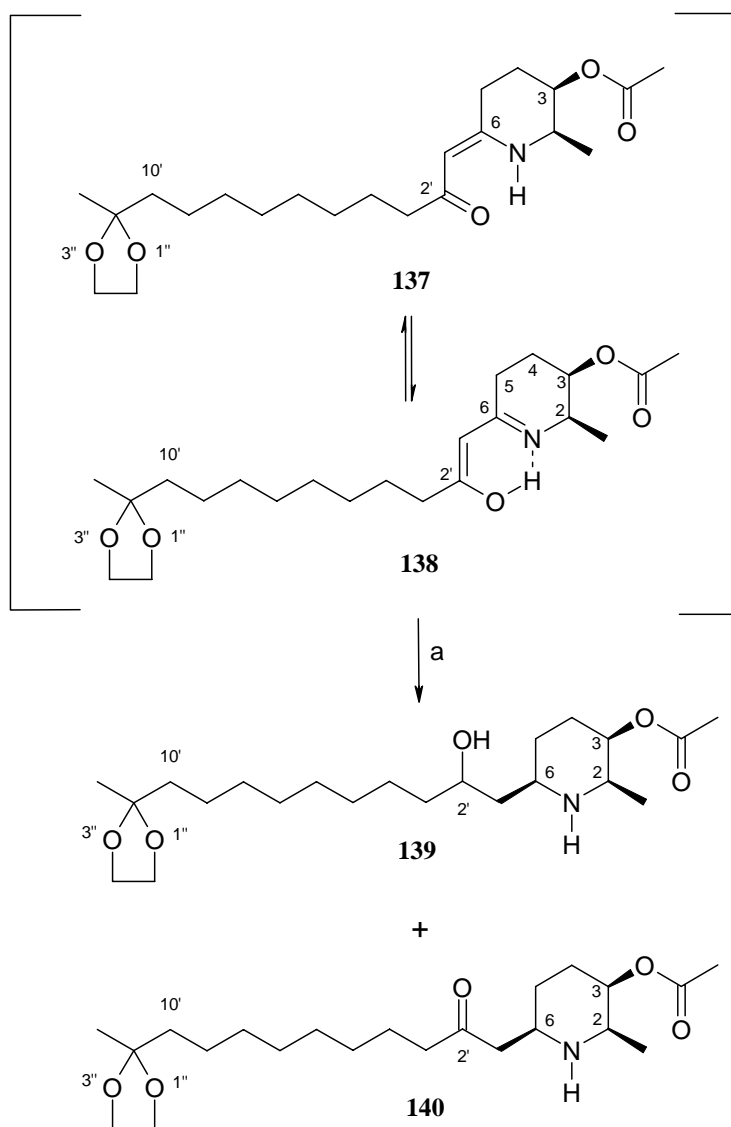


Abb. 20 ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von 137 und 138 im Vergleich vermessen in CDCl_3 .

Zusatz von einem Tropfen D₂O zu der in CDCl₃ gelösten Substanz, mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Dabei lag das Augenmerk auf der „Reichweite“ der Tautomerie. Als erstes wurde das heteroatomgebundene Proton ausgetauscht. Der Austausch macht sich durch das Verschwinden des Signals bemerkbar. Dies ist dadurch bedingt, dass das Deuteriumatom keinen NMR-aktiven Kern enthält. Daraufhin wird das an C-1' gebundene Proton substituiert, was sich zunächst durch Schrumpfen des Signals bemerkbar macht. Schließlich kollabiert das Signal vollständig. Gleiches ist nun mit den Protonensignalen an C-3' zu beobachten. Das eben beschriebene wurde erwartet, erwähnenswert ist allerdings der ebenfalls rasche Austausch beider Protonen an C-5. Da bei der Substitution ein planares, sp²-hybridisiertes Kohlenstoffatom an C-5 durchlaufen wurde, kann durch diesen Versuch eindeutig ausgesagt werden, dass jegliche stereochemische Informationen an dieser Position verloren geht. Daher ist es leider nicht möglich stereoisomerenreine vinyloge Amide mit einem Stereozentrum an C-5 zu synthetisieren.

6.3.5 Hydrierung des Tautomerengemisches **137** und **138**

Wie bereits erwähnt, wird durch die Kristallisation von **138** das Gleichgewicht zwischen **137** und **138** nach Le Chatellier auf eine Seite gezogen. Dies ist im Hinblick auf die nachfolgend



a) EtOAc, Pd/C, 50 bar H₂, Raumtemperatur, 77% an **139**, 18% an **140**.

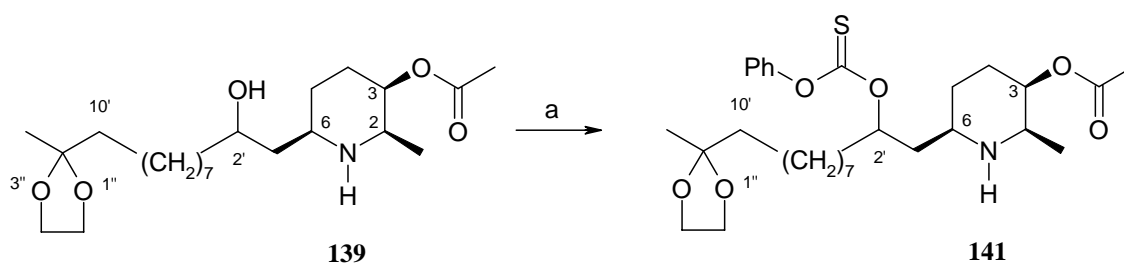
Schema 61 Katalytische Hydrierung der beiden Tautomere **137** und **138**.

geplante Hydrierung ein großer Vorteil. Nachdem reines, kristallines **138** für die Hydrierung in Lösung gebracht wird, stellt sich das Gleichgewicht neu ein. Dies könnte eine Erklärung dafür geben, warum die Hydrierung nicht vollständig zum Alkohol **139** führt. Da die Reaktion

erst nach 2 Tagen beendet ist, hat die Tautomerie genügend Zeit zur Rückbildung von **137**. Die katalytische Hydrierung von reinem **138** mit Pd/C (10%) in Ethylacetat führt in 77%iger Ausbeute zum Alkohol **139** und in 18%iger Ausbeute zum Keton **140**. Wird allerdings nach sehr rascher „flash“-Chromatographie fast reines vinyloges Amid **137** zur Hydrierung angesetzt, so erhält man lediglich in 55%iger Ausbeute den Alkohol **139**. Die Stereoselektivität der Reaktion ist identisch zu der des Modellsystems **125** bzw. **126** und exzellent. In analoger Weise wird auch das weitere Stereozentrum des Alkohols hochgradig stereoisomerenrein festgelegt. Ein weiteres Stereoisomer konnte NMR-spektroskopisch nicht festgestellt werden.

6.3.6 Versuche zur direkten Desoxygenierung des Alkohols **139**

Versuche eine selektive Desoxygenierung des Ketons **140** nach einer speziellen Methode von HUTCHINS et al.^[112], führte neben einem uneinheitlichen Verlust von Schutzgruppen und zu Verschiedenen Eliminierungsprodukten. Ähnlich verliefen Versuche mit einer bereits bei Raumtemperatur ablaufenden WOLF-KISHNER-Reaktion.^[113] Im Hinblick auf die Synthese des (-)-Cassins (**1**) wurde daher der Alkohol **139** verwendet. Zum Abschluss der Synthese sollte an C-2' desoxygeniert und danach die Schutzgruppen abgespalten werden. Zur Entfernung der Hydroxygruppe wurde auf eine Barton-McCombie-Reaktion zurückgegriffen. Aufgrund der starken sterischen Abschirmung des Piperidin-Stickstoffs wurde versucht, die Hydroxygruppe direkt zu derivatisieren ohne den Stickstoff vorher zu schützen. Eine Vorschrift von ROBINS et al.^[114] und wurde im Arbeitskreis bereits erfolgreich von KARLA^[115] eingesetzt. Die direkte Umsetzung mit dem von BARTON und McCOMBIE



a) Abs. CH₂Cl₂, 1,1 Äq. DMAP, 1,1 Äq. CICOSPh, 2 Äq. NEt₃, ~ 25%.

Schema 62 Darstellung von **141** in geringer Ausbeute.

entwickelten Reagens Chlorphenylthioformiat^[116] in abs. Dichlormethan mit DMAP und Triethylamin ergab jedoch eine große Anzahl nicht identifizierter Nebenprodukte. Da die Trennung der Verbindungen nicht möglich war, wurde der Rohansatz nach sorgfältigem entfernen des Lösungsmittels NMR-spektroskopisch vermessen. Das ¹H-Kernresonanz-Spektrum war zu komplex, um einen Aussage treffen zu können. Im ¹³C-NMR-Spektrum hingegen konnte ein Signal mit einer chemischen Verschiebung von 194,7 ppm festgestellt werden. Ein Vergleich mit der Literatur^[115] zeigte, dass das gewünschte Thiocarbonat **141** entstanden war. Allerdings war die Ausbeute gering. Ein denkbare Nebenprodukt könnte aus **141** durch den intramolekularen nukleophilen Angriff des Piperidinstickstoffs auf die Thiocarbonylgruppe entstanden sein. Daher sollte die Reaktivität des Stickstoffs ausgeschaltet werden.

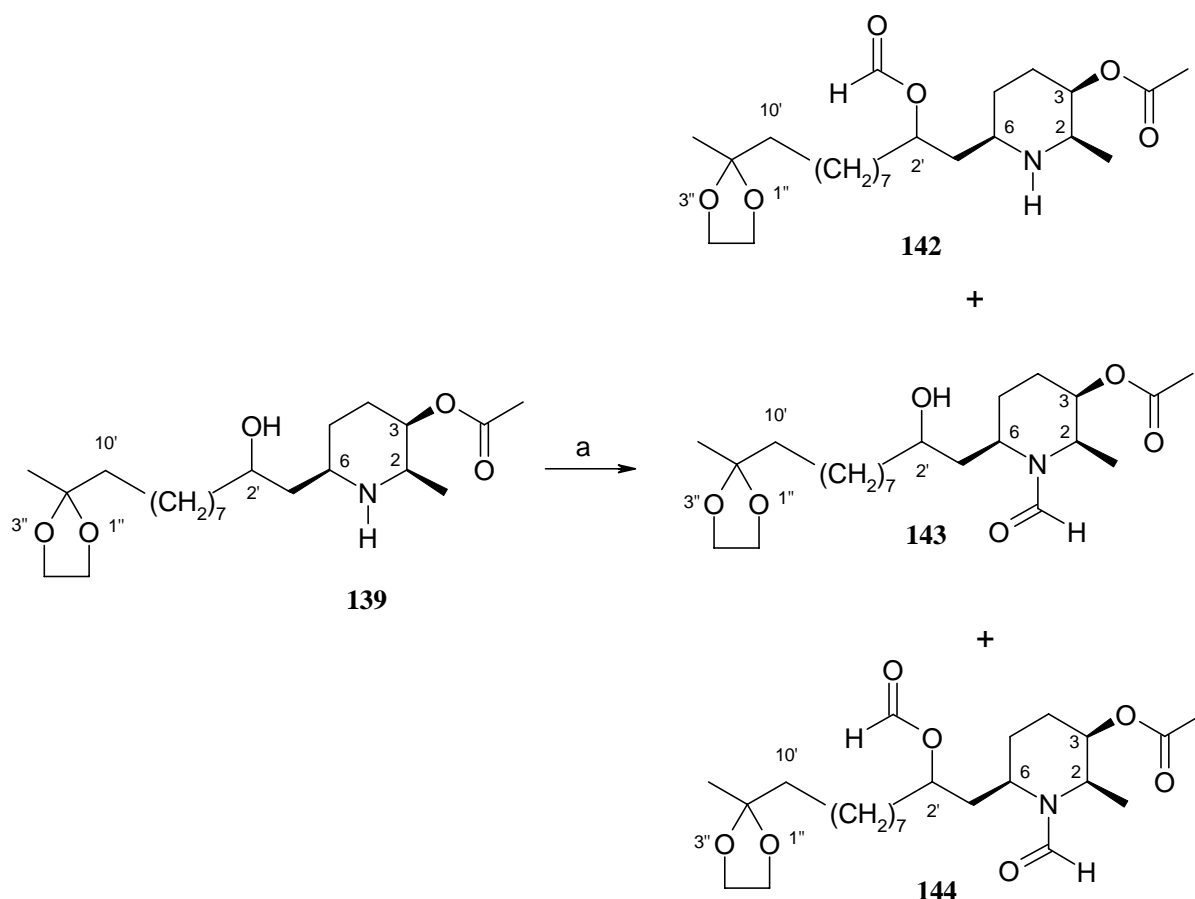
6.3.7 Schutzgruppenchemie am Aminoalkohol **139**

Bereits SCHIFFER berichtete bei seinen Untersuchungen an einem *Cassia*-Piperidinalkaloid von großen Schwierigkeiten, die beim Versuch eine Schutzgruppe am Piperidinstickstoff anzubringen auftraten.^[43] Sämtliche Versuche die gängigen Schutzgruppen Boc, Moc, Cbz, usw. unter den üblichen Bedingungen anzubringen, schlugen auch bei unseren Bemühungen fehl. Wie wir jedoch bereits zeigten, war eine reduktive Aminierung mit einem solchen System möglich. Daher sollte das Schützen des Piperidinstickstoffs mit einer kleinen, sterisch wenig anspruchsvollen Schutzgruppe prinzipiell möglich sein. Die kleinste denkbare Schutzgruppe eines Amins ist die Formylschutzgruppe. Arbeiten von VLIETSTRA et al. berichten von dem gemischten Anhydrid Pivaloylformylanhydrid als potentes Formylierungsreagenz für Amine.^[117] Zunächst wurde das Reagenz hergestellt. Die destillative Reinigung erwies sich als schwieriger als erwartet, da größere Mengen der bei der Herstellung mitentstandenen Ameisensäure und das Edukt Pivalinsäurechlorid mit dem Produkt codestillierten. Erst eine Verlängerung der Reaktionsdauer und der absolute Ausschluss von Feuchtigkeit brachten den gewünschten Erfolg. Nach einer NMR-Kontrolle, bei der kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde das Produkt im Ölpumpenvakuum destilliert und in sauberer Form erhalten. Die Qualität des Reagenzes ist maßgeblich für den Erfolg der Formylierung verantwortlich. Selbst bei der Lagerung bei -30°C zersetzt sich das Anhydrid mit der Zeit, sollte aber nur in sauberer Form verwendet werden. Der Aminoalkohol **139** wurde nun in Dichlormethan mit dem Pivaloylformylanhydrid zur Reaktion gebracht. Es stellte sich heraus, dass sowohl die Hydroxyfunktion als auch der Stickstoff formyliert

wurden. Beim üblichen Einsatz von genau einem Äquivalent erhält man daher ein Gemisch aus den zwei monoformylierten Verbindungen **142/143**, dem zweifachformylierten **144** und dem Edukt. Die Existenz aller angegebenen Verbindungen wurde NMR-spektroskopisch abgesichert.

In **139** sollte der Piperidinstickstoff trotz sterischer Abschirmung nukleophiler sein als die Hydroxyfunktion. Daher wurde versucht durch einen Ansatz bei tiefer Temperatur, unter kinetischer Kontrolle, eine Differenzierung zwischen Amin und Hydroxyfunktion bei der Formylierung zu erzwingen. Dieser Ansatz konnte jedoch im Experiment nicht bestätigt werden. Selbst bei -78°C wurde ein Gemisch erhalten. Da es nicht möglich war, selektiv den Stickstoff in Anwesenheit der Hydroxy-Funktion zu schützen, musste nun eine andere Strategie aufgegriffen werden.

Es folgte mit 2,1 Äquivalenten Pivaloylformylanhydrid eine doppelte Formylierung, die in 89%iger Ausbeute zu **144** verlief. Bereits nach 20 Minuten war die Reaktion abgeschlossen.

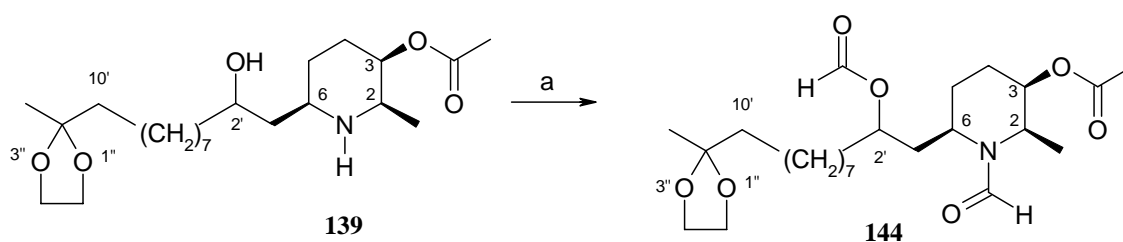


a) CH_2Cl_2 , 1 Äq. Pivaloylformylanhydrid, Raumtemperatur.

Schema 63 Versuchte selektive N-Formylierung von **139**.

Die Reinigung kann an einer kurzen Säule ausgeführt werden und ist mehr als Säulenfiltration zu betrachten. Schwierigkeiten ergaben sich, wenn weniger sauberes Pivaloylformylanhydrid eingesetzt wurde, welches z.B. Spuren an Ameisensäure enthielt. Neben der geringeren Ausbeute offenbarte die NMR-Analyse des Rohproduktes, dass dabei teilweise die Acetalschutzgruppe abgespalten wurde. Die beiden Produkte ließen sich selbst dünnschichtchromatographisch nicht trennen. Für den weiteren Verlauf der Synthese war die Acetalschutzgruppe allerdings nicht mehr notwendig, weshalb auch solche Ansätze noch zu retten waren.

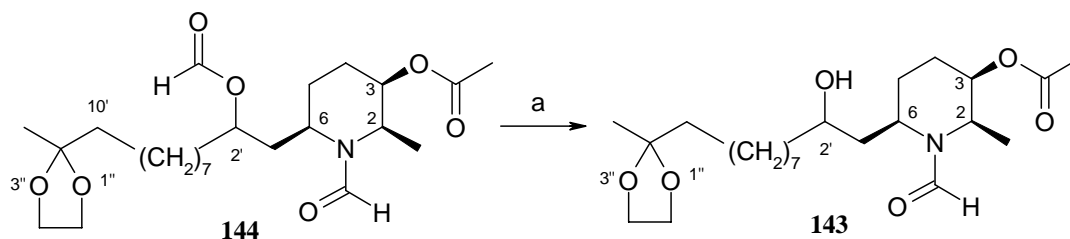
Um die geplante Desoxygenierung dennoch durchführen zu können, musste als nächstes der Formylester selektiv in Anwesenheit der anderen funktionellen Gruppen gespalten werden. Alle im Piperidinalkaloid **144** befindlichen funktionellen Gruppen sind säurelabil. Unter sauren Bedingungen ist allerdings das Acetal am instabilsten, weshalb milde basische Bedingungen zur selektiven Formylesterspaltung unter Erhalt des Acetylesters gewählt



a) CH_2Cl_2 , 2.1 Äq. $\text{OHCOCOC}(\text{CH}_3)_3$, 20 Min., 89%.

Schema 64 Gezielte, doppelte Formylierung von **139**.

werden mussten. In Anlehnung an eine Vorschrift von REESE und STEWARD, die an Oligosacchariden ihre Schutzgruppenchemie entwickelten, wurde die vollständig geschützte Verbindung **144** in Methanol gelöst und 25%iger Ammoniak zugetropft.^[118] Die DC-Kontrollen offenbarten einen zügigen Umsatz. Nach ca. 5 Stunden war die praktisch quantitative Reaktion abgeschlossen. Das Entfernen des Lösungsmittels führte in sehr sauberer Form zum erwünschten Produkt **143**, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden konnte.

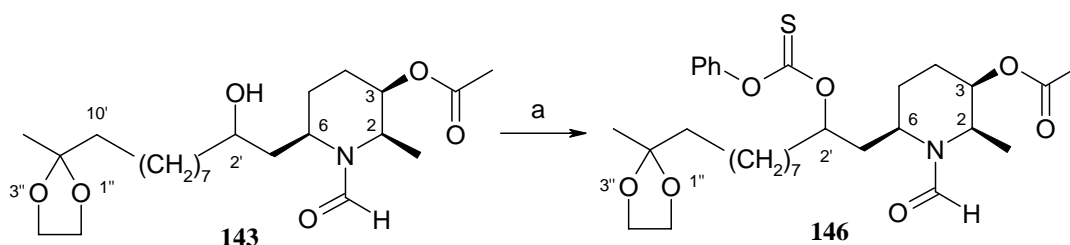


a) MeOH, Raumtemperatur, 2 Tropfen 25% NH₃.

Schema 65 Selektive Formylesterspaltung neben einem Acetylesther.

6.3.8 Barton-McCombie-Desoxygenierung am N-formyl geschützten Alkohol 143

Der gezielten Derivatisierung der Hydroxygruppe stand nun nichts mehr im Weg, da die restlichen funktionellen Gruppen mit Schutzgruppen versehen waren. Mit Chlorphenylthioformiat^[116] in abs. Dichlormethan, DMAP und Triethylamin wurde nun in einer sehr guten Ausbeute von 91% aus **143** das Thiocarbonat **146** erhalten. Als Lösungsmittel wurde zunächst Acetonitril verwendet. In Dichlormethan waren allerdings die Ausbeute und Reaktionsgeschwindigkeit höher. Das DMAP hat bei dieser Reaktion die Aufgabe als Katalysator die Umsetzung zu beschleunigen. Um eine akzeptable Umsetzungsgeschwindigkeit zu erzielen, war der Einsatz von wenigstens 1 Äquivalent DMAP nötig. Triethylamin übernahm die Aufgabe der Hilfsbase. Nach Ablauf von 2 Tagen war das Edukt per DC-Kontrolle nicht mehr nachweisbar und die Reaktion abgeschlossen.



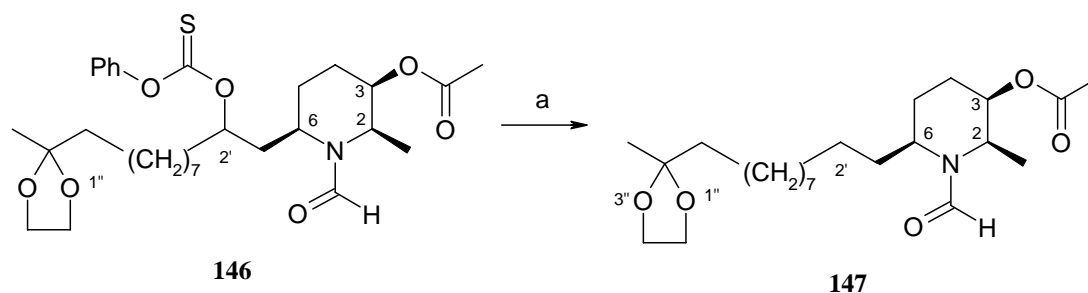
a) Abs. CH₂Cl₂, 1.1 Äq. DMAP, 1.1 Äq. ClCOPh, 2 Äq. NEt₃, 91%.

Schema 66 Darstellung des Thiocarbonats **146** als ersten Schritt zur Desoxygenierung.

Tributylzinnhydrid ist ein vielfach verwendetes Reagenz zur radikalischen Enthaloxygenierung, welches aber auch als Überträger von atomarem Wasserstoff bei der reduktiven Desoxygenierung von Alkoholen fungiert. Eine Übersicht wurde von HARDWIG verfasst.^[119] Besonders mit sekundären Alkoholen werden hohe Ausbeuten erhalten. Die Reaktion lässt sich aber auch auf primäre Alkohole anwenden.^[120] Neben den üblichen Radikalstartern wie AIBN, kommen besonders Peroxide zum Einsatz. Aufgrund einer schwachen Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung (125 kJ/mol) ist die Aktivierungsenergie für die Bildung von Radikalen bei Peroxiden niedrig.

Statt AIBN wurde daher der erste Versuch in Toluol mit Dibenzoylperoxid unternommen. Bereits bei 80°C wird die Zersetzung des Dibenzoylperoxid induziert. Leider konnten bei dieser Temperatur nur nicht identifizierte Zersetzungsprodukte erhalten werden. Es mussten also mildere Bedingungen gefunden werden, um die Radikalkette in Gang zu setzen. Wie KARLA im Arbeitskreis zeigen konnte, ist Di-*t*-Butylperoxyoxalat ein Radikalstarter der bereits bei Raumtemperatur in Lösung zerfällt. Die Herstellung von Di-*t*-Butylperoxyoxalat wurde von BARTLETT, BENZING und PINCOCK^[121] beschrieben und erwies sich als problemlos, wenn die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden. Die bereits bei Raumtemperatur hohe Zersetzungsrate und die geringe Aktivierungsenergie von Di-*t*-Butylperoxyoxalat konnte von den Autoren nicht erklärt werden. Der Ansatz wurde wie bei KARLA in herkömmlichem Aceton, in dem das Edukt **146** und 1 Äquivalent Tributylzinnhydrid gelöst wurde, durchgeführt. Durch Zugabe katalytischer Mengen Di-*t*-Butylperoxyoxalat wurde die Reaktion gestartet. Die Umsetzung verlief jedoch sehr langsam und unvollständig. Selbst die mehrfach wiederholte Zugabe des Di-*t*-Butylperoxyoxalat führte zu keiner Verbesserung.

Um nun sämtliche Faktoren, die für den Misserfolg des vorangegangenen Ansatzes verantwortlich sind, auszuschalten, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert bzw. variiert. Nach Angaben von GREB ist das Formylamid gegenüber Radikalen nicht sehr stabil.^[122] Die Befürchtung war, dass das im Verlauf der Reaktion gebildete Radikal an C-2' intramolekular mit dem Formylamid reagiert. Deshalb wurde der Anteil des Tributylzinnhydrid auf 10 Äquivalente gesteigert. Das Lösungsmittel Aceton wurde absolutiert und die Reaktion unter Schutzgas durchgeführt. Die Reaktion verlief jetzt in guter Ausbeute. Später stellte sich heraus, dass das Absolutieren des Acetons nicht notwendig ist. Ein ausschlaggebender



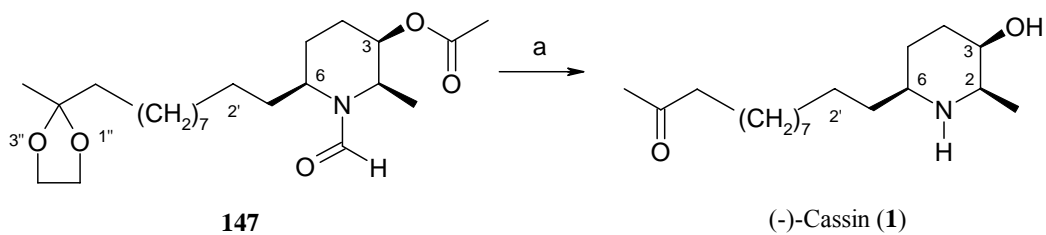
a) entgastes Aceton, 0.2 Äq. Di-*t*-Butylperoxyoxalat, 10 Äq. Bu₃SnH, 83%.

Schema 67 Desoxygenierung nach BARTON und McCOMBIE

Faktor ist allerdings das Schutzgas. Wurde nicht unter Schutzgas gearbeitet, kam die Reaktion immer wieder zum Erliegen. Daher wurde das Lösungsmittel sogar zusätzlich vor der Reaktion entgast, was eine weitere Verbesserung brachte. Beim genauen Studium der Literatur sind dafür auch Hinweise zu finden. So erwähnen BARTLETT, BENZING und PINCOCK^[101] im Rahmen ihrer Untersuchungen der Zersetzungskinetik von Di-*t*-Butylperoxyoxalat, dass Sauerstoff den Zerfall stark inhibiert. Diese Eigenschaft beruht auf der Tatsache, dass Sauerstoff paramagnetisch ist und daher einen Diradikalcharakter hat. Die BARTON-McCOMBIE-Reaktion führte jetzt in guter Ausbeute zum Piperidin **147**. Weitere Komplikationen traten auf, da Edukt **146** und Produkt **147** sich bei der Aufarbeitung an Kieselgel schlecht trennen ließen. Deshalb wurde auf einen möglichst vollständigen Umsatz des Eduktes geachtet.

6.3.9 Schutzgruppenhydrolyse zur Darstellung des (-)-Cassins (1)

In Anlehnung an die Synthese des (-)-Cassins (**1**) von MEYER et al. wurde an **147** durch saure Hydrolyse die Abspaltung der Schutzgruppen vorgenommen.^[25] In einem Gemisch aus 1 Teil 2N Schwefelsäure und 4 Teilen Methanol als Lösungsvermittler wurde das Piperidin **147** zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Alle verbliebenen Schutzgruppen wurden so hydrolytisch gespalten. Dabei war die Acetylschutzgruppe am stabilsten. Eine NMR-Kontrolle nach einer Stunde offenbarte, dass die Acetylschutzgruppe noch zu etwa 1/3 vorlag,



a) 2N H₂SO₄/MeOH 1:4, Rückfluß, 79%.

Schema 68 Abschließende Hydrolyse der Schutzgruppen zur Darstellung des (-)-Cassins (**1**).

während das Acetal und das Formylamid bereits hydrolysiert wurden. Nach zwei Stunden jedoch ist die Reaktion abgeschlossen. Erst der Zusatz von einem Volumenprozent Ammoniak zum Fließmittel ermöglicht eine Aufarbeitung an Kieselgel. In einer Ausbeute von 79% wurde mit diesem letzten Schritt der Naturstoff (-)-Cassin (**1**) erhalten. Die analytischen Daten des synthetisierten (-)-Cassins (**1**) entsprechen den Angaben der Literatur.^[23,25,27]

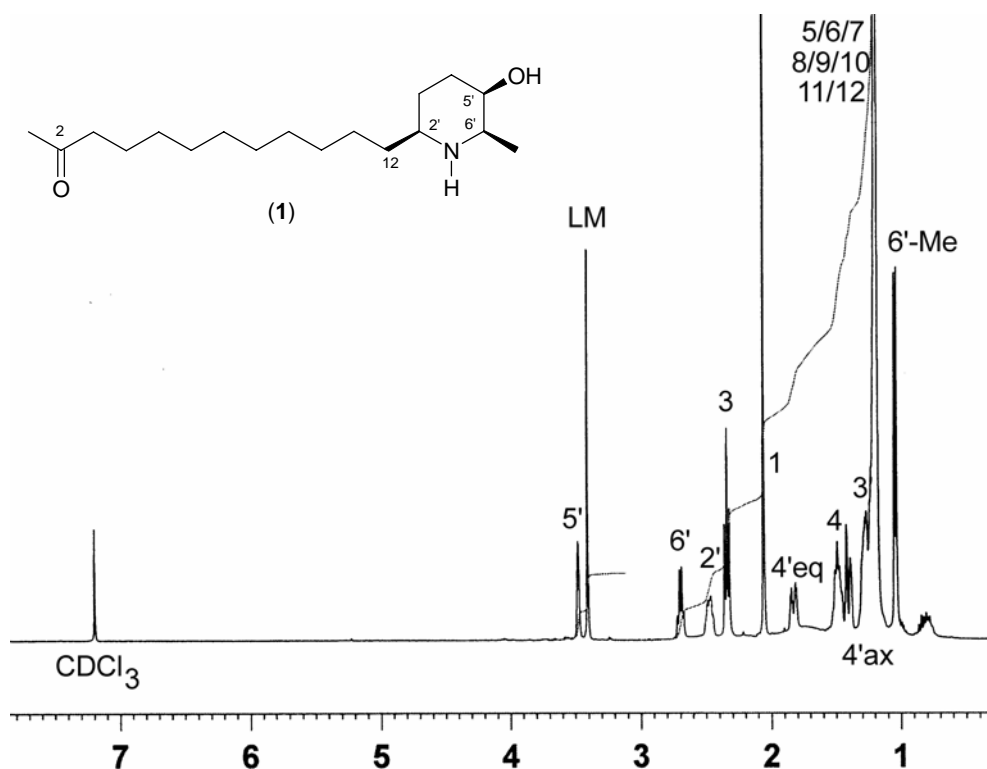


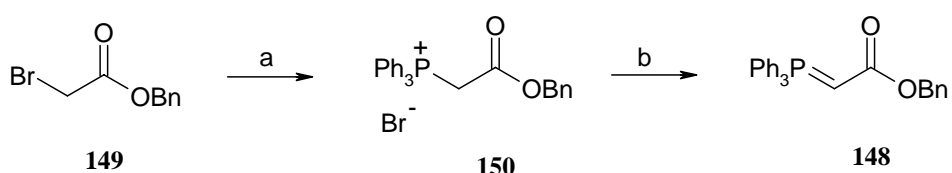
Abb. 21 ¹H-NMR-Spektrum des natürlichen (-)-Cassin (**1**) in CDCl₃.

6.4 Darstellung zweier Homopipicolinsäuren mit *Cassia-* und *Microcos-*piperidinalkaloidartigem Grundkörper

Unter den natürlichen Aufbaustoffen des lebenden pflanzlichen oder tierischen Lebens kommt den Proteinen und damit den Aminosäuren eine besondere Bedeutung zu. So besteht der menschliche Körper zu etwa 18% aus Proteinen. Aminosäuren dienen aber nicht nur als Energiequelle, sondern fungieren auch als Enzyme und Hormone. Daher stellt die Aminosäurechemie ein Kernthema biochemischer Forschung dar.^[123] Neben den natürlichen Aminosäuren steigt die Bedeutung nichtproteinogener Aminosäuren zunehmend, da diese neue Eigenschaften aufweisen. Aber auch als vielfältige Synthesebausteine haben Aminosäuren sich ausgezeichnet bewährt.

Die Idee war es statt dem Methoxycarbonylmethylen-(triphenyl)-phosphoran (**88**) direkt ein Wittig-Ylid mit einer Benzylesterfunktionalität zu verwenden, da Benzylester als Ergebnis einer Hydrierung direkt die entsprechende Homopipicolinsäure ergeben.

Die folgenden Ergebnisse wurden von DÜMMLER im Rahmen eines F-Praktikums erbracht. Triphenylbenzyloxymethylenphosphoran (**148**) lässt sich analog nach einer Vorschrift von DENNEY und ROSS^[124] aus Bromessigsäurebenzylester (**149**) und Triphenylphosphin darstellen. Nach 48h unter Rückfluss in Toluol fällt das Phosphoniumbromid **150** als Salz aus. Dieses lässt sich leicht mit verdünnter Natronlauge zum Ylid **148** deprotonieren. Der farblose Feststoff **148** ist ausgesprochen stabil und lässt sich problemlos einige Monate bei



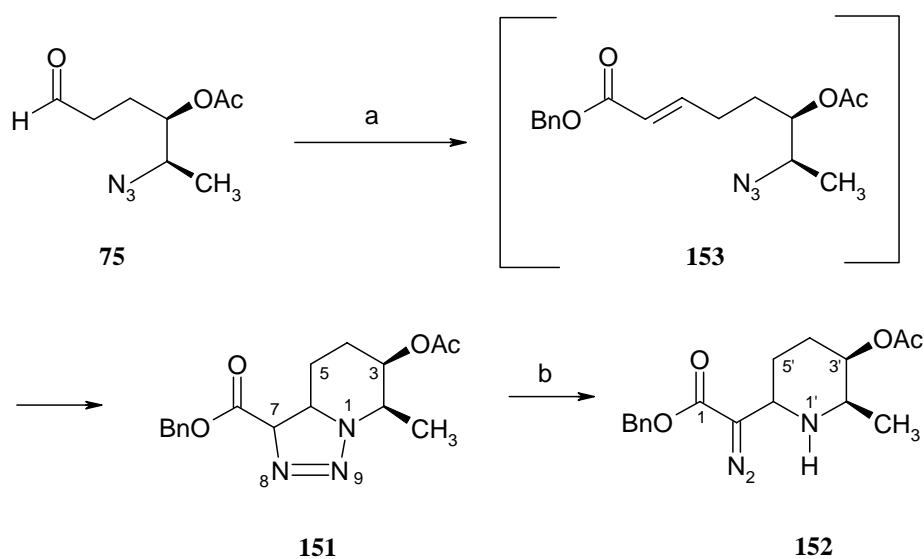
a) Toluol, PPh₃, Rückfluss, 48h b) NaOH, H₂O, 87%.

Schema 69 Einfache Darstellung des Wittig-Ylids **148**.

Raumtemperatur unter Stickstoff lagern. Nach Reaktion des Azidoaldehyds **75** mit dem Ylid **148** in CH₂Cl₂ bildete sich ein Gemisch aus dem Triazolin **151** und dem Diazoester **152** innerhalb von 5 Tagen. Der intermediär gebildete α,β-ungesättigte Ester **153** wurde nicht nachgewiesen. Eine Trennung der beiden im Gleichgewicht stehenden Piperidinderivate

151/152 war säulenchromatographisch möglich, jedoch aufwendig. Zuvor wurde ein Großteil des Triphenylphosphinoxids durch Fällung mit Petrolether und anschließende Filtration abgetrennt. Die säulenchromatographische Trennung mit einem Dichlormethan/Methanol 19:1-Gemisch als mobiler Phase ergab vier Fraktionen: das Triazolol **151** ($R_f = 0,70$), den Diazoester **152** ($R_f = 0,51$), restliches Triphenylphosphinoxid ($R_f = 0,39$) und Spuren des Ylids **148** ($R_f = 0,09$).

Durch Einsatz von Triethylamin als nicht nucleophile Base konnte das Tautomerengleichgewicht auf die Seite des Diazoesters **152** gezogen werden. Die [3+2]-Cycloaddition zum Triazolol **151** erfolgte dabei stereoselektiv mit einem *de* von 95% und wurde durch Integration signifikanter $^1\text{H-NMR}$ -Signale bestimmt. Auf die Aufklärung der Konfiguration am C-2' über ein NOE-NMR-Experiment wurde verzichtet, da alle bislang untersuchten Cyclisierungen „all“ *cis*-Verbindungen lieferte und dies auch hier mit sehr großer Wahrscheinlichkeit zutrifft. Ein Vergleich der Lage und des Aufspaltungsmusters der



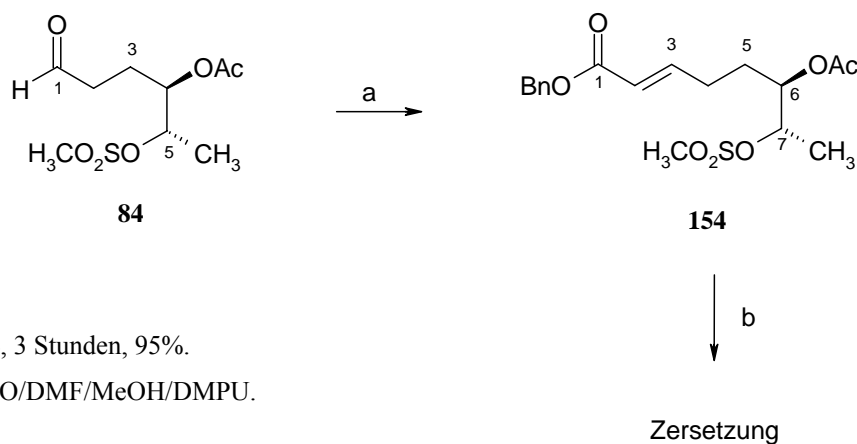
a) CH_2Cl_2 , **148**, 5 Tage, 87% b) NEt_3 .

Schema 70 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion.

relevanten Signale spricht ebenfalls für diese Annahme. Um einen Hinweis auf die *E*-Selektivität der Wittigreaktion zu bekommen wurde das Ylid **148** mit dem Aldehyd **84** umgesetzt. Es konnte NMR-spektroskopisch nur *E*-**154** nachgewiesen werden.

Eine Umkehr der letzten zwei Reaktionsschritte war dabei nicht möglich: Zwar konnte der Benzylester **154** in einer Ausbeute von 95% dargestellt werden, eine Azidierung bei

verschiedenen Temperaturen von 50 bis 70 °C desselben mit NaN₃ in den Lösungsmitteln DMSO, DMF, MeOH und DMPU führte aber zur Zersetzung des Substrats. Mit einer DC-



a) CH₂Cl₂, **148**, 3 Stunden, 95%.

b) NaN₃, DMSO/DMF/MeOH/DMPU.

Schema 71 Versuchte Umkehr der Reaktionsequenz.

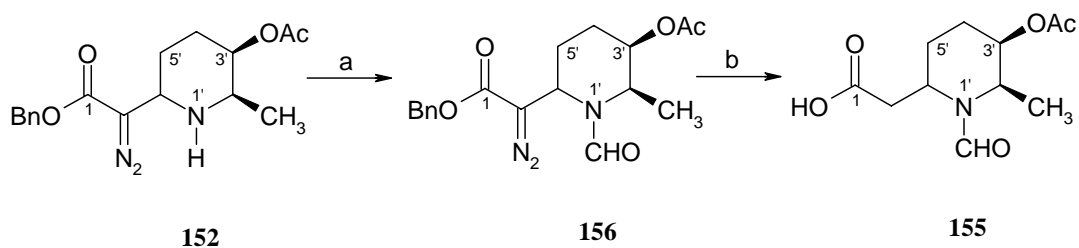
Kontrolle des Reaktionsgemisches mit einem CH₂Cl₂/Methanol 19:1-Gemisch als mobiler Phase konnten neben einigen nicht identifizierten Nebenprodukten nur Spuren des Diazoesters **152**, des Triazolins **151** (R_f-Werte s.o.) und des Benzylesters **154** (R_f = 0.52, Et₂O) nachgewiesen werden.

6.4.1 Darstellung der Homopipicolinsäuren **155** und **158**

Im Rahmen unserer Arbeit haben wir zwei Wege zur Darstellung der Homopipicolinsäuren verwendet.

6.4.1.1 Direkte Hydrierung des geschützten Diazoesters **156**

Wie bereits oben beschrieben, konnte durch Zugabe von Triethylamin das Isomerengleichgewicht zugunsten des in hoher stereochemischer Ausbeute gebildeten Diazoesters **152** verschoben werden. Es folgte die säulenchromatographische Isolierung des quantitativ gebildeten Diazoesters **152** und dessen schnelle Umsetzung mit Pivaloylformylanhydrid (*t*BuCO₂CHO) zum vollständig geschützten Diazoester **156**. Dadurch wurde die Rück-Isomerisierung unterbrochen. Nach der Formylierung konnte noch eine geringe Menge des Triazolins **151** reisoliert werden.



a) CH_2Cl_2 , $t\text{-BuCO}_2\text{CHO}$, H_2 , Pd/C , $i\text{-PrOH}$, 40%.

Schema 72 Direkte Hydrierung des Diazoesters **156**.

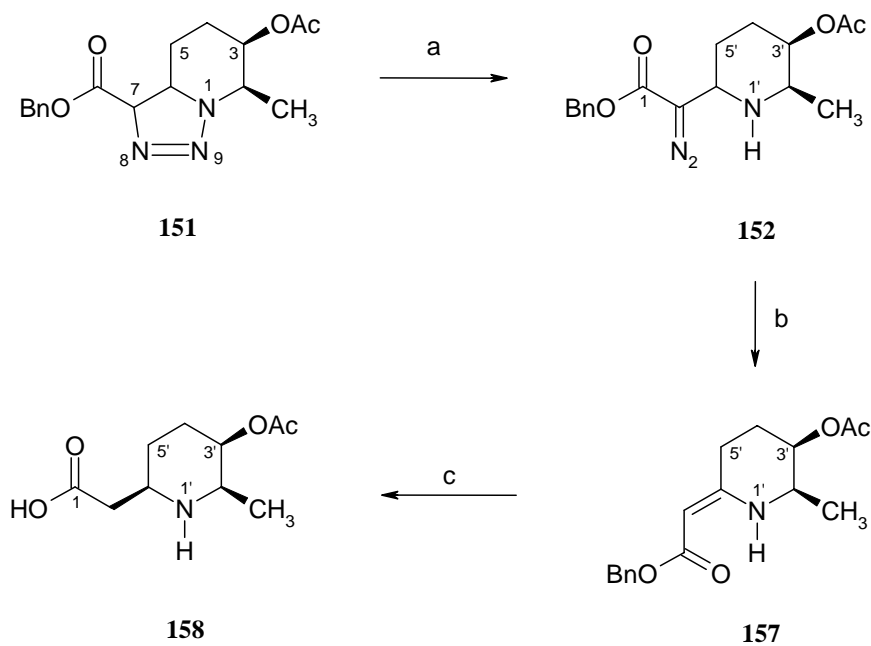
Abschließend erfolgte eine Hydrierung mit Wasserstoff über Pd/C bei Raumtemperatur unter Abbau der Diazofunktion zur Homopipicolinsäure **155**.

Sowohl der Diazoester **156** als auch die Homopipicolinsäure **155** zeigen in NMR-Experimenten aufgrund der durch die beiden benachbarten Substituenten gehinderten Rotation der N-CHO-Bindung für benachbarte Protonen und Kohlenstoffe einen Doppelten Signalsatz.

6.4.1.2 Eintopfsynthese des vinylogenen Urethans **157** und dessen Umsetzung zur Homo-pipicolinsäure **158**

Wie bereits oben beschrieben, ließ sich ausgehend vom Azidoaldehyd **75** durch Umsetzung mit dem Ylid **148** in CH_2Cl_2 das Diazoester-/Triazolol-Tautomerengemisch **152/151** darstellen. Direkt aus dem Gemisch konnte rhodiumkatalysiert durch Zugabe von $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ und Triethylamin das vinyloge Urethan **157** in 99% Ausbeute in einer Eintopfsynthese dargestellt werden.

Anschließend wurde **157** über Pd/C in Methanol bei 40 bar Wasserstoff im Hydrierautoklaven zur Piperidylelessigsäure **158** hydriert. Die Hydrierung der Doppelbindung erfolgte dabei von der durch die Substituenten weniger abgeschirmten Seite. Gleichzeitig wurde wie geplant der Benzylester gespalten.



a) CH_2Cl_2 , NEt_3 b) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 98% c) $i\text{-PrOH}$, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 22%.

Schema 73 Stereoselektive Hydrierung zur Darstellung der Homopipercolinsäure **158**.

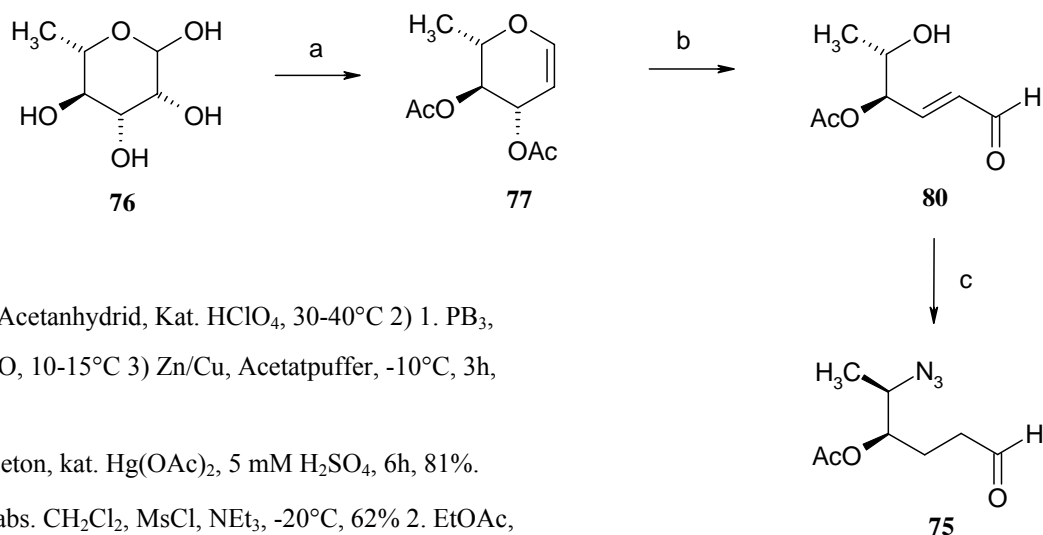
Das NMR-Spektrum von **158** zeigt einen einfachen Signalsatz; es kann daher von einem *de* von mehr als 98% ausgegangen werden. Allerdings waren die Ausbeuten des letzten Schrittes bisher nicht reproduzierbar.

7 Zusammenfassung

Die Einleitung gibt einen kurzen Überblick über die Bedeutung von Piperidinalkaloiden wieder. Das Augenmerk liegt dabei auf den *Cassia*- und *Microcos*-Piperidinalkaloiden. An einem besonderen Vertreter der *Cassia*-Piperidinalkaloide dem Cassin (**1**) werden literaturbekannte Synthesen vorgestellt, an denen die Schwierigkeiten dargestellt werden.

Unser Ziel war es, einen neuen Zugang zu den sehr ähnlichen *Cassia*- und *Microcos*-artigen Piperidinalkaloiden zu finden. Aus dem „chiral pool“ wurde der *L*-Zucker Rhamnose (**76**) als Ausgangsmaterial gewählt. Diese sollte zunächst in den Azidoaldehyd **75**, einem flexiblen Synthesebaustein zur Darstellung von *Cassia*- und *Microcos*-Piperidinalkaloiden, umgesetzt werden:

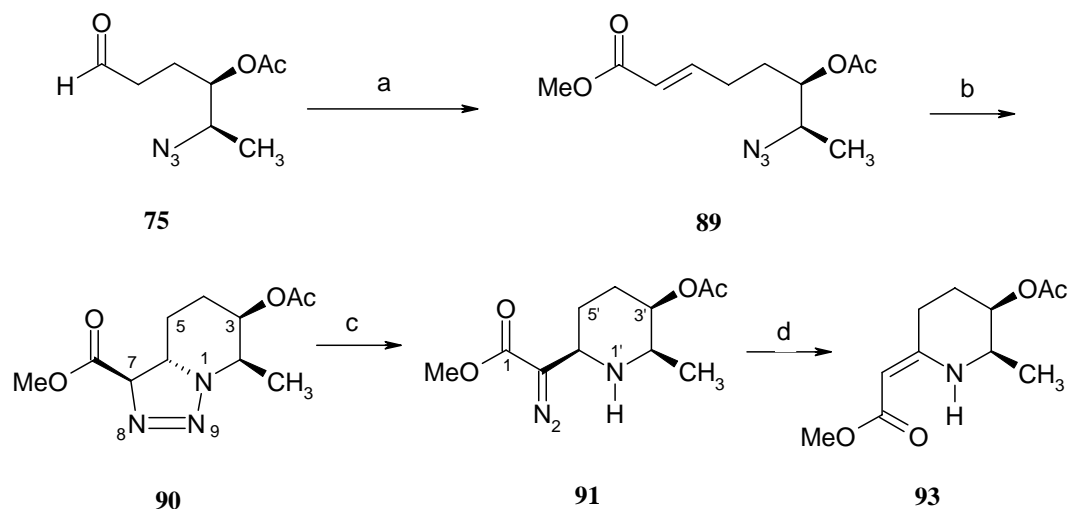
Mit Hilfe der Fischer-Zach-Reaktion wurde nach einer literaturbekannten, dreistufigen Eintopfsynthese das Diacetylrhamnal **77** hergestellt. Eine Perlinhydrolyse führt zum Hydroxyaldehyd **80**. Über diese Sequenz aus Fischer-Zach-Reaktion und Perlinhydrolyse wurde das Ausgangsmaterial zweifach regioselektiv desoxygeniert und geöffnet. Nach einer Derivatisierung der Hydroxyfunktion zum Mesylat wurde katalytisch reduziert. Erst die Verwendung, des in seiner Aktivität verminderten Lindlarkatalysators, erlaubte eine neben-



- a) 1) Acetanhydrid, Kat. HClO₄, 30-40°C 2) 1. PB₃,
2. H₂O, 10-15°C 3) Zn/Cu, Acetatpuffer, -10°C, 3h,
85%.
- b) Aceton, kat. Hg(OAc)₂, 5 mM H₂SO₄, 6h, 81%.
- c) 1. abs. CH₂Cl₂, MsCl, NEt₃, -20°C, 62% 2. EtOAc,
Lindlarkat./H₂, 98% 3. DMSO, 3 Äq. NaN₃, 60°C, 12h,
65%.

Schema 74 Darstellung des Azidoaldehyds **75** über 7 Stufen.

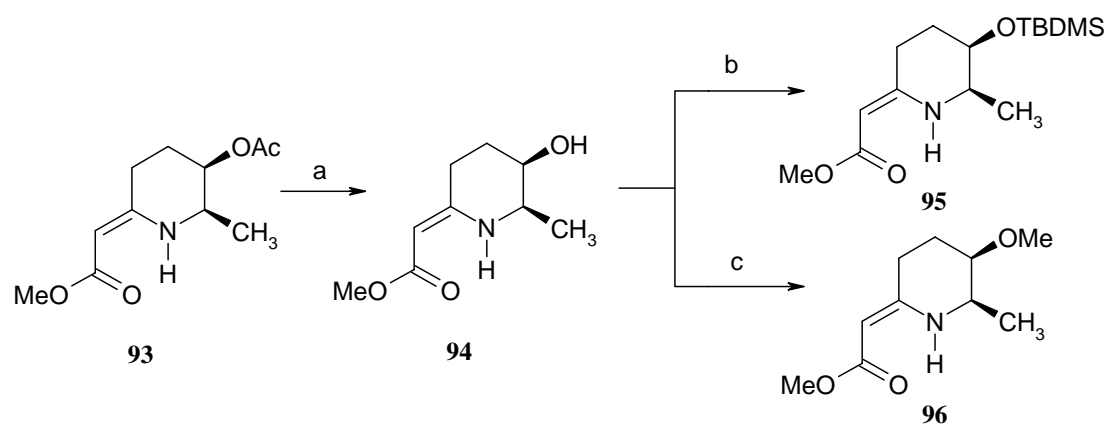
produktfreie Hydrierung der Doppelbindung. Nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte, unter Inversion der Konfiguration, nukleophil Azid in einer akzeptablen Ausbeute eingeführt und die Darstellung des Azidoaldehyds **75** über insgesamt 7



a) CH₂Cl₂, MeO₂CCHP(Ph)₃ **88**, 10 Minuten b) 41 Stunden c) NEt₃ d) Rh₂(OAc)₄, 84%.

Schema 75 Eintopfsynthese des vinylogenen Urethans **93**.

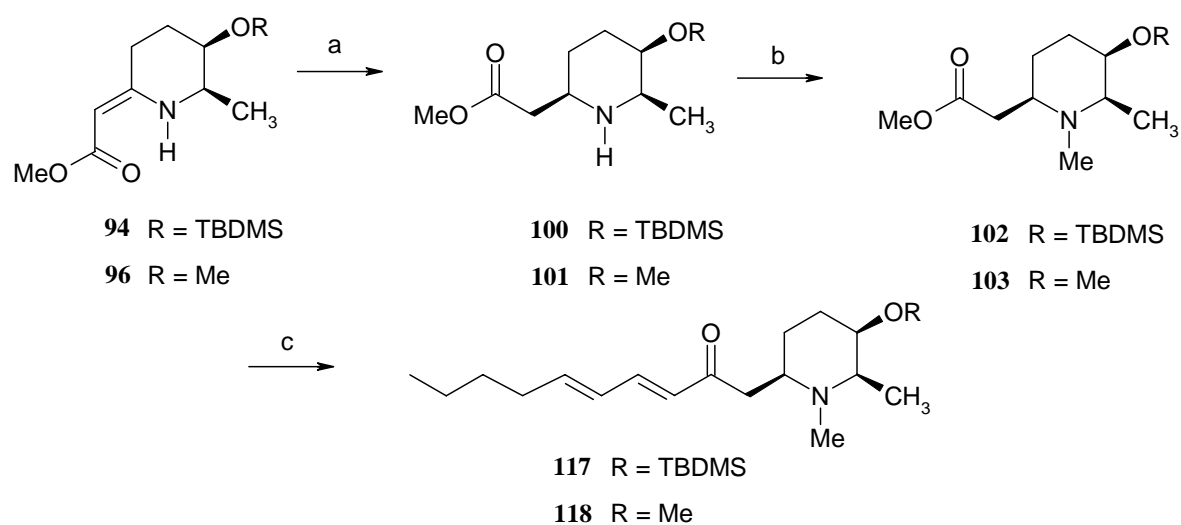
Stufen abgeschlossen werden. Aus **75** sollte nun mit Hilfe der im Arbeitskreis etablierten Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion das Piperidingrundgerüst aufgebaut werden. Mit Methoxycarbonyltriphenylphosphan wurde zunächst selektiv der *E*-konfigurierte α,β -ungesättigter Ester **89** erhalten. Die folgende Cycloaddition verlief hochgradig stereoselektiv zum Triazolin **90**, das mit Hilfe der Base Triethylamin schnell zum Diazoester **91** isomerisierte. Die Stereoselektivität der Cycloaddition wurde ausführlich unter Betrachtung zweier hypothetischer sesselförmiger Konformere diskutiert. Die Stereochemie von **90** und **91** konnte durch ein NOESY-NMR-Experiment geklärt werden. Durch Zugabe von Rhodium(II)acetat-Dimer wurde unter Stickstoffextrusion in nur einem Ansatz aus **75** das leicht isolierbare vinyloge Urethan **93** hergestellt. Aufgrund der Vinylogie erwies sich **93** als ideale Verbindung, um einen Schutzgruppenwechsel vorzunehmen. Unter milden Bedingungen konnte mit Kaliumcarbonat die Acetylschutzgruppe zu **94** abgespalten werden. Eine Silylierung mit TBDMSCl ergab **95**. Nach einer Optimierung, verlief auch eine Methylierung von **94** in hoher Ausbeute zu **96**. Die Hydrierung beider Verbindungen zu den Piperidyllessigsäureestern **100** und **101** verlief hoch stereoselektiv.



a) 98%iges MeOH, K_2CO_3 , 1h, 95% b) CH_2Cl_2 , TBDMSCl, Et_3N , kat. DMAP, 88% c) Et_2O , MeI, 18-K-6, KOH, 78%.

Schema 76 Erfolgreicher Schutzgruppenwechsel am vinylogen Urethan **93**.

Eine reduktive Aminierung der beiden Estern **100** und **101** ergab **102** und **103**. Über eine Corey-Kwiatkowski-Reaktion wurde ein HWE-System an den Seitenketten von **102** und **103**



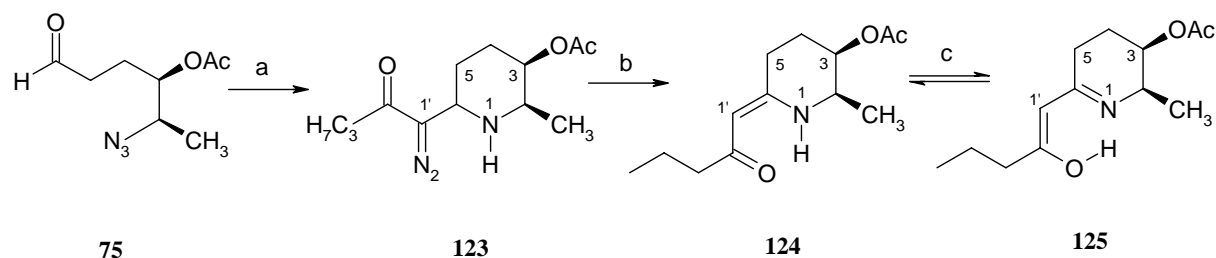
a) MeOH, Pd/C/ H_2 , 50 bar, 40°C, 98% b) MeOH, 30% HCOH, $NaCNBH_3$, 83-86% c) 1. abs. THF, **104**, -78°C, BuLi 2. Toluol, 12 Äq. 18-K-6, 6 Äq. K_2CO_3 , Hep-2-enal, 6h, 25-30%.

Schema 77 Hydrierung, N-Methylierung und 2-Stufensequenz zum Anbringen der Seitenkette an die Piperidingrundkörper **100** und **101**.

angebracht und direkt mit Hept-2-enal zu **118** und **117** umgesetzt. Alle Versuche **117** direkt zum Syntheseziel **5** umzusetzen verliefen erfolglos. Nach Reduktion der Ketofunktion und

saurer Eliminierung der Hydroxyfunktion ergab sich ein Gemisch aus verschiedenen Trienen. Die Isolierung der Zielverbindung **5** aus diesem Gemisch verlief erfolgreich.

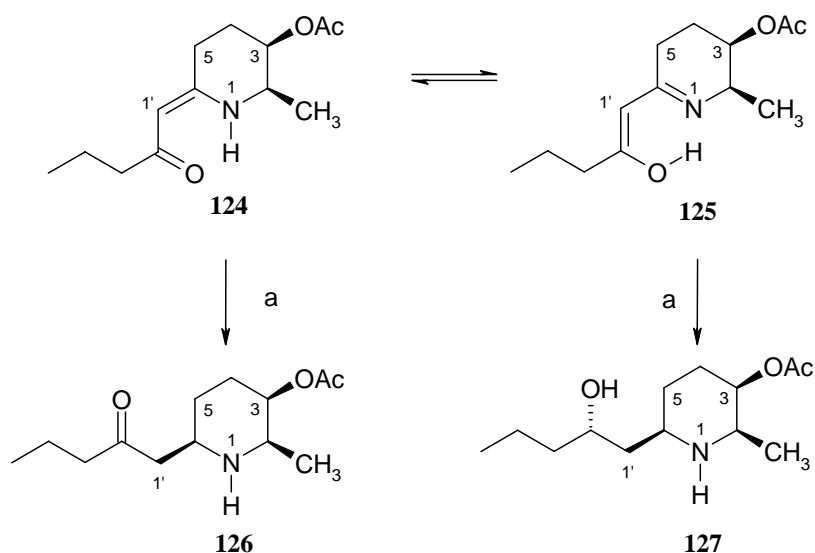
Zur Darstellung des Naturstoffs (-)-Cassin (**1**) wurde wieder der Azidoaldehyd **75** aufgegriffen. Anhand eines Modellsystems wurde zunächst das Konzept der Tandem Wittig-



a) abs. MeCN, LiCl, **106**, DIPEA b) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ c) SC an Kieselgel.

Schema 78 Modellreaktion der Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion und Darstellung der Tautomere **124** und **125**.

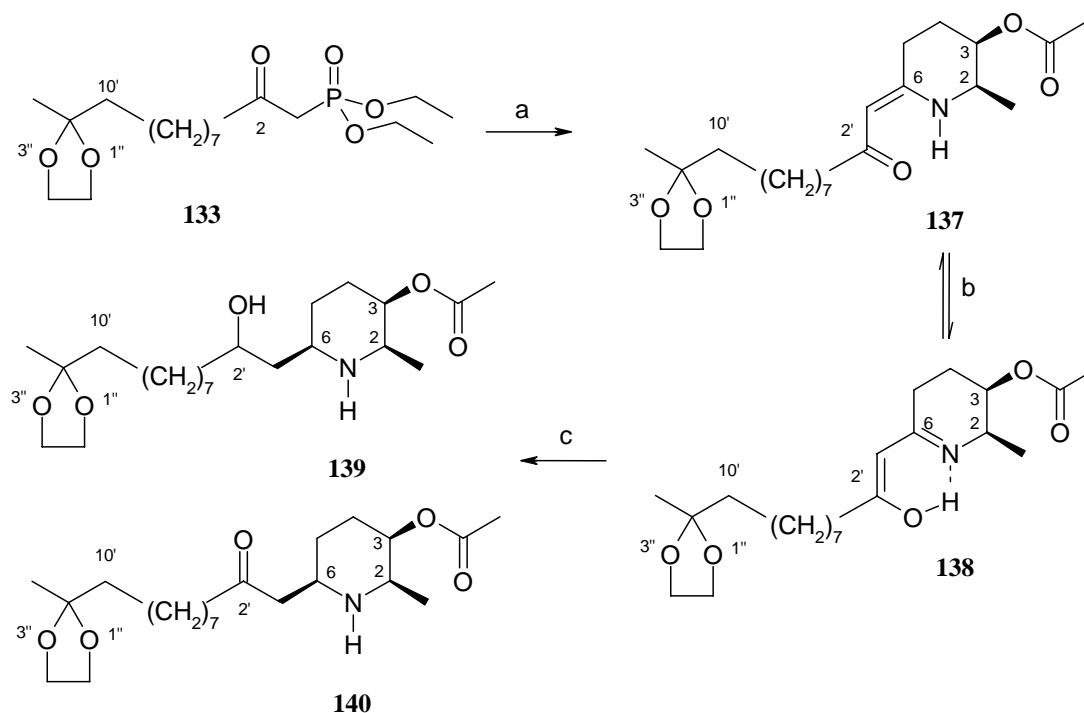
[3+2]-Cycloadditions-Reaktion zu einer Tandem HWE-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion erweitert. In nur einem Ansatz gelangen so gleichzeitig der Aufbau des Piperidingrundkörpers und das Anbringen der gewünschten Seitenkette. Diese Vorgehensweise ist bislang in der



a) EtOAc, Pd/C/H₂, 50 bar H₂, Raumtemperatur, 61% **127**, 36% an **125**.

Schema 79 Hydrierung der Tautomere **124** und **125**.

Literatur ohne Beispiel. Die Umsetzung des Azidoaldehyds **75** mit dem HWE-Reagenz **106** unter ausgesprochen milden Bedingungen führt zum Diazoketon **123**. Durch Zugabe von Rhodium(II)acetat-Dimer wurde ohne Isolierung des Diazoketons **123** in einem Ansatz das vinyloge Amid **124** erhalten, welches nach Reinigung an Kieselgel überraschenderweise vollständig zum Enol **125** tautomerisierte. Die katalytische Hydrierung verlief hochgradig stereoselektiv und unerwartet zu zwei Produkten. Unter diesen überwog die Ausbeute an Alkohol **127** die des erwarteten Ketons **126**. Auch die Bildung des zweiten Stereozentrums an C-2' erfolgte hochgradig stereoselektiv. Die Konfiguration konnte aber nicht geklärt werden.

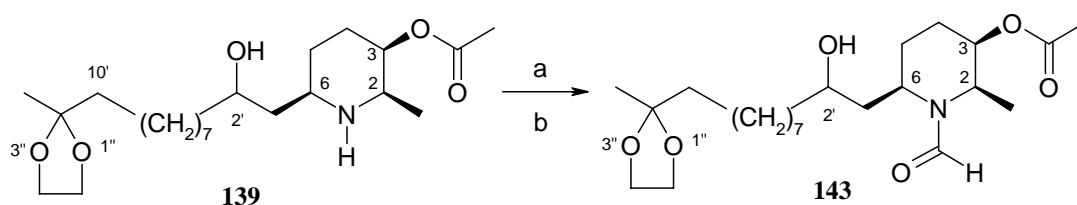


a) 1. abs. MeCN, LiCl, DIPEA, **75** 2. $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ b) Kristallisation c) EtOAc, $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, 77% an **139**, 18% an **140**.

Schema 80 Aufbau des fertigen Grundkörpers und seiner Seitenkette auf dem Weg zum Cassins (**1**).

Dieses neue Konzept wurde nun zur Synthese des (-)-Cassins (**1**) verwendet. Nach einer 4-stufigen Synthese des β -Ketophosphonats **133** ausgehend von Undec-10-ensäure, wurde diese mit **75** zum Diazoketon **136** umgesetzt. Das intermediäre α,β -ungesättigte Keton und das durch Cycloaddition daraus resultierende Triazolin wurden nicht isoliert. Eine NOESY-NMR-Analyse wurde zur Klärung des Stereozentrums an C-6 des Diazoketons **136** herangezogen.

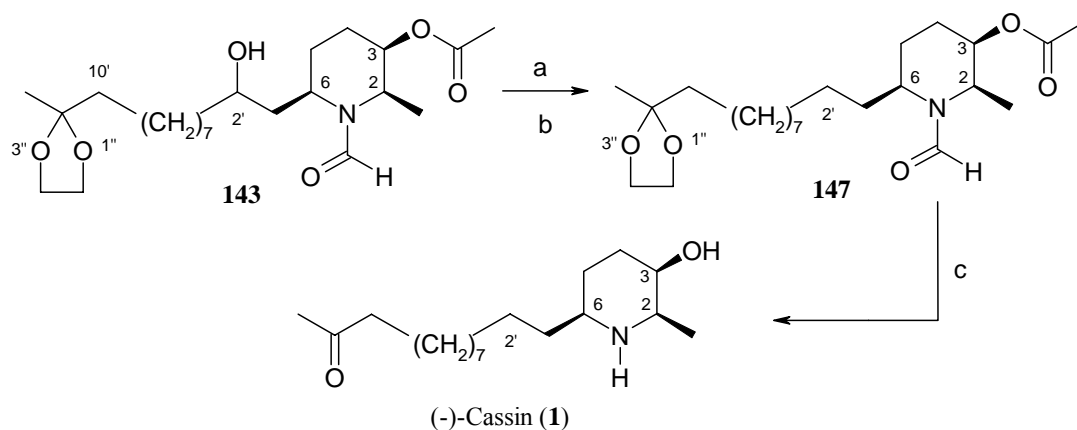
Auch diese Cycloaddition verlief hochgradig stereoselektiv unter Bildung eines *R*-konfigurierten asymmetrischen Kohlenstoffs. Die katalytisch induzierte Stickstoffextrusion führte zu den Tautomeren **137** und **138**, deren Hydrierung hauptsächlich den Alkohol **139** und das Keton **140** ergab. Sämtliche neuen Stereozentren wurden hoch stereoselektiv gebildet. Eine direkte selektive N-Formylierung an **139** misslang, weshalb nur der Umweg über die



a) CH_2Cl_2 , 2.1 Äq. Pivaloylformylanhydrid, 20 min, 89% b) MeOH, 2 Tropfen 25% NH_3 , 5h, 99%.

Schema 81 Doppelte Formylierung von **139** und selektive Hydrolyse zu **143**.

doppelte Formylierung und anschließende selektive Hydrolyse eines Formylesters zum monoformylierten Piperidinderivat **143** führte. Mit Hilfe der zweistufigen Barton-McCombie-

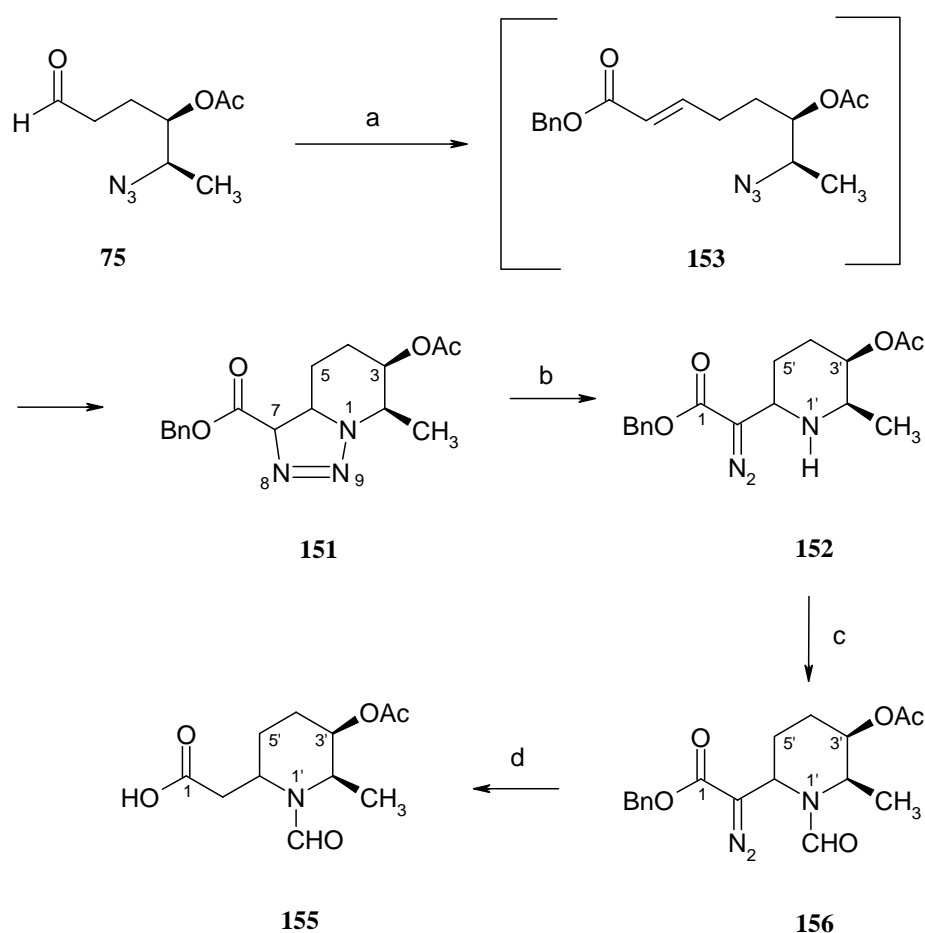


a) abs. CH_2Cl_2 , 1.1 Äq. DMAP, 1.1 Äq. ClCSOPh, 2 Äq. NEt_3 , 91% b) entgastes Aceton, 0.2 Äq. Di-*t*-Butylperoxyoxalat, 10 Äq. Bu_3SnH , 83% c) 2N $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ 1:4, Rückfluß 79%.

Schema 82 Barton-McCombie-Desoxygenierung und Schutzgruppenhydrolyse zur Darstellung von (-)-Cassin (**1**).

Desoxygenierung wurde die Hydroxyfunktion entfernt und das vollständig geschützte Piperidin **147** dargestellt. Durch saure Hydrolyse konnten in einem Ansatz sämtliche Schutzgruppen entfernt und der Naturstoff (-)-Cassin (**1**) erfolgreich dargestellt werden.

Mit Hilfe des Wittigylids Benzoyloxycarbonyltriphenylmethylenphosphan **148** wurde ein direkter Weg zur Darstellung von Homopipecolinsäuren mit *Cassia*- oder *Microcos*-Grundkörper gesucht. Die Umsetzung mit **75** lieferte über die Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion wieder ein Gemisch aus Triazolin **151** und Diazoester **152**. Die Cycloaddition verlief stereoselektiv mit einem *de* von mehr als 98%. Auf die Bestimmung der Konfiguration an C-6' des Diazoesters **152** wurde verzichtet. Mit Triethylamin wurde das

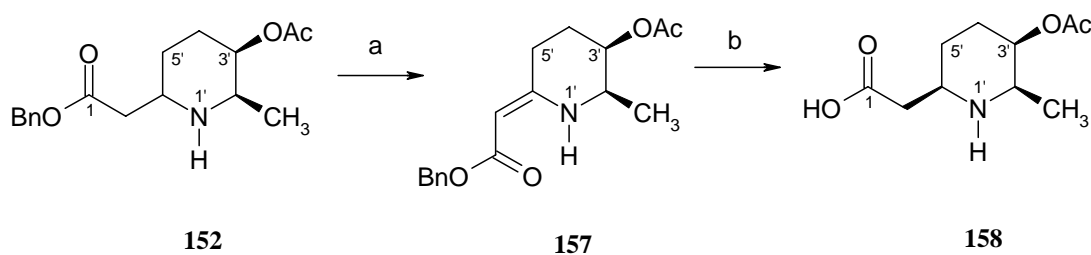


a) CH_2Cl_2 , **148**, 5 Tage, 87% b) NEt_3 c) CH_2Cl_2 , Pivaloylformylanhydrid d) $i\text{-PrOH}$, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 40%.

Schema 83 Tandem Wittig-[3+2]-Cycloadditions-Reaktion mit dem Wittigylid **148** und anschliessende Umsetzung zur Homopipecolinsäure **155**.

Gleichgewicht vollständig auf die Seite von **152** verschoben und durch Zugabe von Pivaloylformylanhydrid der geschützte Diazoester **156** erhalten. Eine direkte katalytische Hydrierung ergab die Homopipecolinsäure **155**.

Ein zweiter Weg zu einer weiteren Homopipecolinsäure führte zunächst zur Darstellung des vinylogenen Urethans **157**: Der Diazoester **152** wurde wieder durch Zugabe von $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ unter Abspaltung von Stickstoff zu **157** umgesetzt. Eine stereoselektive Hydrierung führte unter gleichzeitiger Benzylesterspaltung in geringer Ausbeute zur β -Aminosäure **158**.



a) CH_2Cl_2 , NEt_3 b) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 98% c) *i*-PrOH, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 22%.

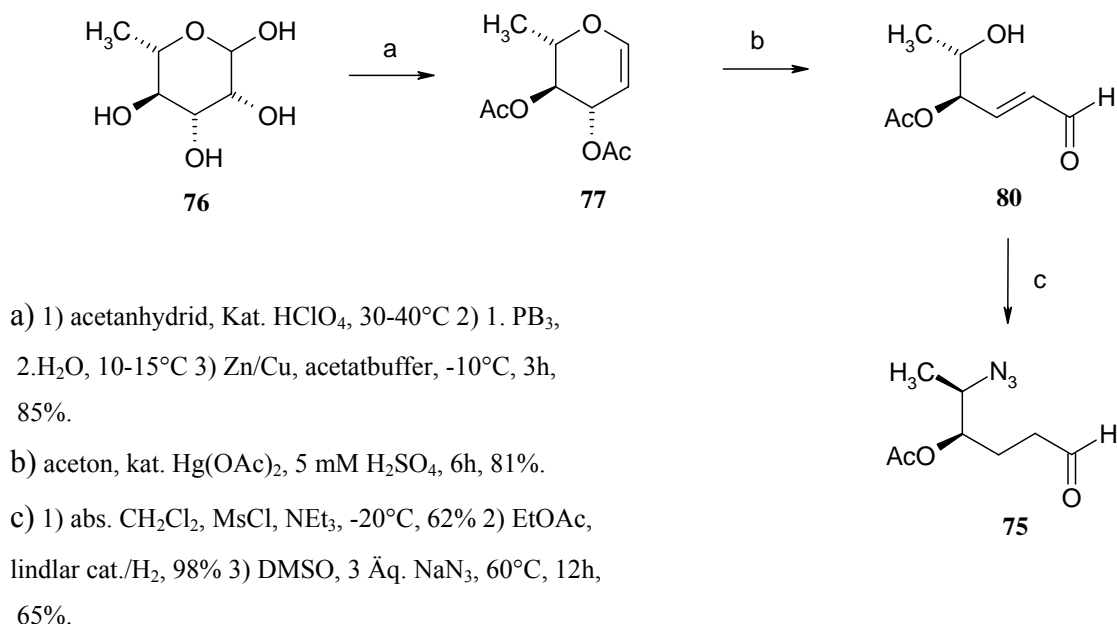
Schema 84 Stereoselektive Darstellung der interessanten heterocyclischen β -Aminocarbonsäure **158**.

8 Summary

The introduction gives a short overview to the meaning of piperidine alkaloids with an attention on *Cassia*- and *Microcos*-type piperidines. Some published syntheses for Cassine (**1**), an exceptional representative of the *Cassia* alkaloid class, are discussed.

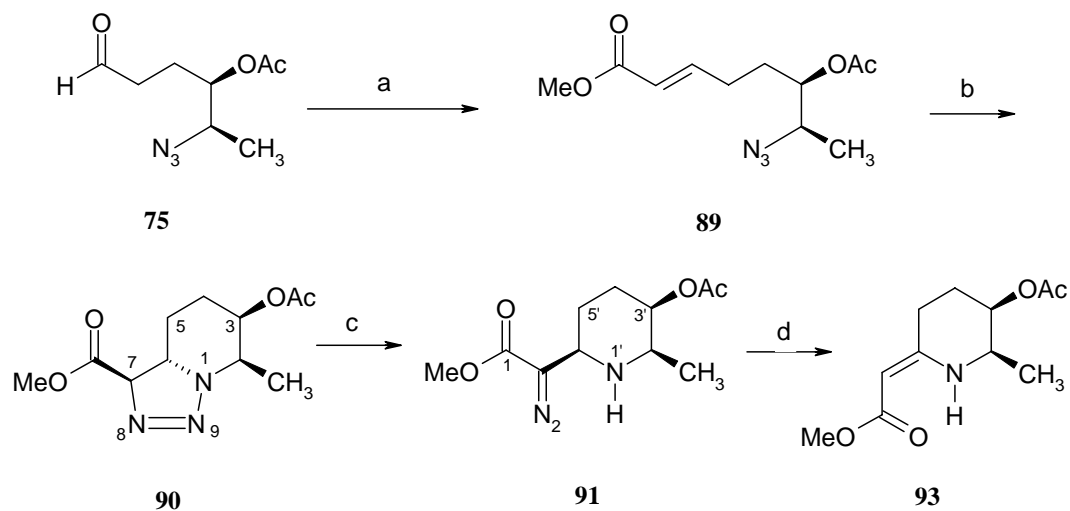
It was our aim to find a new synthetic way for the structurally related *Cassia*- and *Microcos*-piperidine alkaloids. From the chiral pool, the sugar *L*-Rhamnose, was chosen as starting material and was transformed into the flexible building block, the azidoaldehyde **75**.

Following the literature *L*-Rhamnose was transformed in a one pot synthesis into Diacetylramnall. Ring opening by adopting Perlin hydrolysis led to the hydroxyaldehyde **80**. Through these steps two regioselective deoxygenations and ring opening of the starting material occurred. Elaboration of the alcohol **80** into mesylate **82** followed by catalytic reduction afforded the aldehyde **84**. The use of the Lindlar catalyst gave a clean and selective reduction of the double bond. Improved reaction conditions for the bimolecular mesylat displacement gave the azidoaldehyde **75** in acceptable yield.



Scheme 85 seven steps preparation of the azidoaldehyde **75**

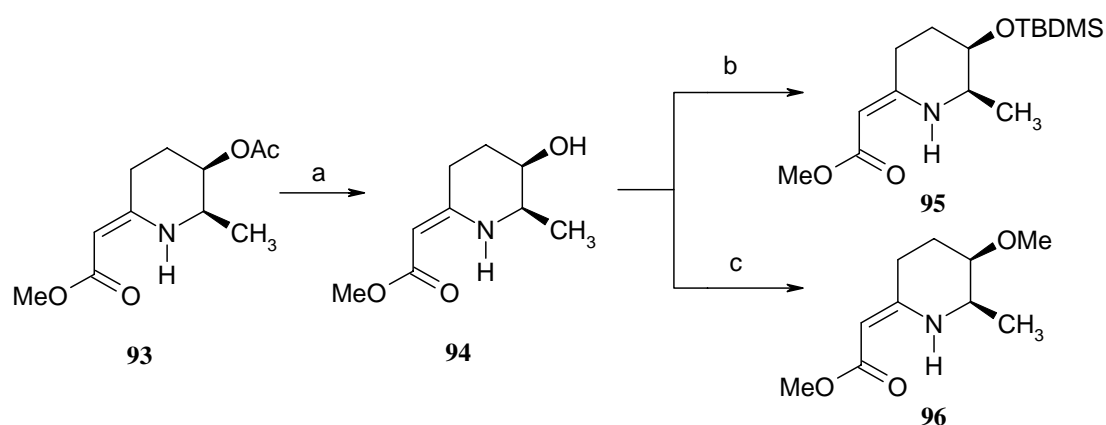
Previous studies in our research group established the “tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition reaction” for the synthesis of chiral nonracemic piperidine alkaloids. With this powerful reaction process at hand we planned a one pot synthesis for the vinyllogous urethane **93** from



a) CH_2Cl_2 , MeO_2CCHPh , **88**, 10 min. b) 41h c) NEt_3 d) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 84%.

Scheme 86 one pot synthesis of the vinyllogous urethane **93**.

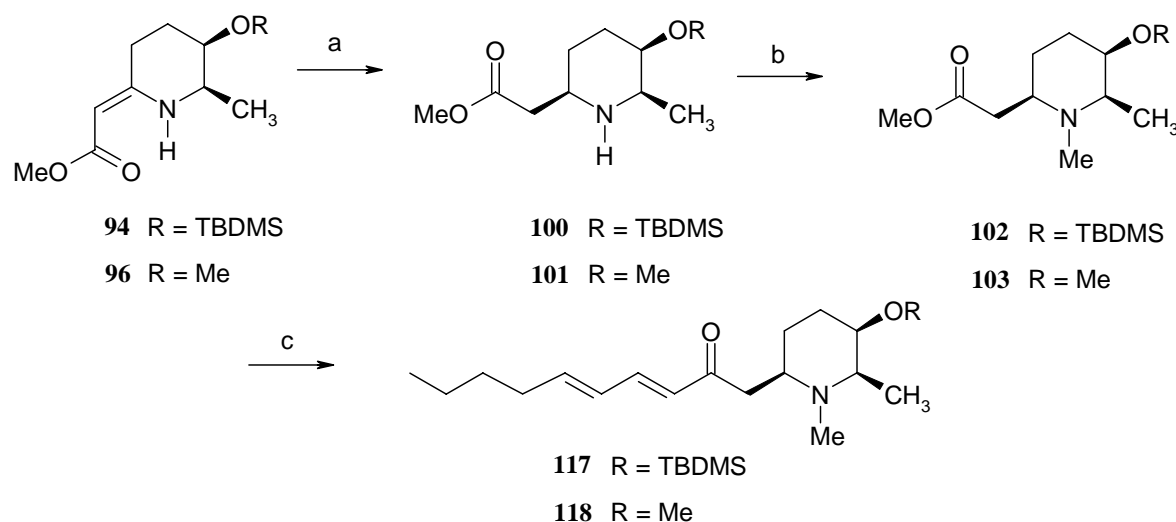
75. Treatment of aldehyde **75** with the Wittig reagent **88** gave a clean highly diastereoselective conversion to the *E*-configured α,β -unsaturated ester **89**. Stereoselective [3+2]-cycloaddition yielded the piperidinotriazolone **90** as a single product. With



a) 98% MeOH , K_2CO_3 , 1h, 95% b) CH_2Cl_2 , TBDMSCl , Et_3N , kat. DMAP , 88% c) Et_2O , MeI , 18-K-6, KOH , 78%.

Scheme 87 exchange of the protecting groups at the stage of the vinyllogous Urethan **93**.

triethylamine a rapid isomerisation to the diazoester **91** took place. The stereochemistry and conformation of **90** and **91** was established by ¹H- and NOESY-NMR-techniques. Addition of rhodium(II)acetat afforded the vinylogous urethane **93** in 84% overall yield. The vinylogous urethane turns out to be the suitable intermediate to attain a selective acetyl cleavage in high yield. O-Methylation and O-silylation converted the alcohol **94** into **95** and **96** respectively. Hydrogenation of the double bond of compounds **95** and **96** occurred exclusively from the less shielded β-face. Methylation of **100** and **101** via reductive amination of formaldehyde



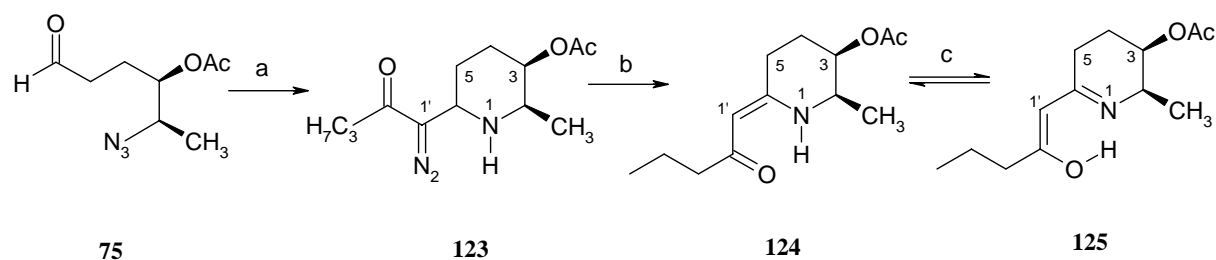
a) MeOH, Pd/C/H₂, 50 bar, 40°C, 98% b) MeOH, 30% HCHO, NaCNBH₃, 83-86% c) 1. abs. THF, **104**, -78°C, BuLi 2. toluene, 12 eq. 18-C-6, 6 eq. K₂CO₃, Hept-2-enal, 6h, 25-30%.

Scheme 88 hydrogenation, N-methylation and consequently 2 steps to establish the side chain of **117** and **118**.

gave the all *cis* configured compounds **102** and **103** respectively. Using the Corey-Kwiatkowski reaction a HWE-reagent was prepared by establishing a β-Ketophosphonate in the side chain of **102** and **103**. Without further purification these compounds reacted with hept-2-enal to give the unsaturated ketons **117** and **118**. However, all attempts to convert **117** and **118** into the target compound Microconin **5** could not be realized.

It is worthy to mention that we developed an efficient and generally applicable four-stage model reaction which was used for synthesis of (-)-Cassine (**1**) later.

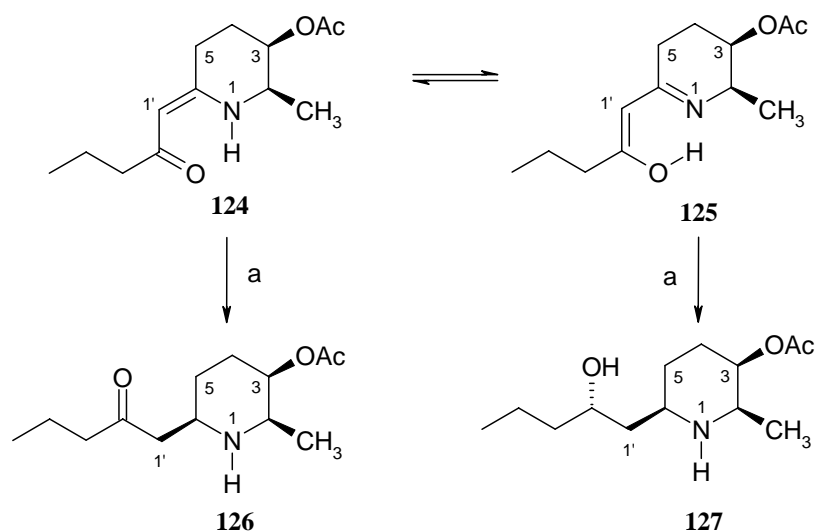
We enlarged the concept of the tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition reaction starting from **75** as precursor of the natural product (-)-Cassine (**1**). Using the suitable β -ketophosphonate **106**, a model HWE-[3+2]-cycloaddition reaction realized the formation of the piperidine core and the attachment of the side chain in a one pot reaction. To the best of our knowledge this elegant cascade reaction has not yet been used for the preparation of piperidine alkaloids. Without isolation of the diazoketone **123** Rh^{II}-mediated extrusion of nitrogen furnished the



a) abs. MeCN, LiCl, **106**, DIPEA b) Rh₂(OAc)₄ c) CC using silica gel.

Scheme 89 four step one-pot model reaction of the tandem HWE-[3+2]-cycloaddition-nitrogen extrusion process.

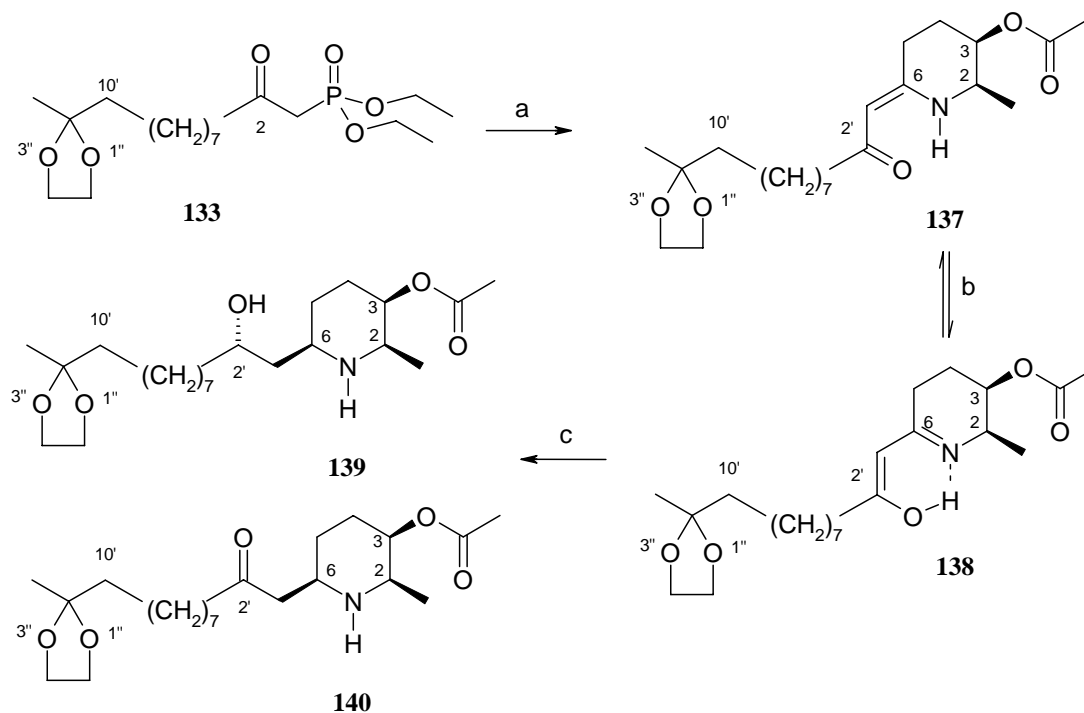
vinylogous amide **124**. This amide completely tautomerized to **125** upon column chromatography. To our surprise the highly diastereoselective catalytic hydrogenation of the tautomers **124/125** provided the Alcohol **127** as major product with two new stereogenic



a) EtOAc, Pd/C/H₂, 50 bar H₂, room temperature, 61% of **127**, 36% of **125**.

Scheme 90 hydrogenation of the tautomeric mixture **124/125**.

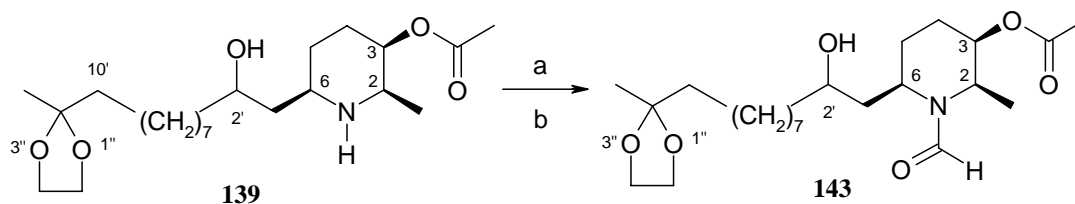
centers. This new strategy to build up piperidine alkaloids was applied for the synthesis of the natural product (-)-Cassine (**1**):



a) 1. abs. MeCN, LiCl, DIPEA, **75** 2. [Rh(OAc)₂]₂ b) crystallisation c) EtOAc, H₂/Pd/C, 77% of **139**, 18% of **140**.

Scheme 91 four step one-pot reaction to **138** and hydrogenation to the mixture **139/140**

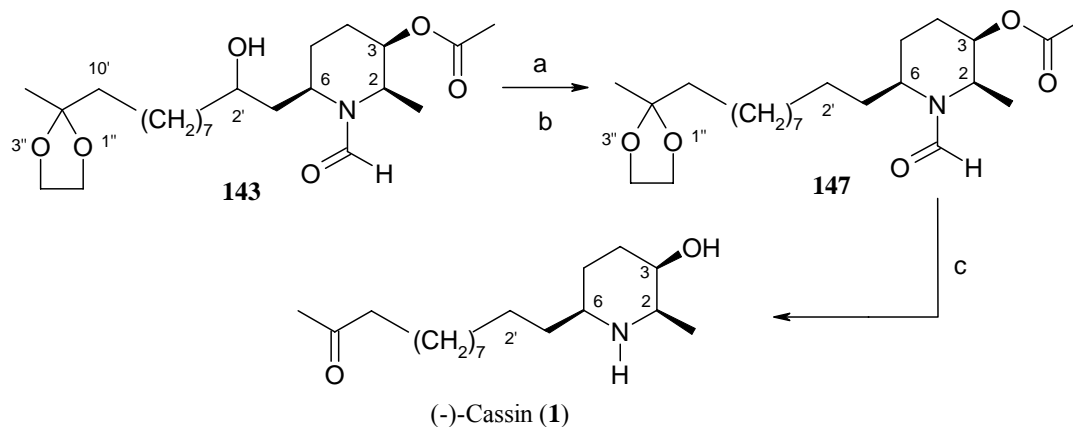
The azidoaldehyde **75** was reacted with the β-ketophosphonate **133** to give the vinylogous amide **137**, which crystallized as its tautomer **138** upon isolation. By diastereoselective hydrogenation from the less shielded β-face we obtained the ketone **140** as a minor product



a) CH₂Cl₂, 2.1 eq. pivaloylformylanhydrid, 20 min, 89% b) MeOH, 2 drops 25% NH₃, 5h, 99%.

Scheme 91 O- and N-formylation of **139** and selective hydrolysis to furnish **143**.

and the alcohol **139** as a major product. Simultaneous formylation of the nitrogen and the alcohol functionality followed by selective hydrolysis of the formyl ester provided the piperidine derivative **143** which was deoxygenated using the Barton-McCombie reaction.

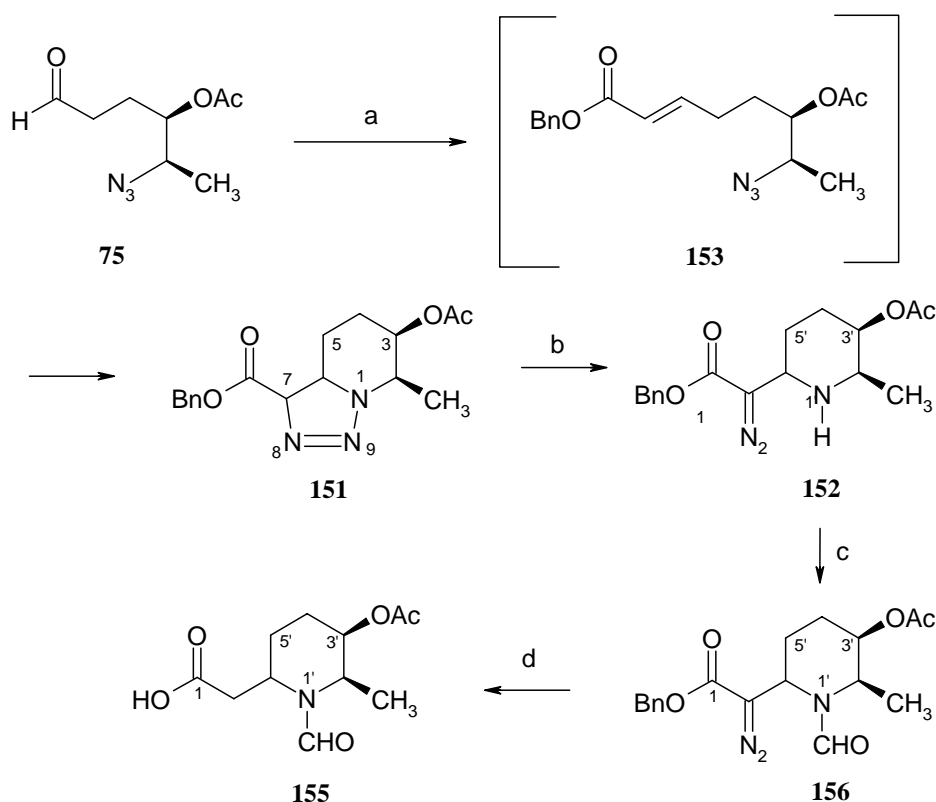


a) abs. CH₂Cl₂, 1.1 eq. DMAP, 1.1 eq. CICSOPh, 2 eq. NEt₃, 91% b) acetone, 0.2 eq. di-*t*-butylperoxyoxalate, 10 eq. Bu₃SnH, 83% c) 2N H₂SO₄/MeOH 1:4, reflux 79%.

Scheme 92 Barton-McCombie-deoxygenation and hydrolysis of the protecting groups to furnish (-)-Cassine (**1**).

Acidic hydrolysis removed all protecting groups and afforded our target compound, the natural piperidine alkaloid (-)-Cassine (**1**).

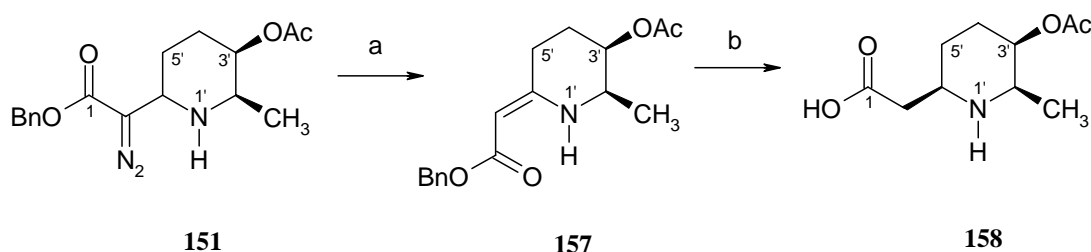
We developed a direct methodology for the preparation of certain homopipercolinic acids using benzyloxycarbonyl-triphenylmethylenphosphorane **148** and **75** as starting materials. The tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition reaction of **75** and **148** gave a mixture of triazoline **151** and diazoester **152**. The cycloaddition provides only one diastereomer with an *de* > 98%. Complete isomerisation of triazoline **151** to diazoketone **152** could be achieved using triethylamine in catalytic amounts and subsequent formylation provided **156**. Palladium catalysed hydrogenation gave the homopipercolinic acid **155**.



a) CH_2Cl_2 , **148**, 5 days, 87% b) NEt_3 c) CH_2Cl_2 , pivaloylformylanhydrid d) $i\text{-PrOH}$, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 40%.

Scheme 93 Tandem Wittig-[3+2]-cycloaddition reaction of **148** and **75** to prepare the homopipecolinic acid **155**.

An alternative way to achieve homopipecolinic acid derivative was explored. Rh^{II} -induced extrusion of nitrogen occurred by addition of $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ to the mixture **151/152** and provided the vinylogous urethane **157**. Cleavage of the benzylester and reduction of the double bond in one step yielded the heterocyclic β -aminoacid **158**.



a) CH_2Cl_2 , NEt_3 b) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, 98% c) $i\text{-PrOH}$, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, 22%.

Schema 94 stereoselective synthesis of the heterocyclic β -aminoacid **158**.

Experimental Teil

1 Allgemeine Methoden

1.1 Verwendete Geräte

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

Infrarotspektren (IR): Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer des Typs 681 verwendet. Die Wellenzahl wird mit ν bezeichnet. Die Kennzeichnung der Intensität erfolgt mit folgenden Abkürzungen: w = schwach, m = mittel, s = stark.

Spezifische Drehwerte: Die spezifischen Drehwerte wurden an einem Polarimeter 241 der Fa. Perkin-Elmer (Na_D-Linie, $\lambda = 589$ nm) bestimmt und nach der Biot-Formel berechnet.

Kernresonanzspektren (¹H-NMR, ¹³C-NMR): Die Kernresonanzspektren wurden an einem Bruker-Spektrometer AV 400 aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale ist in ppm angegeben. Als interner Standard dienten die Signale der Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösungsmittels bei ¹H-NMR-Spektren [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm] bzw. die ¹³C-Resonanzsignale [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.01$ ppm] bei ¹³C-NMR-Spektren. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen wiedergegeben: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett, mc = zentriertes Multiplett und br. = breit. Die Kopplungskonstanten J sind in Herz (Hz) angegeben.

Massenspektren: Zur Aufnahme der Elektronenstoß-Massenspektren wurden die Geräte MAT 90 und MAT 8200 der Fa. Finnigan, bei einer Elektronenenergie von 70 eV, verwendet. Die in Klammern gesetzten Signale geben die Intensität der Signale bezogen auf den Basispeak

(I = 100%) an. Für die chemische Ionisation (CI-pos, Gas: CH₄, Druck: 0.40 mbar, Quelle: 150 °C) wurde das Gerät MAT 8200 der Fa. *Finnigan*, bei einer Elektronenenergie von 150 eV, verwendet. Für die Bestimmung der exakten Masse wurde das Gerät MAT 90 der Fa. *Finnigan*, bei einer Elektronenenergie von 70 eV, verwendet (CI-pos, 0.5 Emissionsstrom [mA], Beschleunigungsspannung [kV]: 5, Quelltemperatur: 150 °C, Gas: CH₄).

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg mit den Geräten *Carlo Erba* 1106 und *Leco* CHNS-932 durchgeführt.

1.2. Chromatographische Methode

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden DC-Fertigplatten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (0.25 mm Schichtdicke) der Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland, verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$), KMnO_4 , elementarem Iod oder mit Hilfe von Spühreagentien.

Säulenchromatographie (SC): Als Säulenfüllmaterial wurde Kieselgel 60 ($\varnothing = 0.063\text{-}0.200 \text{ mm}$) der Fa. Merck, Darmstadt verwendet. Die Säulen wurden nass befüllt.

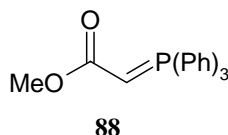
1.3. Arbeitsmethoden

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet und gereinigt.^[125] Sämtliche Versuche unter Inertgas (N_2) wurden in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Alle Substanzen wurden, wenn nicht gesondert angegeben, bei -30°C im Gefrierschrank gelagert.

2 Darstellung von Reagenzien

Methoxycarbonylmethylen(triphenyl)phosphoran (88)^[104]

C₂₁H₁₉O₂P (334.36)



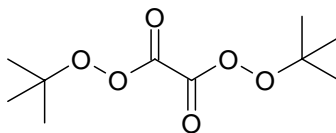
Zu einer Lösung aus 50.0 g (190.0 mmol) Triphenylphosphin in 100 mL Toluol werden bei 0°C innerhalb von 1 Stunde, 29.1 g (190.0 mmol) Bromessigsäuremethylester in 100 mL Toluol zugetropft. Es wird über Nacht gerührt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Der Filterkuchen wird in 500 mL Wasser gelöst und mit 300 mL Toluol versetzt. Nach Zugabe von Phenolphthalein als Indikator wird mit 2N Natronlauge ein pH-Wert von 9 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und auf die Hälfte eingeeengt. Bei Zugabe von Petrolether (40-60°C) kristallisiert das erwünschte Produkt aus. Es wird abfiltriert und mit Petrolether (40-60°C) digeriert und im Vakuum getrocknet.

Ausb.: 51.9 g (155 mmol; 82 %)

Schmp.: 157°C

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.12 (s, 1H, HC=P), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 7.48 (m, 15H, Ar-H).

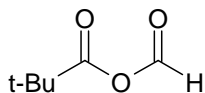
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 29.0(C=P), 31.1 (C=P), 50.3 (OCH₃), 129.0, 129.3, 132.4, 133.3, 138.4 (Ar-C), 172.3 (C=O), 173.4 (C=O).

Di-*t*-Butylperoxyoxalat^[121]C₁₀H₁₈O₆ (234.25)

Über einen Tropftrichter werden 3.2 g (25 mmol) Oxalylchlorid in 25 ml abs. Pentan über 20 Minuten zu einer gekühlten Lösung bestehend aus 4.0 g (50 mmol) Pyridin und 4.5 g (50 mmol) Tertiärbuthydroperoxid in 50 ml abs. Pentan zugetropft. Dabei ist die Temperatur zwischen -10 und 0°C zu halten. Nach langsamem Aufwärmen auf Raumtemperatur wird der farblose Niederschlag (Pyridiniumchlorid und etwas Produkt!)* über einen Büchnertrichter abfiltriert und das Filtrat auf -78°C abgekühlt und 15 Minuten stehen gelassen. Der Perester kristallisiert in Form feiner, farbloser Kristalle aus und wird durch schnelle Filtration über einen Büchnertrichter gewonnen. Nach Überführen der Kristalle mit Hilfe eines **Hornspatels** wird in wenig abs. Pentan bei Raumtemperatur gelöst und ohne Rühren auf -25°C abgekühlt. Das Produkt kristallisiert nun in Form grösserer nadelartiger Kristalle aus und wird durch Filtration gewonnen, kurz im Ölpumpenvakuum getrocknet und bei -30°C gelagert.

Ausb.: 3.1 g (13.7 mmol; 55 %), **Ausb. Lit**^[121] = 3.6 (62%)

* Zur Optimierung der Ausbeute kann der abfiltrierte Niederschlag in Wasser eingetragen werden und der Perester durch Ausschütteln mit Pentan zurückgewonnen werden.

Pivaloylformylanhydrid^[117]C₆H₁₀O₃ (130.14)

Zu einer gerührten, eisgekühlten Lösung von 10.0 g (83.0 mmol) Pivaloylchlorid und 2.1 g (7.8 mmol) 18-Krone-6 werden 5.9 g (87.0 mmol) Natriumformiat portionsweise bei 0°C innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Man lässt die Mischung drei Stunden bei 0°C rühren. Die quantitative Umsetzung sollte durch NMR-Spektroskopie geprüft werden bevor eine Destillation bei 0°C in eine Kühlfalle (Aceton/Trockeneis) im Ölpumpenvakuum durchgeführt wird. Man gewinnt das Pivaloylformylanhydrid als eine farblose Flüssigkeit.

Ausb.: 10.3 g (79.7 mmol; 94 %)

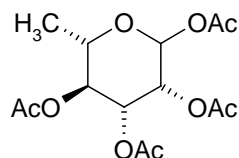
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.3 (s, 9H, CH₃), 9.1 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 27.3 (CH₃), 39.7 (C(CH₃)₃), 157.1 (CHO), 175.8 (COC(CH₃)₃).

3 Darstellung des Substanzen

(L)-Tetraacetylramnose (78)^[57]

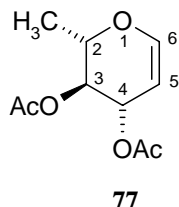
C₁₄H₂₀O₉ (268.31)



78

5.0 g (27.5 mmol) *L*-Rhamnose (**76**) werden in 25 ml abs. Pyridin gelöst und unter Kühlung mit Hilfe eines Eisbades langsam mit 25 ml Acetanhydrid versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird am Rotationsverdampfer möglichst vollständig eingengt und der Rückstand mit 40 ml Eiswasser versetzt. Im Scheidetrichter werden 50 ml 1 N HCl zugegeben und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethanextrakte mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird vom Lösungsmittel befreit und das Produkt in quantitativer Form als gelbliches Öl erhalten.

Ausb.: 7.3 g (27.2 mmol, 99 %); Lit: 94%^[57]

(2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-Diacetoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (77)^[57]C₁₀H₁₄O₃ (182.22)

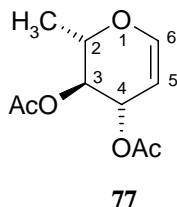
In einen Rundkolben werden 9.0 g (33.5 mmol) Tetraacetylramnose **76** in 2.5 ml Eisessig und 2.5 ml Acetanhydrid gelöst und bei 0°C mit 18 ml einer eisgekühlten 30%igen Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig versetzt. Es wird zwei Stunden lang bei 10 bis 15°C gerührt. Eine NMR-Kontrolle zeigt die praktisch quantitative Bromierung an. Nun wird in folgendes Reduktionsgemisch eingetragen:

In einem mit Tropftrichter, Rührer und Thermometer ausgestatteten Dreihalskolben wurden 25 g Natriumacetat in 60 ml 50%iger Essigsäure gelöst, auf -10°C abgekühlt, dann unter starken Rühren mit 18 g Zinkstaub und schließlich mit einer Lösung von 2 g Kupfersulfat x 7 H₂O in 5 ml Wasser versetzt. Sobald sich Wasserstoff entwickelt wird die rohe Acetobromramnoselösung innerhalb von 20 Minuten eingetropft wobei die Temperatur zwischen -10 und -5°C zu halten ist. Anschließend wird 3 Stunden bei -10°C gerührt. Es wird von der unverbrauchten Legierung abgenutscht und mit 50 ml Eiswasser versetzt. Diese Mischung wird im Scheidetrichter 5 mal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Extrakte mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung nachgewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird am Rotationsverdampfer sorgfältig vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausb.: 3.72 g (20.4 mmol, 61 %) einer farblosen Flüssigkeit; Lit.:80%^[57]

Sdp.: 75°C/10⁻²mbar; Lit: 68-69°C/0,06 mbar^[57]

R_f : 0.73 (Diethylether)

(2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-Diacetoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (77)^[64]**(3-Stufen-Eintopfsynthese)**C₁₀H₁₄O₃ (182.22)

In einen Rundkolben werden 490 ml Acetanhydrid und 2.9 ml Perchlorsäure gegeben. Portionsweise werden unter starkem Rühren und Kühlung bei einer Temperatur von 30 bis 40°C 143.0 g (800 mmol) *L*-Rhamnose (**76**) eingearbeitet. Nach beendeter Zugabe wird zwei Stunden lang unter Gelbfärbung der Reaktionslösung gerührt. Im Folgenden wird auf unter 20°C abgekühlt. Dann werden mit Hilfe eines Tropftrichters zunächst unter Trübung der Lösung 100 ml Phosphortribromid und anschließend bei einer Temperatur unter 15°C und unter Verschwinden der Trübung 47.2 ml Wasser zugesetzt und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Diese nun rot-braune Reaktionsmischung wird in folgende Suspension getropft: 323.0 g Natriumacetat, 1000 ml destilliertes Wasser und 420 ml Eisessig. werden auf -10°C abgekühlt und unter starkem Rühren (KPG-Rührer) werden 286.0 g Zinkpulver und schließlich ein Lösung von 23.6 g Kupfersulfat x 7 H₂O in 90 ml Wasser zugegeben. Nach Verschwinden der blauen Farbe und nach Einsetzen der Wasserstoffentwicklung wird die rohe Acetobromrhamnoselösung so zugetropft, daß die Temperatur zwischen -5°C und -10°C bleibt. Die Mischung wird drei Stunden bei -10°C gerührt. Anschließend werden 1400 ml Eiswasser zugegeben und fünf Minuten eingerührt. Es wird von der unverbrauchten Zink-Kupfer-Legierung abfiltriert und das Filtrat fünfmal mit Dichlormethan á 500 ml (sorgfältig!) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Eiswasser, und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird von Lösungsmittel befreit und im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausb.: 125.1 g (686 mmol, 85 %) einer farblosen Flüssigkeit; Lit.: 85%^[64]

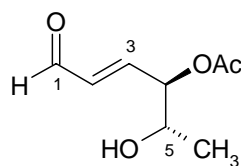
Sdp.: 75°C/10⁻²mbar; Lit.: 78-79°C/0,1Torr^[64]

R_f : 0.73 (Diethylether)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2991 , 2941, 2939 (w, CH), 1734 (s, C=O), 1648 (m, C=C), 1372, 1216 (s, O₂CCH₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.31 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.04, 2.08 (2x s, 2x 3H, 2x O₂CCH₃), 4.06-4.14 (m, 1H, 2-H), 4.77 (dd, ³J_{5,4} = 6.1 Hz , ³J_{5,6} = 3.0, 1H, 5-H), 5.02 (dd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 5.31-5.36 (m, 1H, 4-H), 6.42 (d, ³J_{6,5} = 6.0 Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.2 (CH₃), 19.6 (O₂CCH₃), 19.7 (O₂CCH₃), 66.9 (C₄), 70.5 (C₃), 71.2 (C₂), 97.5 (C₅), 144.7 (C₆), 168.6 (C=O), 169.3 (C=O).

(E)-(4R,5S)-4-Acetoxy-5-hydroxy-hex-2-enal (80)^[66]C₈H₂₂O₄ (172.18)

In einem 3000 ml Erlenmeyer-Kolben werden 125.1 g (686 mmol) Diacetylramnal **77** mit 1450 ml 5 mM Schwefelsäure zusammengegeben. Unter Rühren werden 870 ml Aceton zugegeben wobei sich die Lösung vollständig vermischt und klar wird. Schließlich werden unter Gelbfärbung 8.4 g (28.0 mmol) Quecksilbersulfat zugegeben. Nach fünf bis sechs Stunden zeigt eine DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz an. Es wird in einen Scheidetrichter überführt und fünfmal mit insgesamt 2000 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sorgfältig über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt ist ausreichend sauber für die nächste Umsetzung und darf nicht säulenchromatographisch aufgearbeitet werden da es sonst zu Acetylgruppenwanderung kommen kann.

Ausb.: 96.3 g (558 mmol, 81%) eines farblosen Öls.

Sdp.: 107°C/10⁻²mbar

R_f : 0.42 (Diethylether, Färbereagens: KMnO₄)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3447 (m, OH), 2984, 2919 (w, CH), 1764 (m, C=O).

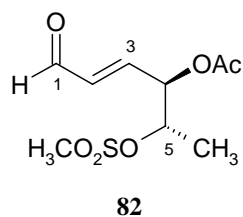
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.19 (d, ³J_{6,5} = 6.8 Hz, 3H, 6-H), 2.11 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.95 (br., 1H, OH), 3.97-4.04 (m, 1H, 5-H), 5.36-5.41 (m, 1H, 4-H), 6.22 (ddd, ³J_{2,3} = 15.9 Hz, ³J_{2,1} = 7.6 Hz, ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 6.82 (dd, ³J_{3,2} = 15.9 Hz, ³J_{3,4} = 5.3 Hz, 1H, 3-H), 9.51 (d, ³J_{1,2} = 7.6 Hz, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.9 (C₆), 21.2 (O₂CCH₃), 69.0 (C₅), 77.5 (C₄), 133.6 (C₂), 150.9 (C₃), 170.5 (C=O), 193.6 (C₁).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.4$ ($c = 1.05$, CHCl_3); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.2$ ^[67]

Elementaranalyse: ber.: C 55.81 H 7.02

gef.: C 54.72 H 6.95

(E)-(4R,5S)-4-Acetoxy-5-mesyloxy-hex-2-enal (82)C₉H₁₄O₆S (250.27)

Bei -20°C wird eine Lösung aus 62.7 g (360 mmol) Hexenal **80** in 500 ml abs. Dichlormethan mit 40.7 g (400 mmol; 1.1 Äquivalenten) Triethylamin versetzt. Nach fünf Minuten werden 46.1 g (400 mmol; 1.1 Äquivalente) Methansulfonsäurechlorid bei -20°C unter Trübung der Lösung langsam eingetroppt. Nun lässt man innerhalb von 6 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen wobei das Edukt per DC nicht mehr nachweisbar ist. Der Reaktionsansatz wird mit 300 ml 1 N Salzsäure ausgeschüttelt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung nachgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird eingengt und mit Petrolether ausgefällt. Dann wird solange aus Dichlormethan und Petrolether umkristallisiert, bis die Kristalle absolut farblos sind: der Niederschlag wird wieder in wenig Dichlormethan aufgenommen und bis zur leichten Trübung unter Schwenken mit Petrolether versetzt. Dabei scheiden sich Verunreinigung und ein Teil des Produkts in Form öliger Tropfen auf der Kolbeninnenseite ab. Weitere Zugabe von Petrolether vervollständigt das Ausölen der Verunreinigung. Sobald die Emulsion farblos erscheint, wird vom abgeschiedenen Öl abdekantiert und bei -30°C zur Kristallisation gebracht. Das abgeschiedene Öl enthält noch grössere Mengen Produkt und wird wieder dem oben beschriebenen Verfahren unterworfen. Sehr stark verunreinigte Abscheidungen sollten baldmöglichst abgetrennt und verworfen werden.

Ausb.: 55.8 g (223 mmol, 62 %) eines farblosen feinkristallinen Feststoffs

Schmp.: 69°C ; Lit.: $66-67^{\circ}\text{C}$ ^[68]

R_f: 0.59 (Ethylacetat)

IR (KBr-Pressling): ν (cm⁻¹) = 2955, 2860 (w, CH), 1750 (s, C=O), 1700 (s, C=C), 1340 (s, S=O), 1240 (s, S=O).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.45* (d, $^3J_{6,5} = 6.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.17* (s, 3H, O_2CCH_3), 3.06* (s, 3H, OSO_2CH_3), 5.02 (qd, $^3J_{5,6} = 6.6$ 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).

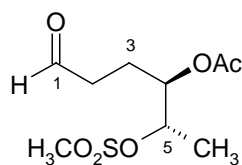
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.3 (C_6), 21.1 (O_2CCH_3), 39.2 (OSO_2CH_3), 73.8 (C_5), 77.7 (C_4), 135.2 (C_2), 146.9 (C_3), 169.8 ($\text{C}=\text{O}$), 192.7 (C_1).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -22.9$ ($c = 1$, CHCl_3); Lit.: $-22.4^{[68]}$

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.

(4R,5S)-4-Acetoxy-5-mesyloxy-hexanal (84)C₉H₁₆O₆S (252.29)**84**

In einer Schüttelapparatur nach Paal werden 22.0 g (88.0 mmol) Mesylat **82** und 3.4 g Lindlar-Katalysator (5% Pd) in 100 ml Ethylacetat eingewogen und 12 Stunden lang bei 2 bar Wasserstoffdruck geschüttelt.* Der Katalysator wird über eine Glasfritte (Porengröße 4) abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeeengt. Das Produkt kristallisiert beim Trocknen im Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur aus.

* Wird verunreinigtes Edukt eingesetzt kann die Hydrierung zum Erliegen kommen. In diesem Fall kann durch Zugabe von wenig Pd/C (10%) die Umsetzung vervollständigt werden.

Ausb.: 22.5 g (87.0 mmol, 98 %) eines farblosen kristallinen Feststoffs

Schmp.: 54°C; Lit.: 55°C^[68]

R_f : 0.67 (Ethylacetat/Petrolether 7:3)

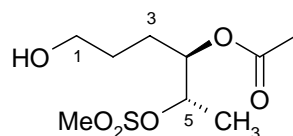
IR (KBr-Pressling): ν (cm⁻¹) = 2978, 2944 (w, CH), 1733 (s, C=O), 1342, 1173 (2x s, S=O).

¹H-NMR (400 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), 4.85 (m, 2H, 4-H und 5-H), 9.70 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.2 (C₆), 21.2 (C₃), 21.3 (O₂CCH₃), 39.1 (OSO₂CH₃), 40.1 (C₂), 74.1, 78.8 (C₄ und C₅), 170.8 (C=O), 201.0 (C₁).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{22} = +32.8$ (c = 1.05, CHCl₃); Lit.: +34.7^[68]

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

(4R,5S)-4-Acetoxy-5-mesyloxy-hexanol (85)C₉H₁₈O₆S (254.30)**85**

Vorschrift A: 600 mg (2.38 mmol) **82** werden in 15 ml Ethylacetat gelöst und 75 mg Pd/C (10%) zugegeben. Diese Suspension wird 12 Stunden lang bei 50 bar Wasserstoff und Raumtemperatur im Hydrierautoklaven gerührt. Es wird von Katalysator über Celite abfiltriert und eingengt.

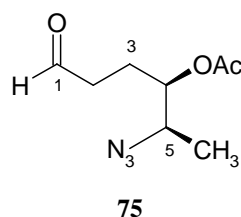
Ausb.: 592 mg (2.33 mmol, 98 %)

Vorschrift B: 252 mg (1.01 mmol) **82** werden in 10 ml Ethylacetat gelöst und 15 mg Pd/C (10%) zugegeben. Diese Suspension wird 30 Minuten lang unter Wasserstoffatmosphäre und Raumtemperatur gerührt. Es wird von Katalysator über Celite abfiltriert und eingengt.

Ausb.: 247 mg (969 μ mol, 96 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.37 (d, ³J_{6,5} = 6.6 Hz, 3H, 6-H), 1.47-1.57 (m, 2H, 2-H), 1.58-1.72 (m, 2H, 3-H), 2.07 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.88 (br., 1H, OH), 3.00 (s, 3H, OSO₂CH₃), 3.61 (t, ³J_{1,2} = 6.0 Hz, 2H, 1-H), 4.86 (qd, ³J_{5,6} = 6.6 Hz, ³J_{5,4} = 3.3 Hz, 1H, 5-H), 4.95-4.99 (m, 1H, 4-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.9 (C₆), 21.3 (O₂CCH₃), 23.8 (C₃), 28.6 (C₂), 39.0 (OSO₂CH₃), 62.2 (C₁), 74.7 (C₄), 79.3 (C₅), 171.6 (C=O).

(4*R*,5*R*)-5-Azido-4-acetoxy-hexanal (75)C₈H₁₃N₃O₃ (199.21)

Zu einer Lösung von 22.5 g (89 mmol) Mesylat **53** in 200 ml abs. DMSO werden 17.4 g (267 mmol; 3 Äq.) Natriumazid gegeben und bei 60°C übernacht gerührt. (Das Produkt wird auf der DC-Platte bei der Reaktionskontrolle durch Erhitzen sichtbar gemacht). Es wird mit 1000 ml destilliertem Wasser versetzt und im Scheidetrichter mit fünf Portionen Diethylether à 100 ml extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel (Ethylacetat/Petrolether 1:9).

Ausb.: 11.4 g (57.0 mmol, 64%) einer nahezu farblosen Flüssigkeit

R_f: 0.62 (Ethylacetat/Petrolether 8:2)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2995 (w, CH), 2121 (m, N=N=N), 1769 (s, C=O).

¹H-NMR (400 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), 4.83 (m, 1H, 4-H), 9.69 (t, ³J_{1,2} = 1.0 Hz, 1H, 1-H).

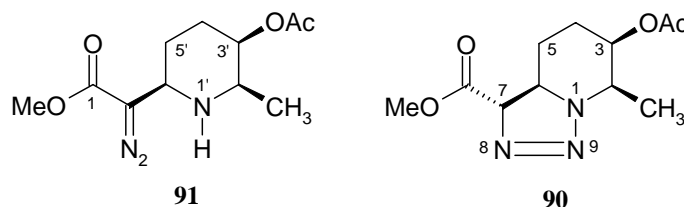
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.7 (C₆), 21.0 (O₂CCH₃), 23.9 (C₃), 40.0 (C₂), 59.2 (C₅), 75.2 (C₄), 170.8 (C=O), 201.1 (C₁).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{22} = -3.3$ (c = 1.3, CHCl₃)

Elementaranalyse: ber.: C 48.23 H 6.58 N 21.09
gef.: C 48.27 H 6.65 N 20.42

(2*R*,3*R*,6*R*,7*R*)-Methyl-3-acetoxy-2-methyl-1,8,9-triazabicyclo[4,3,0]-non-8-en-7-carboxylat (90) und (2'*R*,3'*R*,6'*R*)-Methyl-2-(3'-acetoxy-2'-methyl-piperidin-6'-yl)-diazooacetat (91)

C₁₁H₁₇N₃O₃ (255.28)



In 50 ml Dichlormethan werden 88 mg (0.5 mmol) Azidoaldehyd **75** mit 150 mg (0.5 mmol) des Ylids **88** gelöst und fünf Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im folgendem an der Ölpumpe entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen, wobei das als Nebenprodukt entstandene Triphenylphosphinoxid ausfällt. Durch Zugabe von Petrolether wird die Fällung vervollständigt und der Feststoff durch Filtration abgetrennt. Die DC-Kontrolle zeigt hierauf noch Spuren von Triphenylphosphinoxid ($R_f = 0.23$) (DC-Kontrolle: Dichlormethan/Methanol 19:1, R_f Ylid (**88**) = 0.09), welches säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 19:1) zusammen mit dem überschüssigen Wittigreagenz **58** abgetrennt wird.

Ausb.(90 und 91): 96 mg (0.4 mmol, 80 %) eines gelben Öls.

Spektroskopische Daten **91** (Diazooester):

R_f : 0.33 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

IR : ν (cm⁻¹) = 3350 (w, NH), 2980, 2880 (m, CH), 2100 (s, N₂), 1750, 1710 (s, C=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.01 (d, $^3J_{\text{CH}_3,2'}$ = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.49-1.55 (m, 2H, 5'-H), 1.59-1.71(m, 1H, 4'-H_a), 1.95-1.99 (m, 1H, 4'-H_b), 2.06 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.95 (dq, $^3J_{2',3'}$ = 1.8 Hz, $^3J_{2',\text{CH}_3}$ = 6.6 Hz, 1H, 2'-H), 3.64-3.68 (m, 1H, 6'-H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (m, 1H, 3'-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 16.7 (CH_3), 19.7 (O_2CCH_3), 22.3 ($\text{C}_{5'}$), 27.5 ($\text{C}_{4'}$), 49.8 ($\text{C}_{6'}$), 50.4 (OCH_3), 52.7 ($\text{C}_{2'}$), 57.3 (C_2), 67.8 ($\text{C}_{3'}$), 165.5 ($\text{C}=\text{O}$), 169.4 ($\text{C}=\text{O}$).

Spez. Drehung : $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.7$ ($c = 2$, CH_2Cl_2)

Spektroskopische Daten **90** (Triazolin):

R_f : 0.55 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

IR: ν (cm^{-1}) = 2670, 2880 (m, CH), 1755, 1745 (s, $\text{C}=\text{O}$).

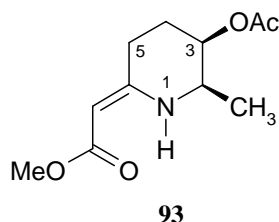
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.50 (d, $^3J_{\text{CH}_3,2'} = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.55-1.58 (m, 2H, 5- $\text{H}_{\text{a,b}}$), 1.68-1.74 (m, 1H, 4- H_{a}), 1.97-1.99 (m, 1H, 4- H_{b}), 2.02 (s, 3H, O_2CCH_3), 3.62-3.68 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (d, $^3J_{7,6} = 8.6$ Hz, 1H, 7-H), 4.92 (m, 1H, 3-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.4 (CH_3), 21.4 (O_2CCH_3), 23.7 (C_5), 28.6 (C_4), 53.1 (OCH_3), 56.7, 58.9 (C_6 , C_2), 70.6 (C_3), 82.1 (C_7), 169.2 ($\text{C}=\text{O}$), 170.8 ($\text{C}=\text{O}$).

Spez. Drehung : $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +30.4$ ($c = 0.945$, CH_2Cl_2)

Elementaranalyse (90 und 91) :

| | | | | | | |
|-------|---|---------|---|--------|---|---------|
| ber.: | C | 51.76 % | H | 6.71 % | N | 16.46 % |
| gef.: | C | 52.82 % | H | 6.74 % | N | 16.43 % |

Z-(2R,3R)-Methyl-6-(3-acetoxy-2-methyl-piperidin-2-yliden)-acetat (93)C₁₁H₁₇NO₄ (227.26)

a) In 100 ml Dichlormethan werden 4.0 g (15.8 mmol) des Gemisches aus Diazoester **91** und Triazolin **90** gelöst und unter Zugabe von 20 Tropfen Triethylamin mit 10 mg Rhodium(II)acetat versetzt, wobei eine grünliche Lösung entsteht. Nach ca. einer Minute tritt eine deutliche Gasentwicklung ein, worauf sich die Lösung allmählich rötlich-braun färbt. Nach zwölf Stunden Rühren zeigt eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz an. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Diethylether 5:5) aufgearbeitet.

b) Die Reaktion lässt sich auch direkt als Eintopfreaktion ausgehend vom Azidoaldehyd **75** durchführen: Nach Umsetzung mit dem Wittigylid **88** wird drei Tage gerührt und 5 vol% Triethylamin zugesetzt. Nach weiteren 8 Stunden wird Rhodiumacetatdimerkatalysator zugegeben und weitere 12 Stunden gerührt. Es wird das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Diethylether) aufgereinigt.

Ausb. a): 2.6 g (11.5 mmol; 73 %) eines farblosen Feststoffs

Ausb. b): (75-84 %)

Schmp.: 65-69°C

R_f: 0.26 (Petrolether/Diethylether 5:5); 0.45 (Diethylether)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3250 (w, R₂NH), 2931, 2851 (w, CH), 1734 (s, C=O), 1636 (m, C=O), 1595 (C=C).

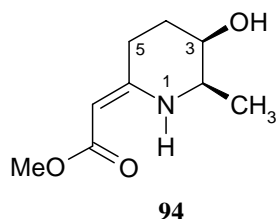
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.75-1.95 (m, 2H, 4-H), 2.02 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.18-2.25 (dt, ²J_{5a,5b} = 16.9 Hz, ³J_{5b,4a} = ³J_{5b,4b} = 4.8 Hz, 1H, 5-H_b), 2.45 (m, 1H, 5-H_a), 3.51 (m, 1H, 2-H), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 4.42 (s, 1H, CHCO₂CH₃), 5.05 (m, 1H, 3-H), 8.50 (br., 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.6 (CH₃), 20.9 (O₂CCH₃), 24.1 (C₅), 24.7 (C₄), 49.4 (CO₂CH₃), 49.9 (C₂), 68.8 (C₃), 80.5 (CH-CO₂CH₃), 161.1 (C₆), 170.4, 170.9 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -2.4$ (c = 1, CH₂Cl₂)

Elementaranalyse: ber.: C 58.14 % H 7.54 % N 6.16 %

gef.: C 58.02 % H 7.47 % N 6.12 %

Z-(2R,3R)-Methyl-6-(3-hydroxy-2-methyl-piperidin-2-yliden)-acetat (94)C₉H₁₅NO₃ (185.22)

In 5 ml Methanol werden 40 mg (0.2 mmol) **93** gelöst, unter Rühren bei Raumtemperatur 24 mg (0.2 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und 0.2 ml destilliertes Wasser eingetropt. Nach einer Stunde wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Die Verbindung wurde dann säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Ausb.: 34 mg (0.19 mmol, 95 %) eines gelblichen Feststoffs.

Schmp.: 53-59°C

R_f: 0.4 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3431 (w, OH), 3352 (w, R₂NH), 2977, 2930 (CH), 1640 (s, C=O), 1584 (s, C=C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.26 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.60 Hz, 3H, CH₃), 1.83-1.92 (m, 2H, 4-H_{a,b}), 2.24-2.31 (dt, ²J_{5a,5b} = 16.92 Hz, ³J_{5b,4a} = ³J_{5b,4b} = 5.56 Hz, 1H, 5-H_b), 2.56-2.65 (m, 1H, 5-H_a), 3.45 (m, 1H, 2-H), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (m, 1H, 3-H), 4.45 (s, 1H, CHCO₂CH₃), 8.44 (br., 1H, NH).

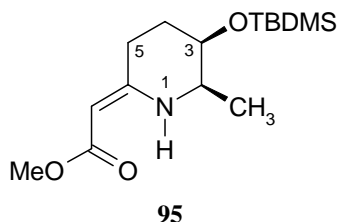
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.9 (CH₃), 24.3 (C₅), 27.8 (C₄), 50.3 (OCH₃), 51.2 (C₂), 67.3 (C₃), 80.9 (CH-CO₂CH₃), 162.2 (C₆), 171.3 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{22} = +5.7$ (c = 1, CH₂Cl₂)

Elementaranalyse: ber.: C 58.36 % H 8.16 % N 7.56 %
gef.: C 58.27 % H 8.07 % N 7.60 %

Z-(2*R*,3*R*)-Methyl-6-(3-*t*-butyldimethylsilyloxy-2-methyl-piperidin-2-yliden)-acetat (95)

C₁₅H₂₉NO₃Si (299.49)



In 20 mL Dichlormethan werden 157 mg (0.8 mmol) der Hydroxyverbindung **94** mit 128 mg (0.8 mmol) TBDMSCl, 171 mg (1.7 mmol, 2 Äq.) Triethylamin und 10 mg (80 µmol; 1/10 Äq.) DMAP gelöst. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur fünf Tage lang gerührt (weitere DMAP-Zugabe beschleunigen die Reaktion deutlich). Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die Verbindung über eine kurze Säule (Diethylether) aufgereinigt.

Ausb.: 199 mg (0.7 mmol; 88 %)

Schmp.: 63-69°C

R_f: 0.67 (Diethylether)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3275 (w, NH), 2930, 2857 (m, CH), 1736 (w, O₂CCH₃), 1598 (s, C=C).

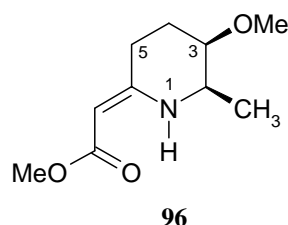
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.00* (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.82* (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.11 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.63-1.78 (m, 2H, 4-H), 2.13 (dt, ²J_{5a,5b} = 16.9 Hz, ³J_{5b,4a} = ³J_{5b,4b} = 5.0 Hz, 1H, 5-H_b), 2.52-2.63 (ddd, ²J_{5a,5b} = 16.9 Hz, ³J_{5a,4a} = 4.9 Hz, ³J_{5a,4b} = 5.9 Hz, 1H, 5-H_a), 3.33 (dq, ³J_{2,CH₃} = 6.6 Hz, ³J_{2,3} = 2.8 Hz, 1H, 2-H), 3.52 (s, 3H, CH₃O), 3.84 (m, 1H, 3-H), 4.31 (s, 1H, CHCO₂CH₃), 8.47 (br., 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 18.5 (C(CH₃)₃), 18.6 (CH₃), 24.6 (C₄), 26.0 (C(CH₃)₃), 28.0 (C₅), 50.2 (O₂CCH₃), 52.0 (C₂), 67.6 (C₃), 79.6 (CHCO₂CH₃), 162.5 (C₆), 171.4 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -1.5$ ($c = 1$, CH_2Cl_2)

Elementaranalyse: ber.: C 60.16 % H 9.76 % N 4.68 %
gef.: C 60.37 % H 9.81 % N 4.53 %

* die Signale sind vermutlich durch Hinderung einer Rotationsachse leicht aufgespaltet.

Z-(2R,3R)-Methyl-6-(3-methoxy-2-methyl-piperidin-2-yliden)-acetat (96)C₁₀H₁₇NO₃ (199.25)

Zu einer Lösung aus 500 mg (2.7 mmol) **94** in 20 ml Diethylether werden in mehreren Portionen 303 mg (5.4 mmol) Kaliumhydroxid, 766 mg (5.4 mmol) Methyljodid und 317 mg (1.08 mmol) 18-K-6 zugegeben. Nach einem Tag Rühren bei Raumtemperatur gibt es noch geringe Spuren des Edukts **94**. Nach Zugabe von 5 ml 25%igen Ammoniak wird 10 Minuten gerührt, in einen Scheidetrichter überführt, mit halbgesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Diethylether) und Einengen, kristallisiert das Produkt als farbloser Feststoff aus.

Ausb.: 420 mg (2.1 mmol; 78 %); Reisoliertes Edukt 32 mg (6%)

Schmp.: 57°C

R_f : 0.56 (Diethylether)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3500, 3300 (w, NH), 2960, 2350 (w, CH), 1660 (m, C=O), 1620 (s, C=C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.17 (d, ³J_{CH₃,2} = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.59-1.67 (m, 1H, 4-H_a), 1.90-1.99 (m, 1H, 4-H_b), 2.18 (dt, ²J_{5a,5b} = 16.9 Hz, ³J_{5b,4a} = ³J_{5b,4b} = 5.3 Hz, 1H, 5-H_b), 2.47 (ddd, ²J_{5a,5b} = 16.9 Hz, ³J_{5a,4a} = 4.3 Hz, ³J_{5a,4b} = 5.8 Hz, 1H, 5-H_a), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 3.35-3.38 (m, 1H, 3-H), 3.43-3.49 (m, 1H, 2-H), 3.54 (s, 3H, O₂CCH₃), 4.33 (s, 1H, CHCO₂CH₃), 8.50 (br., 1H, NH).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 15.5 (CH_3), 20.6 (C_4), 22.5 (C_5), 47.8 (O_2CCH_3), 48.4 (C_2), 54.6 (OCH_3), 73.4 (C_3), 77.9 (CHCO_2CH_3), 159.6 (C_6), 168.8 ($\text{C}=\text{O}$).

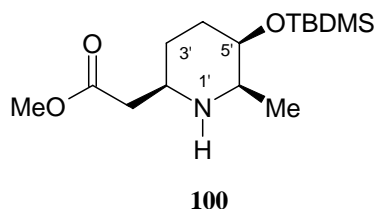
Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -54$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2)

Elementaranalyse: ber.: C 60.28 % H 8.60 % N 7.03 %

gef.: C 59.98 % H 8.56 % N 6.85 %

(2'R,5'R,6'R)-Methyl-2'-(5'-*t*-butyldimethylsilyloxy-6'-methyl-piperidin-2-yl)-acetat (100)

C₁₅H₃₁NO₃Si (301.51)



In einem Hydrierautoklaven werden bei 50 bar Wasserstoff 1.30 g (4.5 mmol) **94** in 25 ml Methanol 36 Stunden lang bei 40°C mit 90 mg (0.9 mmol) Pd/C (10%) hydriert (der Katalysator wird vorher unter Schutzgas in Methanol suspendiert da ansonsten spontane Entzündung stattfinden kann). Die nach Filtration leicht gelbliche Lösung wird eingeeengt und der Rückstand über eine kurze Säule an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) aufgereinigt.

Ausb.: 1.30 g (4.50 mmol, 97 %) eines farblosen Öl.

R_f: 0.43 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3309 (w, NH), 2954, 2931, 2858 (s, CH), 1741 (s, C=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -0.01* (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.00* (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.87* (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.39 (m, 2H, 3'-H), 1.50-1.60 (m, 1H, 4'-H_a), 1.78 (m, 1H, 4'-H_b), 2.01 (br., 1H, NH), 2.32 (dd, ²J_{2a,2b} = 15.3 Hz, ³J_{2a,2'} = 6.7 Hz, 1H, 2-H_a), 2.41 (dd, ²J_{2a,2b} = 15.3 Hz, ³J_{2b,2'} = 6.3 Hz, 1H, 2-H_b), 2.65 (dq, ³J_{6',CH₃} = 6.6 Hz, ³J_{6',5'} = 1.28 Hz, 1H, 6'-H), 2.89-2.95 (m, 1H, 2'-H), 3.49-3.52 (m, 1H, 5'-H), 3.61 (s, 3H, OCH₃).

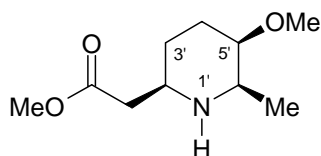
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -4.6 (Si(CH₃)₂), -4.2 (Si(CH₃)₂), 19.6 (CH₃), 25.9 (C_{3'}), 26.19 (C(CH₃)₃), 26.2 (C(CH₃)₃), 32.7 (C_{4'}), 41.9 (C₂), 51.7 (OCH₃), 53.7 (C_{2'}), 55.8 (C_{6'}), 68.0 (C_{5'}), 172.7 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.7$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2)

Elementaranalyse: ber.: C 59.76 % H 10.36 % N 4.65 %

gef.: C 58.95 % H 9.82 % N 4.40 %

* die Signale sind vermutlich durch Hinderung einer Rotationsachse leicht aufgespaltet.

(2'R,5'R,6'R)-Methyl-2'-(5'-methoxy-6'-methyl-piperidin-2'-yl)-acetat (101)C₁₀H₁₉NO₃ (201.27)**101**

In einem Hydrierautoklaven werden bei 50 bar Wasserstoff 420 mg (2.1 mmol) **96** in 10 ml Methanol 36 Stunden lang bei 40°C mit 43 mg (0.4 mmol) Pd/C (10%) hydriert (der Katalysator wird vorher unter Schutzgas in Methanol suspendiert da ansonsten spontane Entzündung stattfinden kann). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingengt und über eine kurze Säule (Dichlormethan/Methanol 9:1) aufgereinigt.

Ausb.: 420 mg (2.10 mmol, 98 %).

R_f: 0.47 (Dichlormethan/Methanol 9:2)

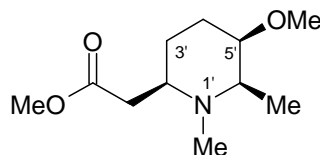
IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3500 (s, NH), 2960, 2840 (m, CH), 1750 (m, C=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.11 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.43 (m, 2H, 3'-H), 2.04-2.09 (m, 2H, 4'-H), 2.46 (d, ³J_{2,2'} = 6.3 Hz, 2H, 2-H), 2.81 (qd, ³J_{6',CH₃} = 6.6 Hz, ³J_{6',5'} = 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 2.99-3.03 (m, 1H, 2'-H), 3.05-3.06 (m, 1H, 5'-H), 3.27 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (s, 3H, O₂CCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.5 (CH₃), 24.7 (C_{3'}), 25.9 (C_{4'}), 39.5 (C₂), 50.9 (O₂CCH₃), 52.6 (C_{2'}), 54.7 (C_{6'}), 56.1 (OCH₃), 75.4 (C_{3'}), 171.9 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{22} = -22.5$ (c = 3.01, CH₂Cl₂)

Elementaranalyse: ber.: C 59.68 % H 9.52 % N 6.96 %
gef.: C 59.87 % H 9.33 % N 6.58 %

(2'R,5'R,6'R)-Methyl-2'-(N-methyl-5'-methoxy-6'-methyl-piperidin-2'-yl)-acetat (103)C₁₁H₂₁NO₃ (215,29)**103**

Zu einer gerührten Lösung aus 99 mg (492 μ mol) **101** und 0.21 ml (2.7 mmol) 30 %igen wässrigem Formaldehyd in Methanol (5 ml), werden 50 mg (0.9 mmol) Natriumcyanoborohydrid in einer Portion zugegeben. Die Reaktion ist leicht exotherm. Nach 15 Minuten rühren, wird mit Eisessig tropfenweise neutralisiert. Man rührt noch 45 Minuten lang und neutralisiert weiter mit Eisessig bis die DC-Kontrolle kein Edukt mehr anzeigt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgedampft und der feste weiße Rückstand mit 20 ml Dichlormethan und 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird dreimal mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die Verbindung wird schließlich an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) aufgereinigt.

Ausb.: 85 mg (492 μ mol; 86 %)

R_f: 0.22 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

IR: ν (cm⁻¹) = 2930, 2860 (m, CH), 2360 (s, NCH₃), 1742 (m, O₂CCH₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.6 Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.29-1.44 (m, 2H, 3'-H_a, 4'-H_a), 1.59-1.69 (m, 1H, 3'-H_b), 1.92-1.98 (m, 1H, 4'-H_b), 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.19-2.27 (m, 2H, 6'-H), 2.51 (m, 1H, 2'-H), 2.74 (dd, ²J_{2b,2a} = 15.4 Hz, ³J_{2b,6'} = 5.04 Hz 1H, 2-H_b), 3.09 (m, 1H, 5'-H), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (s, 3H, O₂CCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.8 (6'-CH₃), 26.0 (C_{4'}), 26.8 (C_{3'}), 38.2 (N-CH₃), 39.9 (C₂), 51.6 (CH₃O₂C), 56.9 (OCH₃) 60.4 (C_{2'}), 61.7 (C_{6'}), 79.2 (C_{5'}), 173.3 (CH₃O₂C).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +2.1$ (c = 1.9, CH₂Cl₂)

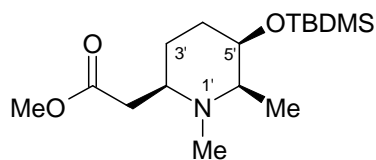
Elementaranalyse: ber.: C 61.37% H 9.83% N 6.51%

gef.: C 59.70% H 9.48% N 6.38%

* die Signale sind vermutlich durch Hinderung einer Rotationsachse leicht aufgespaltet.

(2'*R*,5'*R*,6'*R*)-Methyl-2'-(*N*-methyl-5'-*t*-butyldimethylsilyloxy-6'-methyl-piperidin-2-yl)-acetat (102**)**

C₁₅H₃₂NO₃Si (302.51)



102

Zu einer gerührten Lösung aus 50 mg (0.2 mmol) **100** und 0.07 ml (0.9 mmol) wässrigem Formaldehyd in Methanol (0.5 mL), werden 17 mg (0.3 mmol) Natriumcyanoborohydrid in einer Portion zugegeben. Die Reaktion ist leicht exotherm. Nach 15 Minuten rühren, wird mit drei Tropfen Eisessig neutralisiert. Man rührt noch 45 Minuten lang und neutralisiert weiter mit Eisessig bis die DC-Kontrolle kein Edukt mehr anzeigt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgedampft und der feste weiße Rückstand mit 10 ml Dichlormethan und 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird dreimal mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Die Verbindung wird schließlich an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) aufgereinigt.

Ausb.: 54 mg (178 μmol; 89 %)

R_f : 0.32 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

IR : ν (cm⁻¹) = 2931, 2858 (m, CH), 2361 (s, NCH₃), 1742 (m, O₂CCH₃).

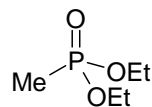
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.01* (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.00* (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.85* (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.07 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.32-1.40 (m, 1H, 3'-H_a), 1.47-1.57 (m, 1H, 4'-H_a), 1.66-1.80 (m, 2H, 4'-H_b, 3'-H_b), 2.23 (s, 3H, NCH₃), 2.26-2.32 (m, 2H, 2-H_a, 2'-H), 2.45 (dq, ³J_{6',CH₃} = 6.7 Hz, ³J_{6',5'} = 2.3 Hz, 1H, 6'-H), 2.66-2.71 (m, 1H, 2-H_b), 2.78-2.84 (m, 1H, 5'-H), 3.62 (s, 3H, O₂CCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.2, -4.4$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 17.1 (CH_3), 18.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.0 ($\text{C}_{3'}$), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 ($\text{C}_{4'}$), 36.2 (NCH_3), 39.4 (C_2), 52.0 (O_2CCH_3), 59.8 ($\text{C}_{2'}$), 61.6 ($\text{C}_{6'}$), 70.9 ($\text{C}_{5'}$), 173.4 ($\text{C}=\text{O}$).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +1.6$ ($c = 2.3, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

Elementaranalyse: ber.: C 60.91 % H 10.54 % N 4.44 %
gef.: C 60.62 % H 10.29 % N 4.08 %

* die Signale sind vermutlich durch Hinderung einer Rotationsachse leicht aufgespalten.

Diethylmethylphosphonat (104)^[88]C₅H₁₃O₃P (152.13)**104**

14.5 g (15 mL; 87.5 mmol) Triethylphosphit und 12.4 g (13.31 ml; 87.5 mmol) Methyljodid werden zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Anschließende Destillation im Ölpumpenvakuum ergab **104** als eine farblose Flüssigkeit.

Ausb.: 12.0 g (78.9 mmol; 90 %)

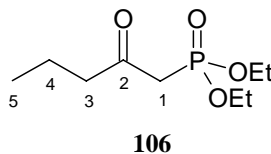
Sdp.: 38 °C/ Ölpumpenvakuum

R_f: 0.56 in Dichlormethan/Methanol 19:1

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3473 (m, ROH), 2986 (s, CH), 1237, 1030 (s, P=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24-1.34 (m, 6H, CH₃CH₂O), 1.41 (d, 3H, ²J_{CH₃,P} = 17.4 Hz, CH₃P), 4.03 (m, 4H, CH₃CH₂O).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.4 (d, J = 143.4 Hz, CH₃P), 16.6 (CH₃CH₂O), 61.7 (CH₃CH₂O).

(2-Oxo-pentyl)-phosphonsäurediethylester (106)C₉H₁₉O₄P (222.22)

Zu einer gerührten Lösung aus 2.60 g (17.2 mmol) **104** in 10 ml abs. THF wird bei -78°C unter Stickstoff, 10.8 mL (17.2 mmol) einer 1.6 M Methyllithiumlösung in Diethylether zugetropft. Nach 30 Minuten werden 1.00 g Buttersäureethylester (8.6 mmol; 1.2 mL) in 10 ml abs. THF innerhalb von 15 Min. zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C für 45 Minuten weitergerührt und eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die zurückgebliebene Flüssigkeit wird im Ölpumpen-Vakuum destilliert.

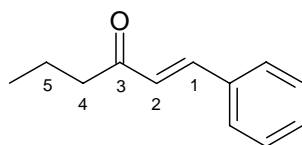
Ausb.: 1.12 g (5.07 mmol; 59 %)

Sdp.: 92 °C/ 0.06 mbar

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2967, 2935, 2910, 2877 (s, CH), 1715 (s, C=O), 1256, 1024 (s, OCH₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 (t, ³J_{6,5} = 7.32 Hz, 3H, 6-H), 1.31 (t, J = 7.04 Hz, 6H, CH₃CH₂O), 1.58 (sext, ³J_{5,6} = ³J_{5,4} = 7.32 Hz, 2H, 5-H), 2.57 (t, ³J_{4,5} = 7.32 Hz, 2H, 4-H), 3.04 (d, ²J_{3,P} = 22.76 Hz, 2H, CH₂P), 4.11 (t, ³J_{CH₂,CH₃} = 7.04 Hz, 4H, CH₃CH₂O).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.7 (C₆), 16.5 (CH₃CH₂O), 17.1 (C₅), 42.0 (d, J = 126 Hz, C₃), 46.1 (C₄), 62.5 (CH₂O), 202.2 (C=O).

(E)-1-Phenyl-hex-1-en-3-on (107)C₁₂H₁₄O (174.24)**107**

270 mg (1.2 mmol) des Diethylester **106** werden in 10 ml abs. Acetonitril gelöst, 152 mg (1.00 mmol) DBU, 52 mg (1.2 mmol) Lithiumchlorid (aus abs. MeOH umkristallisiert) und 106 mg (1.00 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd unter kräftigen Rühren zugegeben. Nach zwei Stunden wird das Lösungsmittel entfernt und die Mischung in Wasser eingetragen. Nun wird drei Mal mit Diethylether extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet.

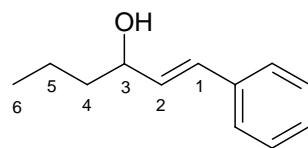
Der Rückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 19:1) aufgereinigt.

Ausb.: 91 mg (0.5 mmol; 42 %)

R_f: 0.76 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 (t, ³J_{6,5} = 7.3 Hz, 3H, 6-H), 1.62 (sext, ³J_{5,6} = ³J_{2,3} = 7.32 Hz, 2H, 5-H), 2.55 (t, ³J_{4,5} = 7.32 Hz, 2H, 4-H), 6.64 (d, ³J_{2,1} = 15.2 Hz, 1H, 2-H), 7.24-7.31 (m, 3H, Ar-H), 7.42-7.49 (m, 3H, 1-H, überlagert von Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.2 (C₆), 18.2 (C₅), 43.2 (C₄), 126.7 (C₂), 128.6, 129.3 (C_{2'}, C_{3'}, C_{5'}, C_{6'}), 130.7 (C_{4'}), 135.0 (C_{1'}), 142.7 (C₁), 200.8 (C=O).

(E)-1-Phenyl-hex-1-en-3-ol (108)C₁₂H₁₆O (176.26)**108**

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 91 mg (0.5 mmol) des Ketons **107** in 10 ml Methanol werden 43 mg (1.10 mmol) Natriumborhydrid in einer Portion zugegeben.

Nach 20 Minuten wird die Reaktion mit 40 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gequenchet und im Scheidetrichter dreimal mit 10 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird dann über Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und über Kieselgel (Diethylether/Petrolether 6:4) säulenchromatographisch gereinigt.

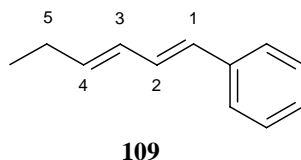
Ausb.: 62 mg (0.35 mmol; 70 %) eines farblosen Öl.

R_f : 0.29 (Diethylether/Petrolether 6:4)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3400 (m, OH), 3240 (m, Ar), 2980, 2950 (m, CH), 1460 (m, C=C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.8 (t, ³J_{6,5} = 7.32 Hz, 3H, 6-H), 1.27-1.43 (m, 2H, 5-H), 1.44-1.60 (m, 2H, 4-H), 4.19 (m, 1H, 3-H), 6.13 (dd, ³J_{2,1} = 15.9 Hz, ³J_{2,3} = 6.80 Hz, 1H, 2-H), 6.47 (d, ³J_{1,2} = 15.9 Hz, 1H, 1-H), 7.12-7.32 (m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.4 (CH₃), 19.1 (C₅), 39.9 (C₄), 73.2 (C₃), 126.9, 129.0 (C₂, C₃, C₅, C₆), 128.0 (C₂), 130 (C₄), 133.1 (C₁), 137.2 (C₁).

(E, E)-1-Phenyl-1,3-hexadien (109)C₁₂H₁₄ (158.25)

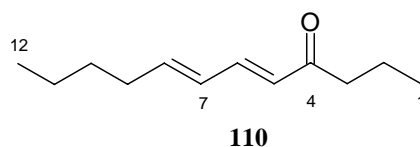
Zu 100 mg (0.6 mmol) von **108** in Toluol werden 98 mg (0.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und für 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Scheidetrichter mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Anschließend wird die Verbindung säulenchromatographisch (Diethylether/Petrolether 3:7, L = 20 cm, Ø = 5 cm) an Kieselgel aufgereinigt.

Ausb.: 66 mg (0.4 mmol; 67 %) eines farblosen Öls.

R_f : 0.81 (Diethylether/Petrolether 6:4)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.97 (t, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, 3H, 6-H), 2.09 (dt, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, ³J_{5,4} = 6.6 Hz, 2H, 5-H), 5.79 (dt, ³J_{4,3} = 15.2 Hz, ³J_{4,5} = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 6.12 (dd, ³J_{3,4} = 15.2 Hz, ³J_{3,2} = 10.4 Hz, 1H, 3-H), 6.35 (d, ³J_{1,2} = 15.9 Hz, 1H, 1-H), 6.67 (dd, ³J_{2,1} = 15.9 Hz, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, 1H, 2-H), 6.99-7.33 (m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.0 (C₆), 26.3 (C₅), 126.7, 128.7, 128.9 (C_{Ar}), 130.4 (C₄), 132.4 (C₃), 137.8 (C₁), 138.1 (C₂).

(*E,E*)-Dodeca-5,7-dien-4-one (110)C₁₂H₂₀O (180.29)

Variante A:

222 mg (1.00 mmol) des Diethylester **106** werden in 10 ml abs. Acetonitril gelöst, 152 mg (1.00 mmol) DBU, 42 mg (1.00 mmol) Lithiumchlorid (aus abs. MeOH umkristallisiert) und 112 mg (1.00 mmol) Hept-2-enal unter kräftigen Rühren zugegeben. Nach anfänglicher Trübung bildet sich ein flockiger Niederschlag der durch leichtes Erhitzen wieder aufgelöst wird. Nach 12 Stunden rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und die Mischung in Wasser eingetragen. Nun wird drei Mal mit Diethylether extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel säulenchromatographisch (Diethylether/Petrolether 1:1) gereinigt.

Ausb.: 32 mg (177 μmol; 18 %)**R_f:** 0.64 (Diethylether/Petrolether 1:1)

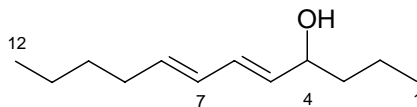
Variante B:

In 15 ml Toluol werden 222 mg (1.00 mmol) des Diethylesters **106**, 112 mg Hept-2-enal, 272 mg (6.00 mmol) Kaliumcarbonat und 3.17 g (12 mmol) 18-Krone-6 gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml destillierten Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Diethylether/Petrolether 1:1) gereinigt.

Ausb.: 101 mg (561 μmol; 56 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.78- 1.39 (m, 10H, 1-H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.49- 1.63 (m, 2H, 10-H), 2.11 (m, 2-H, 9-H), 2.43 (t, ³J_{9,8} = 9.12 Hz, 2H, 3-H), 6.00 (d, ³J_{5,6} = 15.4 Hz, 1H, 5-H), 6.13 (m, 2H, 6-H, 8-H), 7.06 (m, 1H, 7-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.8 (C₁, C₁₂), 17.9, 22.2, 30.9, 32.8, 42.4 (C₂, C₃, C₉, C₁₀, C₁₁), 127.9, 128.9 (C₅, C₇), 142.9, 145.6 (C₆, C₈), 201 (C₄).

Dodeca-5,7-dien-4-ol (111)C₁₂H₂₂O (182.31)

Bei 0°C werden zu einer Lösung aus 101 mg (561 µmol) **110** in 10 ml MeOH in einer Portion 21 mg (561 µmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 20 Minuten Rühren wird mit 5 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und am Rotationverdampfer das Methanol möglichst vollständig entfernt. Es wird in 30 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 20 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

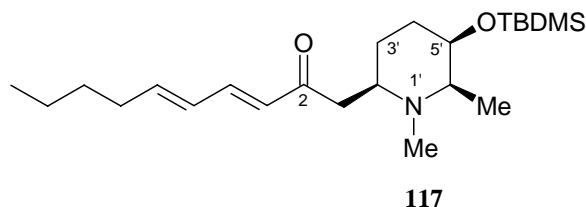
Ausb.: 93 mg (510 µmol; 91 %) eines farblosen Öls.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.81 (m, 6H, 1-H, 12-H), 1.12-1.65 (m, 8H, 2-H, 3-H, 10-H, 11-H), 2.02 (m, 2-H, 9-H), 4.04 (m, 1H, 4-H), 5.49 (dd, ³J_{5,6} = 15.2 Hz, ³J_{5,4} = 6.80 Hz, 1H, 5-H), 5.62 (m, 1H, 8-H), 5.94 (dd, ³J_{7,6} = 14.64 Hz, ³J_{7,8} = 10.64 Hz, 1H, 5-H) 6.10 (dd, ³J_{6,7} = 14.64 Hz, ³J_{6,5} = 15.2 Hz 1H, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 13.9/14.0 (C₁, C₁₂), 18.7, 22.2, 31.4, 39.5 (C₂, C₃, C₁₀, C₁₁), 32.5 (C₉), 72.6 (C₄) 125.1 (C₇), 130.9 (C₆), 133.6 (C₅), 135.5 (C₈).

1-(5'-tert.-Butyldimethylsilyoxy-1',6'-dimethyl-piperidin-2'-yl)-deca-3,5-dien-2-one (117)

C₂₃H₄₃NO₂Si (393.69)



Zu einer gerührten Lösung aus 292 mg (1.92 mmol-2Äq.) **104** in 10 ml abs. THF wird bei -78°C unter Stickstoff, 1.2 mL (1.92 mmol) einer 1.6 M Methyllithiumlösung in Diethylether zugetropft. Nach 30 Minuten werden 291 mg (962 µmol) Methyl ester **102** in 5 ml abs. THF innerhalb von 15 Min. zugetropft. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C für 45 Minuten weitergerührt und eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigte NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Die zurückgebliebene Flüssigkeit wird im Ölpumpen-Vakuum destilliert und der Rückstand direkt weiter umgesetzt da das Produkt säulenchromatographisch nicht zu reinigen ist.

Es wird in 15 ml Toluol aufgenommen, 108 mg (962 µmol) Hept-2-enal, 797 mg (5.77 mmol; 6 Äq.) Kaliumkarbonat und 3.05 g (11.5 mmol; 12 Äq.) 18-Krone-6 nacheinander zugegeben und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in einen Scheidetrichter überführt, mit 20 ml destillierten Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Diethylether/Et₃N 100:1) aufgereinigt.

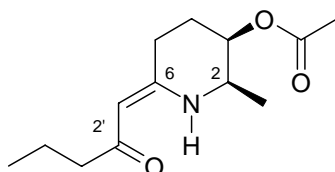
Ausb.: 107 mg (272 µmol, 28 %) eines farblosen Öl.

R_f : 0.56 (Diethylether/Et₃N 100:1)

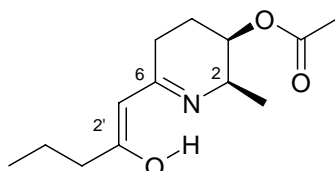
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0.00 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃) 0.87 (t, ³J_{10,9} = 7.08 Hz, 3H, 10-H), 0.94 (d, ³J_{CH₃,2'} = 6.8 Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.16-1.42 (m, 5H, 3'-H_a, 8-H, 9-H), 1.52 (m, 2H, 4'-H), 1.65 (m, 1H, 3'-H_b), 2.15 (m, 2H, 7-H), 2.25 (s, 3H, N-Me), 2.36 (dd, ²J_{1,1} = 15.3 Hz, ³J_{1,2'} = 7.2 Hz, 1H, 1-H_a) 2.77 (dd, ²J_{1,1} = 15.3 Hz, ³J_{1,2} = 5.44 Hz, 1H,

1-H_b), 2.94 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 3.78 (m, 1H, 5'-H), 6.04, (d, $^3J_{3,4} = 15.4$ Hz, 1H, 3-H), 6.14 (m, 2H, 6-H, 4-H), 7.11 (m, 1H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.6, -4.7$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 4.7 (CH_3), 13.8 (C_{10}), 18.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 18.4, 22.3 (C_8/C_9), 25.8/25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 ($\text{C}_{4'}$), 30.3 ($\text{C}_{3'}$), 32.8 (C_7), 40.4 (N-Me), 44.7 (C_1), 51.1/61.3 (C_2'/C_6') 70.7 ($\text{C}_{5'}$), 128.2 (C_3), 128.7 (C_4), 143.6 (C_5) 146.3 (C_6), 199.6 (C_2).

(Z)-(2R,3R)-2-Methyl-6-(2'-oxo-pentyliden)-3-piperidinyl-acetat (124)C₁₃H₂₁NO₃ (239.32)

124

und (2R,3R)-6-(2'-Hydroxy-pent-1'-enyl)-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-pyridinyl-acetat (125)C₁₃H₂₁NO₃ (239.32)

125

Unter Stickstoffatmosphäre werden 42 mg (1.00 mmol) Lithiumchlorid und 12 ml abs. Acetonitril zu einer Suspension zusammengefügt und 5 min gerührt. Nacheinander werden nun 222 mg (1.00 mmol) Phosphonat **106**, 129 mg (1.00 mmol) DIPEA und schließlich nach einer Minute 1.99 mg (1.00 mmol) Azidoaldehyd **75** zugegeben wobei die Trübung sich zunehmend auflöst und eine klare farblose Lösung zurückbleibt. Etwa 12 Stunden später ist wieder deutliche Trübung und Gelbfärbung (Diazoketon) zu beobachten. Nach insgesamt zwei Tagen werden 2 mg (4.52 µmol) Rhodium(II)acetat-dimer zugegeben wobei Entfärbung und Gasentwicklung sichtbar ist. Es wird über Nacht weiter gerührt, dann das Lösungsmittel abgezogen, in 30 ml Dichlormethan aufgenommen, im Scheidetrichter mit 30 ml destillierten Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird der Rückstand kurz über Kieselgel mit Diethylether chromatographiert und **124** als farbloses Öl erhalten.

Ausb.: 169 mg (710 µmol, 71 %).

R_f : 0.42 (Diethylether)

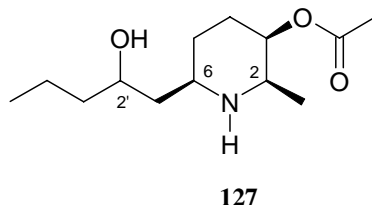
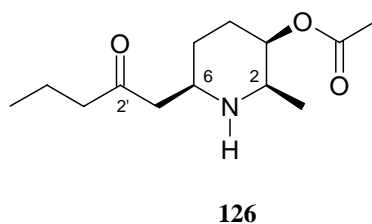
IR (KBr-Pressling): ν (cm^{-1}) = 3450 (s, NH), 2980, 2940, 2860 (s, CH), 1730 (C=O) 1600, 1560, 1230.

Tautomer (124):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.89 (t, 1.24, $^3J_{5',4'} = 7.32$ Hz, 3H, 5'-H), 1.18 (d, $^3J_{2,\text{Me}} = 6.80$ Hz, 3H, 2-Me), 1.57 (tt, $^3J_{4',5'} = 7.32$ Hz, $^3J_{4',3'} = 7.36$ Hz, 2H, 4'-H), 1.86 (m, 1H, 4- H_{ax}), 1.95 (m, 1H, 4- H_{eq}), 2.05 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.17 (t, $^3J_{3',4'} = 7.36$ Hz, 2H, 3'-H), 2.25 (m, 1H, 5-H), 2.50 (m, 1H, 5-H), 3.56 (qd, $^3J_{2,\text{Me}} = 6.80$ Hz, $^3J_{2,3} = 3.04$ Hz, 1H, 2-H), 4.89 (m, 1H, 1'-H), 5.09 (m, 1H, 3-H), 10.94 (br., 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.8 ($\text{C}_{5'}$), 17.4 (2- CH_3), 19.4 ($\text{C}_{4'}$), 20.9 (O_2CCH_3), 23.5 (C_5), 24.1 (C_4), 43.9 ($\text{C}_{3'}$), 49.3 (C_2), 68.4 (C_3), 92.9 (C_1), 162.2 (C_6), 170.4 (O_2CCH_3), 197.9 ($\text{C}_{2'}$).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.6$ (c = 1.14, CHCl_3)

(2*R*,3*R*,6*R*)-6-(2'-Hydroxy-pentyl)-2-methyl-3-piperidiny-acetat (127)C₁₃H₂₅NO₃ (243.35)**und (2*R*,3*R*,6*R*)-2-Methyl-6-(2'-oxo-pentyl)-3-piperidiny-acetat (126)**C₁₃H₂₃NO₃ (241.33)

788 mg (3.29 mmol) **124** werden in 20 ml Ethylacetat gelöst, mit 100 mg Pd/C 10% versetzt und zwei Tage lang bei Raumtemperatur und starkem Rühren bei 50 bar mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethanol/Methanol 9:1) wobei die beiden Produkte vollständig getrennt gewonnen werden können.

Ausb.(127): 489 mg (2.01 mmol, 61%) eines farblosen Öls

R_f (127): 0.19 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3700-3100 (s, OH, NH), 2960, 2940, 2880 (s, CH), 1730 (s, C=O), 1240.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 (t, ³J_{5',4'} = 6.84 Hz, 3H, 5'-H), 0.98 (d, ³J_{2,Me} = 6.80 Hz, 3H, 2-Me), 1.18 – 1.47 (m, 7H, 5-H, 1'-H, 3'-H, 4'-H), 1.51 (m, 1H, 1'-H), 1.63 (m,

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.96 (m, 1H, 4- H_{eq}), 2.04 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.84 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.77 (m, 1H, 2'-H), 4.77 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 14.5 ($\text{C}_{5'}$), 18.6 (2- CH_3), 18.9 (CH_2), 21.4 (O_2CCH_3), 27.8 (CH_2), 29.4 (C_4), 40.6 (CH_2), 42.7 (C_1), 53.9/58.3 (C_2 , C_6), 70.1 (C_3), 73.1 ($\text{C}_{2'}$), 170.8 (O_2CCH_3).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.7$ (c = 4, CHCl_3)

Elementaranalyse: ber.: C 64.16 % H 10.36 % N 5.76 %
gef.: C 62.56 % H 9.93 % N 5.41 %

Ausb.(126): 285 mg (1.18 mmol, 36%) eines farblosen Öls

R_f (126): 0.45 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

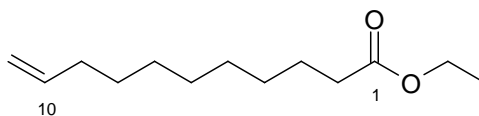
IR (Film): ν (cm^{-1}) = 3320 (w, NH), 2980, 2940, 2880 (s, CH), 1740, 1710 (s, 2x C=O), 1250 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.86 (t, $^3J_{5',4'} = 7.56$ Hz, 3H, 5'-H), 0.99 (d, $^3J_{2,\text{Me}} = 6.6$ Hz, 3H, 2-Me), 1.35 (m, 2H, 5-H), 1.47-1.60 (m, 3H, 4- H_{ax} , 4'-H), 1.96 (m, 1H, 4- H_{eq}), 2.05 (s, 3H, O_2CCH_3), 2.31 (t, $^3J_{3',4'} = 7.08$ Hz, 3H, 3'-H), 2.50 (m, 2H, 1'-H), 2.88 (m, 1H, 2-H), 3.02 (m, 1H, 6-H), 4.76 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 13.7 ($\text{C}_{5'}$), 17.1 ($\text{C}_{4'}$), 18.4 (2- CH_3), 21.3 (O_2CCH_3), 26.4 (C_5), 29.1 (C_4), 29.4 (C_4), 45.2 ($\text{C}_{3'}$), 48.9 ($\text{C}_{1'}$), 52.3 (C_6), 53.8 (C_2), 70.2 (C_3), 171.0 (O_2CCH_3), 210.4 ($\text{C}_{2'}$).

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.7$ (c = 5, CHCl_3)

Elementaranalyse: ber.: C 64.70 % H 9.61 % N 5.80 %
gef.: C 63.50 % H 10.12 % N 5.84 %

Undec-10-ensäureethylester (130)C₁₃H₂₄O₂ (212,33)**130**

Zu einer Lösung aus 10.0 g (0.054 mol) Undecensäure in 80 ml abs. Ethanol werden 2 g frisch aktiviertes* Dowex HCR-W2 Austauscherharz zugegeben und 24 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nachdem eine DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz anzeigt wird das Harz abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Produkt ist für die nächste Umsetzung ausreichend sauber.

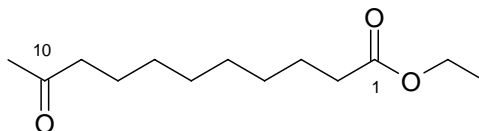
Ausb.: 11.04 g (0.052 mol; 96 %) eines farblosen Öls; Lit.: 82-98%^[109]

R_f : 0.51 (Dichlormethan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (t, ³J = 7.32 Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1.29 – 1.39 (m, 10H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.58 – 1.65 (m, 2H, 3-H), 2.03 (m, 2H, 9-H), 2.28 (t, ³J_{2,3} = 7.58 Hz, 2H, 2-H), 4.12 (q, ³J = 7.32 Hz, 2H, CH₃CH₂), 4.95 (m, 2H, 11-H), 5.81 (m, 1H, 10-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.2 (CH₂CH₃), 24.9 (C₂), 28.8, 29.02, 29.09, 29.2 (C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), 33.8 (C₉), 34.3 (C₃), 60.0 (CH₂CH₃), 114.1 (C₁₁), 139.1 (C₁₀), 173.8 (C₁).

* Zur Aktivierung wird mit 1 N HCl versetzt, mit destilliertem Wasser neutralgewaschen und mehrmals mit abs. Ethanol gespült.

10-Oxo-undecansäureethylester (131)^[109]C₁₃H₂₄O₃ (228.33)**131**

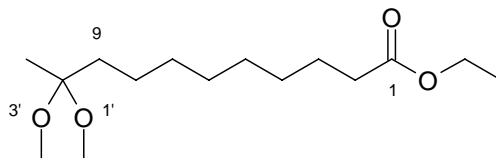
Eine Suspension aus 505 mg (2.85 mmol) Palladiumchlorid, 2.7 g (27.5 mmol) Kupferchlorid und 1.7 ml destilliertes Wasser in 15 ml DMF wird 1 Stunde lang unter reiner Sauerstoffatmosphäre sehr stark gerührt. Hierauf werden 5.73 g (27 mmol) **130** zugegeben und über Nacht weiter gerührt. Nach Überführung in einen Scheidetrichter werden 50 ml 2N HCl zugegeben und dreimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Hierauf wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel vollständig entfernt. Eine NMR-Kontrolle zeigt, dass das Rohprodukt einen Gehalt von ca. 70% aufweist. Es wird ohne weitere Aufarbeitung für die nächste Umsetzung eingesetzt. Zu analytischen Zwecken wurde ein kleiner Teil säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.

Ausb.: 5.22 g (70% entsprechen 0.016 mol bzw. 3.65 g) eines leicht gelblichen Öls; Lit.: 75%^[109]

R_f : 0.42 (Dichlormethan)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.16 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.21 (m, 8H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.50 (m, 4H, 3-H, 8-H), 2.04 (s, 3H, 11-H), 2.19 (t, ³J_{2,3} = 7.3 Hz, 2H, 2-H), 2.33 (t, ³J_{9,8} = 7.3 Hz, 2H, 9-H), 4.03 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H, CH₃CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.2 (CH₂CH₃), 24.9 (C₂), 23.7, 29.0, 29.03, 29.13, 34.28 (C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), 29.8 (C₁₁), 43.7 (C₉), 60.0 (CH₂CH₃), 173.8 (C₁), 209.1 (C₁₀).

9-(2'-Methyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)-nonansäureethylester (132)C₁₅H₂₈O₄ (272,39)**132**

In 20 ml Chloroform werden 5.00 g (70% entsprechen 0.015 mol) **131** gelöst und 1.05 g (0.016 mol; 1.1 Äq.) Ethylenglycol zugegeben. Nach Zugabe von 5 mg (29 µmol) p-Toluolsulfonsäure wird am Wasserabscheider unter Rückfluss über Nacht erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter überführt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels wird an der Ölpumpe fraktionierend destilliert.

Ausb.: 3.47 g (12,8 mmol; 86 %)

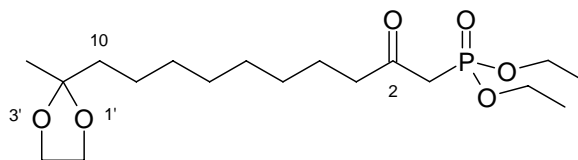
Sdp.: 110-114 °C / 0.06 mbar

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.27 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.29 – 1.39 (m, 10H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.32 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.61 – 1.65 (m, 4H, 3-H, 9-H), 2.29 (t, ³J_{2,3} = 7.6 Hz, 2H, 2-H), 3.94 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 4.13 (q, ³J = 7.3 Hz, 2H, CH₃CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.2 (CH₂CH₃), 23.6 (2'-CH₃), 23.7, 24.0, 24.9, 29.1, 29.3, 33.9, 39.2, 43.7 (C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉), 60.1 (CH₂CH₃), 64.5 (C_{4'}, C_{5'}), 110.1 (C_{2'}), 173.8 (C₁).

**[10-(2'-Methyl-[1',3']dioxolan-2'-yl)-2-oxo-decyl]-phosphonsäurediethyl-
ester (133)**

C₁₈H₃₅O₆P (378,45)



133

Zu einer gerührten Lösung von 1.48 g (9.74 mmol) Methandiethylphosphonat **104** in 20 ml abs. THF werden bei -78°C tropfenweise 6.09 ml (9.74 mmol) 1.6 M Butyllithium zugesetzt. Nach 15 min werden 1.33 g (4.87 mmol) des Esters **132** in 10 ml abs. THF langsam zugetropft und danach noch 30 Minuten lang gerührt. Es wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet und das THF am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 40 ml Dichlormethan aufgenommen und im Scheidetrichter mit 25 ml halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 19:1) erhält man **133** als farbloses Öl.

Ausb.: 1.25 g (3.31 mmol; 68%)

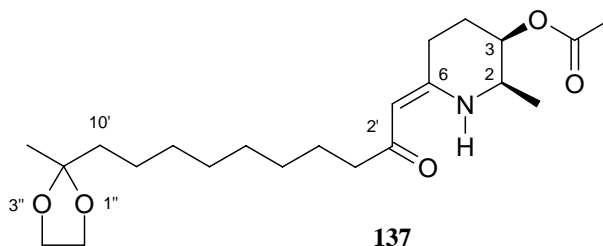
R_f: 0.72 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.18 – 1.31 (m, 19H, 2x OCH₂CH₃, 2'-CH₃, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 1.50 – 1.56 (m, 4H, 4-H, 10-H), 2.54 (t, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 3.01 (d, ²J_{1,P} = 22.7 Hz, 2H, 1-H), 3.85 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 4.05 (m, 4H, 2x OCH₂CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.2 (2'-CH₃), 23.3, 24.0, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.7 (C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀), 23.7 (2x OCH₂CH₃), 42.3 (d, ¹J_{1,P} = 126 Hz, C₁), 44.0 (C₃), 62.42, 62.49 (2x OCH₂CH₃), 64.5 (C_{4'}, C_{5'}), 110.1 (C_{2'}), 202.1 / 202.2 (C₂).

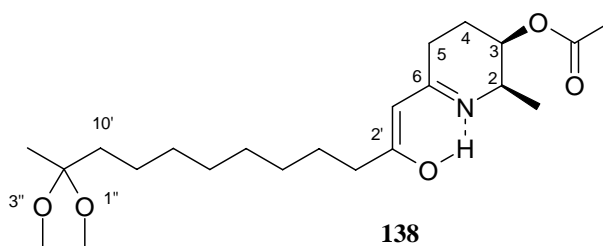
(Z)-(2R,3R)-2-Methyl-6-[10'-(2''-methyl-[1'',3'']dioxolan-2''-yl)-2'-oxo-decyliden]-3-piperidinyl-acetat (137)

C₂₂H₃₇NO₅ (395,54)



und (2R,3R)-6-[2'-Hydroxy-10'-(2''-methyl-[1'',3'']dioxolan-2''-yl)-dec-1-enyl]-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-pyridinyl-acetat (138)

C₂₂H₃₇NO₅ (395,54)



Unter Stickstoffatmosphäre werden 56 mg (1.32 mmol) Lithiumchlorid in 15 ml abs. Acetonitril suspendiert und 5 min gerührt. Nacheinander werden nun 500 mg (1.32 mmol) Phosphonat **133**, 171 mg (1.32 mmol) DIPEA und schließlich nach einer Minute 263 mg (1.32 mmol) Azidoaldehyd **75** zugegeben wobei die Trübung sich zunehmend auflöst und eine klare farblose Lösung zurückbleibt. Etwa 12 Stunden später ist wieder deutliche Trübung und Gelbfärbung (Diazoketon) zu beobachten. Nach insgesamt drei Tagen werden 2 mg (4.52 µmol) Rhodium(II)acetat-dimer zugegeben wobei Entfärbung und deutliche Gasentwicklung sichtbar ist. Es wird über Nacht weiter gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, im Scheidetrichter mit 50 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird der Rückstand über Kieselgel mit Diethylether chromatographiert und **137** als farbloses Öl erhalten. Nach einigen Stunden bei 8°C kristallisiert die Verbindung als Tautomer **138** aus. Beide Tautomere haben den gleichen R_f-Wert.

Ausb.: 386 mg (977 μmol , 74 %).

Schmp.: 43°C

R_f: 0.36 (Diethylether)

IR (KBr-Pressling): ν (cm^{-1}) = 3450 (s, OH, NH), 2950, 2860 (s, CH), 1600 (s, C=C).

Tautomer (138):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24 (d, $^3J_{2,\text{Me}}$ = 6.32 Hz, 3H, 2-Me), 1.10 – 1.44 (m, 13H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 2''-CH₃), 1.55 – 1.66 (m, 4H, 4'-H, 10'-H), 1.81 (m, 1H, 4-H), 1.99 – 2.07 (m, 1H, 4-H), 2.11 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.25 (t, $^3J_{3',4'}$ = 6.84 Hz, 2H, 3'-H), 2.34 (m, 1H, 5'-H), 2.56 (m, 1H, 5'-H), 3.65 (m, 1H, 2-H), 3.94 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.93 (br., 1H, 1'-H), 5.15 (m, 1H, 3-H), 10.89 (br., 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 17.4 (2-CH₃), 20.9 (2''-CH₃), 23.7 (O₂CCH₃), 24.1, 26.1, 29.4, 29.5, 29.6, 29.8 (C₄, C₅, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{9'}), 39.2 (C_{10'}), 42.0 (C_{3'}), 49.5 (C₂), 64.6 (C_{4''}, C_{5''}), 68.3 (C₃), 110.2 (C_{2''}), 170.4 (O₂CCH₃).**

** Die Kohlenstoffe 6, 1', 2' sind aufgrund ihrer schlechten Kernspinrelaxation nicht eindeutig detektiert worden.

Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -3.6 (c = 1.14, CHCl₃)

Elementaranalyse: ber.: C 66.81 % H 9.43 % N 3.54 %
gef.: C 66.72 % H 9.67 % N 3.79 %

Tautomer (137):

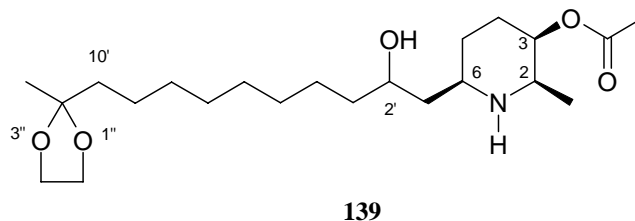
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.07 (d, $^3J_{2,\text{Me}}$ = 5.04 Hz, 3H, 2-Me), 1.09 – 1.29 (m, 13H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 2''-CH₃), 1.38 – 1.52 (m, 4H, 4'-H, 10'-H), 1.72 – 1.81 (m, 1H, 4-H), 1.82 – 1.93 (m, 1H, 4-H), 1.96 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.08 (t, $^3J_{3',4'}$ = 7.8 Hz, 2H, 3'-

H), 2.16 (m, 1H, 5'-H), 2.41 (m, 1H, 5'-H), 3.51 (m, 1H, 2-H), 3.79 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.79 (m, 1H, 1'-H), 4.99 (m, 1H, 3-H), 10.85 (br., 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 15.3 (2-CH₃), 17.4 (2''-CH₃), 20.9 (O₂CCH₃), 20.9, 23.5, 23.7, 24.0, 26.1, 29.4, 29.6, 29.8 (C₄, C₅, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{9'}), 39.2 (C_{10'}), 41.9 (C_{3'}), 49.4 (C₂), 64.6 (C_{4''}, C_{5''}), 68.4 (C₃), 92.9 (C_{1'}), 110.2 (C_{2''}), 162.1 (C₆), 170.4 (O₂CCH₃), 198.2 (C_{2'}).

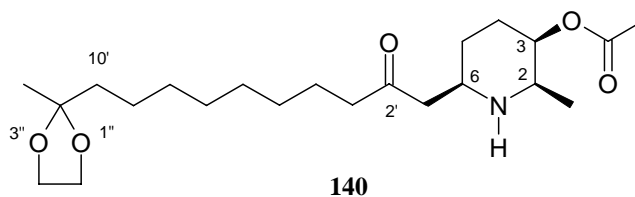
(2*R*,3*R*,6*R*)-6-[2'-Hydroxy-10'-(2''-methyl-[1'',3'']dioxolan-2''-yl)-decyl]-2-methyl-3-piperidinyl-acetat (139)

C₂₂H₄₁NO₅ (399.58)



und (2*R*,3*R*,6*R*)-2-Methyl-6-[10'-(2''-methyl-[1'',3'']dioxolan-2''-yl)-2'-oxo-decyl]-3-piperidinyl-acetat (140)

C₂₂H₃₉NO₅ (397.56)



135 mg (341 μmol) **138** werden in 15 ml Ethylacetat gelöst, mit 50 mg Pd/C 10% versetzt und zwei Tage lang bei Raumtemperatur und starken Rühren bei 50 bar mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 9:1) wobei die beiden Produkte vollständig getrennt gewonnen werden können.

Ausb.(139): 105 mg (263 μmol, 77 %) eines farblosen Öls.

R_f (139): 0.21 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3600-3100 (s, OH), 2940, 2860 (s, CH), 1730 (s, C=O), 1430, 1360, 1220.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.06 (d, ³J_{2,Me} = 6.8 Hz, 3H, 2-Me), 1.22 – 1.52 (m, 19H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H, 2''-CH₃), 1.53 – 1.66 (m, 4H, 5-H, 1'-

H), 1.71 (m, 1H, 4-H), 2.03 (m, 1H, 4-H), 2.12 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.92 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.83 (m, 1H, 2'-H), 3.93 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.84 (m, 1H, 3-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.3 (2-CH₃), 21.1 (O₂CCH₃), 23.7 (2''-CH₃), 24.1, 25.4, 27.5, 29.1, 29.5, 29.7, 29.9, 38.1, 39.2, 42.4 (C₄, C₅, C_{1'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{9'}, C_{10'}), 53.5, 58.1 (C₂, C₆), 64.6 (C_{4''}, C_{5''}), 69.7 (C₃), 73.0 (C_{2'}), 110.2 (C_{2''}), 170.4 (O₂CCH₃).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -15.6$ (c = 2.3, CHCl₃)

Exakte Masse (70 eV, CI): ber.: 400.30575 für [C₂₂H₄₂NO₅]⁺
gef.: 400.30535 für [C₂₂H₄₂NO₅]⁺

Ausb.(140): 24 mg (61 μmol, 18 %) eines farblosen Öls

R_f (140): 0.42 (Dichlormethan/Methanol 9:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3300 (w, NH), 2900, 2820 (s, CH), 1700, 1650 (s, C=O), 1430, 1350.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.05 (d, ³J_{2,Me} = 6.8 Hz, 3H, 2-Me), 1.19 – 1.66 (m, 20H, 4-H_a, 5-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H, 2''-CH₃), 1.91 (m, 1H, 4-H), 2.08 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.32 (t, ³J_{3',4'} = 7.3 Hz, 2H, 3-H) 2.48 (m, 2H, 1'-H), 2.82 (m, 1H, 2-H), 3.04 (m, 1H, 6-H), 3.89 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.77 (m, 1H, 3-H).

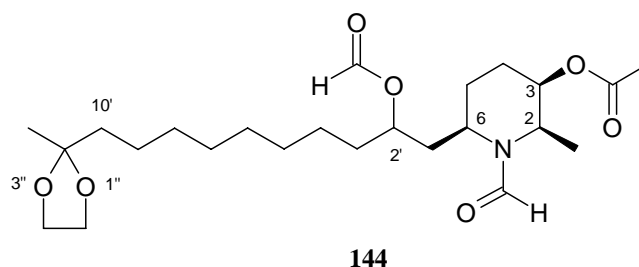
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.3 (2-CH₃), 21.2 (O₂CCH₃), 23.6 (2''-CH₃), 23.5, 23.9, 2.38, 29.0, 29.0, 29.2, 29.3, 29.7, 39.1 (C₄, C₅, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{9'}, C_{10'}), 43.2 (C_{3'}), 48.9 (C_{1'}), 52.2 (C₆), 53.7 (C₂), 64.5 (C_{4''}, C_{5''}), 70.1 (C₃), 110.1 (C_{2''}), 170.9 (O₂CCH₃) 210.3 (C_{2'}).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -10.7$ (c = 1.9, CHCl₃)

Exakte Masse (70 eV, CI): ber.: 398.29010 für [C₂₂H₄₀NO₅]⁺
gef.: 398.28993 für [C₂₂H₄₀NO₅]⁺

(2*R*,3*R*,6*R*)-N-Formyl-6-[2'-formyloxy-10'-(2''-methyl[1'',3'']-dioxolan-2''-yl)-decyl]-2-methyl-3-piperidinyloxyacetat (144)

C₂₄H₄₁NO₇ (455.60)



Unter starkem Rühren werden zu einer Lösung aus 98 mg (245 µmol) **139** in Dichlormethan 67 mg (515 µmol; 2.1 Äq.) Pivaloylformylanhydrid zugegeben und 20 Minuten lang gerührt. Es wird am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 19:1) aufgereinigt.

Ausb.: 99 mg (218 µmol; 89 %) eines farblosen Öls.

R_f : 0.46 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2920, 2860 (s, CH), 1740, 1650 (2x s, C=O), 1420, 1360, 1200.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 (d, ³J_{2,Me} = 6.56 Hz, 3H, 2-Me), überlagert von 1.11 – 1.35 (m, 15H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 2''-CH₃), 1.44 – 1.89 (m, 10H, 4-H, 5-H, 1'-H, 3'-H, 10'-H), 1.99 / 2.00 (2x s, 3H, O₂CCH₃), 3.54 / 3.99 (2x m, 1H, 6-H), 3.86 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.42 / 4.71 (2x m, 1H, 2-H), 4.71 (m, 1H, 3-H), 4.93 (m, 1H, 2'-H), 7.98 / 8.05 (2x s, 2H, CHO).

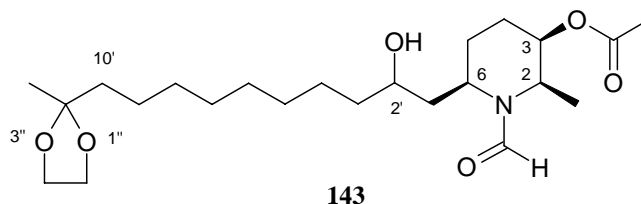
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (CH₃), 18.7 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.9(CH₂) 23.0 (CH₃), 23.9 (CH₃), 24.0 (CH₂), 25.0, 25.2, 26.1, 26.2, 29.3, 29.4, 29.5, 34.1, 34.6, 38.5, 39.2, 40.0 (12x CH₂), 43.3 / 44.9 (C₂) 49.9 / 51.4 (C₆), 64.8 (C_{4''}, C_{5''}), 70.4 / 71.4 (C₃), 71.5 / 71.6 (C_{2'}) 110.1 (C_{2''}), 160.7 / 161.0 (CHO) 162.2 / 162.5 (CHO), 169.8 / 170.1 (O₂CCH₃).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +33.9$ (c = 2.0, CHCl₃)

MS (70eV, CI): m/z (%) = 456.7 (100) $[M+H^+]$, 396.6 (23) $[M^+-C_2H_5O_2]$, 227.2 (56).

(2*R*,3*R*,6*R*)- N-Formyl-6-[2'-hydroxy-10'-(2''-methyl-[1'',3'']-dioxolan-2''-yl)-decyl]-2-methyl-3-piperidiny-1-yl)-acetat (143)

C₂₃H₄₁NO₆ (427.59)



In 15 ml Methanol werden 88 mg (193 μ mol) **144** gelöst und 2 Tropfen 25 %igen Ammoniak unter Rühren zugegeben. Nach 5 Stunden zeigt eine DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz an. Der Reaktionsansatz wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt ist von ausreichender Reinheit für die nächste Umsetzung.

Ausb.: 79 mg (187 μ mol; 97 %) eines farblosen Öls

R_f: 0.15 (Dichlormethan/Methanol 19:1)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 3660-3140 (s, OH), 2915, 2860 (2x s, CH), 1720, 1650 (2x s, C=O), 1200.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.15 – 1.42 (m, 18H, 2-CH₃, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 2''-CH₃), 1.45 – 1.91 (m, 10H, 4-H, 5-H, 1'-H, 3'-H, 10'-H), 1.98 / 2.10 (2x s, 3H, O₂CCH₃), 3.49 (m, 1H, 2'-H), 3.86 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 3.86 / 4.02 (2x m, 1H, 2-H), 4.45 / 4.74 (2x m, 1H, 2-H), 4.71 (m, 1H, 3-H), 7.96 / 8.06 (2x s, 1H, CHO).

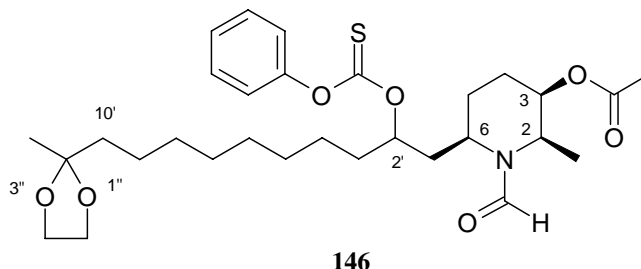
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 16.3 (CH₃), 18.7 (CH₃), 22.8 (CH₂), 22.9 (CH₃), 23.7 (CH₂), 24.0 (CH₃), 25.5, 25.7, 26.2, 26.7, 27.1, 29.5, 29.5, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.8, 37.8, 38.3, 39.2, 43.0, 43.3 (17x CH₂), 44.8 / 44.8 (C₂), 50.2 / 51.6 (C₆), 64.6 / 64.9 (C_{4''}, C_{5''}), 69.3 / 70.0 (C_{2'}), 70.7 / 71.4 (C₃), 110.2 (C_{2''}), 162.5 / 163.0 (CHO), 170.1 (O₂CCH₃).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +17.8$ (c = 0.5, CHCl₃)

MS (70eV, CI): m/z (%) = 428.4 (100) $[M+H^+]$, 410.3 (16) $[M^+-H_2O]$, 368.3 (16) $[M^+-C_2H_4O_2]$, 340.4 (12) $[M^+-C_2H_4O_2-CO]$, 227.2 (62).

(2*R*,3*R*,6*R*)-*N*-Formyl-2-methyl-6-[10'-(2''-methyl-[1'',3'']-dioxolan-2''-yl)-2'-phenoxythiocarbonyloxy-decyl]-3-piperidiny-acetat (146**)**

C₃₀H₄₇NO₇S (563.76)



Unter Rühren wird zu einer Lösung von 50 mg (121 μmol) **143** in 15 ml abs. Dichlormethan 23 mg (133 μmol ; 1.1 Äq.) Phenylchlorothioformiat, 16 mg (133 μmol ; 1.1 Äq.) DMAP und 24 mg (242 μmol ; 2 Äq.) Triethylamin zusammengegeben. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur zeigt eine DC-Kontrolle das vollständige Abreagieren des Eduktes an. Der Ansatz wird in einen Scheidetrichter überführt und mit 10 ml 1N Salzsäure ausgeschüttelt, mit 10 ml destillierten Wasser gewaschen und über Natriumsulfat gewaschen und das Lösungsmittel destilliert. Die weitere Reinigung des Rückstandes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel (Diethylether).

Ausb.: 62 mg (110 μmol ; 91 %)

R_f : 0.22 (Diethylether)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2940, 2860 (s, CH), 1735, 1665 (2x s, C=O), 1200.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24 (d, ³J_{2,Me} = 7.08 Hz, 3H, 2-Me), 1.27 – 1.39 (m, 15H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 2''-CH₃), 1.61 – 2.04 (m, 10H, 4-H, 5-H, 1'-H, 3'-H, 10'-H), 2.06 / 2.07 (2x s, 3H, O₂CCH₃), 3.77 / 4.09 (2x m, 1H, 6-H), 3.93 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.66 / 4.83 (2x m, 1H, 2-H), 4.83 (m, 1H, 3-H), 5.44 (m, 1H, 2'-H), 7.11 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 8.08 / 8.11 (2x s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.7 / 16.8 (CH₃), 20.8 / 23.7 (CH₃), 21.0, 24.0, 24.0, 25.0, 25.0, 26.8, 27.0, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 29.8, 29.8, 33.5, 34.1, 38.2, 39.2, 39.7 (18x CH₂), 43.2 / 44.9 (C₂), 50.2 / 51.4 (C₆), 64.6 (C_{4''}, C_{5''}), 70.4 / 71.5 (C₃), 83.1 / 83.4 (C_{2'}),

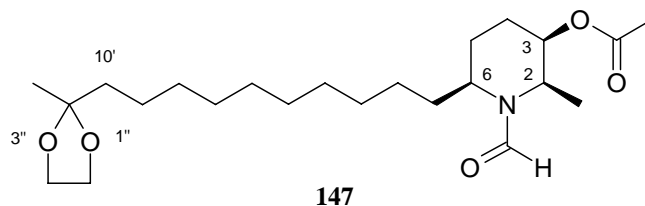
110.1 /110.2 (C₂'), 121.9 / 122.0 (Ar-C), 126.4 / 126.7 (Ar-C), 129.5 /129.6 (Ar-C), 153.3 / 153.4 (Ar-C), 162.2 / 162.4 (CHO), 169.8 / 170.1 (O₂CCH₃), 194.8 / 194.9 (OCSO).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = - 8.1$ (c = 1.6, CHCl₃)

MS (70eV, CI): m/z (%) = 410.3 (78) [M⁺-C₇H₆O₂S], 350.3 (54) [M⁺- C₇H₆O₂S - C₂H₄O₂], 243.2 (100), 154.2 (13) [C₇H₆O₂S].

(2*R*,3*R*,6*S*)-N-Formyl-2-methyl-6-[10'-(2''-methyl-[1'',3'']-dioxolan-2''-yl)-decyl]-3-piperidinyl-acetat (147)

C₂₃H₄₁NO₅ (411.59)



40 mg (71 μ mol) **146** und 207 mg (710 μ mol; 10 Äq.) Tributylzinnhydrid werden in 5 ml abs. entgastem Aceton unter Stickstoffatmosphäre gelöst. In drei Portionen werden insgesamt 4 mg (14 μ mol; 0.2 Äq.) Ditertiärbutylperoxyoxalat über 12 Stunden zugegeben. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel aufgearbeitet (Diethylether).

Ausb.: 24 mg (59 μ mol; 83 %)

R_f : 0.19 (Diethylether)

IR (Film): ν (cm⁻¹) = 2940, 2860 (s, CH), 1740, 1660 (2x s, C=O), 1230.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 (d, ³J_{2,Me} = 6.84 Hz, 3H, 2-Me), 1.17 – 1.88 (m, 27H, 4-H, 5-H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H, 8'-H, 9'-H, 10'-H, 2''-CH₃), 1.99 / 2.00 (2x s, 3H, O₂CCH₃), 3.42 / 3.99 (2x m, 1H, 6-H), 3.88 (m, 4H, 4''-H, 5''-H), 4.33 / 4.72 (2x m, 1H, 2-H), 4.72 (m, 1H, 3-H), 7.97 / 8.00 (2x s, 2H, CHO).

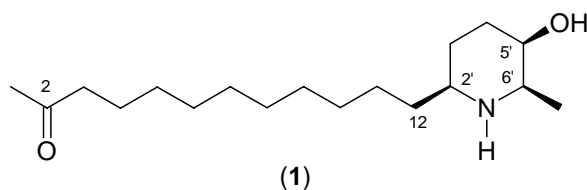
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 14.5 / 16.8 (CH₃), 20.8 (CH₃), 29.8 (CH₃), 23.7, 24.1, 26.2, 26.8, 26.9, 27.2, 27.7, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.9, 30.3, 34.4, 35.2, 39.2 (16x CH₂), 44.9 / 46.9 (C₂), 51.6 / 53.7 (C₆), 64.6 (C_{4''}, C_{5''}), 70.8 / 71.8 (C₃), 162.4 / 162.6 (CHO), 169.9 / 170.2 (O₂CCH₃).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20} = +7.9$ (c = 1.1, CHCl₃)

MS (70eV, CI): m/z (%) = 428.3 (6) [M+CH₅⁺], 411.4 (3) [M⁺], 383.1 (2) [M⁺-CO], 351.4 (26) [M⁺-C₂H₄O₂], 323.4 (22) [M⁺-C₂H₄O₂ - CO], 291.1 (100).

(2'S,5'R,6'R)-12-(5'-Hydroxy-6'-methyl-piperidin-2'-yl)-dodecan-2-on – (-)-Cassin (1)

C₁₈H₃₅NO₂ (297.45)



Zu 24 mg (59 μ mol) **147** werden 5 ml einer Mischung aus 4 ml Methanol und 1 ml 2 N Schwefelsäure gegeben und die entstandene Lösung 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen wird der Rückstand mit 15 ml Dichlormethan und 15 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat in einen Scheidetrichter überführt, ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, zwei mal mit 10 ml Dichlormethan nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol/25%iger Ammoniak 88:10:2).

Ausb.: 14 mg (47 μ mol; 79 %)

Schmp.: 58 °C; Lit.: 57-58°C^[4a], 55-57°C^[23], 59-60°C^[25], 54-56°C^[27]

R_f : 0.25 (Dichlormethan/Methanol/25%iger Ammoniak 88:10:2)

IR (KBr-Pressling): ν (cm⁻¹) = 3700-3050 (s, NH, OH), 2900, 2840 (s, CH), 1675 (s, C=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.04 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.56 Hz, 3H, 6'-CH₃), 1.17 – 1.25 (m, 16H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H), 1.27 (m, 1H, 3'-H), 1.39 (m, 1H, 3'-H), 1.42 (m, 1H, 4'-H_{ax}), 1.49 (m, 2H, 4-H), 1.83 (m, 1H, 4'-H_{eq}), 2.06 (s, 3H, 1-H), 2.34 (t, ³J_{3,4} = 7,56 Hz, 2H, 3-H), 2.47 (m, 1H, 2'-H), 2.70 (m, 1H, 6'-H), 3.48 (m, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.6 (6'-CH₃), 23.9, 25.8, 26.0, 29.2 (4x CH₂), 29.3 (C₁), 29.4, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 32.0, 36.9 (7x CH₂), 43.8 (C₃), 55.8 (C_{2'}), 57.3 (C_{6'}), 68.0 (C_{5'}), 209.4 (C₂).

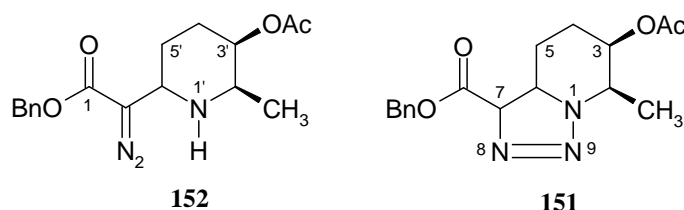
Spez. Drehung: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.5$ (c = 0.6, CHCl₃); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.6$ (c = 1.0, EtOH)

Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.6$ (c = 8.0, EtOH)^[4a]; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -0.7$ (c = 0.59, EtOH)^[23]
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.07$ (c = 8.43, EtOH)^[25]; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4$ (c = 2.27, CDCl₃)^[25]
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.72$ (c = 0.47, EtOH)^[27]

Exakte Masse (70 eV, CI): ber.: 298.27406 für [C₁₈H₃₆NO₂]⁺
gef.: 298.27416 für [C₁₈H₃₆NO₂]⁺

(2*R*,3*R*,6*R*,7*R*)-Benzyl-3-acetoxy-2-methyl-1,8,9-triazabicyclo[4,3,0]non-8-en-7-carboxylat (151a), (2*R*,3*R*,6*S*,7*S*)-Benzyl-3-acetoxy-2-methyl-1,8,9-triazabicyclo-[4,3,0]-non-8-en-7-carboxylat (151b) und (2'*R*,3'*R*,6'*R*)-Benzyl-2-(3'-acetoxy-2'-methyl-6'-piperidyl)-diazooacetat (152a), (2'*R*,3'*R*,6'*S*)-Benzyl-2-(3'-acetoxy-2'-methyl-6'-piperidyl)-diazooacetat ** (152b)**

C₁₇H₂₁N₃O₄ (331.37)



In 5 ml Dichlormethan werden 200 mg (1.00 mmol) Azidoaldehyd **75** mit 397 mg (1.00 mmol) des Ylids **148** gelöst und fünf Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Folgenden an der Ölpumpe entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen, wobei das als Nebenprodukt entstandene Triphenylphosphinoxid teilweise ausfällt. Durch Zugabe von Petrolether wird die Fällung vervollständigt und der Feststoff durch Filtration abgetrennt. Die DC-Kontrolle zeigt hierauf noch Spuren von Triphenylphosphinoxid [$R_f = 0.39$ (DC-Kontrolle: Dichlormethan/ Methanol 19:1, R_f (Triazolol **151**) = 0.70, R_f (Diazooester **152**) = 0.51, R_f (Ylid **148**) = 0.09] welches säulenchromatographisch zusammen mit dem überschüssigen Wittigreagens **148** abgetrennt wird.

Gesamtausbeute (151 / 152): 288 mg (871 μ mol; 87%) eines gelblichen Öls.

Diazooester (152):

IR (Film): $\delta = 3340$ cm⁻¹ (w, N-H), 2975 (m, C-H), 2040 (s, N=N), 1740, 1690 (2x s, C=O), 740.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (d, $^3J_{\text{CH}_3,2'} = 6.52$ Hz, 3H, CH₃), 1.50-1.97 (m, 4H, 5'-H, 4'-H) überlagert von 1.87 (br., 1H, N-H), 2.02 (s, 3H, O₂CCH₃), 2.91 (dq, $^3J_{2',\text{CH}_3} = 6.52$

Hz, $^3J_{2',3'}$ = 1.60 Hz, 1H, 2'-H)/3.01-3.08**, 3.60-3.66 (m, 1H, 6'-H)/4.12-4.15**, 4.73-4.75 (m, 1H, 3'-H)/4.77-4.81**, 5.13 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.13-7.22 (m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (CH₃), 21.6 (O₂CCH₃), 24.2/25.2** (C-4'), 29.4/30.0** (C-5'), 47.0**/51.6 (C-6'), 48.9**/54.5 (C-2'), 66.7 (CH₂-Ph), 69.7/70.8** (C-3'), 128.4/128.7/128.9 (Ar-C), 136.3 (CH₂-C_{Ar}), 166.7 (C=O), 171.1**/171.3 (C=O).

Triazolin (151):

IR (Film): δ = 2480 cm⁻¹ (w, N-H)*, 2960 (m, C-H), 2100 (w, N=N)*, 1740 (m, C=O), 1440.

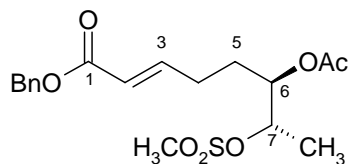
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.26**, 1.55 (d, $^3J_{\text{CH}_3,2}$ = 6.84 Hz, 3H, CH₃), 1.59-1.62 (m, 2H, 4-H), 1.71-1.77 (m, 2H, 5-H), 2.06 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.66-3.74 (m, 2H, 2-H, 6-H), 4.64 (d, $^3J_{7,6}$ = 8.60 Hz, 1H, 7-H), 4.97 (m, 1H, 3-H), 5.27 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.31-7.37 (m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.0**/15.4 (CH₃), 21.3**/21.4 (CO₂CH₃), 23.7**/23.9 (C-4), 27.6**/28.8 (C-5), 52.9**/56.7 (C-2), 53.0**/59.0 (C-6), 67.7**/67.8 (CH₂-Ph), 70.6**/71.0 (C-3), 82.2**/82.3 (C-7), 128.6/128.8/129.6 (Ar-C), 135.6**/135.7 (q, Ar-C), 168.2**/168.5 (C=O), 170.2**/170.8 (C=O).

Elementaranalyse (151/152): ber.: C 61.62 H 6.39 N 12.68
gef.: C 62.43 H 6.66 N 11.49

* Verunreinigungen durch den Diazoester

** in kleineren Mengen entstandenes Diastereomer (Anteil ca. 2.5%)

(E)-(6R,7S)-6-Acetoxy-7-mesyloxy-oct-2-en-säurebenzylester (154)C₁₇H₂₂O₇ (370.42)**154**

Zu 100 mg (396 μ mol) **84** in 5 ml Dichlormethan werden 159 mg (396 μ mol) Triphenylbenzyloxymethylenphosphoran (**148**) zugegeben und 4 Stunden lang gerührt. Es wird von Lösungsmittel befreit, in 10 ml Diethylether aufgenommen, wobei ein Großteil des entstandenen Triphenylphosphinoxids ausfällt und abgetrennt werden kann. Zur weiteren Reinigung wird säulenchromatographisch über Kieselgel aufgearbeitet (Et₂O; R_f = 0.65).

Ausb.: 139 mg (376 μ mol; 95%) eines farblosen Öls.

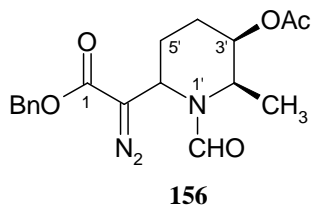
IR (KBr-Pressling): δ = 3032 cm⁻¹ (w, C-H_{arom.}), 2939 (w, C-H_{aliph.}), 1716 (s, C=O), 1352, 1173 (2x s, S=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (d, ³J_{8,7} = 6.28 Hz, 3H, 8-H), 1.78-1.99 (m, 2H, 5-H), 2.16 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.25-2.45 (m, 2H, 4-H), 3.09 (s, 3H, OSO₂CH₃), 4.94-5.05 (m, 2H, 6-H und 7-H), 5.25 (s, 2H, OCH₂-Ph), 5.97 (d, ³J_{2,3} = 15,7 Hz, 1H, 2-H), 7.04 (td, ³J_{3,2} = 15.7 Hz, ³J_{3,4} = 6.91 Hz, 1H, 3-H), 7.41-7.78 (m, 5H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.2 (C₈), 21.3 (O₂CCH₃), 27.3 (C₅), 28.6 (C₄), 39.2 (OSO₂CH₃), 66.6 (OCH₂Ph), 74.2 (C₆), 78.8 (C₇), 122.3 (C₂), 128.6, 128.8, 128.9 (Ar-C), 136.4 (q, Ar-C), 148.0 (C₃), 170.8, 166.5 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{22} = +5.24$ (c = 1, CHCl₃)

Elementaranalyse: ber.: C 55.12 H 5.99 S 8.66
gef.: C 57.23 H 6.56 S 7.54

(2'R,3'R)-Benzyl-2-(3'-acetoxy-1-formyl-2'-methyl-6'-piperidyl)-diazooacetat (156)C₁₈H₂₁N₃O₅ (359.38)

Eine Lösung aus 298 mg (900 μ mol) **151/152** wird mit 1 ml Triethylamin versetzt und solange gerührt, bis eine DC-Kontrolle die nahezu vollständige Verschiebung des Gleichgewichts auf die Seite des Diazoesters anzeigt. (Dichlormethan/Methanol 19:1, R_f (Triazolol **151**) = 0.70, R_f (Diazoester **152**) = 0.51); es folgt die säulenchromatographische Trennung des Gemischs. Noch vorhandenes Triazolol **151** wird wieder mit Triethylamin versetzt und erneut säulenchromatographiert; der Diazoester **152** wird weiterverarbeitet:

Zu einer Lösung aus 253 mg (768 μ mol) Diazoester in 0.5 ml Dichlormethan werden 14 mg (945 μ mol) Pivalylformylanhydrid gegeben und zwei Stunden stark gerührt. Nach einer DC-Kontrolle (R_f = 0.62 (Dichlormethan/Methanol 19:1)) wird säulenchromatographisch aufgearbeitet.

Ausb.: 275 mg (765 μ mol; 98%) eines gelblichen Öls.

IR (Film): 3060 cm^{-1} , 3090 (2x w, C-H_{arom.}), 2980 (m, C-H_{aliph.}), 2095 (s, N=N), 1755, 1710, 1685 (3x s, C=O), 1425.

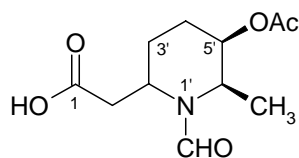
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, ³J_{CH₃,2'} = 6.80 Hz, 3H, CH₃), 1.66-2.07 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.98 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.62-4.78 (m, 3H, 6'-H, 3'-H, 2'-H), 5.13 (s, 2H, CH₂-Ph), 7.18-7.28 (m, 5H, Ar-H), 8.05, 8.17 (2x s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 13.1/14.5* (CH₃), 21.4/21.6* (CO₂CH₃), 24.9/25.8* (C-4'), 30.1/30.7* (C-5'), 43.1*/44.1 (C-6'), 47.1/52.3* (C-2'), 59.6*/60.0 (C-2), 66.8*/67.3 (CH₂-Ph), 70.2/71.3* (C-3'), 128.5, 128.6, 129.0 (C-Ar), 135.9/ 136.3* (CH₂-C_{Ar}), 162.8*/163.2 (CHO), 165.6*/165.9 (C=O), 170.1/170.5* (C=O).

Elementaranalyse: ber.: C 60.16 H 5.89 N 11.69

gef.: C 59.01 H 5.76 N 10.06

* in kleineren Mengen entstandenes Diastereomer (Anteil ca. 5%), bzw. Rotamer

(5'R,6'R)-2(5'-Acetoxy-1'-formyl-6'-methyl)piperidylelessigsäure (155)C₁₁H₁₇NO₅ (243.26)**155**

In einem Hydrierautoklaven werden bei 45 bar Wasserstoff 90 mg (262 μ mol) **156** in 10 ml Isopropanol 14 Stunden lang mit 100 mg Pd/C (10%) hydriert. Die nach Filtration farblose Flüssigkeit wird eingengt und zur Fällung von **155** mit Diethylether versetzt. Nach Umkristallisation aus Isopropanol / Diethylether wird ein leicht gelblicher Feststoff gewonnen.

Ausb.: 22 mg (96 μ mol; 39%) eines leicht gelben Feststoffs

Schmp.: 134°C

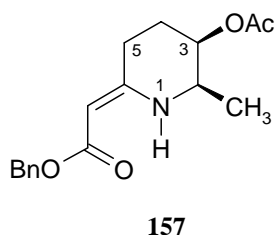
IR (KBr-Pressling): 3720-2840 cm^{-1} (m, COOH), 2980 (m, C-H), 1750, 1670, 1590 (3x s, C=O), 1460, 1275.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.80 Hz, 3H, CH₃), 1.56-2.43 (m, 4H, 4'-H, 3'-H), 1.99 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.95 (m, 1H, 6'-H), 4.66-4.70 (m, 2H, 2'-H, 5'-H), 7.86, 8.09 (2x s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.9*/16.7 (CH₃), 21.2*/21.4 (CO₂CH₃), 27.2/28.1* (C-4'), 42.0*/42.8 (C-3'), 44.8/45.4* (C-6'), 51.0*/52.2 (C-2'), 71.2*/71.8 (C-2), 77.0/78.1* (C-5'), 163.7/163.9* (CHO), 170.3*/170.5 (C=O), 175.2/175.3* (C=O).

Elementaranalyse: ber.: C 54.31 H 7.04 N 5.76
gef.: C 54.21 H 6.23 N 5.67

* in kleineren Mengen entstandenes Diastereomer (Anteil ca. 5%), bzw. Rotamer.

(Z)-(2R,3R)-Benzyl-6-(3-acetoxy-2-methyl-piperidin-2-yliden)-acetat (157)C₁₇H₂₁NO₄ (303.36)

In 4 ml Dichlormethan werden 80 mg (252 μ mol) des Gemisches aus Diazoester **152** und Triazol_{in} **151** gelöst und unter Zugabe von 1 Tropfen Triethylamin mit 7 mg Rhodiumacetat-dimerkatalysator versetzt, wobei eine grünliche Lösung entsteht. Nach ca. einer Minute tritt eine deutliche Gasentwicklung ein, worauf sich die Lösung allmählich rötlich-braun färbt. Nach zwölf Stunden Rühren zeigt eine DC-Kontrolle ($R_f = 0.60$, Diethylether) das vollständige Verschwinden der Edukte an. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch an Kiesegel (Laufmittel: Diethylether) aufgearbeitet.

Ausb.: 73 mg (247 μ mol; 98%) eines farblosen Feststoffs

Schmp.: 62°C

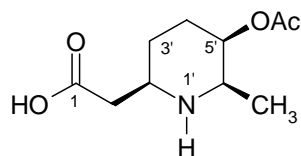
IR (KBr-Pressling): $\delta = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (w, N-H), 2980 (m, C-H), 1740 (s, C=O), 1610 (s, C=C), 1240.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.11$ (d, $^3J_{\text{CH}_3,2} = 6.8 \text{ Hz}$, 3H, CH₃), 1.75-1.92 (m, 2H, 4-H), 2.00 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.20 (dt, $^2J_{5b,5a} = 16.1 \text{ Hz}$, $^3J_{5b,4a} = ^3J_{5b,4b} = 5.18 \text{ Hz}$, 1H, 5-H_b), 2.40-2.51 (m, 1H, 5-H_a), 3.45-3.53 (m, 1H, 2-H), 4.45 (s, 1H, CHCO₂Bn), 4.99-5.06 (m, 3H, 3-H und Ph-CH₂), 7.17-7.29 (m, 5H, Ar-H), 8.46 (br., 1H, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.0$ (CH₃), 21.6 (CO₂CH₃), 24.6 (C-4), 25.1 (C-5), 49.9 (C-2), 64.7 (Ph-CH₂), 69.2 (C-3), 81.0 (CH-CO₂Bn), 128.1, 128.1, 128.8 (Ar-C), 137.9 (ArC-CH₂), 161.8 (C-6), 170.6, 170.9 (C=O).

Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{22} = -13.6$ (c = 1, CHCl₃)

Elementaranalyse: ber.: C 67.31 H 6.98 N 4.62
gef.: C 66.52 H 6.86 N 4.69

(2'R, 5'R, 6'R)-2(5'-Acetoxy-6'-methyl)piperidylelessigsäure (158)C₁₀H₁₇NO₄ (214.24)**158**

In einem Hydrierautoklaven werden bei 45 bar Wasserstoff 73 mg (247 μ mol) **157** in 10 ml Isopropanol 20 Stunden lang bei 40°C mit 100 mg Pd/C (10%) hydriert. Die nach Filtration farblose Flüssigkeit wird eingengt, wobei **158** bereits auskristallisiert. Nach Umkristallisation aus Isopropanol bei -30°C wurde ein farbloser Feststoff gewonnen.

Ausb.: 11.6 mg (54 μ mol; 22%) farbloser Kristalle

Schmp.: 235-236°C (Zersetzung)

IR (KBr-Pressling): 3700-2300 cm⁻¹ (s, COOH), 3000, 2980, 2820 (3x s, C-H), 1755 (s, C=O), 1380, 1230.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (d, ³J_{CH₃,6'} = 6.89 Hz, 3H, CH₃), 1.61-2.21 (m, 4H, 3'-H, 4'-H), 2.12 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.66-2.78 (m, 2H, 2-H), 3.55-3.61 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.04-5.07 (m, 1H, 5'-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.9 (CH₃), 20.7 (CO₂CH₃), 22.9 (C-4'), 26.6 (C-3'), 37.6 (C-2), 53.8 (C-2'), 54.6 (C-6'), 68.9 (C-5'), 173.9 (C=O), 175.2 (COOH).

Elementaranalyse: ber.: C 55.80 H 7.96 N 6.51
gef.: C 57.21 H 7.10 N 5.47

Literaturverzeichnis

- [1] I. W. Southon and J. Buckingham, *Dictionnary of Alkaloids*, Chapman and Hall, London **1989**.
- [2] W. Beyer, W. Walter, Lehrbuch der organischen Chemie, 23. Aufl., S.Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, **1998**, 860.
- [3] a) G. J. H. Rall, T. M. Smalberger, H. L. de Waal, R. R. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 36, 3465-3469.
b) G. J. H. Rall, T. M. Smalberger, H. L. de Waal, R. R. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 24, 6417-6421.
- [4] 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.
- [5] L. Sriphong, U. Sotanaphun, S. Limsirichaikul, P. Wetwitayaklung, C. Chaichantipyuth, S. Pummangura, *Planta Med.* **2003**, 69, 1054-1056.
- [6] a) K. Jewers, M. J. Nagler, K. A. Zirvi, F. Amir, *Phytochemistry* **1976**, 15, 238-240.
b) A. M. Aguinaldo, R. W. Reed, *Phytochemistry* **1990**, 29, 2309-2313.
- [7] a) K. A. N. P. Bandara, V. Kumar, U. Jacobsson, L.-P. Molleyres, *Phytochemistry* **2000**, 54, 29-32.
b) A. M. Aguinaldo, R. W. Reed, *Phytochemistry* **1990**, 29, 2309-2313.
- [8] a) G. Barger, A. Girardet, R. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1933**, 16, 90-99.
b) H. Rapoport, H. D. Baldrige Jr., E. V. Volcheck Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5290-5292.
c) T. R. Govindachari, B. R. Pai, N. S. Narasimhan, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1847-1849.
d) T. R. Govindachari, N. S. Narasimhan, S. Rajadurai, *J. Chem. Soc.* **1957**, 558-560.
e) J. L. Coke, W. Y. Rice, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3420-3422.
- [9] J. Bruneton, A. Cave, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 10, 739-742.
- [10] P. S. Peraza, M. R. Vallado, W. B. Loeza, G. J. Mena-Rejon, L. Quintano, *Fitoterapia* **2000**, 71, 690.
- [11] G. Fondor, J. P. Fumeaux, V. Sakaran, *Synthesis* **1972**, 464.
- [12] V. S. Bolzani, A. A. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5929.
- [13] M. J. Schneider, In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 10; Pelletier, S. W.; Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, 155-299.
- [14] a) K. A. Karlsson, *Chem. Phys. Lipids* **1970**, 5, 6-43.
b) Y. A. Hannun, *Science* **1996**, 274, 1855-1859.
c) T. Ariga, W. D. Jarvis, R. K. Yu, *J. Lipid Res.* **1998**, 39, 1-16.

- d) D. K. Perry, Y. A. Hannun, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1436*, 233-243.
- [15] a) R. C. Dickson, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 27-48.
b) D. K. Perry A. Bielawska, Y. A. Hannun, in *Liposomes: Rational Design*; Janoff, A. S. ; Ed.; Marcel Dekker: New York, **1999**, 145-157.
- [16] a) P. P. Ruvolo, *Leukemia*, **2001**, *15*, 1153-1160.
b) R. T. Dobrowsky, R. N. Kolesnick, *Methods Cell Biol.* **2001**, *66*, 135-165.
c) Y. A. Hannun, C. Luberto, *Trends Cell Biol.* **2000**, *10*, 73-80.
- [17] a) E. Brown, R. Dhal, J. Lavoue, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *16*, 1055-1056.
b) E. Brown, E. Guilmet, J. Touet, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2589-2596.
- [18] E. Brown, A. Bourguoin, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 1047-1051.
- [19] E. Brown, A. Bonte, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *33*, 2881-2884.
- [20] a) R. B. Woodward, E. C. Kornfeld, *Org. Synthesis* **1949**, *29*, 44-46.
b) K. Winterfeld, K. Nonn, *Pharmazie* **1965**, *20*, 337-339.
c) F. Moll, *Arch. Pham.* **1968**, *301*, 230-238.
d) R. Adams, S. Miyano, M. D. Nair, *J. Am. Chem Soc.* **1961**, *83*, 3323-3327.
e) B. R. Baker, R. E. Schraub, F J. McEvoy, J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 132-140.
f) B. R. Baker, R. E. Schraub, J. P. Joseph, F J. McEvoy, J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 133-137.
- [21] a) M. Natzume, M. Ogawa, *Heterocycles* **1980**, *14*, 169-173; *ibid.*: 615-618.
b) H. Sakagami, T. Kamikubo, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1433-1434.
- [22] H. A. Hasseberg, H. Gerlach, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 255-261.
- [23] T. Momose, N. Toyooka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5785-5786.
- [24] T. Momose, N. Toyooka, M. Jin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5389.
- [25] J. Oetting, J. Holzkamp, H. H. Meyer, A. Paal, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 477-484.
- [26] M. Kanao, T. Hashizume Y. Ichikawa, K. Irie, S. Isoda, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1358.
- [27] H. Makabe, L. K. Kong, M. Hirota, *Org. Lett.* **2003**, *5*(1), 27-29
- [28] H. Yokoyama, K. Otaya, H. Kobayashi, M. Miyazawa, S. Yamaguchi, Y. Hirai, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2427.
- [29] P. L. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1233.
- [30] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [31] T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230.

- [32] E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 2637.
- [33] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
- [34] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- [35] K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
- [36] W. Lwowski, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, **1984**; *1*, 559.
- [37] D. F. Taber, P. B. Decker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2968-2971.
- [38] D. F. Taber, M. Rahimizadeh, K. Kamfia, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 529-531.
- [39] K. N. Houk, J. Sims, B. E. Duke, R. W. Strozier und J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287; I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, **1985**; K. N. Houk, in *Pericyclic Reactions*, Bd. II, A. P. Marchand und R. E. Lehr (Hrsg.), Academic Press, New York, **1977**, 181-271.
- [40] a) N. S. Kim, C. H. Kang, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3489.
b) J. G. Buchanan, A. R. Edgard, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2371.
c) S. Hannessian, R. Frenette, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3391-3394.
d) A. G. Schultz, W. G. McMahon, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1676-1678.
e) B. Bernet, A. R. C. Bulusu Murty, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 940-958.
f) C. K. Sha, J. M. Liu, J. J. Young, Y. J. Li, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1120-1123.
- [41] T. R. Hoye, D. W. Deerfield, M. R. Dick, Privatmitteilung, University of Minnesota, Minneapolis.
- [42] C. Weis, Dissertation Universität Würzburg **1996**.
- [43] a) T. Schiffer, Dissertation Universität Würzburg **1998**.
b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14745-14756.
- [44] C. Herdeis, T. Schiffer, *Synthesis* **1997**, 1405-1410.
- [45] C. Herdeis, *Synthesis* **1986**, 232-233.
- [46] a) T. Schiffer, Dissertation Universität Würzburg **1998**.
b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1043-1056.
- [47] a) J. Telser, Dissertation Universität Würzburg **1999**.
b) C. Herdeis, J. Telser, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1407-1414.
- [48] a) H. Umezawa, S. Hayano, K. Maeda, Y. Ogata, Y. Okami, *Japan. Med. J.* **1950**, *3*, 111-117.
b) H. Umezawa, S. Hayano, K. Maeda, Y. Ogata, Y. Okami, *J. Antibiot.* **1951**, *4*, 34-40.

- [49] J. Kellner, Dissertation Universität Würzburg **2000**.
- [50] M. Güthlein, Dissertation Universität Würzburg **2000**.
- [51] C. Rüchardt, S. Eichler, P. Panse, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 858.
- [52] S. Ries, Dissertation Universität Würzburg voraus. **2005**.
- [53] I. Keller, Dissertation Universität Würzburg voraus. **2006**.
- [54] M. König, Dissertation Universität Würzburg voraus. **2007**.
- [55] E. Fischer, K. Zach, *Sitz. Ber. Kgl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, 16, 311.
- [56] M. Bergmann, S. Ludewig, *Helv. Chim. Acta* **1923**, 434, 105.
- [57] B. Iselin, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 1146-1149.
- [58] S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel, I. G. Csizmaida, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 136.
- [59] R. Csuk, A. Fürstner, B. I. Glänzer, H. J. Weidmann, *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1986**, 1149.
- [60] S. Jain, S. N. Suryawanshi, D. S. Bhakuni, *Indian J. Chem.* **1987**, 26B, 866.
- [61] A. P. Kozikowski, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1999**, 55, 863.
- [62] J. D. Parrish, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7371-7374.
- [63] M. W. Bredenkamp, C. W. Holzappel, F. Toerien, *Synth. Commun.* **1992**, 22(17), 2459-2477.
- [64] B. Renneberg, Y.-M. Li, H. Laatsch, H.-H. Fiebig, *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 861-872.
- [65] a) B. Helferich, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1952**, 7, 210-245.
b) W. G. Overend, M. Stacey, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1953**, 8, 45-105.
c) R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, 20, 67-137.
d) R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1969**, 24, 199-266.
- [66] F. Gonzales, S. Lesage, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* **1975**, 42, 267.
- [67] J. D. White, E. D. Nolen, C. H. Miller, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1150.
- [68] H. Kozo, H. Naotsuka, I. Atsushi, M. Shuho, N. Keiichi, Y. Eiichii, *J. Org. Chem.* **1992**, 57(10), 2888-2902.
- [69] a) M. Smith, in *Reduktion*, L. R. Augustine Ed. Marcel Dekker: New York **1968**.
b) H. O. House, "Modern Synthetic Reaction", W. A. Benjamin: Menlo Park CA **1972**.
c) G. Mehta, A. N. Murthy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2875.
d) C. Lin, P. A. Aristoff, P. D. Johnson, J. P. Timko, A. Robert, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5594.
e) N. A. Cortese, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3985.
- [70] G. Righi, L. Rossi, *Synth. Commun.* **1996**, 26(7), 1321-1327.

- [71] a) H. Wiener, R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3599.
b) H. Wiener, R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 287.
c) H. Wiener, R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 292.
d) R. A. Sneed, J. W. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2594.
- [72] J. Nelles, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, *65*, 1345.
- [73] J. Rebek, S. H. Shaber, Y. K. Shue, J. C. Gehret, S. Zimmermann, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5164.
- [74] A. G. Schultz, W. G. McMahon, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1676-1678.
- [75] a) M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1.
b) M. Schlosser, B. Schaub, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5821.
- [76] E. Richling, Privatmitteilung, Institut für Lebensmittelchemie, Universität Würzburg, Würzburg **2004**.
- [77] a) Übersichtsartikel zu Konformationen von 6-Ringen: G. M. Kellie, F. G. Riddell, *Top. Stereochem.* **1974**, *8*, 225.
b) M. Squillacote, R. S. Sheridan, O. L. Chapman, F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3244.
- [78] M. Christl, Vorlesungsskript „Organische Chemie I“ 2. Auflage **1994**.
- [79] a) W. Rauk, T. Csizmadia, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 136.
b) P. Wray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 90.
c) B. Bernet, U. Piantini, A. Vasella, *Carbohydr. Res.* **1990**, *204*, 11-25.
- [80] a) A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1881-1899.
b) P. Bulughapitiya, Y. Landais, L. Parra-Rapado, D. Planchenault, V. Weber, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1630-1641.
c) D. F. Taber, M. J. Hennessy, J. P. Louey, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 436-441.
d) T. A. Chappie, R. M. Weekly, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6523-6526.
- [81] a) J. v. Braun, E. Anton, K. Weisbach, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2847.
b) Houben-Weil: Methoden der Organischen Chemie, 4. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart 1965, Bd. VI/3, S. 33ff; und zit. Lit.
- [82] R. A. W. Jonstone, M. E. Rose, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169-2173.
- [83] E. Müller, W. Rundel, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 105.
- [84] D. Bacos, J. P. Celerier, E. Marx, S. Rosset, G. Lhomme, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1387-1392.
- [85] a) A. Merz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 846.

- b) A. Merz, *Angew. Chem.*, **1973**, *19*, 868.
- [86] R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, *10*, 1673.
- [87] a) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4685-4696.
b) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4696-4705.
- [88] E. Landauer, H. Ridon, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2224-2234.
- [89] M. Mikolajczyk, M. Mikina, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6760-6765.
- [90] E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 5652. *ibid.* **1968**, *90*, 6816.
- [91] F. Mathey, P. Savignac, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 649-654.
- [92] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- [93] P. B. Gunn, *Heterocycles* **1985**, *12*, 3061-3067.
- [94] N. S. Narasimhan, P. A. Patil, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5133-5134.
- [95] a) C. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1417-1421.
b) P. Albriktsen, R. K. Harris, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 1875-1882.
c) W. E. von Doering, G. H. Beasley, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2231-2243.
d) R. Kuhn, C. Grundmann, *Chem. Ber.* **1938**, *71*, 442.
e) G. W. H. Cheeseman, I. Heilbron, E. R. H. Jones, F. Sondheimer, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1516-1524.
- [96] a) M. R. Lashley, M. H. Nantz, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3295-3298.
b) H. Kiyota, Y. Shimizu, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5887-5890.
- [97] J. Vilieras, M. Rambaud, B. Kirschleger, *Phosphorus and Sulfur* **1983**, *14*, 385.
- [98] a) A. F. Kluge, C. P. Lillya, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1977-1988.
b) N. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 2703.
c) S. Nakatsuji, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1483-1486.
d) N. G. Clemo, G. Pattende, *J. Chem. Soc. Perkin Tran 1* **1985**, 2407-2412.
e) J. Vilieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1983**, *4*, 300-303.
f) D. Thierry, P. Savignac, J.-P. Girard, R. Escale, J.-C. Rossy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*(29), 4131-4134.
g) M. Iman, J. Chenault, *Synthesis* **1989**, *2*, 124-125.
- [99] D. Schuster, L. Wang, J. Van der Veen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*(24), 7045-7053.
- [100] a) R. H. Shapiro, M. J. Health, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5743.
b) R. H. Shapiro, *Org. React.* **1976**, *23*, 405.

- c) R. M. Adington, A. G.M. Barrett, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 53.
- d) K. J. Kolonko, R. H. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1987**, *43*, 1404.
- [101] a) W. G. Dauben, G. T. Rivers, W. T. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3414-3420.
- b) P. A. Grieco, T. Oguri, C.-L. J. Wang, E. Williams, *J. Org. Chem.* **1977**, *25*, 4113-4118.
- c) W. G. Dauben, M. E. Lorber, N. D. Vietmeyer, R. H. Shapiro, J. H. Duncan, K. Tomer, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4762-4763.
- [102] G. M. Coppola, R. Damon, A. D. Kahle, M. J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1221-1222.
- [103] J. Feeney, P. Partington, G. C. K. Roberts, *J. Magn. Reson.* **1979**, *12*, 235.
- [104] G. O. Dudek, E. P. Dudek, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2407.
- [105] a) F. R. Stermitz, J. N. Tawara, M. Boeckl, M. Pomeroy, A. T. Foderaro, F. G. Todd, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 951-954.
- a) J. N. Tawara, A. Blokhin, T. A. Foderaro, F. R. Stermitz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58(18)*, 4813-4818.
- b) H. Takahara, Y. Yotsui, T. Momose, *Tetrahedron* **1998**, *54(44)*, 13505-13516.
- [106] a) K. H. Micel, F. Sandberg, F. Halid, T. Norin, *Acta pharm. Suec.* **1967**, *4*, 97.
- b) K. H. Micel, F. Sandberg, F. Halid, T. Norin, R. P. K. Chan, J. C. Craig, *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 3479.
- [107] H. Takahara, M. Kubota, N. Ikota, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8594-8601.
- [108] T. Hirao, K. Hayashi, Y. Fujihara, Y. Ohshiki, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 279-281.
- [109] a) G. A. Dzhemilev, V. N. Odinkov, U. M. Dzhemilev, G. A. Tolstikov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci (EN)* **1983**, *32*, 2, 307-312.
- b) J. M. S. F. Lie Ken, C. K. Lam, *Chem. Phys. Lipids* **1996**, *81*, 1, 55-62.
- c) B. Betzemeier, F. Lhermitte, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6667-6670.
- [110] Organikum, *organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20. Aufl., Weinheim: Wiley-VCH **1999**, s. 437.
- [111] a) M. Schlosser, *Top. Stereochem.* **1970**, *5*, 1.
- b) E. Vedejs, G. P. Meier, K. A. J. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2823.
- c) I. Gosney, A. G. Rowley, in „*Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*“ J. I. G. Cadogan, Ed.; Academic Press; New York, **1979**; Chap. 2.

-
- [112] R. O. Hutchins, C. A. Milewski, B. F. Maryanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662-3668.
- [113] D. J. Cram, M. R. V. Sahyun, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1734-1735.
- [114] M. J. Robin, J. S. Wilson, F. Hansske, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059-4065.
- [115] R. Karla, B. Ebert, C. Thorkildsen, C. Herdeis, T. N. Johansen, B. Nielsen, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, *11*, 2053-2059.
- [116] a) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
b) D. H. R. Barton, R. Subramania, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1718.
- [117] E. J. Vlietstra, J. W. Zwikker, R. J. M. Nolte, W. Drenth, *J. Royal Netherlands Chemical Society*, **1982**, *12*, 460-462.
- [118] C. B. Reese, J. C. M. Stewart, *Tetrahedron Lett* **1968**, *40*, 4273-4276.
- [119] W. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *39*, 2909.
- [120] D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, A. Strange, *Synthesis* **1981**, 743.
- [121] P. D. Bartlett, E. P. Benzing, R. E. Pincock, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1762-1768.
- [122] M. Greb, persönliche Mitteilung, AK Hartung, Org. Chemie, Universität Würzburg, Würzburg **2004**.
- [123] G. C. Barrett, *Chemistry and Biochemistry of the Aminoacids*, Chapman and Hall, London **1985**.
- [124] D. B. Denny, S. T. Ross, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 998-1000.
- [125] S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die apparativen Methoden in der Organischen Chemie*, 2. Ausgabe **1994**.

Lebenslauf

Patrick Küpper

Geburtsdatum/-ort:

03.04.1973 in South Nyanza (Kenia) als Sohn von Dr. Werner Küpper und Christa Küpper, geb. Metzger

Schulbildung

1980-1984
1984-1994

Französische Grundschule, Korhogo (Elfenbeinküste)
Gymnasium Schloss Ising

Hochschulbildung

10/1994 - 10/2000

Studium der Chemie an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

03/1997
10/2000

Vordiplom
Diplom

10/2000 – 05/2005

Promotionsstudium

Unter Anleitung von Prof. Dr. C. Herdeis am Institut für Chemie und Pharmazie, Universität Würzburg

10/2000 – 04/2004

Studium der Pharmazie

Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

03/2002
04/2004

1. Staatsexamen
2. Staatsexamen

04/2004 – 10/2004
11/2004 – 04/2005

1. Praktisches Halbjahr : Inst. f. Chemie u. Pharmazie
2. Praktisches Halbjahr : Apotheke am Dürrbach,
Würzburg

06/2005

3. Staatsexamen, Approbation zum Apotheker

Gerbrunn, 2.5.2005

Unterschrift

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die Dissertation

**Stereoselektive Totalsynthese verschiedener *Cassia*- und *Microcos*-
Piperidinderivate - Synthese des (-)-Cassins –**

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

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

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

Gerbrunn, den 2.5.2005