

**Ex-Chiral-Pool Synthese
von 5-Aminopiperidylessigsäuren über eine
Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition**

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität
Würzburg

vorgelegt von
Markus Güthlein
aus
Erlangen

Würzburg 2002

Eingereicht am:

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter:

2. Gutachter:

der Dissertation

1. Prüfer:

2. Prüfer:

der mündlichen Prüfung

Tag der mündlichen Prüfung:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Lebenslauf

Name: Markus GÜthlein
geboren: 21. Dezember 1972 in Erlangen
Eltern: Dr. Paul und Christel GÜthlein
Familienstand: Verheiratet mit Heike GÜthlein, geb. Jenny,
eine Tochter
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulischer Werdegang:

1979 – 1983 Rudolf-Dietz-Grundschule in Wiesbaden-Naurod
1983 – 1992 Gutenberg-Gymnasium in Wiesbaden
1992 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

Sept. 1992 – Nov. 1993 Arbeiter-Samariter-Bund in Niedernhausen

Hochschulstudium:

Nov. 1993 – Dez. 1998 Studium der Chemie an der Universität Würzburg
Oktober 1995 Vordiplomprüfung
Februar 1998 Diplomprüfung
März – Dez. 1998 Diplomarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Herdeis zum Thema:
„Synthese nichtracemischer 5-Aminopiperidyl-essigsäuren aus cyclischen α -Hydroxyurethanen durch Tandem-Wittig-[3+2]-Cycloadditionen“
Jan. 1999 – Dez. 2002 Doktorarbeit im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Herdeis, Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Würzburg

Diese Arbeit wurde von Januar 1999 bis Dezember 2002 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg unter der Anleitung von

Prof. Dr. Claus Herdeis

durchgeführt. Ihm möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich für sein Engagement und stets lebhaftes Interesse danken. Er hat sich stets Zeit genommen, alle anstehenden Fragen ausführlich zu diskutieren und dabei viele Ideen zu dieser Arbeit beigetragen.

Meinen Kollegen und Kolleginnen des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit und die jederzeit vorhandene Bereitschaft zu fachlichen Diskussionen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Anita Betz für die Synthese zahlreicher Ausgangssubstanzen, die Vermessung von IR-Spektren und die gute Zusammenarbeit im gemeinsamen Labor.

Herrn Dr. Christian Weis danke ich für die anregenden fachlichen und privaten Diskussionen und die Durchsicht meines Manuskriptes. Herrn Dipl. Chem. Stefan Ries und Herrn Dipl. Chem. Patrick Küpper danke ich für die Vermessung zahlreicher NMR-Proben.

Weiter danke ich Herrn Kneis für die Erstellung der Elementaranalysen, Frau Ruckdeschel und Herrn Dr. Grüne für ihre Hilfsbereitschaft bei Fragen zur NMR-Spektroskopie.

„Der Tag gehört dem Irrtum und dem Fehler,
die Zeitreihe dem Erfolg und dem Gelingen.“

(Johann Wolfgang von Goethe)

Für meine Eltern, Heike und meine Tochter Laura

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Marine Naturstoffe.....	5
1.2 β -Aminopiperidinalkaloide.....	6
2 Kenntnisstand	9
2.1 Synthese von 5-Aminopiperidinderivaten.....	9
2.2 1,3-Dipolare Cycloadditionen.....	12
2.3 Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloadditionen.....	17
3 Aufgabenstellung und Syntheseplanung	22
4 Diskussion der Ergebnisse	24
4.1 Darstellung der α -Hydroxyurethanen 66	24
4.1.1 Darstellung von (5 <i>S</i>) 5-Azidomethylpyrrolidin-2-on (64).....	24
4.1.2 Einführung einer Acceptorschutzgruppe zu 65	25
4.1.3 Reduktion zu den α -Hydroxyurethanen 66	26
4.2 Aufbau des Heterocyclus 76 über eine Tandem-Wittig-1,3- dipolare Cycloaddition.....	31
4.2.1 Darstellung des stabilisierten Wittig-Ylids 71	31
4.2.2 Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition.....	31
4.2.3 Strukturaufklärung des α,β -ungesättigten Esters 74	36
4.2.4 Strukturaufklärung des Triazolins 75	36
4.2.5 Zur Strukturaufklärung des Diazoester 76	39
4.2.6 Begründung der Reaktivität und der Stereoselektivität der Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloaddition.....	41
4.3 Herstellung der β -Aminosäuren 2<i>R</i>-78 und 2<i>S</i>-78	43
4.3.1 Diastereoselektive Synthese von 2<i>R</i>-78 durch Hydrierung des Diazoesters 76	43
4.3.2 Synthese von 2<i>R</i>-78 und 2<i>S</i>-78 über die Herstellung des vinylogenen Urethans 80	46

4.4 Einführung eines Substituenten am Piperidinstickstoff.....	55
4.4.1 Einführung einer Methylgruppe über eine reduktive Aminierung.....	55
4.4.2 Einführung einer Moc-Schutzgruppe am Piperidinstickstoff.....	57
4.4.3 Versuche zur Einführung weiterer Substituenten.....	61
4.5 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	63
4.5.1 Synthese der freien Amine 2R-88 und 2S-88	63
4.5.2 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 2R-78 und 2S-78	67
4.6 Synthese des Methyl [5-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino- phenyl-carbonyl-amino)-1-methyl-piperidin-2-yl]-acetat.....	69
4.6.1 Benzoessäureamidderivate.....	69
4.6.2 Umsetzung der Piperidinyllacetate 2R-88 und 2S-88 mit dem Benzoessäurederivat 93	70
4.7 Reduktion der Esterfunktion zum Ethanol 78	75
5 Zusammenfassung.....	78
6 Summary.....	83
7 Ausblick.....	85
8 Experimenteller Teil.....	86
8.1 Allgemeine Angaben.....	86
8.1.1 Analytische Methode.....	86
8.1.2 Chromatographische Verfahren.....	86
8.1.3 Spektroskopische Methoden.....	87
8.1.4 Arbeitsmethoden.....	88
8.2 Darstellung der Substanzen.....	89
9 Literaturverzeichnis.....	133

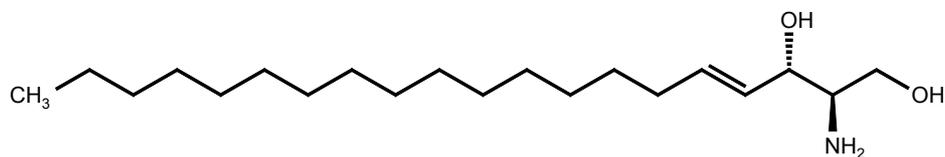
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

abs.	absolut	Me	Methyl-
Ac	Acetyl-	Mes	Methansulfonyl- (Mesyl-)
ber.	berechnet	Moc	Methoxycarbonyl
Bn	Benzyl-	min	Minute
Boc	<i>tert.</i> Butoxycarbonyl-	NMR	Kernresonanz
Bz	Benzoyl-	NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
d	Tag		
COSY	correlation spectroscopy	PE	Petroleumbenzin, Siedebereich 30-50°C
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid		
DEPT	distortionsless enhancement by polarization transfer	Pd/C	10 % Palladium auf Aktiv- kohle, Hydrierkatalysator
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Ph	Phenyl-
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	ppm	parts per million
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Py	Pyridin
Et	Ethyl-	RT	Raumtemperatur, ca. 20 °C
GC	Gaschromatographie		
gef.	gefunden	TBDMS	Tributyldimethylsilyl
ges.	gesättigte	<i>tert.</i>	tertiär
h	Stunde	THF	Tetrahydrofuran
HMQC	heteronuclear multiple quantum	t_M	Todzeit
IR	Infrarot	δ	chemische Verschiebung
<i>J</i>	Kopplungskonstante	Δ	Erwärmen
		ν	Wellenzahl

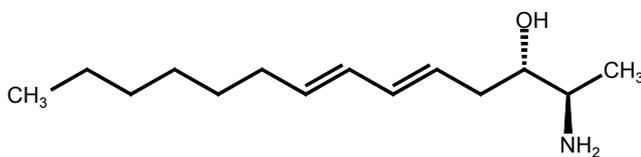
1 Einleitung

1.1 Marine Naturstoffe

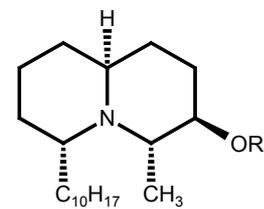
Marine Naturstoffe haben in den letzten Jahren stetig an Bedeutung zugenommen.¹ Eine wichtige Substanzklasse sind die Sphingolipidderivate (Abbildung 1),² eine höchst vielseitige Familie von Membranbausteinen mit über 300 bisher bekannten Vertretern.³ Sie werden als biosynthetische Vorstufe amphiphiler Piperidinalkaloide angesehen.



(2R,3R)-D-erythro-Sphingosin

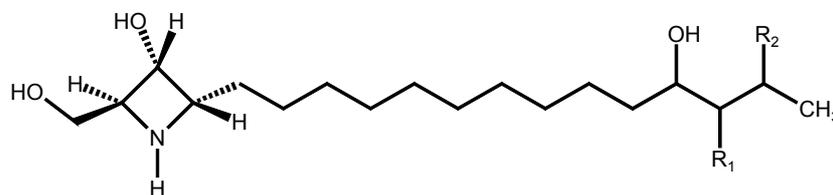


1



Clavepictin A R = Ac

Clavepictin B R = H



Penaresidin A R₁ = CH₃, R₂ = H

Penaresidin B R₁ = H, R₂ = CH₃

Abbildung 1: Sphingolipide

Sphingolipide sind wesentliche Bestandteile der Lipiddoppelschicht von Zellmembranen. Zusätzlich spielen sie vermutlich eine bedeutende Rolle bei verschiedenen biologischen Prozessen, wie zum Beispiel dem Zellwachstum,⁴ der Zelldifferenzierung und der Zell-Zell-Wechselwirkung.⁵ Der zentrale Baustein der Sphingolipide ist D-*erythro*-Sphingosin, welches eine inhibitorische Wirkung auf das Enzym Proteinkinase C besitzt. D-*erythro*-Sphingosin ist vermutlich ein wichtiges Ausgangsmaterial in der biochemischen Synthese vieler weiterer Naturstoffe.⁶ So konnte der Aminoalkohol **1** aus dem Schwamm *Xestospongia*⁷ isoliert werden. Clavepictine A und B haben cytotoxische Eigenschaften und konnten aus der vor den Bermudas gefundenen Seescheide *Clavelina picta* gewonnen werden.⁸ Aus dem vor Okinawa gefundenen Schwamm der Gattung *penares* konnten die beiden Azetidinalkaloide Penaresidin A und B isoliert werden.⁹

1.2 β -Aminopiperidinalkaloide

In der Natur sind β -Hydroxypiperidinderivate in zahlreichen Gattungen zu finden, unter anderem in *Azima*-¹⁰, *Carica*-¹¹, *Cassia*-¹² und *Prosopis*-¹³ Spezies. Die 5- oder β -Aminopiperidinderivate sind dagegen relativ selten.

Die ersten β -Aminopiperidinderivate, die aus marinen Naturstoffen isoliert wurden, sind die 5-Aminopiperidine Pseudistomin A – F (Abbildung 2). Auch bei dieser Substanzklasse geht man davon aus, dass bei ihrer Biosynthese Sphingosin als Substrat vorhanden war. Die Pseudodistomine A, B und C wurden von KOBAYASHI¹⁴ aus *Pseudodistoma kanoko* isoliert. *Pseudodistoma kanoko* gehört zur Klasse der Ascidien, auch Seescheiden genannt. Sie bilden im erwachsenen Zustand lockere, komplexe, sessile Kolonien, die durch intensive orange Färbung auffallen. Die von KOBAYASHI verwendete *Pseudodistoma kanoko* entstammt dem Meer vor Ie Jima, nordwestlich der japanischen Insel Okinawa aus 5 bis 10 m Wassertiefe. Die Aufklärung der Struktur erfolgte durch die Totalsynthesen der Pseudodistomine A, B und C.¹⁵

FREYER¹⁶ konnte aus *Pseudodistoma megalarva* zusätzlich zu den bereits bekannten Pseudodistominen A, B und C die drei neuen Pseudodistomine D, E und F isolieren.

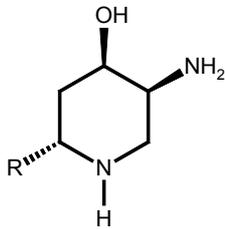
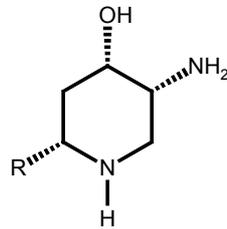
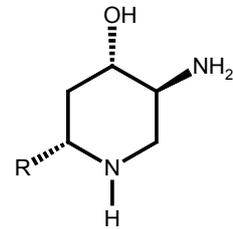
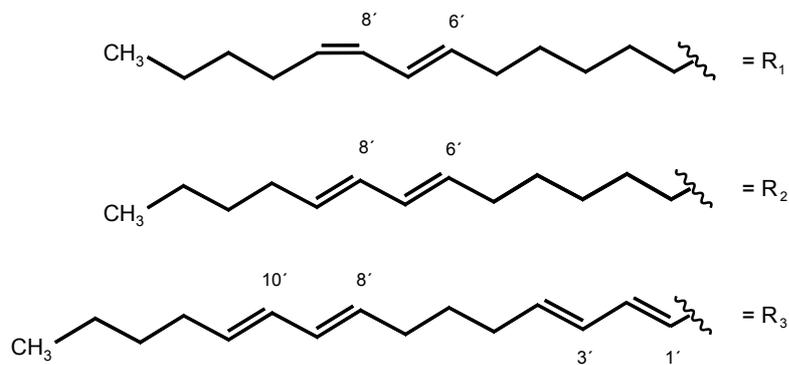
Pseudodistomin A, R = R₁Pseudodistomin C, R = R₃Pseudodistomin D, R = R₂Pseudodistomin B, R = R₂Pseudodistomin E, R = R₂Pseudodistomin F, R = R₃

Abbildung 2: Pseudodistomine A – F

Bild 1: *Pseudodistoma megalarva*

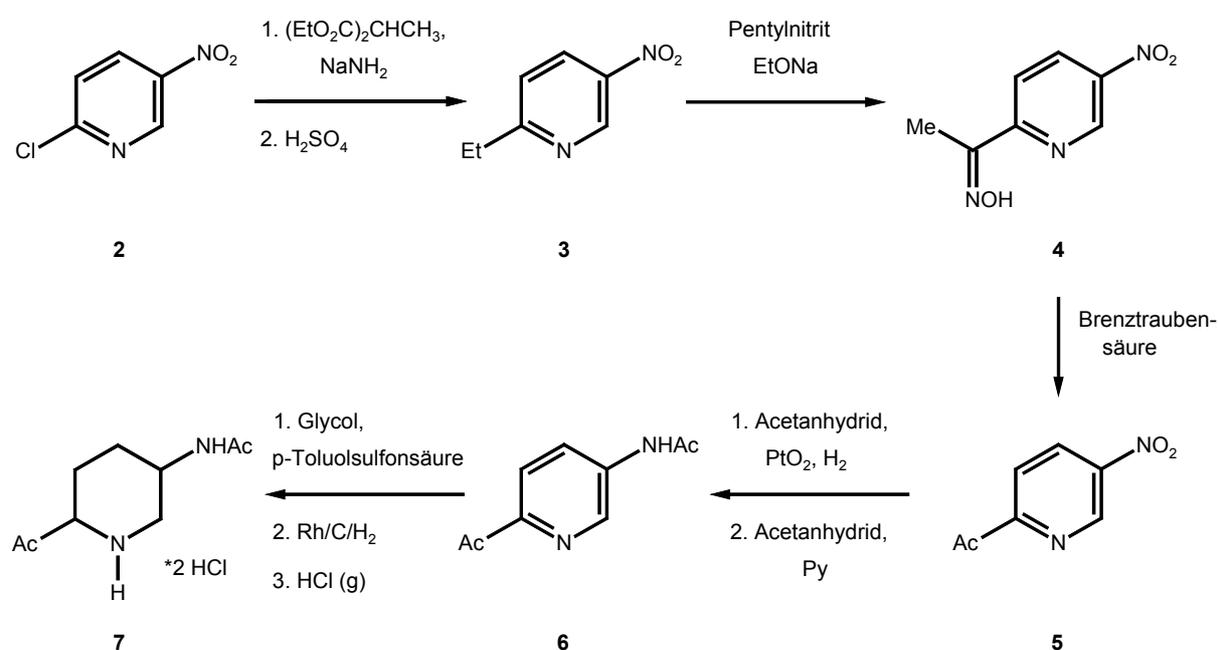
Pseudodistoma megalarva gehört ebenso wie *Pseudodistoma kanoko* zur Klasse der Ascidien und wurden von FREYER vor den Rock Inseln (Palau) in 10 m Wassertiefe

gesammelt. Die Pseudodistomine haben verschiedene pharmakologische Wirksamkeit, A und B zeigen in *vitro* cytotoxische Eigenschaften gegen die Leukämiezellen L1210 und L5178Y, außerdem hemmen sie die Calmodulin gesteuerte cerebrale Phosphodiesterase. Das Pseudodistomin C zeigt in *vitro* cytotoxikologische Eigenschaften gegenüber L1210 und den KB-Zellen beim menschlichen Hautkrebs. Die Mengen an isolierbaren Pseudodistominen, die man aus natürlichen Vorkommen gewinnen kann, sind sehr gering. Um die vielfältige pharmakologische Wirksamkeit der verschiedenen Pseudodistominderivate genauer zu erforschen, wurden in den letzten Jahren einige Totalsynthesen entwickelt.¹⁷

2 Kenntnisstand

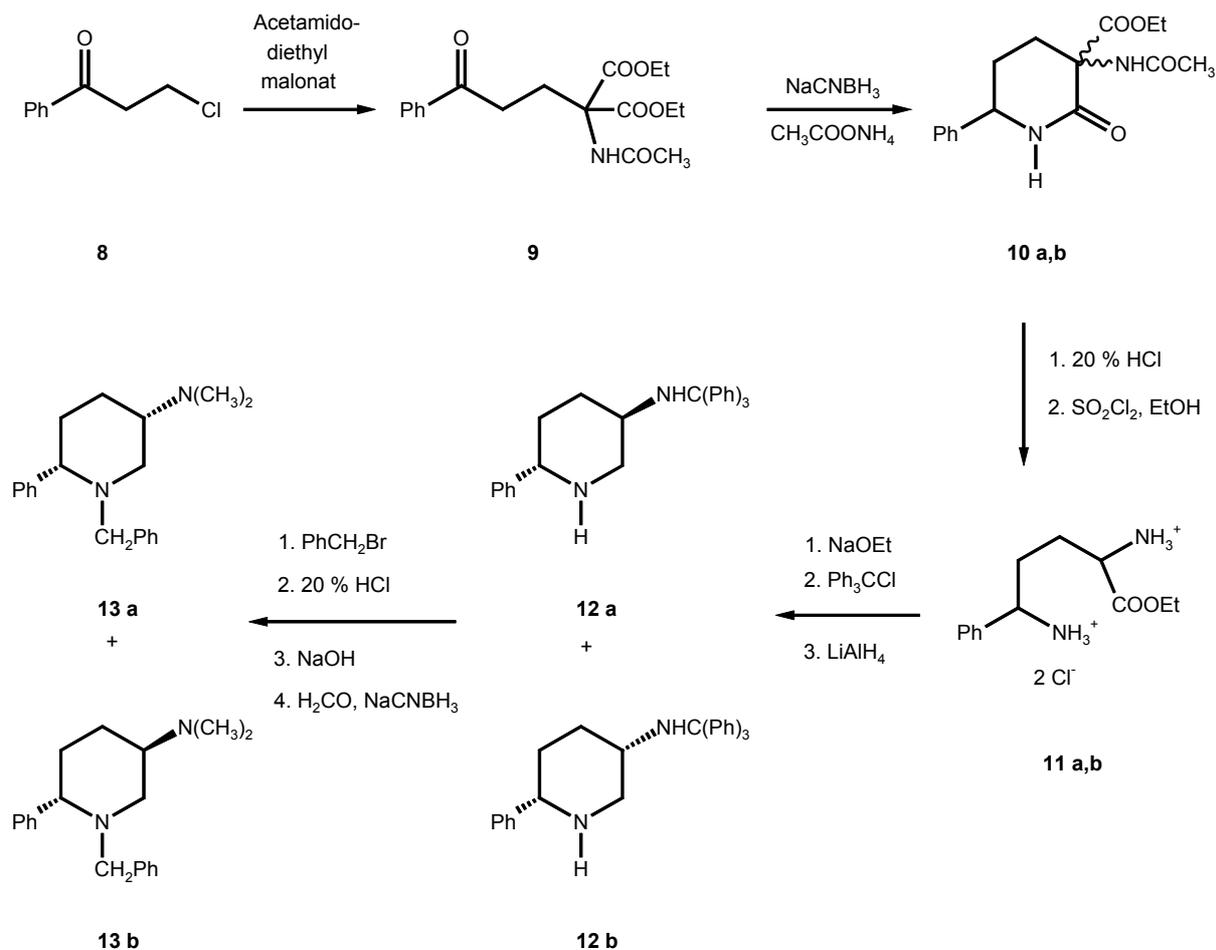
2.1 Synthese von 5-Aminopiperidinderivaten

5-Acetamido-2-acetylpiperidin (**7**) ist der Schlüsselbaustein für eine ganze Reihe von Naturstoffen.¹⁸ COPPER¹⁹ gelang es über eine mehrstufige Synthese **7** herzustellen. Das Startmaterial seiner Synthese ist 2-Chloro-5-nitropyridin (**2**) (Schema 1). Im ersten Reaktionsschritt wird in der Orthoposition ein Ethylrest eingeführt. Dies geschieht durch Umsetzung von **2** mit dem Carbanion des Diethylmethylmalonats und anschließender Hydrolyse und Decarboxylierung. Der Ethylsubstituent von **3** wird nach Deprotonierung mit Natriumethanolat nitrosiert. Das erhaltene Oxim **4** wurde durch die Zugabe von Brenztraubensäure zur 2-Acetylverbindung **5** umgewandelt. Der zweite Teil der Synthese besteht aus einer reduktiven Acylierung mit Acetanhydrid in Ethylacetat zu **6**. Danach wird die Ketogruppe als Acetal geschützt. Anschließend wird der Pyridinring katalytisch mit Rhodium/Kohle hydriert. Nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Chlorwasserstoff erhält man 5-Acetamido-2-acetylpiperidin (**7**).



Schema 1: Die Synthese von 5-Acetamido-2-acetylpiperidin

HANNA²⁰ konnte *trans*- und *cis*-1-Benzyl-3-dimethylamino-6-phenylpiperidin (**13 a,b**) ausgehend von β -Chloropropiophenon (**8**) über eine mehrstufige Synthese darstellen (Schema 2). **9** erhielt er durch die Umsetzung von β -Chloropropiophenon (**8**) mit Acetamidodiethylmalonat. Die diastereomeren Lactame **10 a,b** erhält man über eine reduktive Aminierung mit anschließender intramolekularer Cyclisierung. Die Hydrolyse der Lactam-, der Amid- und der Esterfunktion der Lactame **10 a,b** erfolgte mit 20 %iger Salzsäure. Nach der Decarboxylierung wurde die verbleibende Carbonsäure durch die Zugabe von Thionylchlorid in Ethanol zu **11 a,b** verestert. Ein erneuter intramolekularer Ringschluss erfolgte nach Deprotonierung mit Natriumethanolat. Anschließend überführt man die Aminofunktion in ihr Triphenylmethylderivat. **12 a,b** erhält man nach der Reduktion der Amidfunktion mit Lithiumaluminiumhydrid. Hierauf führt man eine *N*-Alkylierung mit Benzylbromid durch. Die Schutzgruppe des primären Amins wird mit wässriger Salzsäure abgespalten. Das erhaltene Hydrochlorid wird mit Natronlauge versetzt und die entstandene freie Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Um schließlich zu den beiden Benzyl-3-dimethylamino-6-phenylpiperidinen (**13 a,b**) zu gelangen, führte HANNA eine zweifache reduktive Aminierung mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid durch. Die Trennung der beiden Diastereomeren **13 a,b** erfolgte über Säulenchromatographie.

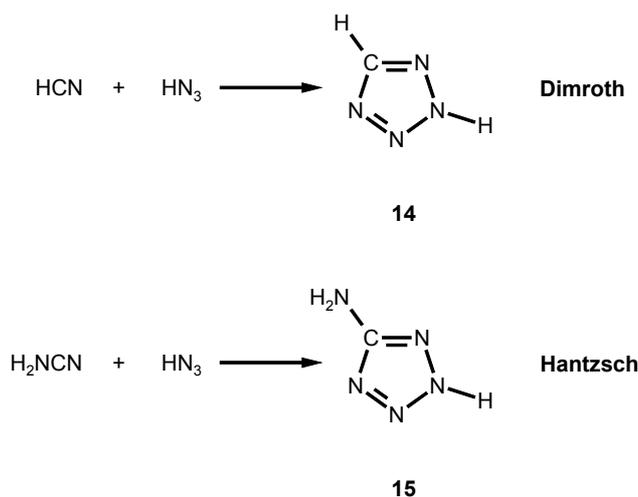


Schema 2: Die Synthese von *trans*- und *cis*-1-Benzyl-3-dimethylamino 6-phenylpiperidin

Die beiden Aminopiperidinderivate **13 a,b** enthalten eine Ethylendiaminstruktur, die man mit histaminantagonistischer Aktivität korrelieren kann.²¹ Bei pharmakologischen Studien am Meerschweinchendarm konnte man feststellen, dass die beiden Benzyl-3-dimethylamino-6-phenylpiperidine (**13 a,b**) überwiegend Antihistamin-Aktivität aufweisen.

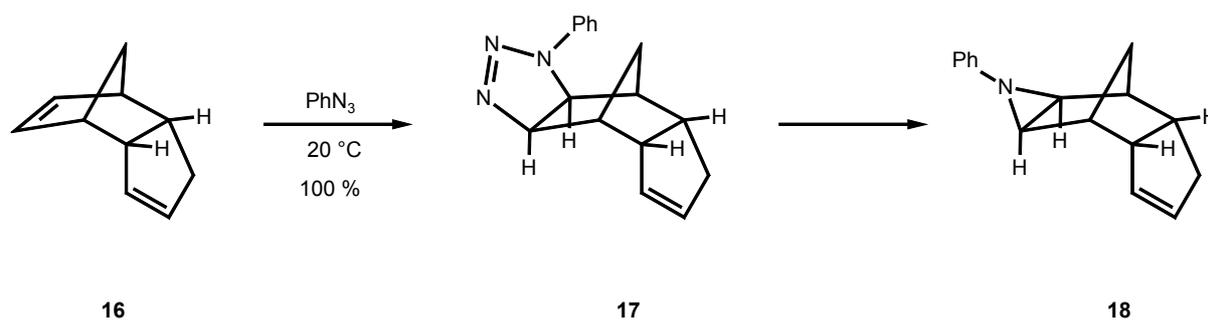
2.2 1,3-Dipolare Cycloadditionen

Die ersten Cycloadditionen sind schon über 100 Jahre bekannt und spätestens seit den Arbeiten von DIELS und ALDER ein fester Bestandteil der organischen Synthese. Die [4+2]-Cycloaddition ist die bekannteste Anwendung dieser Reaktionstypen. Es gibt noch viele weitere Möglichkeiten unter anderem die 1,3-dipolare Cycloaddition. Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts fand die 1,3-dipolare Cycloaddition diverse bedeutende Anwendungen. So konnte DIMROTH durch mehrtägiges Erhitzen eines Reaktionsgemisches aus Blausäure und Stickstoffwasserstoffsäure Tetrazol (**14**) erhalten²², HANTZSCH erhielt schon bei Raumtemperatur bei der Umsetzung von Cyanamid mit Stickstoffwasserstoffsäure 5-Aminotetrazol (**15**).²³



Schema 3: Intermolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition mit Aziden

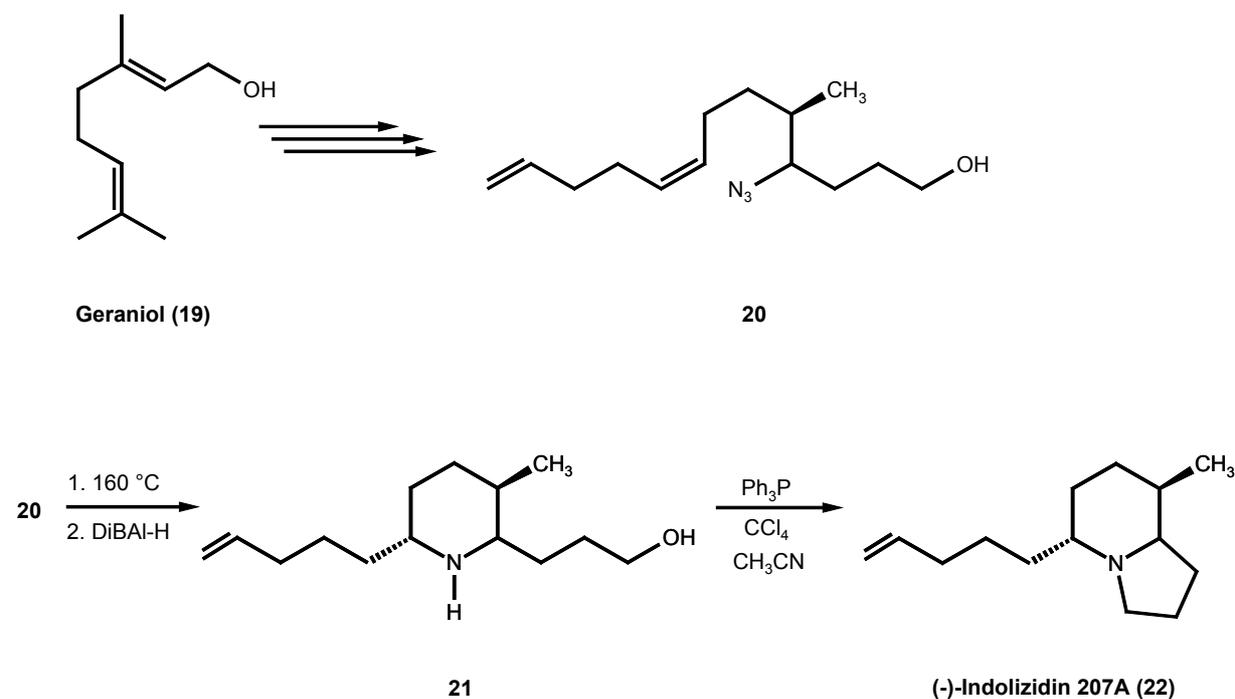
Die ersten 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Aziden mit Alkenen sind von ALDER und STEIN durchgeführt worden. Die quantitative Addition von Phenylazid an Dicyclopentadien (**16**) ergibt das Triazolin **17** (Schema 4). **17** ist aber vergleichsweise instabil, denn es zerfällt schon bei relativ niedriger Temperatur unter Stickstoffabspaltung unter anderem in das Aziridin **18**.²⁴ Es empfiehlt sich deshalb Triazoline bei möglichst niedriger Temperatur darzustellen. Eine geringere Reaktionstemperatur hat allerdings eine entsprechend längere Reaktionszeit zur Folge. Deshalb sind die intermolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen nur von begrenztem präparativen Nutzen.



Schema 4: Intermolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition eines Olefins mit Phenylazid

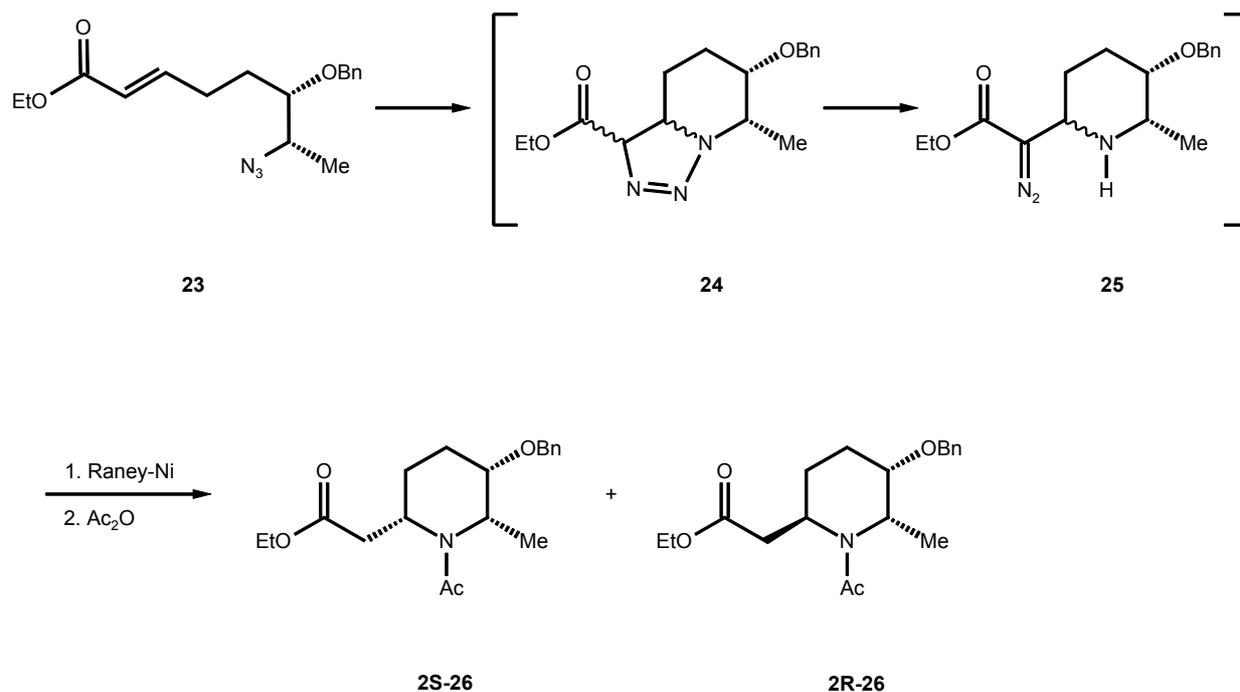
Das Problem der langen Reaktionszeiten lässt sich umgehen, wenn man intermolekulare durch intramolekulare Reaktionen ersetzt. Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen laufen wesentlich schneller ab. Sie sind daher auch für präparative Zwecke sehr gut geeignet und seit den Arbeiten von HUISGEN²⁵ häufig zur Synthese von Piperidinalkaloiden angewendet worden. Inzwischen hat die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition schon bei vielen Naturstoffsynthesen eine Anwendung erfahren.²⁶ Einen umfassenden Überblick kann man dem Artikel von Gothelf und Jørgsen²⁷ entnehmen. Eine Übersicht über den synthetischen Nutzen und den mechanistischen Hintergrund der intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Aziden hat SCHULTZ²⁸ veröffentlicht. Kürzlich beschrieb Sharpless die Synthese von Tetrazol- und Triazololderivaten nach dem „Click-Reaktionsprinzip“.²⁹

TABER³⁰ konnte über eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem elektronenreichen Dipolarophil (-)-Indolizidin **207A** (**22**) synthetisieren (Schema 5). Als Ausgangsmaterial für seine Synthese verwendete er Geraniol (**19**). Über mehrere Reaktionsschritte konnte er **19** in das Azid **20** überführen. Die folgende 1,3-dipolare Cycloaddition führte er bei 160 °C durch. Das als Intermediat entstandene Triazolone konnte er nicht isolieren. Die Ursache hierfür ist die bereits erwähnte Instabilität von Triazolinen bei hohen Temperaturen. Es kommt zu einem Verlust von Stickstoff und zur Bildung eines Imins, welches in situ selektiv zu **21** reduziert wird. Das gewünschte Indolizidin **207A** (**22**) erhält man nach einer Variante der Appel-Reaktion über eine Cyclisierung des Aminoalkohols mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff.



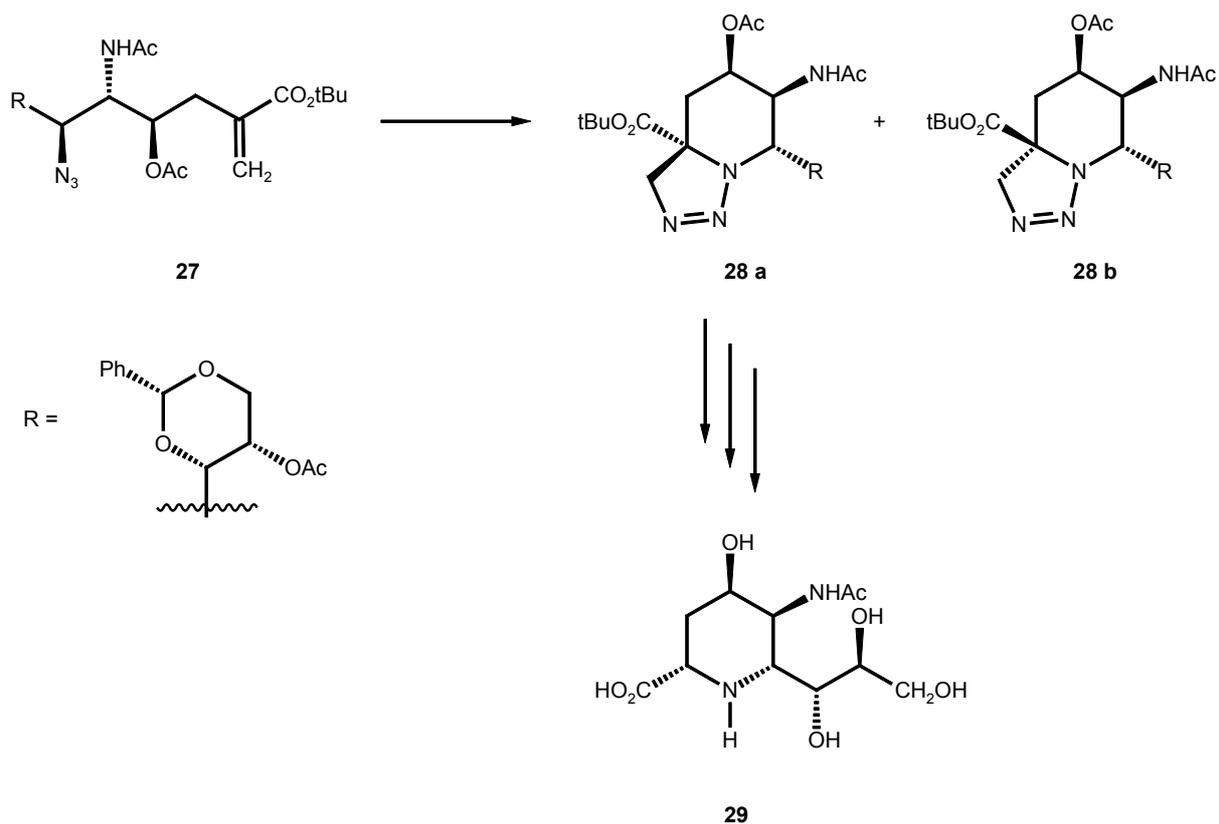
Schema 5: Synthese des (-)-Indolizidin 207A (22) nach TABER

HANESSIAN³¹ konnte über eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit einem elektronenarmen Dipolarophil Piperidinderivate darstellen. Ausgehend von *D*-Glucose konnte er das Azid **23** synthetisieren. Mit **23** führte er eine 1,3-dipolare Cycloaddition durch und erhielt so die Piperidine *2S*-**26** und *2R*-**26** (Schema 6). Die als Zwischenprodukte entstandenen Triazoline **24** oder die Diazoester **25** konnte er nicht isolieren, da er das Reaktionsgemisch mit Raney-Nickel versetzte und in situ eine *N*-Acetylierung durchführte.



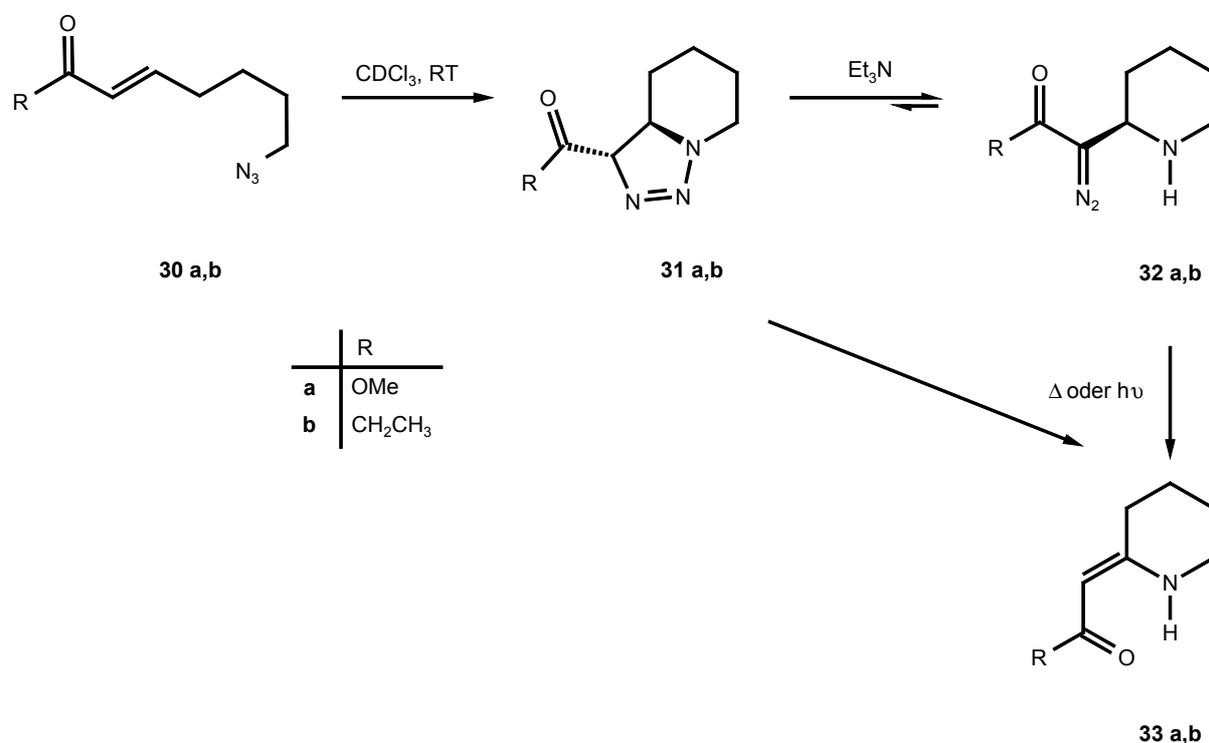
Schema 6: Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition nach HANESSIAN

VASSELLA³² konnte der Synthese von Piperidinderivaten über eine 1,3-dipolare Cycloaddition ein weiteres Beispiel hinzufügen (Schema 7). *N*-Acetylneuraminsäure ist ein Sialidaseinhibitor. Um eine noch bessere Aktivität zu erreichen, sollten verschiedene Derivate synthetisiert werden.³³ Das 2-C-Hydroxymethylderivat der *N*-Acetyl-6-amino-2,6-dideoxy-neuraminsäure **29** wurde von VASSELLA über die Cyclisierung des ungesättigten Azids **27** erreicht. Man erhält die beiden diastereomeren Triazoline **28 a** und **28 b** im Verhältnis 68 zu 25. Über mehrere Schritte konnte das Hauptisomer in das gewünschte Produkt **29** umgewandelt werden.



Schema 7: Synthese eines Derivates der N-Acetylneuraminsäure nach VASELLA

HOYE³⁴ führte eine Cycloaddition bei Raumtemperatur mit einem α,β -ungesättigten Ester bzw. Keton **30 a,b** durch. Die entstandenen Triazolone **31 a,b** konnte er in einer Gleichgewichtsreaktion katalysiert durch Wärme oder Triethylamin in die Diazopiperidine **32 a,b** überführen. Zusätzlich wurde die Thermolyse zu den vinylogenen Urethanen **33 a,b** beschrieben. Alle Experimente wurden im nicht präparativen Maßstab durchgeführt.

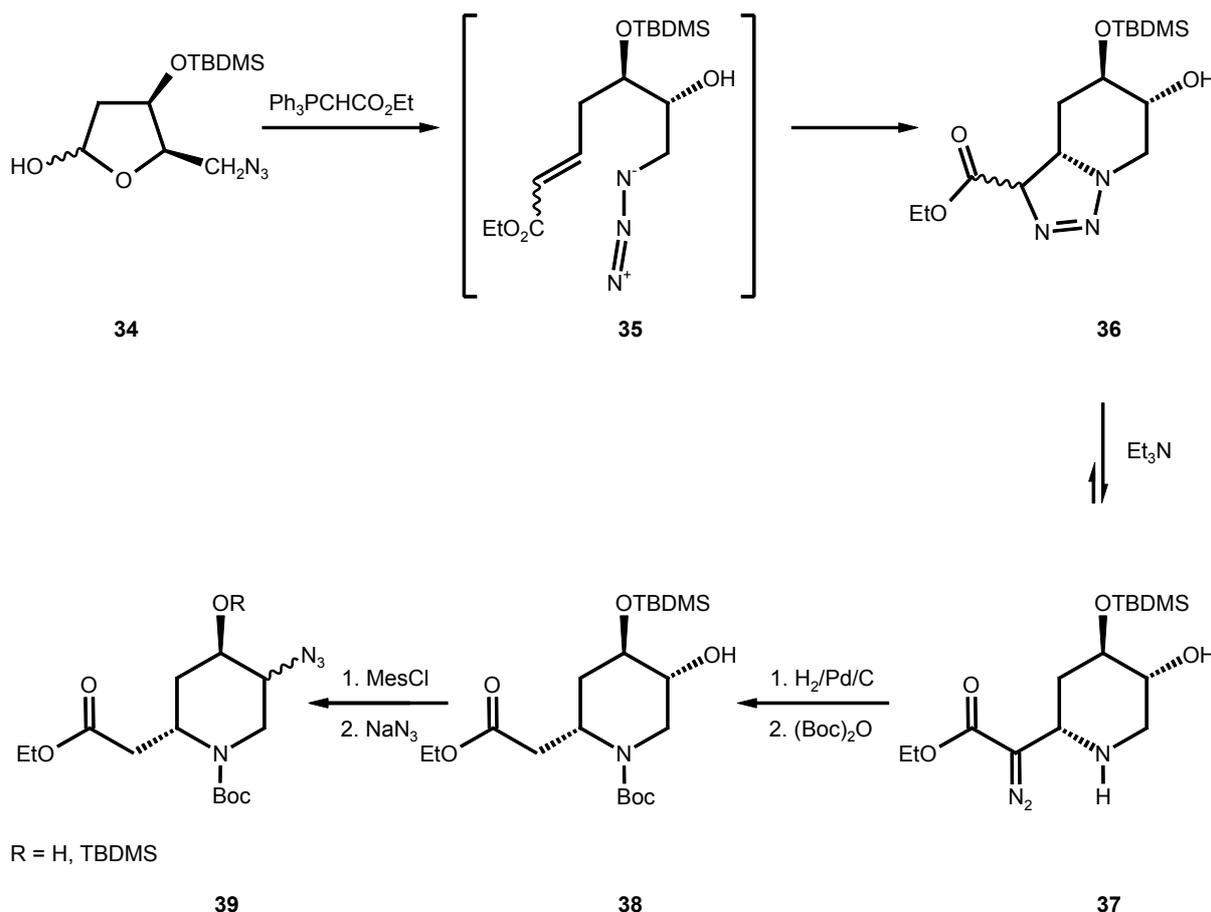


Schema 8: 1,3-dipolare Cycloaddition nach HOYE und die Umwandlung in ein vinyloges Urethan

2.3 Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloadditionen

In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. Herdeis wurden in den vergangenen Jahren viele Piperidinderivate aus dem chiral pool synthetisiert.³⁵ Ein weiterer Zugang zu Piperidylacetaten wurde von WEIS³⁶ beschrieben. Bei der Suche nach Synthesewegen zu den Pseudodistominen konnte er über eine Umsetzung der Azidolactole **34** mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran die Triazoline **36** in hoher Diastereomerenreinheit isolieren. Als Produkte der Wittigreaktion mussten die α , β -ungesättigten Ester **35** entstanden sein. Die im Schema 9 gezeigte Azidfunktion der α , β -ungesättigten Ester **35** hat einen Winkel von ca. 178 ° und ist damit annähernd linear. Über eine 1,3-dipolare Cycloaddition wurden die α , β -ungesättigten Ester **35** in die Triazoline **36** überführt. Diese Reaktionssequenz wurde als Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition bezeichnet. Durch die Zugabe von Triethylamin kann man die Gleichgewichtseinstellung zwischen den Triazolinen **36** und den

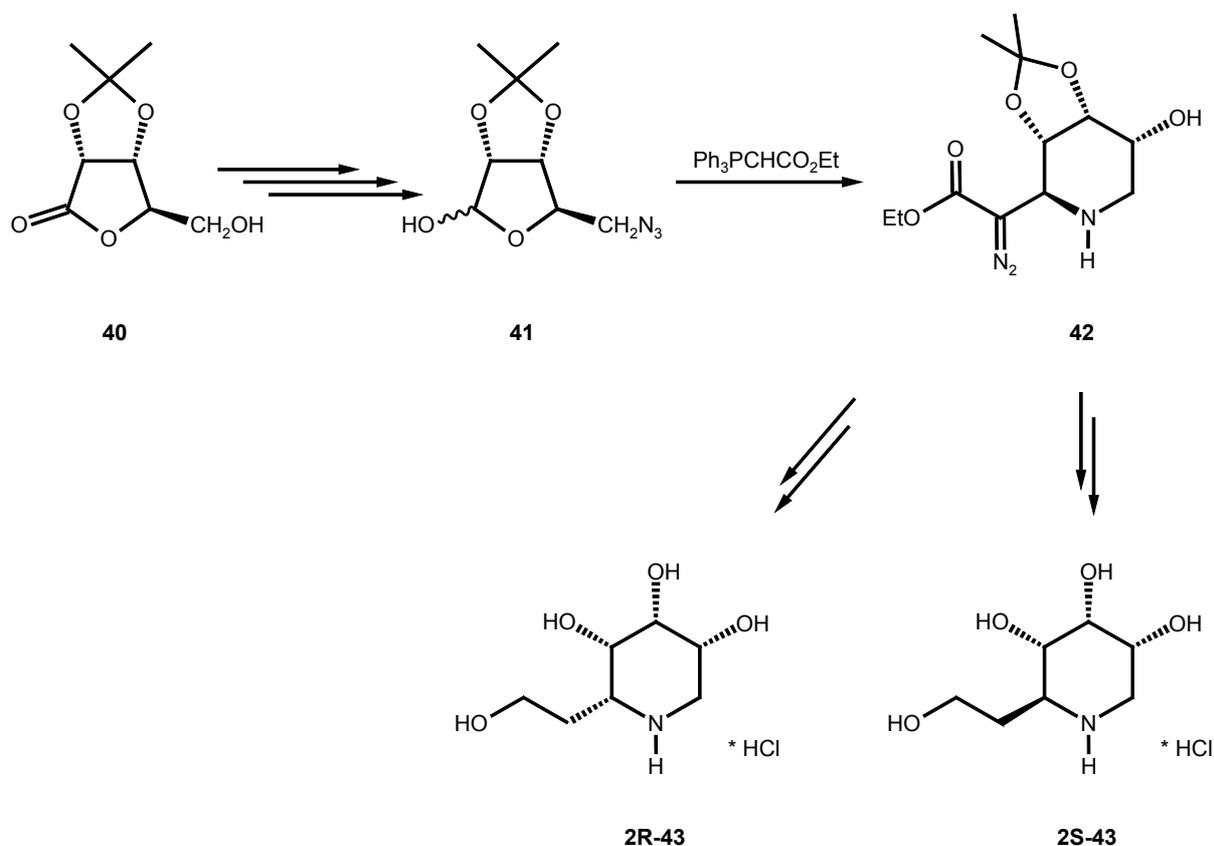
Diazoestern **37** beschleunigen und das Gleichgewicht auf die Seite der Diazoester **37** ziehen. Nach der Hydrierung der Diazofunktion und Schützen der Aminofunktion mit Boc_2O erhält man die Verbindung **38**. Der Austausch der Hydroxyfunktion gegen eine Azidgruppe verläuft nicht stereospezifisch; man kann die diastereomeren Azide **39** isolieren.



Schema 9: Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition nach WEIS

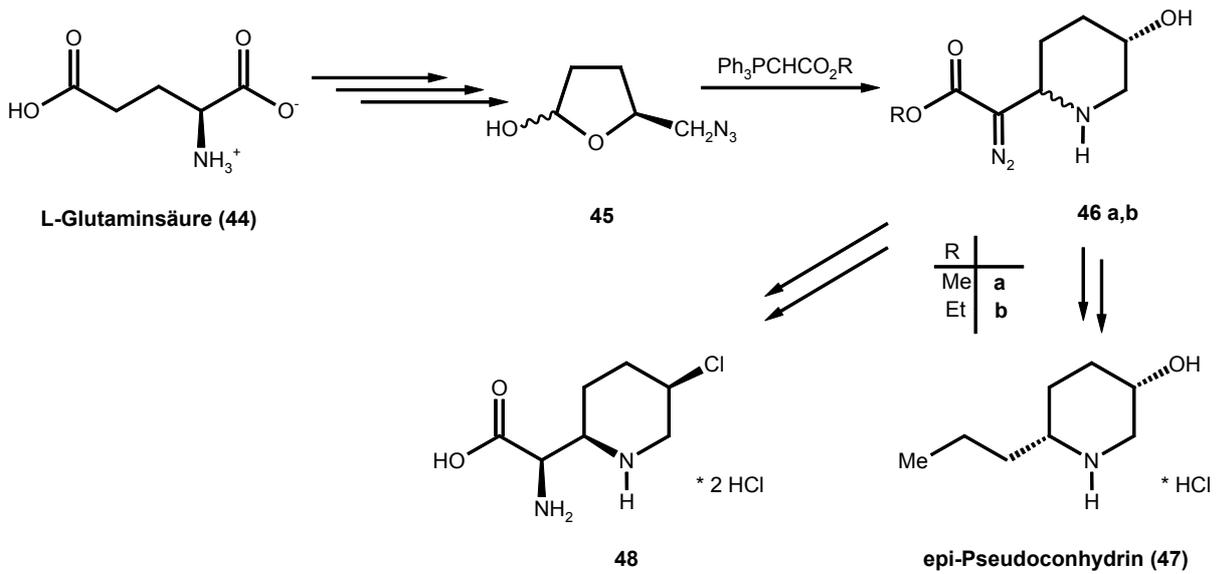
Dieser elegante Weg aus preiswerten Zuckern über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition zu den chiralen, nichtracemischen, diastereomerenreinen Hydroxypiperidylacetaten zu gelangen, wurde im Arbeitskreis intensiv weiter erforscht. SCHIFFER³⁷ gelang es über die Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition aus Isopropyliden-D-ribonolacton (**40**) in mehreren Stufen das Azidolactol **41** zu synthetisieren. Aus **41** erhielt er den Diazoester **42** in hoher Diastereoselektivität. Über die direkte Hydrierung von **42** erhielt er in mehreren Schritten den Iminozucker 2S-**43**. Das andere Diastereomer 2R-**43** erhielt er über eine thermische oder

Rhodium katalysierte Stickstoffextrusion zum vinylogenen Urethan und anschließende katalytische Hydrierung.³⁸



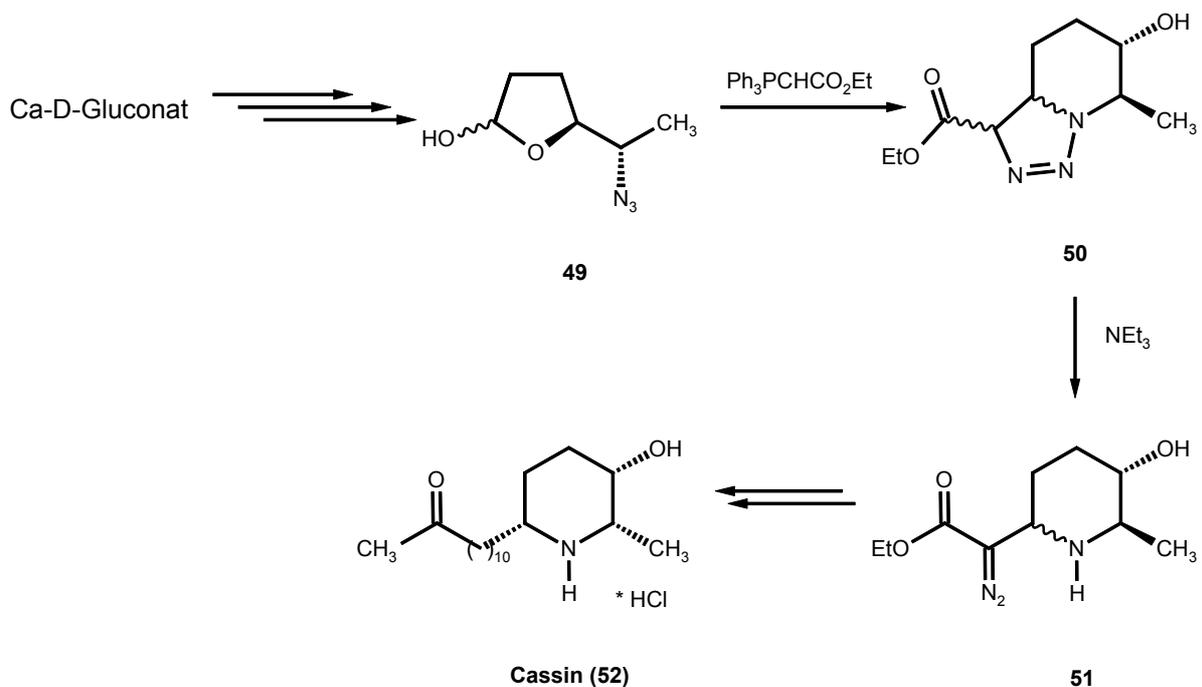
Schema 10: Synthese nichtracemischer Iminozucker nach SCHIFFER

Außerdem konnte er das Azidolactol **45** ausgehend von *L*-Glutaminsäure (**44**) in mehreren Reaktionsschritten synthetisieren. **45** konnte er über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition in die Diazoester **46** überführen. Aus dem Diazoester **46** konnte er in mehreren Stufen *epi*-Pseudoconhydrin (**47**) darstellen. Dies war das erste Beispiel für eine Darstellung von chiralen nichtracemischen Piperidinderivaten über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition.³⁹ KELLNER⁴⁰ verfolgte die von SCHIFFER entwickelte Synthese der Diazoester **46** weiter und konnte über mehrere Reaktionsschritte das Streptolutinisomer **48** darstellen (Schema 11).



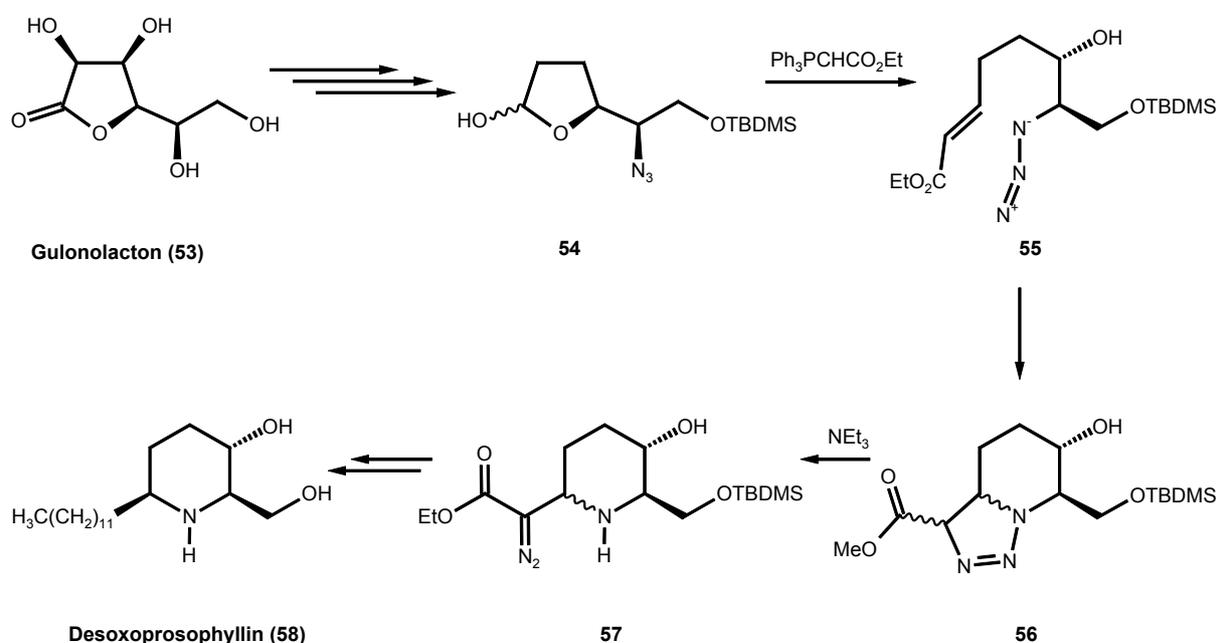
Schema 11: *Synthese von epi-Pseudoconhydrin (47) und des Streptolutininisomers 48*

Aus Ca-D-Gluconat konnte SCHIFFER über mehrere Stufen das Azidolactol **49** synthetisieren. Über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition gelangt man zu den Triazolinen **50**. Durch eine Umsetzung mit Triethylamin erhält man die Diazoester **51** und erreicht so einen Zugang zu den Cassia-Alkaloiden.⁴¹



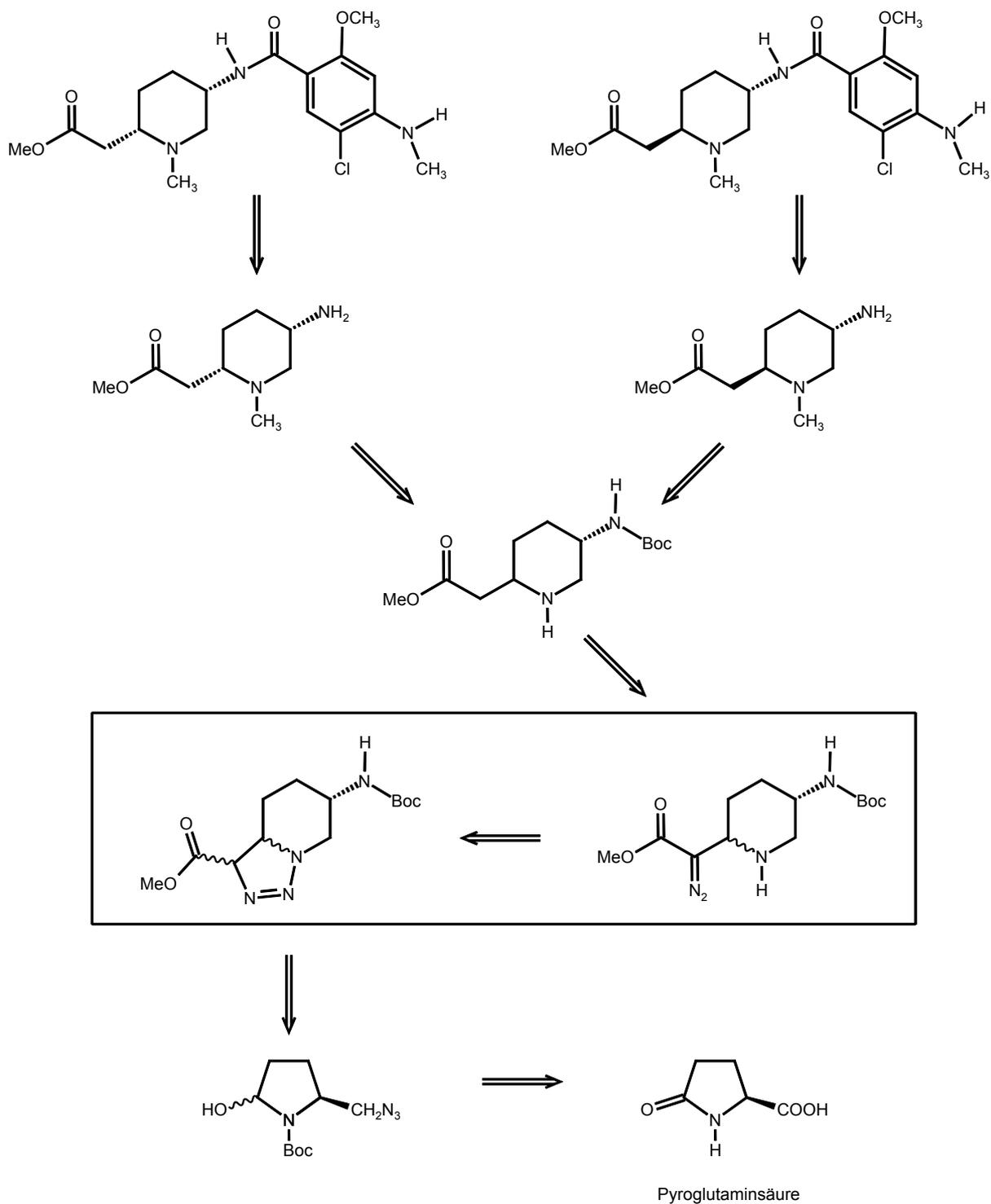
Schema 12: *Synthese des Piperidingerüsts der Cassia-Alkaloiden*

TELSER⁴² konnte aus *L*-Gulonolacton (**53**), welches er durch katalytische Hydrierung von *L*-Ascorbinsäure erhielt, über mehrere Stufen die Lactole **54** darstellen. Überraschenderweise konnte er nach Umsetzung von **54** mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran den α , β -ungesättigten Ester **55** isolieren. Bei den bisherigen Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloadditionen hatten sich die α , β -ungesättigten Ester immer spontan in die Triazoline und Diazoester umgewandelt. Aus dem α , β -ungesättigten Ester **55** erhielt er die Triazoline **56**. Diese konnte er in die Diazoester **57** überführen. Nach einer Rhodium katalysierten Dediazotierung und anschließender katalytischen Hydrierung konnte er über mehrere Stufen (+)-Desoxoprosophyllin (**58**) synthetisieren.



Schema 13: Synthese des Desoxoprosophyllins nach TELSER

3 Aufgabenstellung und Syntheseplanung



Schema 14: Retrosynthese von Methyl [5-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino-phenyl-carbonyl-amino)-1-methyl-piperidin-2-yl]-acetat

Im Arbeitskreis sind mit verschiedenen Lactolen Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloadditionen durchgeführt worden. Mit Hilfe dieser Reaktionssequenz konnten verschiedene 2-Alkyl-5-hydroxypiperidine in guter Diastereoselektivität synthetisiert werden. Der Austausch der Hydroxyfunktion am Kohlenstoff C-5' über eine nucleophile Substitution gelang WEIS jedoch nur in mäßiger Diastereomerenreinheit.³⁶

Ziel dieser Arbeit war es deshalb chirale, nichtracemische 2-Alkyl-5-aminopiperidine in möglichst hoher Diastereomerenreinheit darzustellen. Hierzu sollte die Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition auf α -Hydroxyurethanderivate übertragen werden. Diese sollen direkt zu den 5-aminosubstituierten Piperidinen führen. Eine Austauschreaktion ist nicht mehr nötig. In diesem Zusammenhang soll die Reaktivität und Regioselektivität der Cycloaddition genauer untersucht werden. Das entsprechende α -Hydroxyurethanderivat soll aus *L*-Pyroglutaminsäure synthetisiert werden.

Im Rahmen einer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von P. Gmeiner in Erlangen soll das erhaltene 5-Aminopiperidinderivat nach Methylierung des Ringstickstoffes über eine Amidkopplungsreaktion mit einem Benzoesäurederivat zum Zielmolekül gekuppelt werden. Die pharmakologische Wirksamkeit dieser chiralen, enantiomerenreinen und diastereomeren Verbindungen soll auf Subtyprezeptoren des Dopamins getestet werden. Sie besitzen konstitutionelle Ähnlichkeiten mit den im Handel befindlichen Wirkstoffen Amisulpirid und Nemonaprid.

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Darstellung der α -Hydroxyurethane **66**

4.1.1 Darstellung von (5S) 5-Azidomethylpyrrolidin-2-on (**64**)

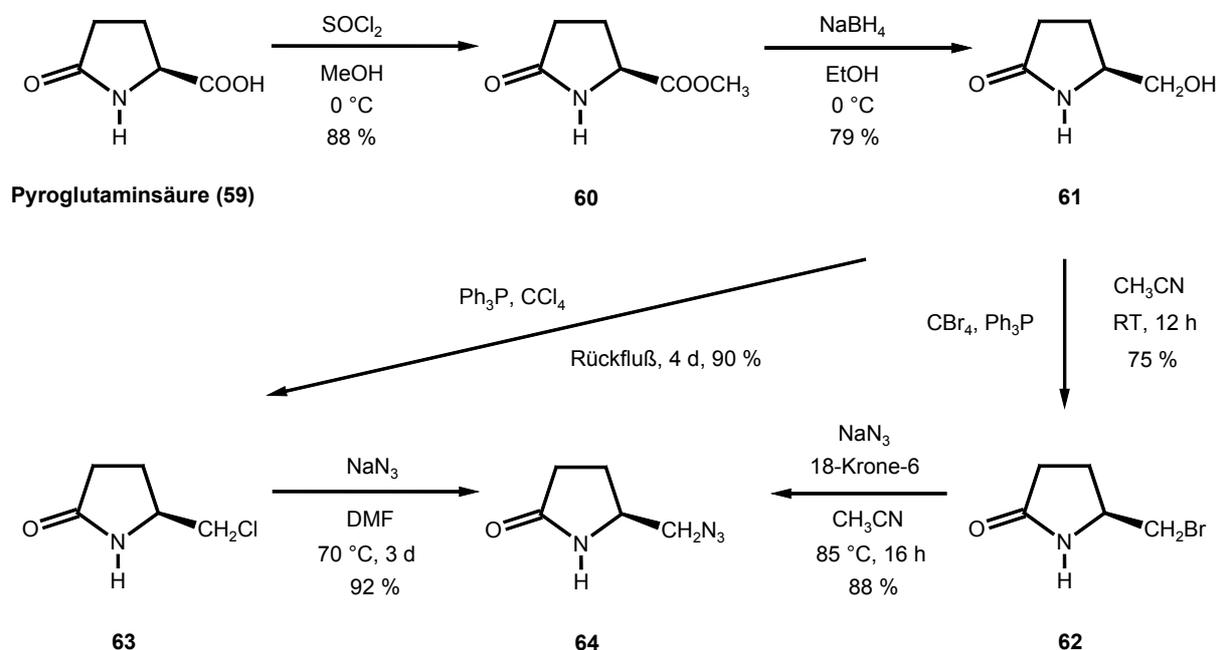
L-Pyroglutaminsäure (**59**) ist ein kostengünstiges Startmaterial für ex-chiral-pool Synthesen. Sie wird daher für die Synthese der verschiedensten Zielmoleküle verwendet. Unter anderem auch für die Synthese von (5S) 5-Azidomethylpyrrolidin-2-on (**64**).^{43, 44, 45}

Die Synthese des Azidopyrrolidinonderivates **64** (Schema 15) beginnt mit der Veresterung von *L*-Pyroglutaminsäure (**59**) mit Thionylchlorid in Methanol und anschließender Reduktion des entstandenen Esters **60** mit Natriumborhydrid nach bekannten Methoden zum Alkohol **61**.⁴⁶

Das Azidopyrrolidinonderivat **64** kann auf unterschiedliche Art und Weise aus dem Alkohol **61** synthetisiert werden. ALTMANN verwendet den direkten Weg über eine Mitsunobu-Reaktion.⁴⁷ Auch wenn man mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion das Azidopyrrolidinonderivat **64** in guten Ausbeuten synthetisieren kann, wird dieser Weg aufgrund der Verwendung von Stickstoffwasserstoffsäure in unserem Fall ausgeschlossen. Eine weitere Möglichkeit ist die Darstellung von (5S) 5-Brommethylpyrrolidin-2-on **62** und anschließende Substitution mit Natriumazid.⁴⁵ Die Synthese von *rac*-**62** ist seit 1980 über diesen Weg bekannt.⁴³ Das Bromopyrrolidinonderivat **62** erhält man nach zwölfstündiger Umsetzung von **61** mit Triphenylphosphan und Tetrabrommethan in Acetonitril. Die Bromfunktion soll in einer S_N2-Reaktion gegen Azid ausgetauscht werden. Hierzu wird nach GAWELL⁴³ ein Gemisch aus dem Bromopyrrolidinonderivat **62** mit Natriumazid und einer katalytischen Menge 18-Krone-6 in Acetonitril bei 85 °C zum Azidopyrrolidinonderivat **64** umgesetzt (Schema 15).

Auch die Synthese von racemischen 5-Chlormethylpyrrolidin-2-on (*rac*-**63**) ist seit 1980 bekannt. Die Umsetzung des Alkohols **61** über eine Appel-Reaktion ergibt das Chloropyrrolidinonderivat **63**. Die Azideinführung mit Natriumazid unter der

Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel liefert aus dem Chloropyrrolidinonderivat **63** das Azidopyrrolidinonderivat **64**.

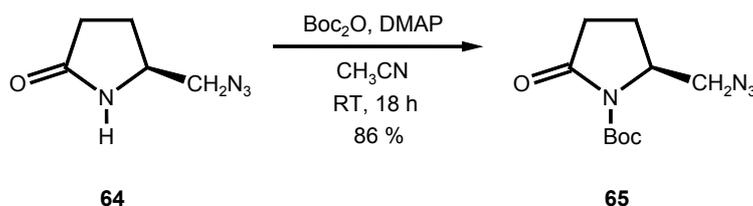


Schema 15: Darstellung von (5S)5-Azidomethylpyrrolidin-2-on **64**

4.1.2 Einführung einer Acceptorschutzgruppe zu **65**

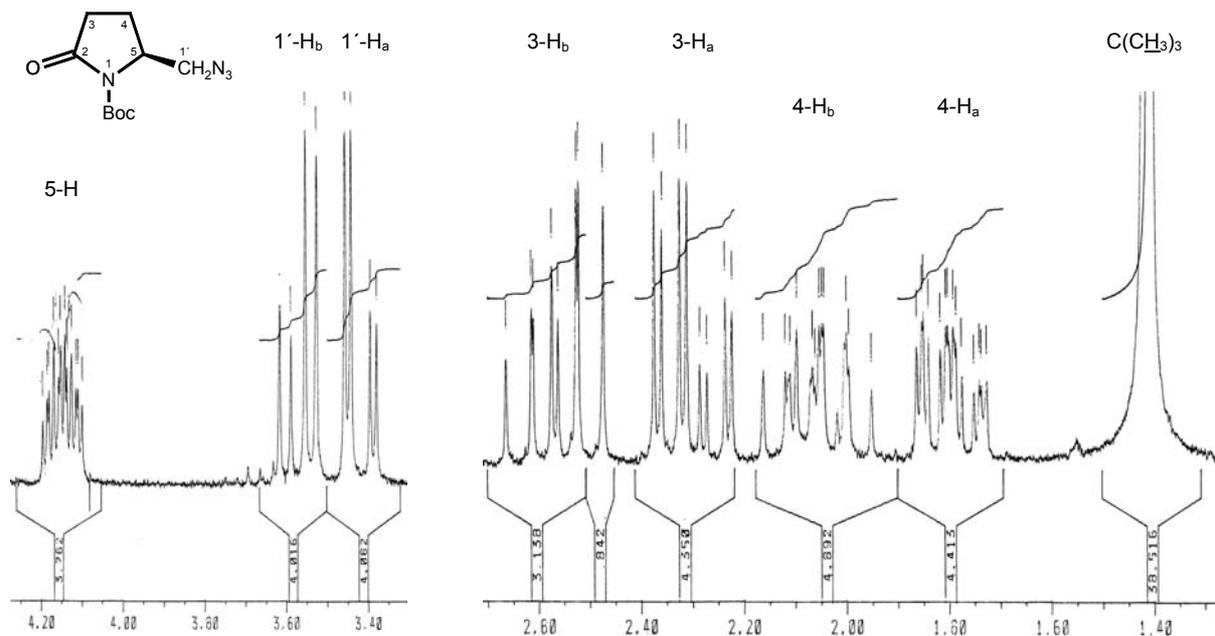
Für den weiteren Syntheseverlauf war es notwendig, das Ringstickstoffatom im Azidopyrrolidinonderivat **64** zu schützen. Eine Acceptorschutzgruppe soll verhindern, dass es bei der anschließenden geplanten Reduktion zum α -Hydroxyurethanderivat zu einer Überreduktion zu einem Pyrrolidinderivat kommt. Wir wählten die Boc-Schutzgruppe, da diese nach GREEN und WUTS⁴⁸ im Basischen nicht hydrolysiert wird und im Säuren leicht wieder abgespalten werden kann.

Zur Einführung einer Boc-Schutzgruppe an sekundäre Amide ist die Verwendung von DMAP als Katalysator notwendig.⁴⁹ Man erhält das geschützte Azidopyrrolidinonderivat **65** nach einer Umsetzung von **64** mit Boc_2O und DMAP.



Schema 16: Synthese des (5*S*) 5-Azidomethyl-1-*tert.*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-on **65**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **65** kann man das Signal der Wasserstoffatome der eingeführten Boc-Schutzgruppe als Singulett erkennen. Die Wasserstoffatome 1'-H, 3-H und 4-H spalten in gut erkennbare A,B-Systeme auf. Sie lassen sich anhand ihrer Kopplungen und chemischen Verschiebung eindeutig zuordnen.



4.1.3 Reduktion zu den α -Hydroxyurethanen **66**

Die partielle Reduktion des geschützten Lactams **65** zu den entsprechenden α -Hydroxyurethanen **66** benötigt milde Reduktionsmittel. Die vollständige Reduktion zum Pyrrolidinderivat **67** soll unter der Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid verhindert werden.⁵⁰ Im Arbeitskreis haben WEIS³⁶ und SCHIFFER³⁷ diese

Reduktion an verschiedenen Azidolactonen erfolgreich durchgeführt. Sie verwendeten dafür eine 1 M DiBAL-H Lösung in Hexan oder Heptan bei tiefen Temperaturen (- 100 °C oder - 78 °C). Es stellte sich heraus, dass eine Temperatur von - 78 °C für die selektive DiBAL-H Reduktion zum Lactol ausreichte. Die Temperatur von - 78 °C kann man relativ einfach mit Hilfe von trockeneisgekühltem Isopropanol erreichen. Im Gegensatz hierzu muss man, um eine Temperatur von - 100 °C zu erreichen, flüssigen Stickstoff verwenden. Eine Überreduktion der Lactole zu Tetrahydrofuranderivaten findet erst bei Temperaturen oberhalb von - 40 °C statt.³⁷ SAKAMATO gelang es an 2-Pyrrolidinonen eine DiBAL-H Reduktion bei - 78 °C in THF durchzuführen und erhielt die entsprechenden 2-Pyrrolidinole.⁵¹

In der eigenen Arbeit wurde **65** mit einer 1 M DiBAL-H Lösung in abs. THF bei - 78 °C umgesetzt. Eine Kontrolle des Reaktionsverlaufs mittels Kapillar-Gaschromatographie ermöglichte es, nicht mehr als den unbedingt notwendigen Überschuss an DiBAL-H einzusetzen und die Reaktionszeit zu minimieren (Abbildung 4).

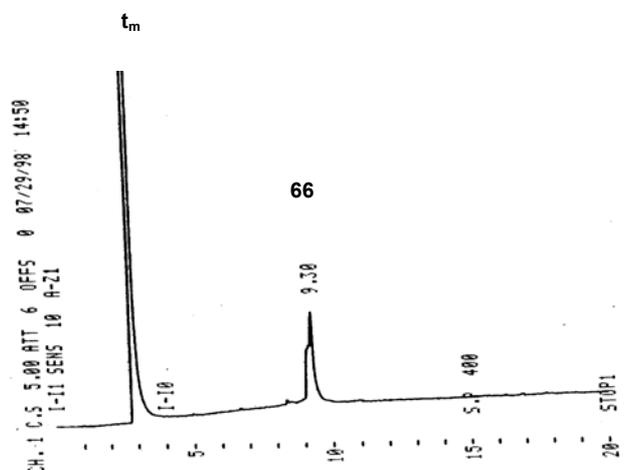
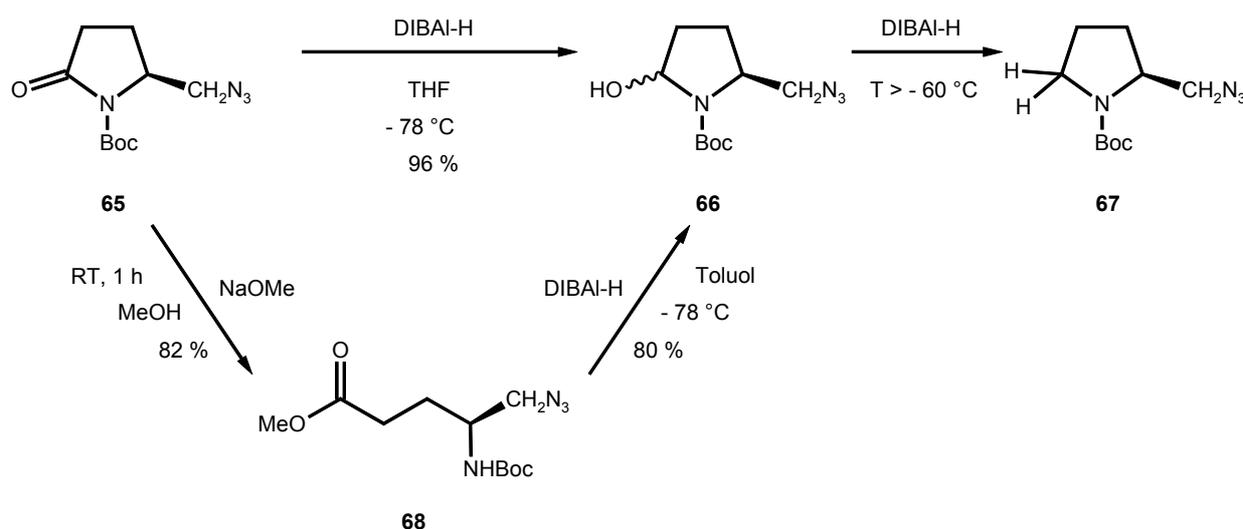


Abbildung 4: GC-Diagramm des Reaktionsverlaufs der DiBAL-H Reduktion von **66**

Die Reaktionszeit und die benötigte Menge an DiBAL-H variieren sehr stark mit der Qualität des eingesetzten DiBAL-H. Angebrochene Packungen sollten nicht länger als ein bis zwei Monate gelagert werden, weil teilweise zersetztes Reagenz in großem Überschuss zugegeben werden muss. Dies bereitet erhebliche Probleme bei der Aufarbeitung. Wenn die Innentemperatur während der DiBAL-H Reduktion oder der Hydrolyse am Ende der Reaktion über - 60 °C steigt, erhält man vermehrt das

Pyrrolidinderivat **67** als Nebenprodukt. Eine genaue Kontrolle der Temperatur ist deshalb vor allem bei großen Ansätzen unerlässlich. Das Edukt **65** und das überreduzierte Nebenprodukt **67** konnten säulenchromatographisch abgetrennt werden und man erhielt das α -Hydroxyurethanderivat **66** als chromatographisch nicht trennbares Gemisch der anomeren Verbindungen in einer Ausbeute von 96 % (Schema 17).

Anhand der NMR-spektroskopischen Daten und dem Gaschromatogramm ist nicht erkennbar, ob man das gewünschte Produkt sauber erhalten hat. Um dies zu überprüfen, wurde versucht **66** auf einem unabhängigen Syntheseweg darzustellen und die spektroskopischen Daten miteinander zu vergleichen. Es ist bekannt, dass Nucleophile (z. B. Cuprate, Amine und Alkoholate) *N*-Acceptorsubstituierte Lactame unter milden Bedingungen ringöffnen. So erhält man bei der Behandlung mit Natriummethanolat das ringgeöffnete Produkt **68**. Die Reduktion von sterisch anspruchslosen Estern mit DiBAL-H liefert Aldehyde. So konnte in unserem Fall angenommen werden, dass die intermediär entstandene Aldehydfunktion mit der NHBoc-Gruppe zum α -Hydroxyurethanderivat **66** cyclisiert. In der Tat konnte durch Vergleich der spektroskopischen Daten und Retentionszeit von **66** dies bestätigt werden.



Schema 17: Darstellung von (2*RS*, 5*S*) 5-Azidomethyl-1-*tert.*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ol (**66**) auf zwei unterschiedlichen Wegen

Im ^1H -Kernresonanzspektrum des α -Hydroxyurethanderivats **66** sind keine charakteristischen Kopplungsmuster erkennbar, wie sie für Pyrrolidinderivate dieses Typs zu erwarten sind. Mögliche Rotamere, verursacht durch die Boc-Gruppe, erhöhen die Komplexizität des Spektrums. Es sind nur „Multipletts“ erkennbar. Das Signal des Wasserstoffatoms 2-H kann aufgrund der charakteristischen Tieffeldverschiebung eindeutig zugeordnet werden (Abbildung 5).

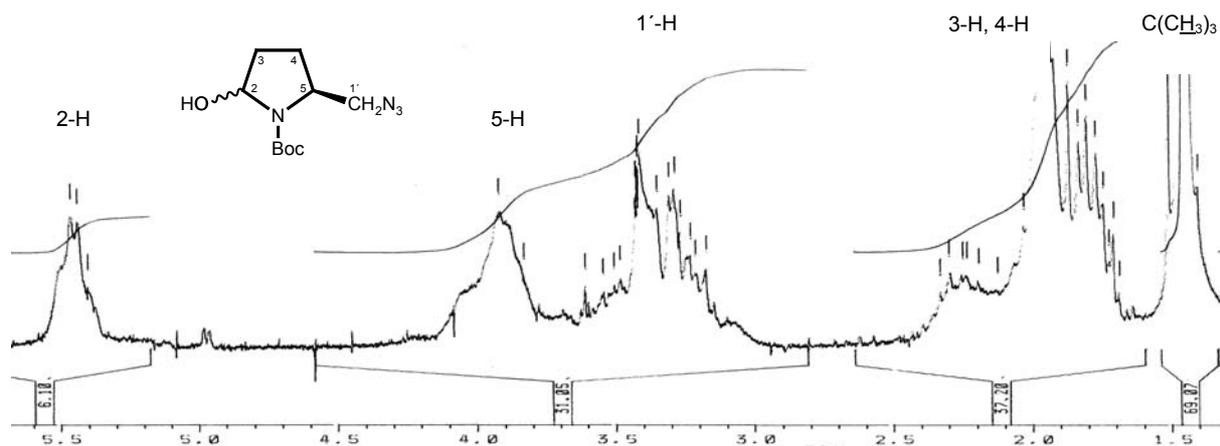


Abbildung 5: ^1H -NMR-Spektrum des α -Hydroxyurethanderivats **66**

Für jedes Kohlenstoffatom im ^{13}C -NMR-Spektrum des α -Hydroxyurethanderivat **66** erhält man mehr als die zwei Signale, die für zwei Diastereomere eigentlich zu erwarten waren. Dies kann man mit Rotameren, verursacht durch die Boc-Schutzgruppe, erklären. Ein Versuch, durch Hochtemperaturspektroskopie eine Signalaufspaltung durch Rotamere zu verhindern, schlug fehl, da sich die Substanz bei höherer Temperatur zersetzte.

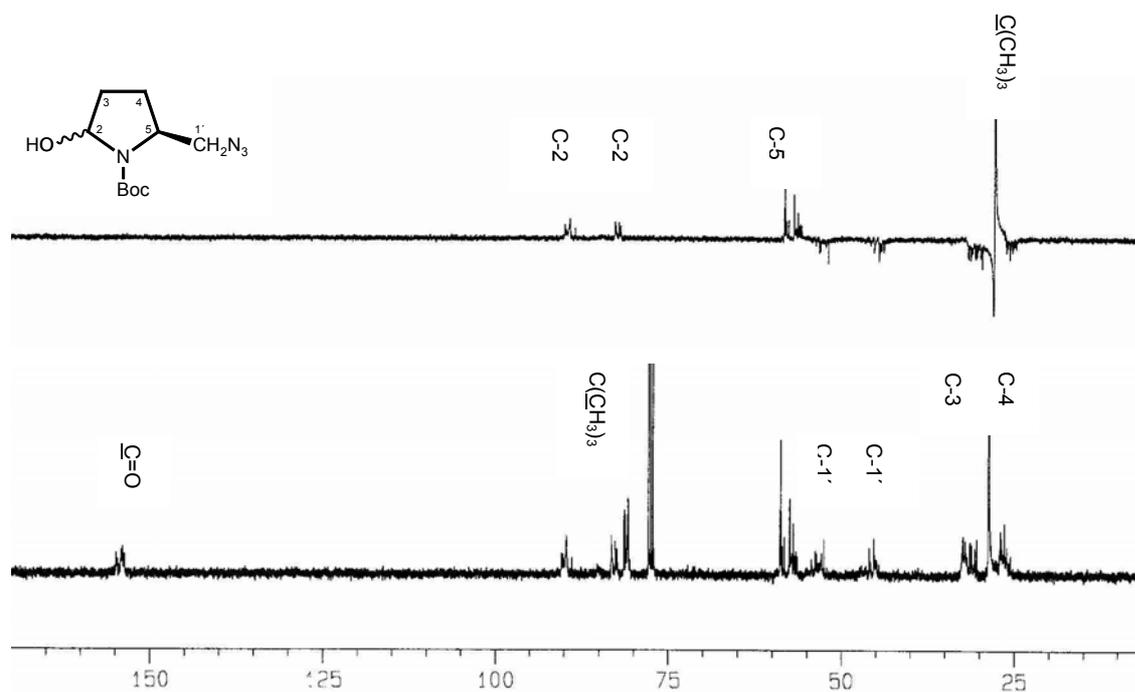
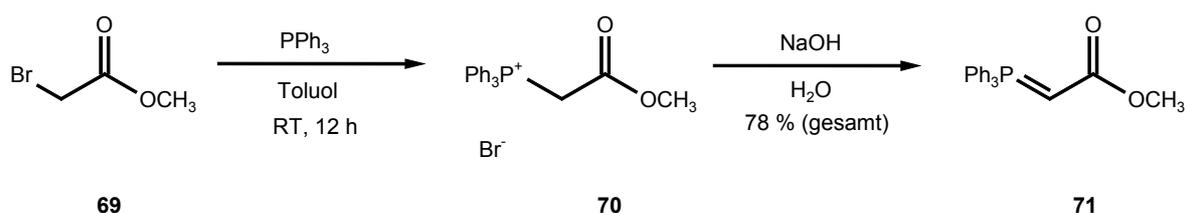


Abbildung 6: ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektrum des α -Hydroxyurethanderivats **66**

4.2 Aufbau des Heterocyclus 76 über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition

4.2.1 Darstellung des stabilisierten Wittig-Ylids 71

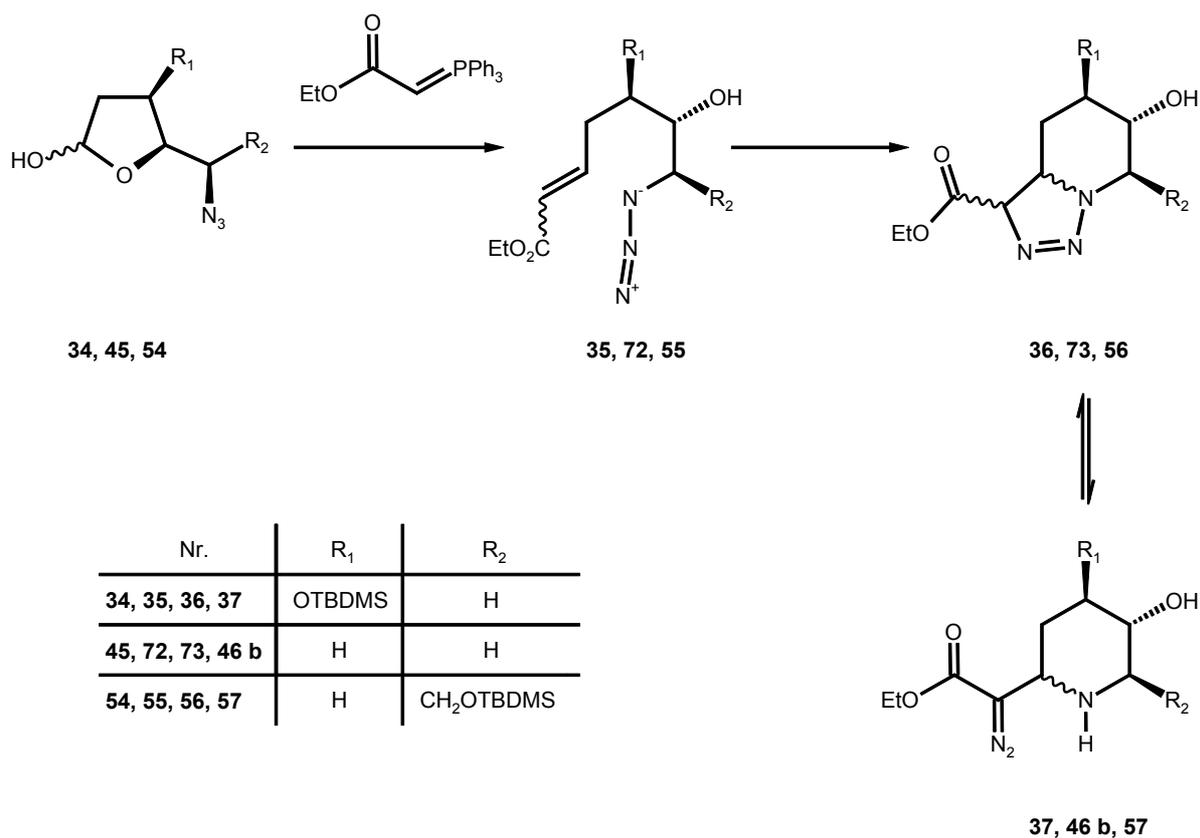
Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (**71**) lässt sich nach ROSS⁵² aus Bromessigsäuremethylester (**69**) und Triphenylphosphin darstellen (Schema 18). Nach ca. zwölf Stunden Rühren bei Raumtemperatur fällt das Phosphoniumbromid **70** als Salz aus. Dieses wird mit verdünnter Natronlauge bei pH 9 zum Ylid **71** deprotoniert. Das als farbloser Feststoff anfallende Ylid **71** weist keine besondere Hydrolyse- oder Oxidationsempfindlichkeit auf. **71** kann deshalb an der Luft eingewogen und längere Zeit aufbewahrt werden.



Schema 18: Darstellung des Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphorans (**71**)

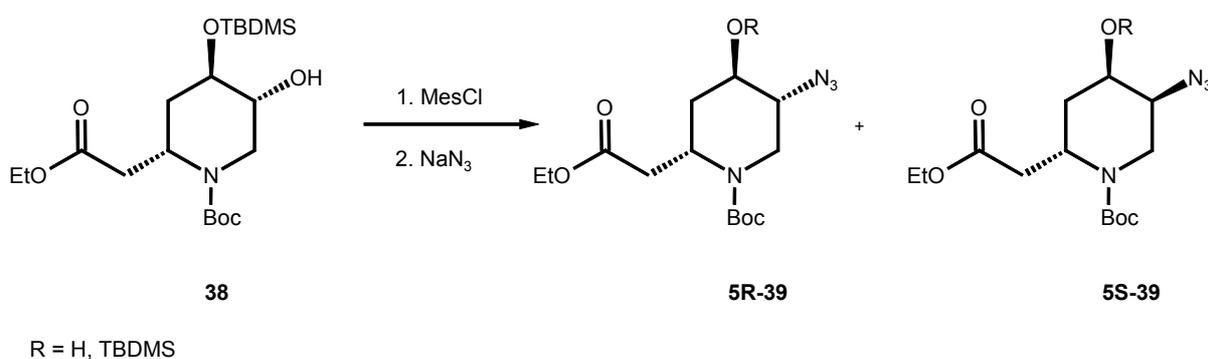
4.2.2 Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition

Im Arbeitskreis ist die Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition an verschiedenen Lactolen intensiv erforscht worden. Als Ergebnis der Umsetzung mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran erhielt man je nach Reaktivität des Systems unterschiedliche Produktverteilungen zwischen den aus der Wittigreaktion entstandenen α,β -ungesättigten Estern und den nach Cycloaddition entstandenen Triazolinen und Diazoestern (Siehe auch Kapitel 2.3).^{36, 37, 42}



Schema 19: Bekannte Synthesesequenzen zur Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloaddition

WEIS konnte **38** über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition in guter Diastereoselektivität synthetisieren. Um zu den 5-Aminopiperidinen zu gelangen, sollte die Hydroxyfunktion nach Aktivierung als Mesylat über eine nucleophile Substitution in eine Aminofunktion überführt werden. Der Austausch der Hydroxyfunktion gegen eine Azidgruppe verlief nicht stereospezifisch, da WEIS die diastereomeren Azide **39** isolieren konnte.³⁶



Schema 20: Synthese von **39** nach WEIS

Der Nutzen der mit hoher Diastereoselektivität ablaufenden Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloaddition zur Synthese von 5-Amino-2-alkylpiperidinen wird durch die unselektive Substitutionsreaktion am Kohlenstoffatom C-5' begrenzt. Es sollte deshalb eine Alternative gesucht werden.

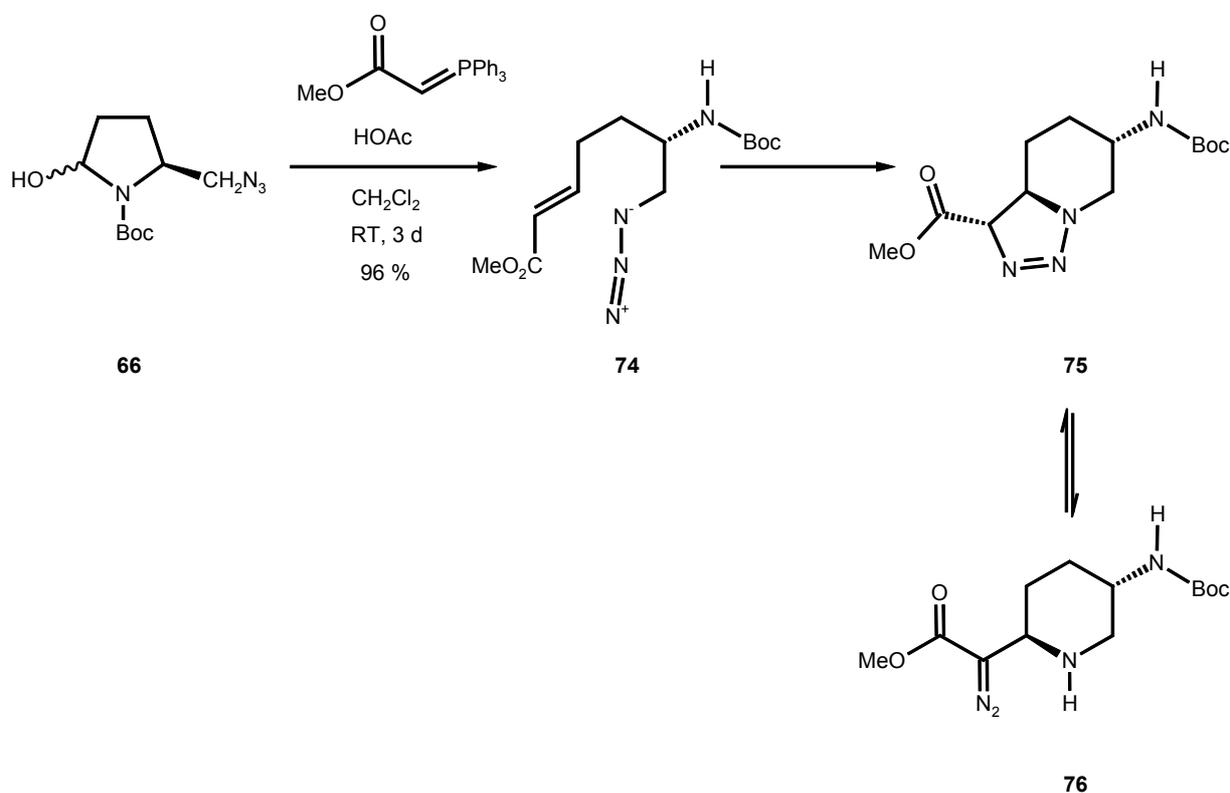
*Die Eleganz der Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloadditionen zum Aufbau von β -Hydroxypiperidinderivaten ausgehend von Lactolen führte zu der Idee diese Reaktion auf die Umsetzung des α -Hydroxyurethanderivats **66** mit Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (**71**) zu übertragen, um so einen neuen Zugang zu β -(5)-Aminopiperidinderivaten zu erhalten.*

Azidomethyl-1-*tert.*-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ol (**66**) ist im Vergleich zu den Azidolactolen **34**, **45** und **54** ein sehr unreaktives System. Die Lactole **34**, **45** und **54** reagieren mit Ethoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition innerhalb von drei Tage vollständig zu den entsprechenden Cycloadditionsprodukten. Setzt man dagegen das α -Hydroxyurethanderivat **66** mit **71** um, dann kann man selbst nach sieben Tagen keine Reaktion beobachten.

Seit den Arbeiten von RÜCHARDT ist es jedoch bekannt, dass Benzoessäurespuren einerseits die Wittigreaktion erheblich beschleunigen, andererseits Reaktionen sogar mit Ketonen möglich machen, die sonst nicht oder nur unter extremen Bedingungen stattfinden.⁵³ RÜCHARDT verwendet zur Katalyse außer Benzoessäure noch weitere Säuren, unter anderem Essigsäure und Trifluoressigsäure.⁵⁴ Jedoch haben alle anderen Säuren eine etwas geringere katalytische Aktivität als Benzoessäure.

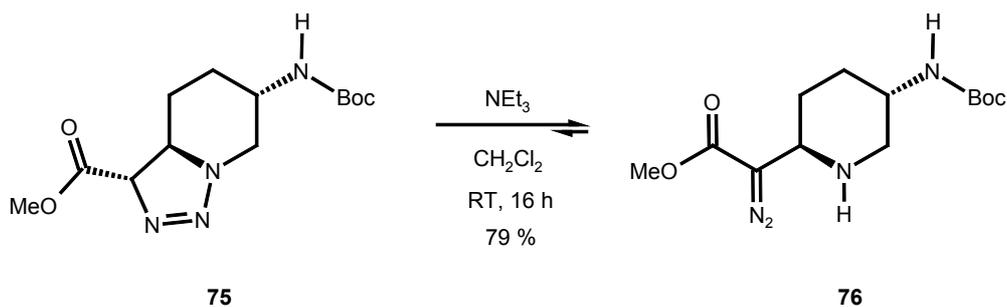
In unserem Fall hat sich Essigsäure als Katalysator bewährt. Sie weist zwar etwas geringere katalytische Eigenschaften als Benzoessäure auf, ist aber einfacher aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Diese Modifizierung bringt für unser System schließlich den gewünschten Effekt. Man kann schon nach drei Tagen Rühren bei Raumtemperatur per Dünnschichtchromatographie feststellen, dass die Hydroxyurethanderivate **66** vollständig abreagiert haben.

Nach säulenchromatographischer Trennung erhält man in 96 %iger Ausbeute ein Produktgemisch aus dem α,β -ungesättigten Ester **74**, dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76**. Das Produktverhältnis von **74**, **75** und **76** beträgt ca. 5/2/3.



Schema 21: Ringerweiterung von **66** über eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition

Das Triazolin **75** liegt mit dem Diazoester **76** im Gleichgewicht vor. Es ist bekannt, dass diese Gleichgewichtseinstellung zwischen dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76** durch Basenkatalyse auf die Seite des Diazoesters **76** verschoben werden kann. Dies kann einerseits durch eine Erhöhung der Temperatur²⁸ andererseits durch die Zugabe von Triethylamin geschehen.⁵⁵ In den vorangegangenen Arbeiten hat sich die Einstellung und Verschiebung des Gleichgewichtes mittels Triethylamin bewährt. Sie wird deshalb auch in unserem Fall verwendet. Gibt man 1.1 Äquivalente Triethylamin zu einer Lösung des Triazolins **75** in Dichlormethan, erhält man ein Produktverhältnis Diazoester **76** zu Triazolin **75** von ca. 20/1.



Schema 22: *Einstellung und Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76***

Den isolierbaren α,β -ungesättigten Ester **74** kann man unter Essigsäurekatalyse nach sieben Tagen Reaktionszeit wieder zu dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76** umsetzen. Das Produktverhältnis von **74**, **75** und **76** beträgt in diesem Fall ca. 5/1/2. Setzt man den nicht umgesetzten Teil des α,β -ungesättigten Esters **74** erneut mit katalytischen Mengen Essigsäure um, verringert sich die erhaltene Menge an Triazolin **75** und Diazoester **76** weiter und man erhält ein Produktverhältnis von **74**, **75** und **76** von 20/1/2. Aus der schlechten Ausbeute an Triazolin **75** und Diazoester **76** bei der erneuten Umsetzung von **74** schließt man, dass der α,β -ungesättigte Ester **74** mit der Zeit „altern“. Dieses Phänomen konnte bis jetzt nicht geklärt werden.

Verschiedene Versuche wurden durchgeführt, um die Ausbeuteanteile des Triazolins **75** und des Diazoesters **76** zu erhöhen. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeiten erhält man keine Erhöhung der Ausbeute, vielmehr kommt es vermehrt zu Zersetzungsprodukten. Auch die Durchführung der Reaktion in anderen Lösungsmitteln (Toluol oder Tetrahydrofuran) bei Raumtemperatur erbrachte keine besseren Ergebnisse. Erhitzt man das Reaktionsgemisch in Toluol oder Tetrahydrofuran unter Rückfluss, kann man bei der Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie eine Umsetzung des α,β -ungesättigten Esters **74** erkennen. Man erhält aber anstelle des erwarteten Triazolins **75** und des Diazoesters **76** nur Zersetzungsprodukte.

4.2.3 Strukturaufklärung des α,β -ungesättigten Esters **74**

Anhand der Kopplungskonstanten lässt sich eindeutig klären, ob eine Doppelbindung in der *cis*- oder der *trans*-Konfiguration vorliegt. Die Kopplung zwischen zwei Wasserstoffatomen, die *cis* zueinander stehen liegt im Bereich zwischen 6 und 11 Hz; die *trans*-Kopplung hat dagegen eine Größenordnung zwischen 14 und 19 Hz.⁵⁶

Die Kopplungskonstante der beiden olefinischen Wasserstoffatome beträgt $^3J_{2,3} = 15.7$ Hz. Der α,β -ungesättigte Ester **74** muss daher in der *trans*-Konfiguration vorliegen. Die anderen Wasserstoffatome lassen sich anhand ihrer chemischen Verschiebung und Kopplungen eindeutig zuordnen.

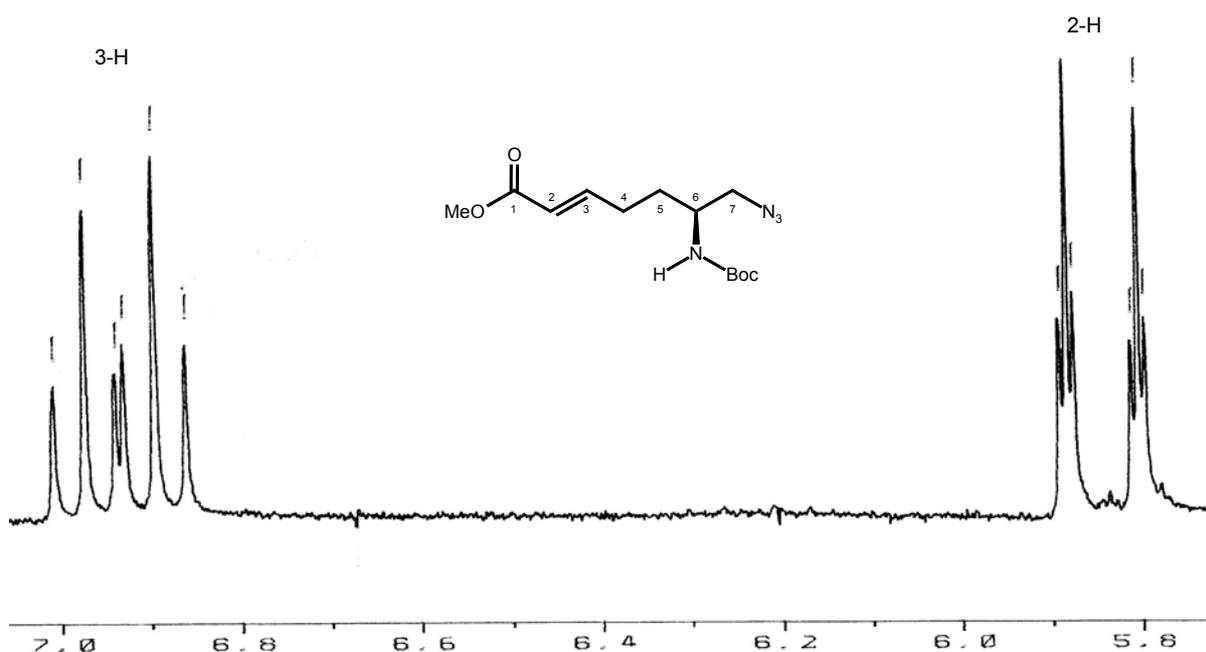


Abbildung 7: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des α,β -ungesättigte Esters **74**

4.2.4 Strukturaufklärung des Triazolins **75**

Die Bestimmung der Konfiguration des entstandenen Triazolins erfolgte durch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Man geht davon aus, dass der Triazolinsring am Kohlenstoffatom C-6 auf jeden Fall die äquatoriale Position einnehmen muss. Das

Wasserstoffatom 6-H befindet sich dementsprechend in der axialen Position. In den vergleichbaren Triazolinen konnte man eine Kopplung zwischen dem axialen Wasserstoffatom 6-H und dem Wasserstoffatom 7-H zwischen 6.5 und 8.0 Hz feststellen.⁴² Die Kopplung ${}^3J_{6,7}$ des Triazolins **75** beträgt 6.1 Hz und bestätigt damit diese Annahme.

Die NHBoc-Gruppe kann sowohl die axiale als auch die äquatoriale Position einnehmen. Wenn sie *cis* zum Triazoliningring steht, befindet sie sich in der axialen Position. Im anderen Fall liegt sie in der äquatorialen Position vor. In welcher der beiden Konfigurationen **75** vorliegt, lässt sich mit Hilfe einer Bestimmung der Kopplungskonstanten zwischen den Wasserstoffatomen 2-H und 3-H festlegen. Die Kopplungskonstanten für benachbarte diaxiale Wasserstoffatome unterscheiden sich erheblich von den Kopplungskonstanten für zwei benachbarte Protonen, die in gauche Konformation zueinander stehen. In der Literatur gibt es Beispiele für derartige Kopplungskonstanten:⁵⁷ Im Fall von benachbarten diaxialen Wasserstoffatomen beobachtet man eine Kopplung von etwa 9 bis 11 Hz; in allen anderen Fällen sind die Kopplungen wesentlich kleiner. Die ${}^3J_{2,3}$ H-Kopplung des Triazolins **75** beträgt für das Wasserstoffatom 2-H_a 11.1 Hz und für das Wasserstoffatom 2-H_b 4.0 Hz. Die Kopplungskonstante ${}^3J_{2a,3}$ befindet sich in der Größenordnung einer diaxialen Kopplung. Dementsprechend müssen sowohl das Wasserstoffatom 2-H_a als auch das Wasserstoffatom 3-H axial stehen. Die NHBoc Gruppe von **75** ist also äquatorial angeordnet und somit *cis* zum Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom C-6. Die 7*S*-Konfiguration am Kohlenstoffatom C-7 ergibt sich zwangsläufig aus dem *trans*- α,β -ungesättigten Ester **74**.

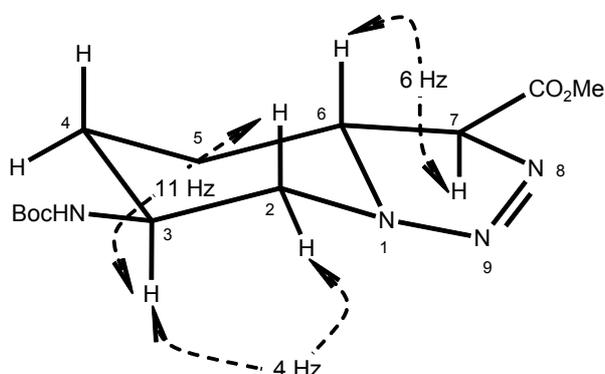


Abbildung 8: ${}^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelte Struktur des Triazolins **75**

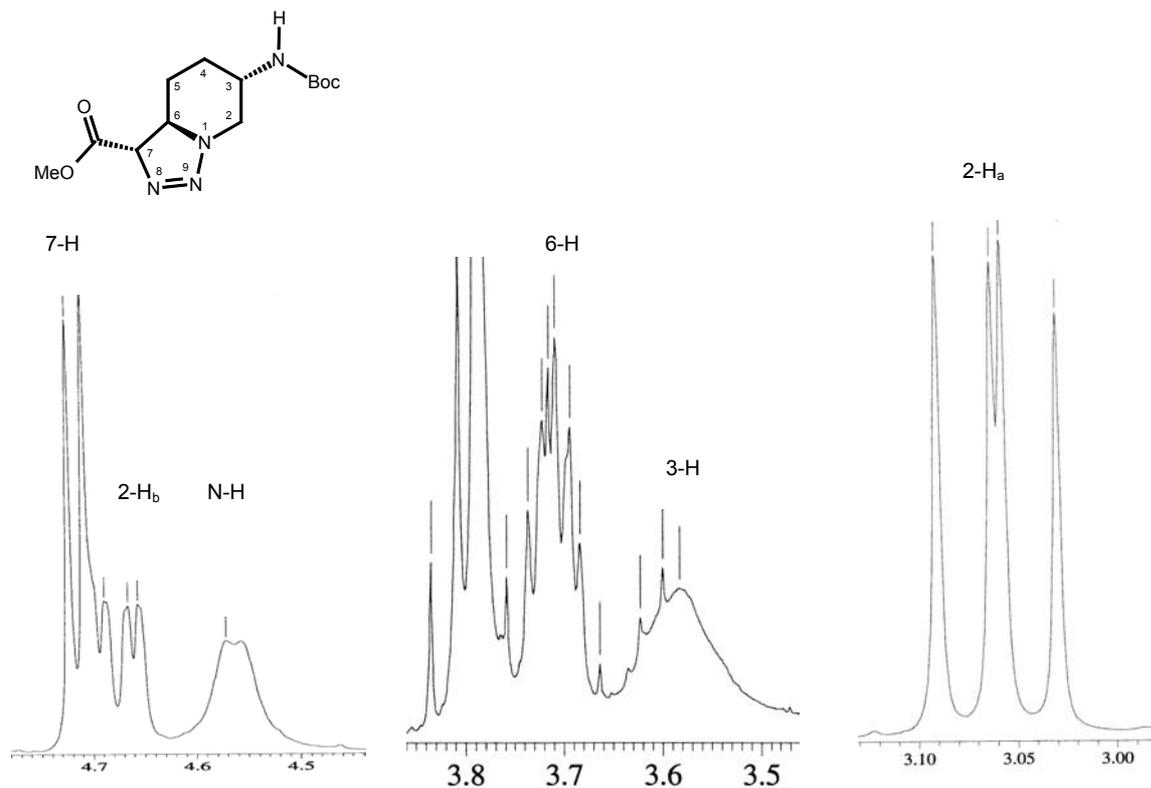


Abbildung 9: Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Triazolins 75

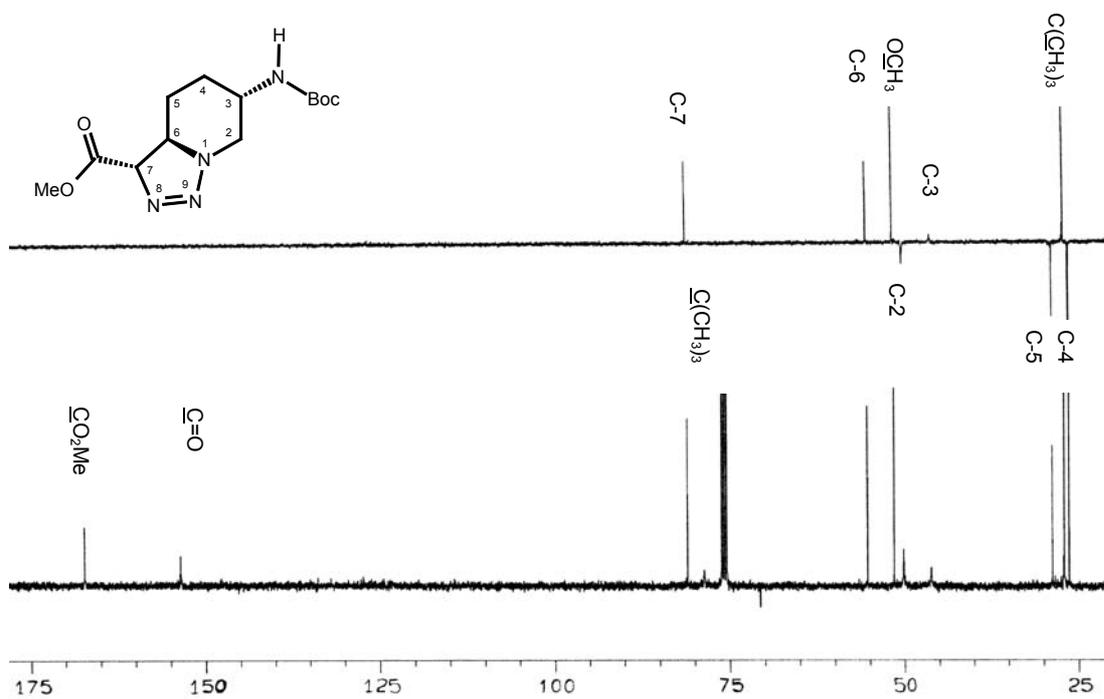


Abbildung 10: $^{13}\text{C-NMR}$ - und DEPT-Spektrum des Triazolins 75

4.2.5 Zur Strukturaufklärung des Diazoester 76

Der Diazoester **76** wird aus dem Triazolin **75** gebildet. Die Konfiguration am Kohlenstoffatom C-2' bleibt deshalb erhalten. Die NHBoc-Gruppe und die Diazoestergruppe werden in der 1,4-diäquatorialen Position vorliegen, da diese Position der beiden funktionellen Gruppen wesentlich energieärmer als eine 1,4-diaxiale Position ist.

Diese Annahme lässt sich durch die Kopplungskonstanten zwischen den Wasserstoffatomen 5'-H und 6'-H bestätigen. Die Kopplungskonstante ${}^3J_{5',6'a}$ beträgt ungefähr 10 Hz. Die beiden Wasserstoffatome 5'-H und 6'-H_a müssen daher in diaxialer Position zueinander stehen. Die Kopplungskonstante zwischen den Wasserstoffatomen 5'-H und 6'-H_b ${}^3J_{5,6b}$ beträgt 4.0 Hz, das Wasserstoffatom 6'-H_b befindet sich daher in der äquatorialen Position (Abbildung 11). Dieses Ergebnis wird durch eine diaxiale 10 Hz-Kopplung den Protonen 2'-H und 3'-H_a bestätigt.

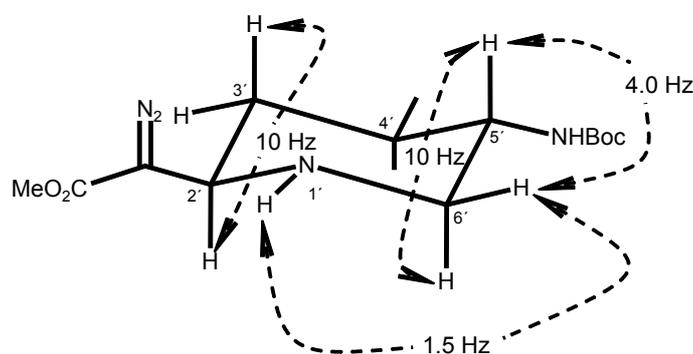


Abbildung 11: ${}^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch ermittelte Struktur des Diazoesters **76**

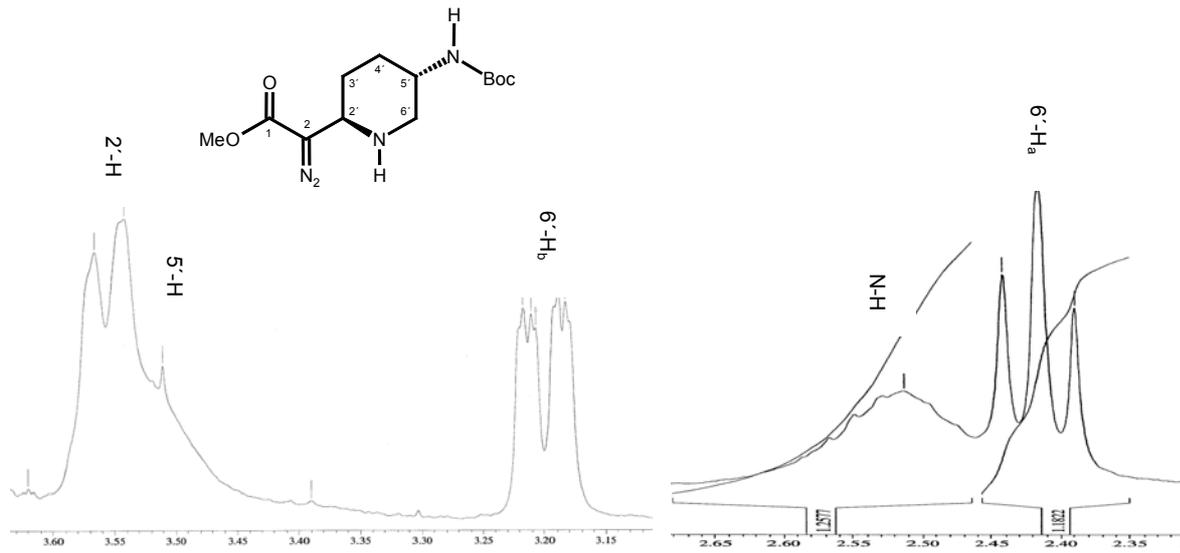


Abbildung 12: Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Diazoesters 76

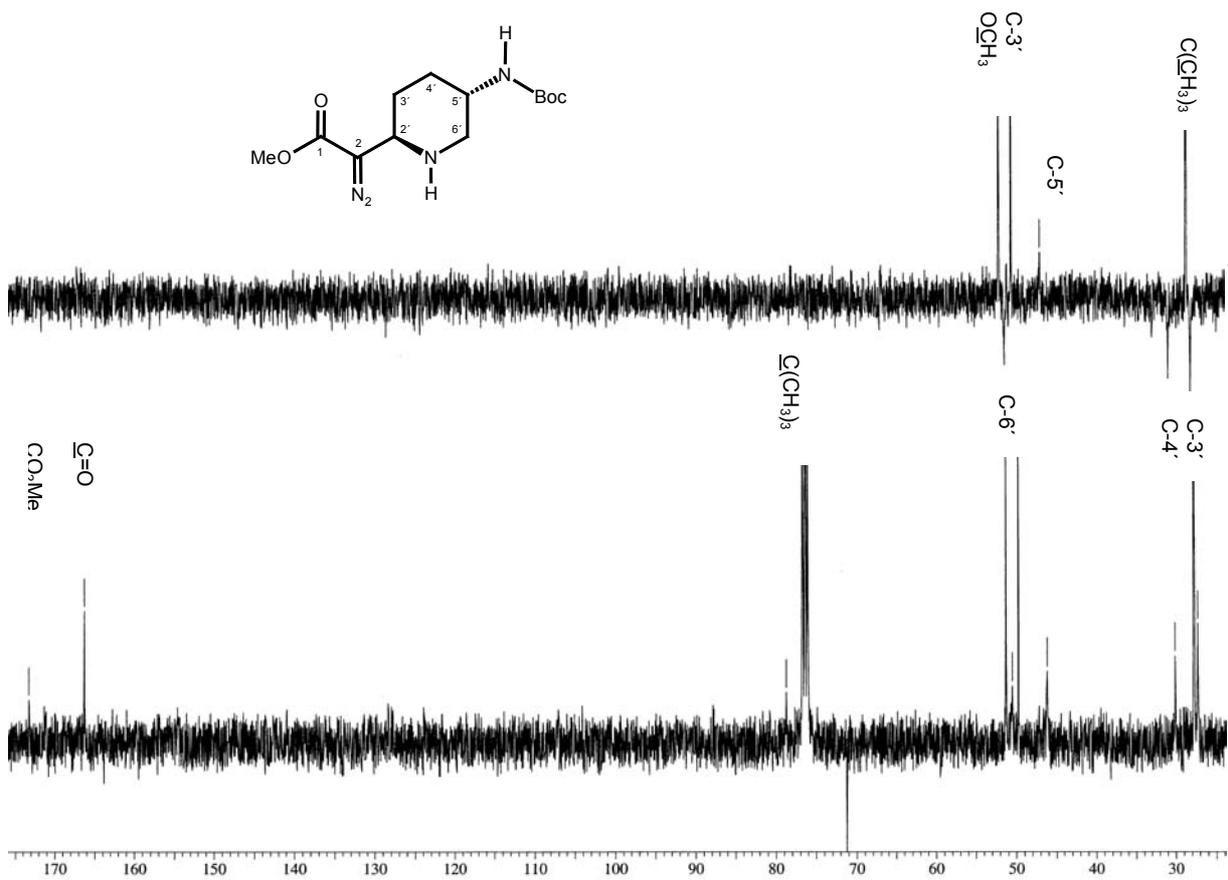


Abbildung 13: $^{13}\text{C-NMR}$ - und DEPT-Spektrum des Diazoesters 76

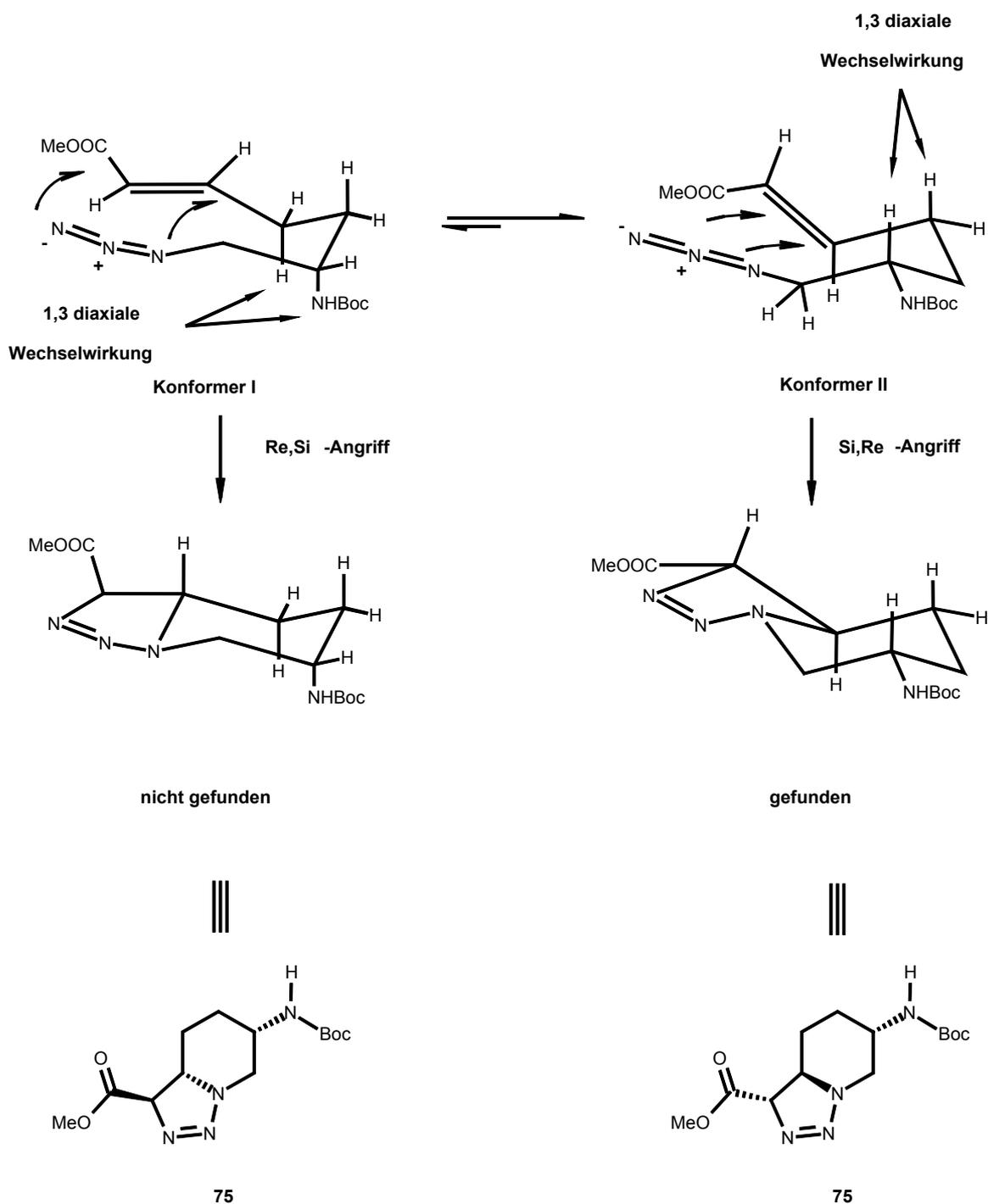
4.2.6 Begründung der Reaktivität und der Stereoselektivität der Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloaddition

Die Ergebnisse der Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloadditionen, die mit verschiedenen Substituenten im Arbeitskreis durchgeführt wurden, zeigen eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloaddition vom Substrat. Die Lactole **45** zeigen eine wesentlich höhere Reaktivität als das α -Hydroxypyrrolidinderivat **66**. Die Reaktivitätsunterschiede beruhen auf den unterschiedlichen Größen der freiwerdenden Substituenten. Die NHBoc-Gruppe verursacht eine wesentlich größere sterische Hinderung als die im Vergleich nur sehr kleine Hydroxyfunktion.

Die Wittigreaktion verläuft sehr selektiv. In den bisher im Arbeitskreis durchgeführten Tandem-Wittig-1,3-dipolaren Cycloadditionen erhält man immer eine *trans*-Selektivität für die α,β -ungesättigten Ester, die größer als 90 % ist. In unserem Fall ist der *trans*-konfigurierte α,β -ungesättigte Ester **74** das einzige Produkt; ein *cis*-konfigurierter α,β -ungesättigter Ester war nicht nachweisbar. Die zugegebene Essigsäure erhöht nicht nur die Reaktivität der Wittigreaktion, sondern verstärkt auch die schon vorhandene *trans*-Selektivität.⁵⁸ Der genaue Mechanismus dieser Selektivitätserhöhung ist bis heute unklar.⁵⁹

Die Stereochemie der Hauptprodukte lässt sich anhand von Schema 23 erklären. Sechsringe liegen mit wenigen Ausnahmen in der Sesselkonformation vor, da diese energetisch günstiger ist, als die „Boot-“ oder die „Twist-“ Konformation. Geht man davon aus, dass auch der α,β -ungesättigte Ester **74** während der 1,3-dipolaren Cycloaddition die sesselartige Konformation einnimmt, dann sind für **75** zwei mögliche Konformere denkbar. Beim Konformer I ist die NHBoc-Gruppe axial angeordnet, beim Konformer II steht diese Gruppe äquatorial. Folglich ist beim Konformer I eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen der NHBoc-Gruppe und dem Wasserstoffatom zu erwarten. Beim Konformer II hingegen verursachen die beiden Wasserstoffatome eine wesentlich geringere 1,3-diaxiale Wechselwirkung. Daher sollte der α,β -ungesättigte Ester **74** während der 1,3-dipolaren Cycloaddition hauptsächlich in der energetisch günstigeren Konformation II vorliegen, so dass es zu einem α -*Si*, β -*Re*-Angriff kommt. Experimentell konnte man dies bestätigen; **75**

wird als einziges Produkt isoliert. Eine Bildung des anderen möglichen Diastereomers ist nicht nachweisbar.

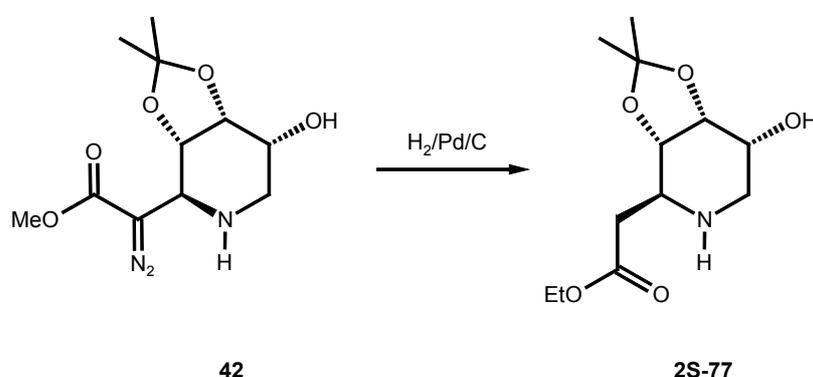


Schema 23: Stereoselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition durch die Betrachtung der Konformationen

4.3 Herstellung der β -Aminosäuren **2R-78** und **2S-78**

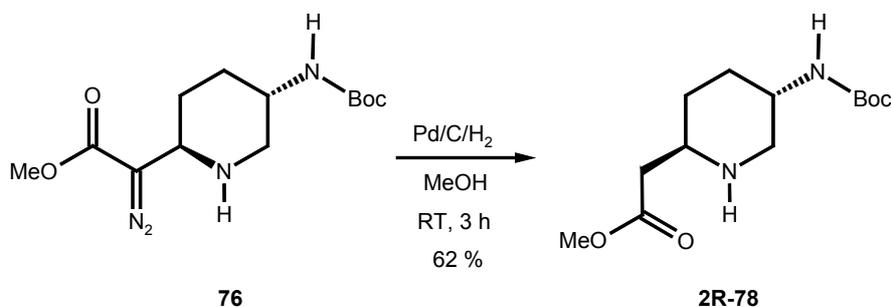
4.3.1 Diastereoselektive Synthese von **2R-78** durch Hydrierung des Diazoesters **76**

α -Diazoessigsäureester lassen sich mit Wasserstoff unter Palladium/Kohle-Katalyse leicht zu den Essigsäureestern hydrieren.⁶⁰ SCHIFFER³⁸ konnten den Diazoessigsäureester **42** ohne Verlust der Diastereomerenreinheit zu den entsprechenden Essigsäureester **2S-77** hydrieren.



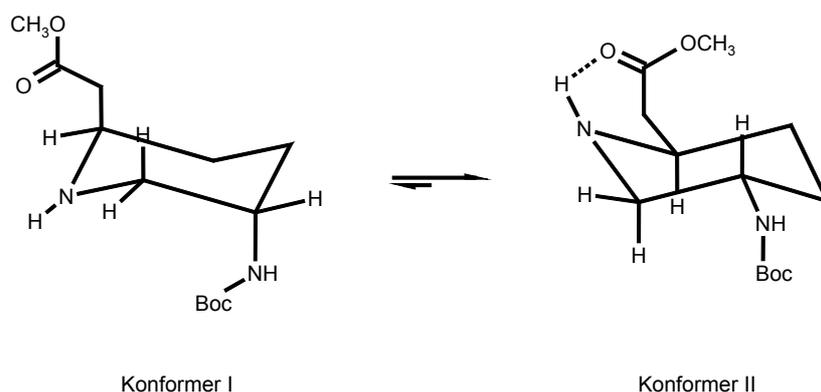
Schema 24: Katalytische Hydrierung des Diazoesters **42** nach SCHIFFER

Hydriert man den Diazoester **76** drei Stunden mit 50 bar Wasserstoff unter Zugabe von katalytischen Mengen von Palladium/Kohle, dann erhält man das Piperidylacetat **2R-78** in einer Ausbeute von 62 %.



Schema 25: Katalytische Hydrierung des Diazoesters **76** mit Palladium/Kohle

2R-78 kann in zwei verschiedenen Konformationen vorliegen. In der Konformation I befinden sich sowohl der Essigsäuremethylester als auch die NHBoc-Gruppe in der axialen Position. In der Konformation II stehen sie beide diäquatorial. Da eine 1,4-diäquatoriale Position wesentlich energieärmer als eine diaxiale Position ist, wird **2R-78** in der Konformation II vorliegen.



Schema 26: Mögliche Konformationen von **2R-78**

Diese Annahme kann man mit Hilfe der aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gewonnenen Kopplungskonstanten überprüfen. Liegt **2R-78** in der Konformation I vor, dann kommt es zwischen dem äquatorialen Wasserstoffatom $5'\text{-H}$ und den Wasserstoffatomen $6'\text{-H}$ zu gauche Kopplungen. In der Konformation II steht das Wasserstoff $5'\text{-H}$ axial. Es müsste daher eine diaxiale Kopplung zum axialen Wasserstoffatom $6'\text{-H}$ erkennbar sein.

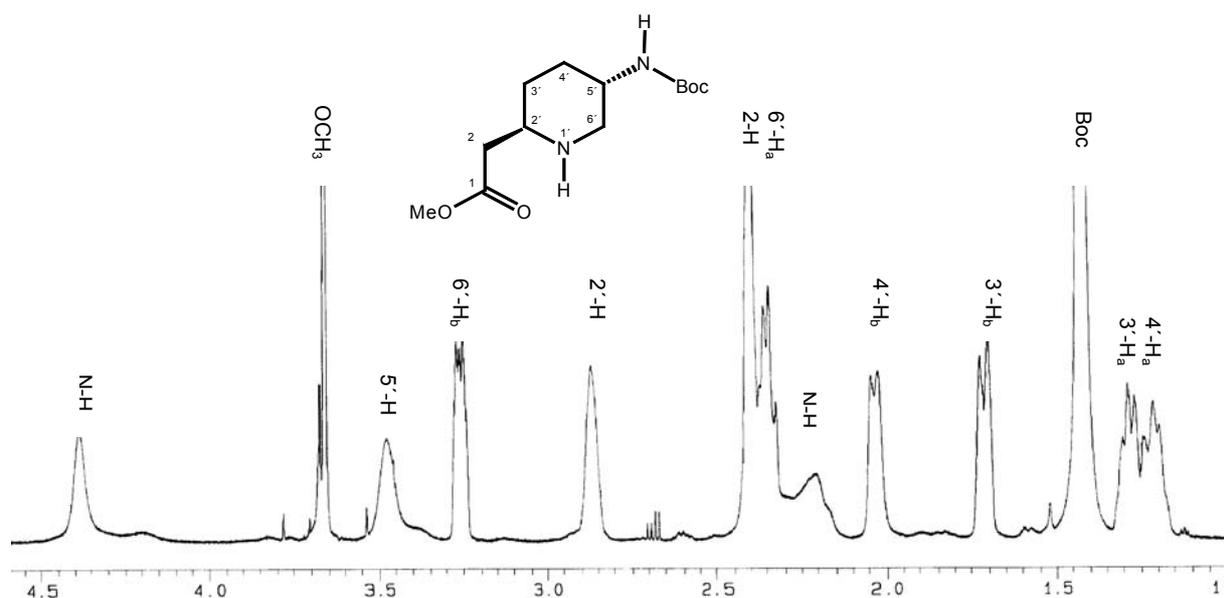


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2R-78**

Das Wasserstoffatom $6'-H_a$ bildet im 1H -NMR-Spektrum ein Pseudotriplet ab (Abbildung 15). Dieses Pseudotriplet enthält sowohl die geminale Kopplung zum Wasserstoffatom $6'-H_b$ als auch die vincinale Kopplung zum Wasserstoffatom $5'-H$. Beide Kopplungskonstanten betragen ca. 11 Hz. Die Kopplung zwischen den Wasserstoffatomen $6'-H_a$ und $5'-H$ liegt somit in einer für benachbarte diaxiale Wasserstoffatome charakteristischen Größe. Dies bestätigt die Annahme, dass **2R-78** in der Konformation II vorliegt. Die Kopplung zwischen dem Wasserstoffatom $6'-H_b$ und dem Wasserstoffatom $5'-H$ beträgt 4.3 Hz.

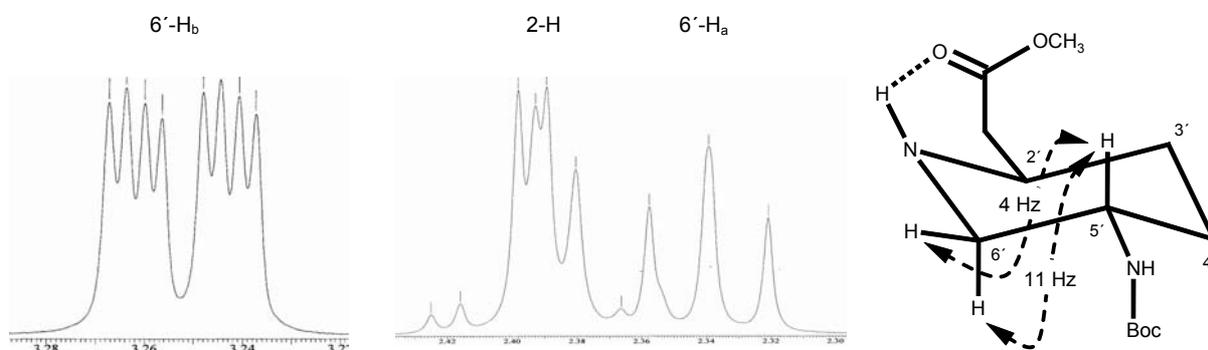


Abbildung 15: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum von **2R-78**

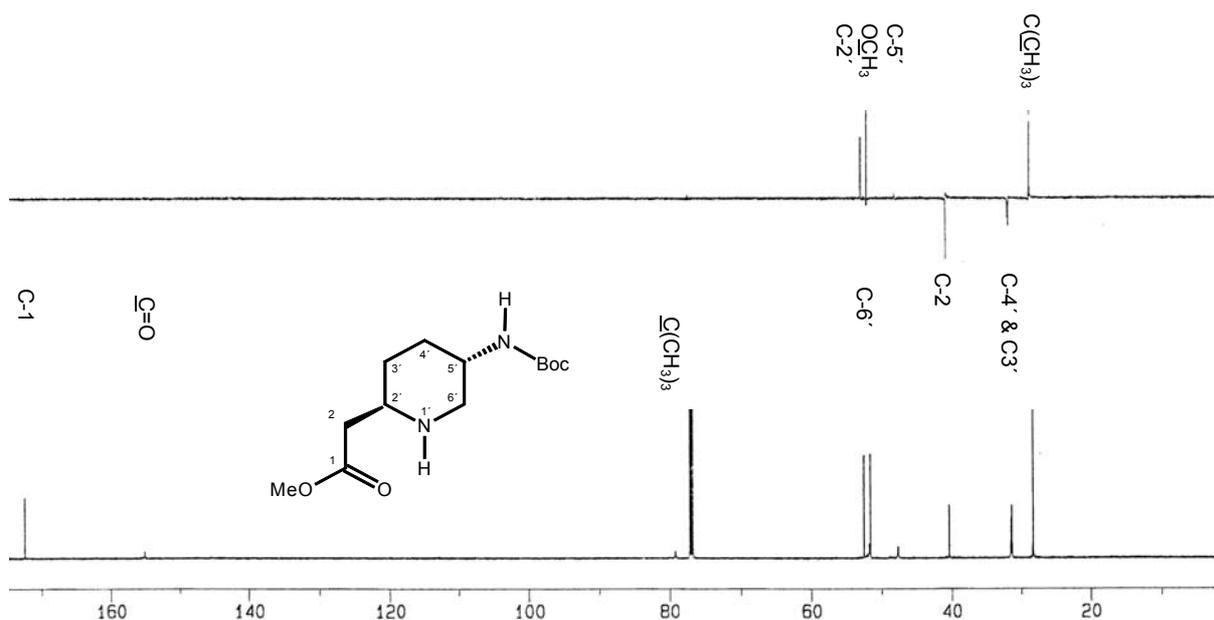
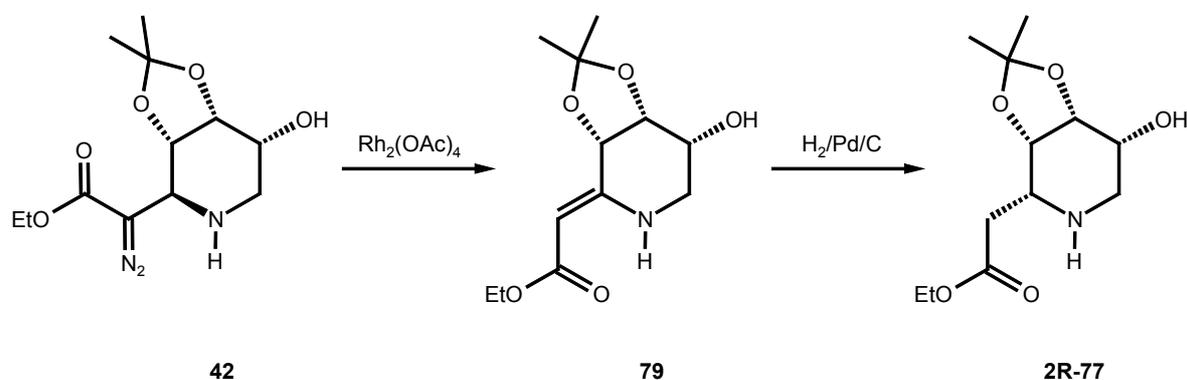


Abbildung 16: ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektrum von **2R-78**

4.3.2 Synthese von 2R-78 und 2S-78 über die Herstellung des vinylogenen Urethans 80

Über eine Umsetzung des Diazoesters **42** zum vinylogenen Urethan **79** und anschließender Hydrierung konnte SCHIFFER³⁸ den Essigsäureester **2R-77** darstellen. Nach der Auflösung des Stereozentrums am Kohlenstoffatom C-2' konnte er über eine diastereoselektive katalytische Hydrierung das andere Diastereomer erhalten. In den Arbeiten von TELSER⁴² zeigte sich, dass diese Reaktionssequenz eine noch höhere Distereoselektivität als die Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition besitzt.



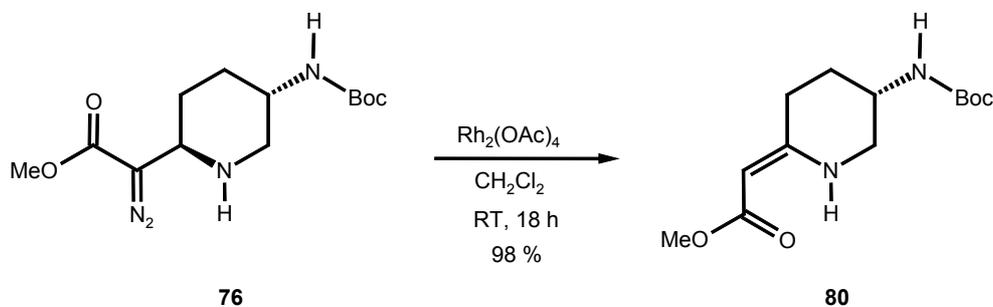
Schema 27: Synthese von **2R-77** nach SCHIFFER

In Analogie zu den Arbeiten von SCHIFFER und TELSER soll der Diazoester **76** zuerst in das vinylogene Urethan **80** überführt werden. Den Essigsäureester **2S-78** sollte man durch katalytische Hydrierung von **80** erhalten.

Zwei Methoden kamen für die Stickstoffextrusion von **76** in Frage: Einerseits durch Thermolyse,³⁷ andererseits durch β -Eliminierung eines intermediären Rhodiumcarbenoids.^{61, 62, 63, 64} Einen guten Überblick über die metallkatalysierte Reaktivität von α -Diazocarbonylverbindungen findet sich bei PADWA.⁶⁵ In den vorangegangenen Arbeiten ergab bei ähnlichen Systemen die Rhodium katalysierte Variante immer die besseren Ausbeuten.

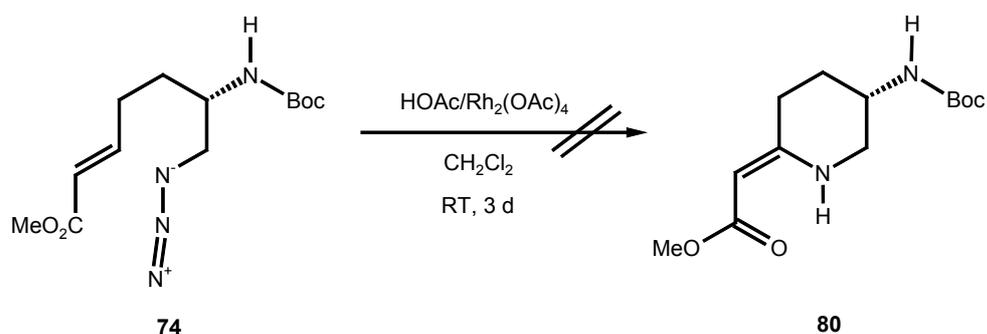
Beim Erwärmen von **76** auf 80 °C stellt sich nach kurzer Zeit ein Gleichgewicht zu dem Triazolin **75** ein, bei längerer Reaktionsdauer erhält man vielfältige

Zersetzungsprodukte. Daher wird auf die Stickstoffextrusion mit einer katalytischen Menge Rhodium(II)acetat-Dimer in Dichlormethan⁶⁶ zurückgegriffen. Das vinyloge Urethan **80** konnte so über Nacht bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute hergestellt werden.



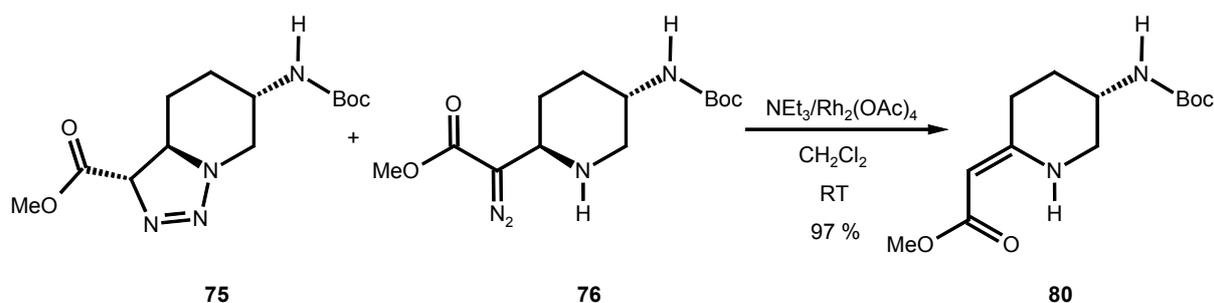
Schema 28: Rhodiumkatalysierte Stickstoffextrusion

In einem weiteren Experiment sollte der α , β -ungesättigte Ester **74** direkt zum vinylogenen Urethan **80** umgesetzt werden. Hierzu wurde **74** zunächst durch die Zugabe von katalytischen Mengen Essigsäure in ein Gemisch aus dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76** überführt. Aufgrund der Gleichgewichtsreaktion zwischen **75** und **76**, sollte es möglich sein das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte zu ziehen, indem man den Diazoester **76** durch Stickstoffextrusion mit dem Rhodium(II)acetat-Dimer aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt. Nach siebentägigem Rühren des α , β -ungesättigten Esters **74** in Dichlormethan unter dem Zusatz von katalytischen Mengen Essigsäure und Rhodium(II)acetat-Dimer erhält man aber nur das bekannte Produktgemisch aus dem α , β -ungesättigtem Ester **74**, dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76**.



Schema 29: Versuch der Synthese von **80** direkt aus **74**

Durch die Zugabe von Triethylamin zu einem Gemisch aus **75** und **76** verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite des Diazoesters. Versetzt man dieses Gemisch zusätzlich mit Rhodium(II)acetat-Dimer dann erhält man das vinyloge Urethan **80** in quantitativer Ausbeute.



Schema 30: Stickstoffextrusion eines Gemisches aus dem Triazolol **75** und dem Diazoester **76**

Mit Hilfe eines HH-COSY konnte man die Signale der Protonen zuordnen. Das Wasserstoffatom 2-H bildet durch allylische Kopplung zum Wasserstoffatom 3'-H erwartungsgemäß ein Dublett. Durch den Vergleich der Kopplungskonstanten $^3J_{5,6a}$ und $^3J_{5,6b}$ kann man die beiden Wasserstoffatome 6'-H in ein axiales und ein äquatoriales Wasserstoffatom unterteilen. Die Kopplung des Wasserstoffatoms 6'-H_a zu dem Wasserstoffatom 5'-H ist mit 6.8 Hz signifikant größer als die Kopplung zwischen den Wasserstoffatomen 6'-H_b und 5'-H, die 2.8 Hz beträgt. Das Wasserstoffatom 6'-H_a steht somit pseudo-axial und das Wasserstoffatom 6'-H_b pseudo-äquatorial.

NH-Wasserstoffatome bilden normalerweise sowohl im ¹H-NMR- als auch im IR-Spektrum ein breites Signal ab. Aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Proton der Piperidinaminofunktion und dem Sauerstoff der Carbonylgruppe erhält man in beiden Spektren ein scharfes Signal.

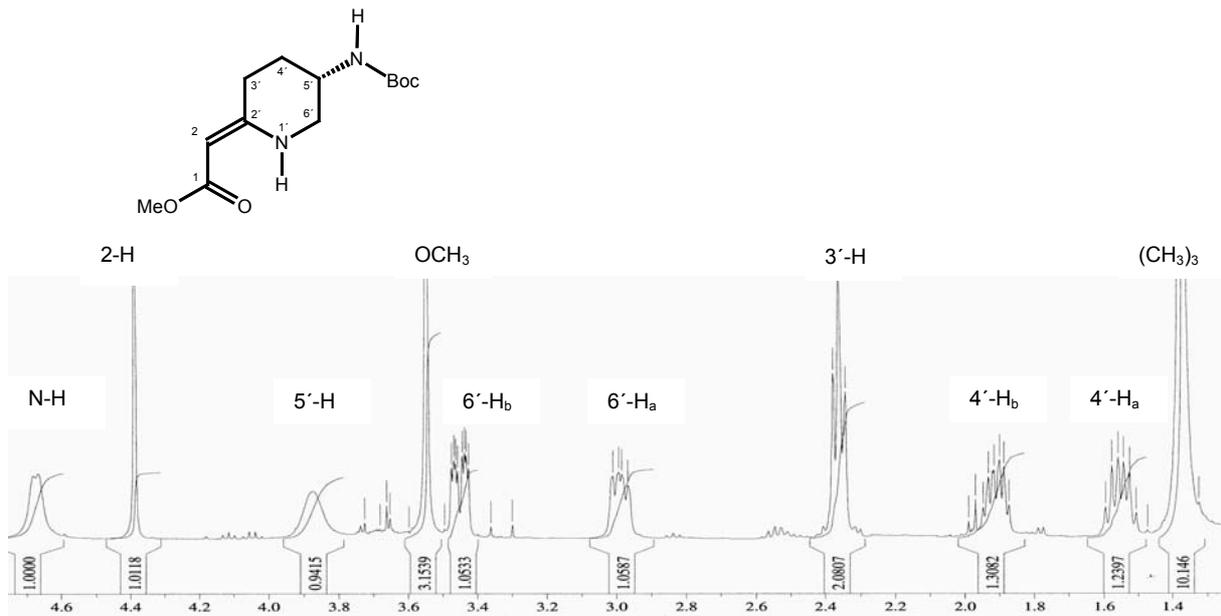


Abbildung 17: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **80**

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des vinylogen Urethans **80** sind die Olefinsignale sehr stark differenziert. Das Signal des Kohlenstoffatom C-2 erscheint bei 81.1 ppm und weist somit eine sehr starke Hochfeldverschiebung auf. Das Signal des Kohlenstoffatom C-2' ist mit 161.4 ppm dagegen sehr stark tieffeldverschoben. Dies charakterisiert ein vinyloges Urethan oder allgemein ein push-pull substituiertes Olefin.

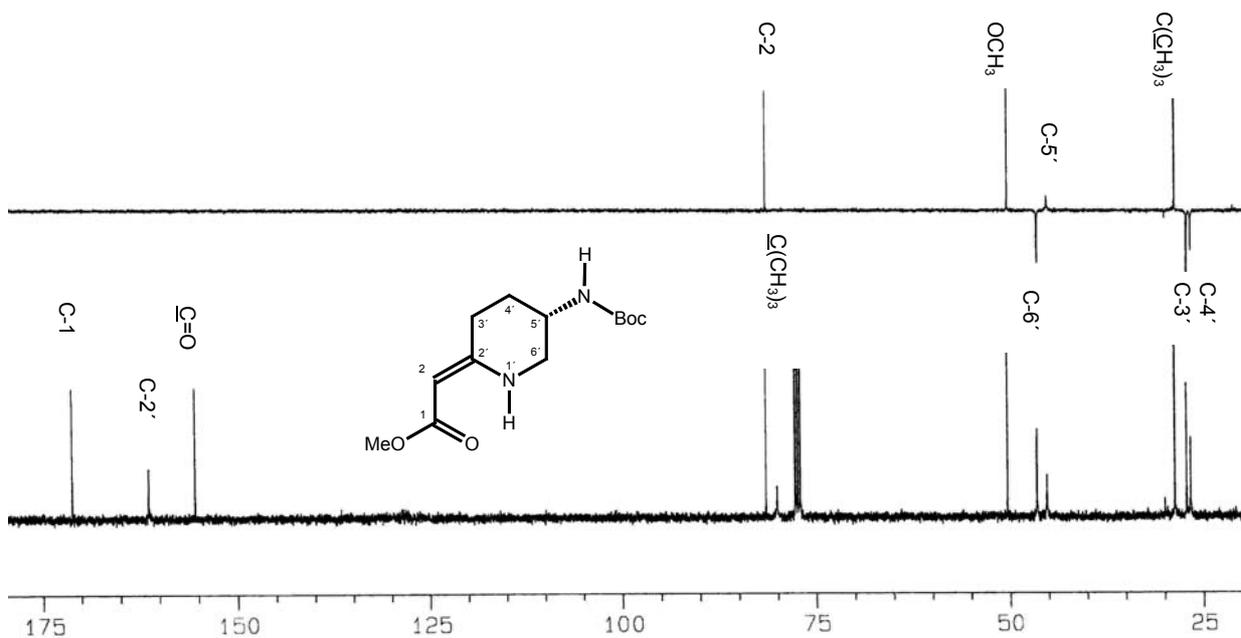
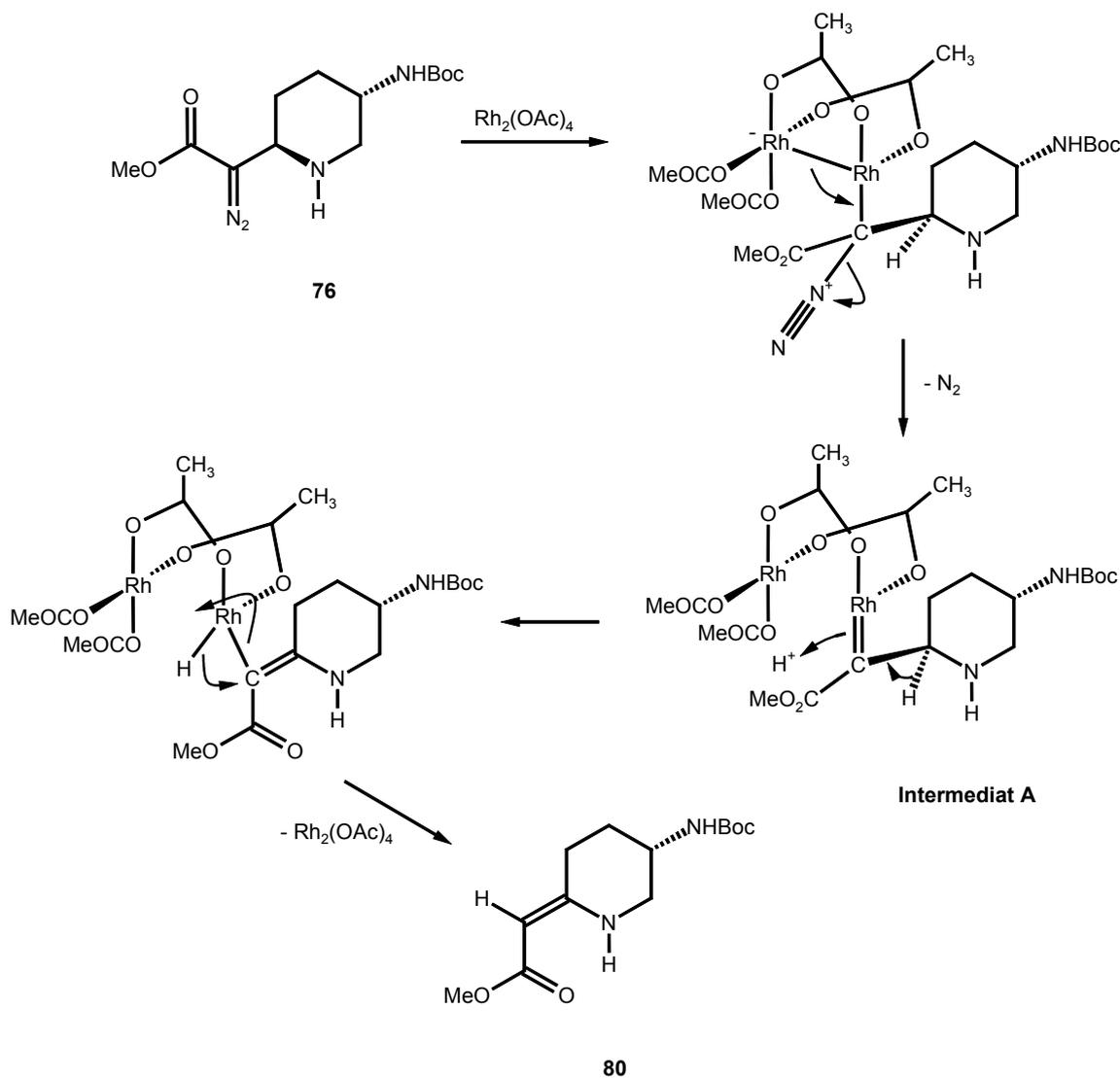


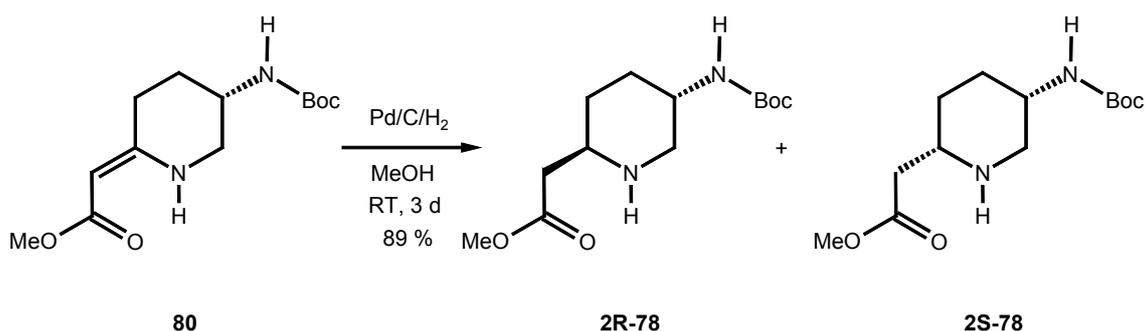
Abbildung 18: $^{13}\text{C-NMR}$ - und DEPT-Spektrum von **80**

TABER machte einen Vorschlag für die Rhodium katalysierte Stickstoffextrusion. Bei einem Angriff des Diazoesters an das Rhodium(II)acetat erhält man nach dem Abgang von Stickstoff, den Carben-Komplex **Intermediat A**. Dieses Intermediat kann entweder in eine X-H (X = C, N, S oder O) Einfachbindungen insertieren oder wie in unserem Fall über β -Wasserstoffeliminierung zum vinylogenen Urethan **80** reagieren.



Schema 31: Möglicher Mechanismus der Stickstoffextrusion

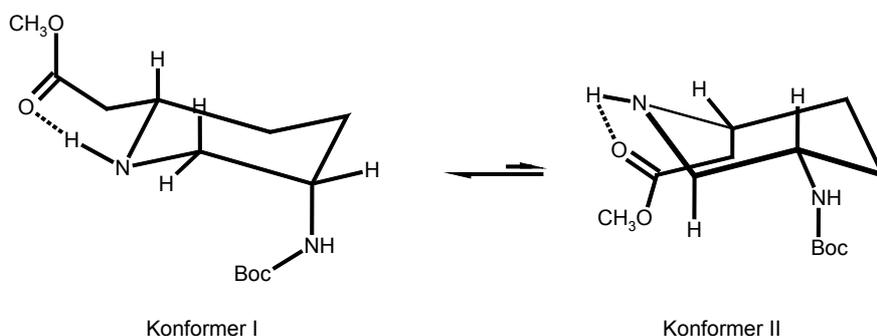
Hydriert man das vinyloge Urethan **80** drei Tage mit 50 bar Wasserstoff unter Zugabe von katalytischen Mengen von Palladium/Kohle, dann erhält man die beiden Diastereomere **2R-78** und **2S-78** in einer Ausbeute von 89 %.



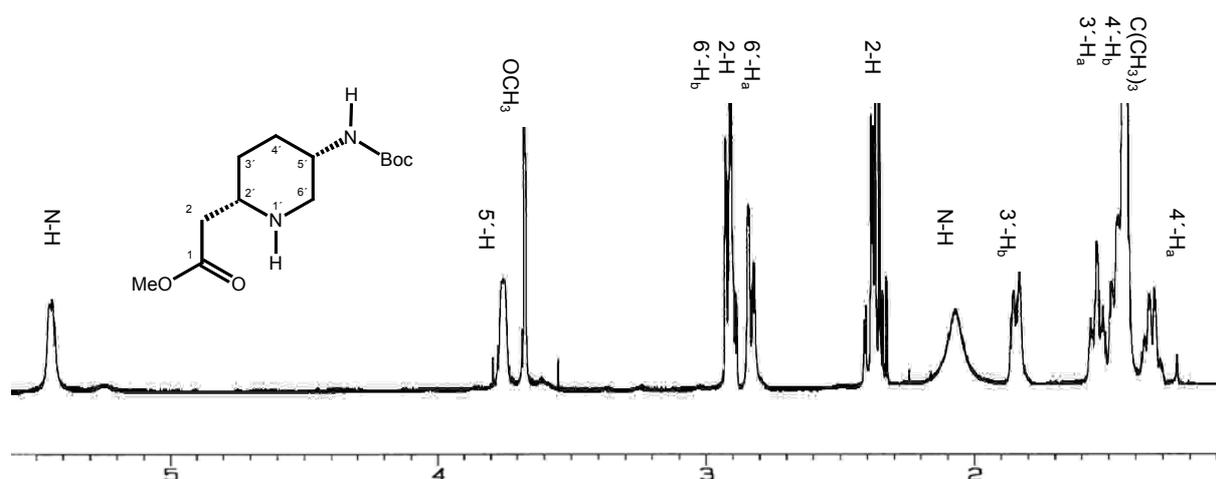
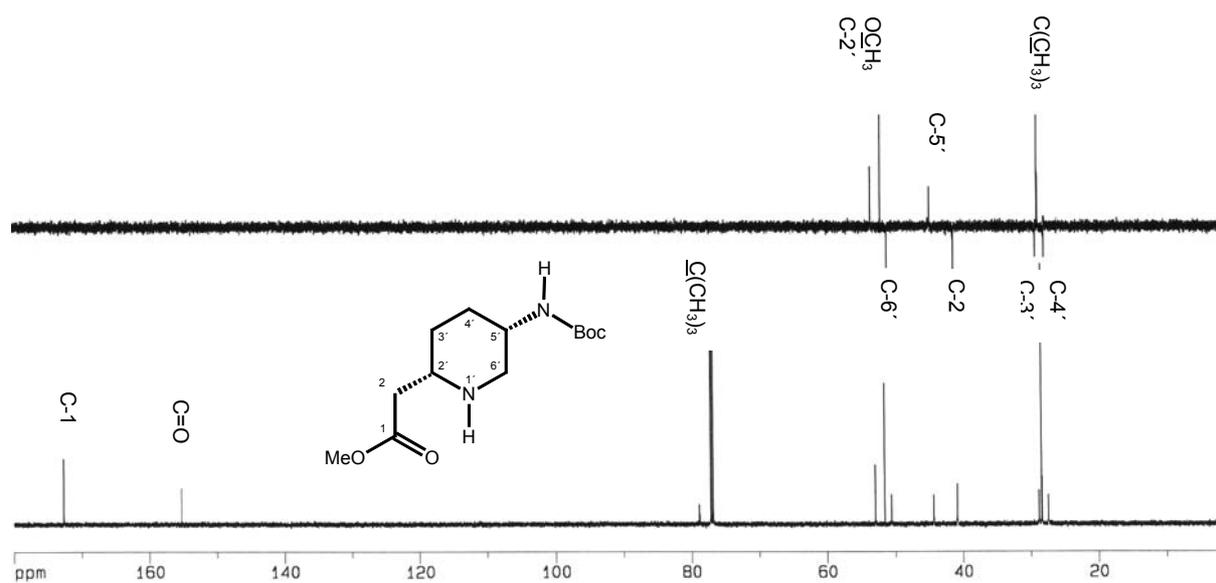
Schema 32: Katalytische Hydrierung mit Palladium/Kohle

Aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren kann man ein Verhältnis der beiden Diastereomere **2R-78** und **2S-78** von 2:1 berechnen. Eine säulenchromatographische Trennung von **2R-78** und **2S-78** bestätigt dieses Ergebnis. Die Unterscheidung zwischen Haupt- und Nebendiastereomer erfolgte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Die Zuordnung der einzelnen Signale zu den Kohlenstoffatomen und den Protonen erfolgte durch die Interpretation von HH-COSY und HMQC Spektren.

Die Verbindung **2S-78** kann in zwei verschiedenen Konformationen vorliegen. In der Konformation I ist die NHBoc-Gruppe axial und die Essigsäuremethylestergruppe äquatorial angeordnet. Dadurch sind auch die Positionen der Wasserstoffatome 2'-H und 5'-H mit axial bzw. äquatorial festgelegt. In der Konformation II ist die Anordnung umgekehrt. Falls man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2S-78** zwischen dem Wasserstoffatom 5'-H und einem Wasserstoffatom 6'-H eine diaxiale Kopplung erkennen kann, muss **2S-78** in der Konformation II vorliegen. In der Konformation II liegt **2S-78** vor, wenn nur gauche Kopplungen erkennbar sind.



Schema 33: Mögliche Konformationen von **2S-78**

Abbildung 19: ^1H -NMR-Spektrum von 2S-78Abbildung 20: ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektrum von 2S-78

Aus dem Signal des Wasserstoffatoms $6'$ - H_a kann man eine geminale Kopplung $^2J_{6'a,6'b}$ von 11.3 Hz errechnen. Eine Kopplung zum Wasserstoffatom $5'$ -H kann man nicht ablesen, da man keinen scharfen Peak erhalten hat. Auf Grund der Breite der Signale kann man aber abschätzen, dass die Kopplungskonstante kleiner als 3 Hz sein muss (Abbildung 21). Die Bestimmung der Kopplungskonstanten des Wasserstoffatoms $6'$ - H_b gestaltet sich schwieriger, da es mit dem Signal des Wasserstoffatoms $2'$ -H zusammenfällt. Aus dem HMQC (Abbildung 21) kann man

erkennen, dass der Signalsatz für das Wasserstoffatom $6'$ -H_b etwas weiter tieffeldverschoben als der Signalsatz des Wasserstoffatoms $2'$ -H ist. Das Signal des Wasserstoffatoms $6'$ -H_b muss daher ein Dublett eines Triplets sein. Außer der geminalen Kopplung ${}^2J_{6'b,6'a}$ enthält das Signal noch die Kopplungen ${}^3J_{6'b,5'} = 4.3$ Hz und ${}^3J_{6'b,NH} = 2.1$ Hz. Die Kopplungen der Wasserstoffatome $6'$ -H zu dem Wasserstoffatom $5'$ -H liegen damit im Größenbereich einer gauche Kopplung. Das Proton $5'$ -H befindet sich also in der äquatorialen Position. Somit liegt **2S-78** in der Konformation I vor.

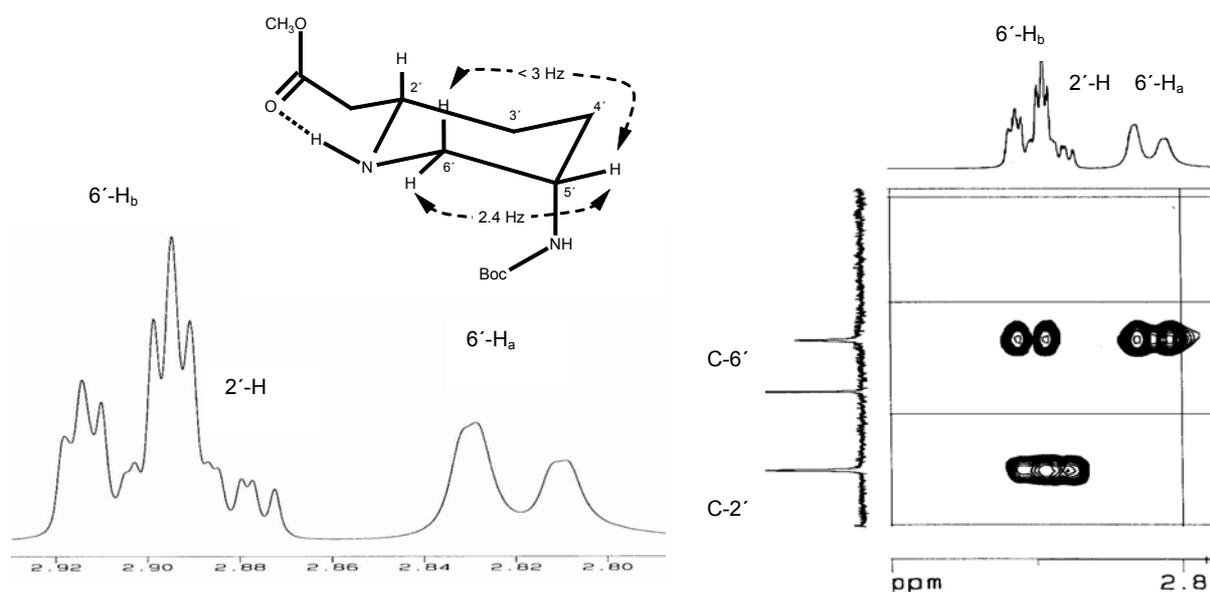


Abbildung 21: Ausschnitt aus dem ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und dem HMQC von **2S-78**

Die bisher im Arbeitskreis durchgeführten Hydrierungen der vinylogenen Urethane mit einer geschützten Hydroxyfunktion am Kohlenstoffatom C-5' waren eindeutig.^{36, 37, 42} Die Hydrierung erfolgte stets von der sterisch weniger gehinderten Seite. Man erhielt die Hydrierungsprodukte in einem mehr oder weniger großen Diastereomerenüberschuss. Setzte man anstelle der Hydrierung eine Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid ein, dann erfolgte die Reduktion bevorzugt von der anderen Seite.⁶⁷ Man konnte durch die Wahl des Reduktionsmittels das Produktverhältnis der beiden Diastereomere gut steuern.⁶⁸

Die Hydrierung des vinylogenen Urethans **80** ergibt nicht das erwartete Diastereomer **2S-78**, sondern ein 2/1-Gemisch aus den Diastereomeren **2R-78** und **2S-78**. Die

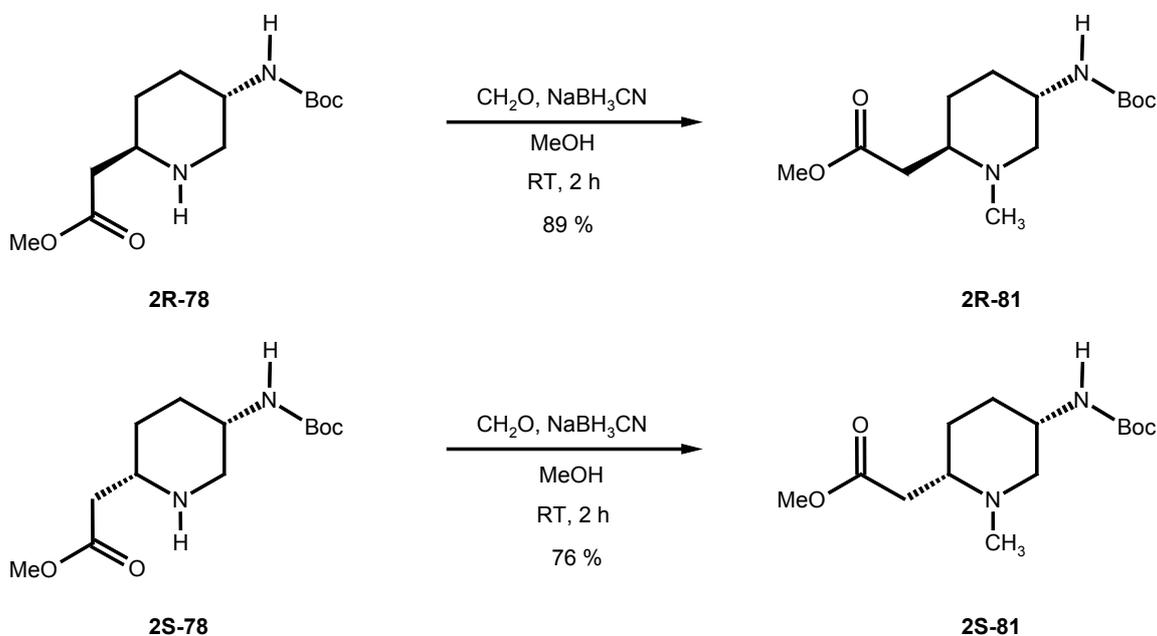
Hydrierung des vinylogen Urethans **80** erfolgt also bevorzugt von der sterisch anspruchsvollen Seite. Eine mögliche Ursache hierfür ist eine Wechselwirkung zwischen der NHBoc-Gruppe und der aktiven Oberfläche des Katalysators.

Man kann alternativ *2R-78* über die Hydrierung des Diazoesters in sehr guter Diastereomerenreinheit darstellen. Die Herstellung von *2S-78* ist dagegen über die Hydrierung des vinylogen Urethans **80** nur als Nebenprodukt möglich.

4.4 Einführung eines Substituenten am Piperidinstickstoff

4.4.1 Einführung einer Methylgruppe über eine reduktive Aminierung

Die selektive Aminomethylierung am Piperidinstickstoff gestaltet sich am einfachsten über eine reduktive Aminierung.⁶⁹ Zu einer Lösung von **2R-78** bzw. **2S-78** in Methanol wird eine wässrige Formaldehydlösung gegeben. Es findet eine Umsetzung zum Imin statt. In situ wird das Imin mit Natriumcyanoborhydrid zum *tert.* Amin reduziert. Die Reaktionsdauer von zwei Stunden ist streng einzuhalten. Eine kürzere Reaktionsdauer hat eine nicht vollständige Umsetzung zur Folge. Bei einer längeren Reaktionsdauer erhält man Ausbeuteverluste durch Zersetzungsprodukte. Das verwendete Formaldehyd enthält leichte Verunreinigungen mit Para-Formaldehyd. Diese lassen sich nicht durch säulenchromatographische Reinigung abtrennen. Man muss deshalb einen Reinigungsschritt anschließen. Hierzu wird das in Dichlormethan gelöste Rohprodukt mit verdünnter Salzsäure angesäuert und in die wässrige Phase überführt. Anschließend kann die Para-Formaldehydverunreinigung extraktiv entfernt werden.



Schema 34: Einführung einer Methylgruppe über reduktive Aminierung

Es ist bekannt, dass große Schutzgruppen am Ringstickstoff den Substituenten am Kohlenstoffatom C-2' durch die 1,3-Allyl-Spannung in die axiale Position drängen.⁷⁰ Auch die Methylgruppe übt diesen Effekt aus. Die NHBoc-Gruppe der *trans*-Verbindung **2R-81** befindet sich deshalb in der axialen und das Wasserstoffatom 5'-H in der äquatorialen Position. Dies wird durch das Fehlen einer diaxialen $^3J_{5',6'}$ -Kopplung bestätigt. Man findet nur Kopplungskonstanten in Höhe von 2.8 Hz und 4.7 Hz.

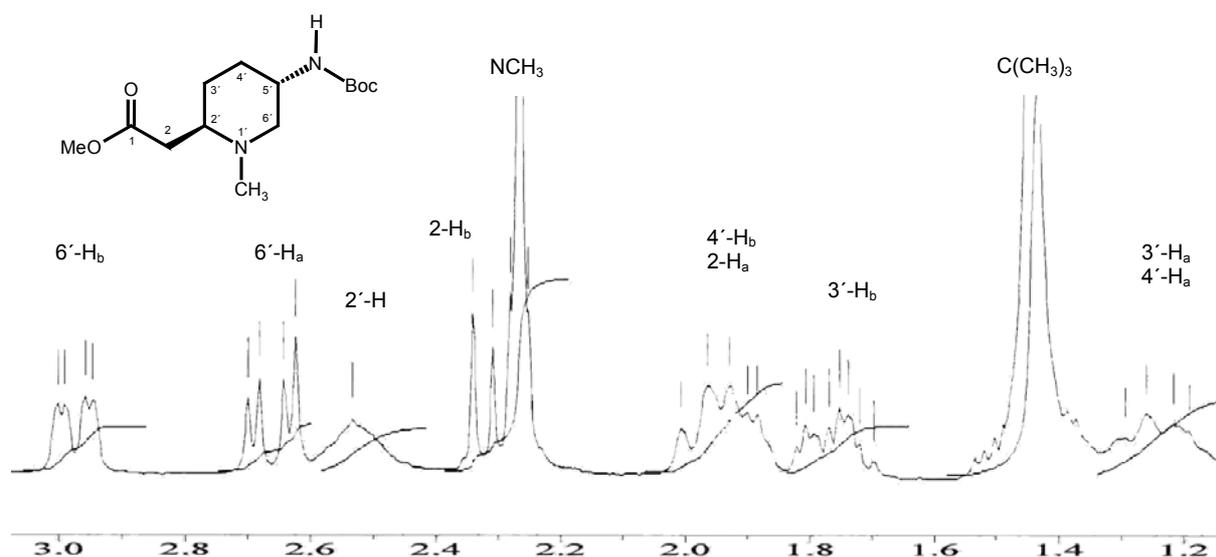


Abbildung 20: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2R-81**

Die NHBoc-Gruppe der *cis*-Verbindung **2S-81** befindet sich vermutlich aufgrund der 1,3-Allyl-Spannung zwischen dem Substituenten am C-2' und der Methylgruppe in der äquatorialen und das entsprechende Wasserstoffatom 5'-H in der axialen Position. Es müsste daher im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2S-81** eine diaxiale Kopplung erkennbar sein. Man kann allerdings keine Kopplungskonstanten errechnen, da die Signale der Wasserstoffatome 6'-H, 2'-H und 2'-H bzw. 3'-H_a und 4'-H zusammenfallen und die Signale der Wasserstoffatome 3'-H_b und 5'-H durch schwache Auflösung nur als Multipletts erkennbar sind. Die Zuordnung erfolgte über ein HMQC.

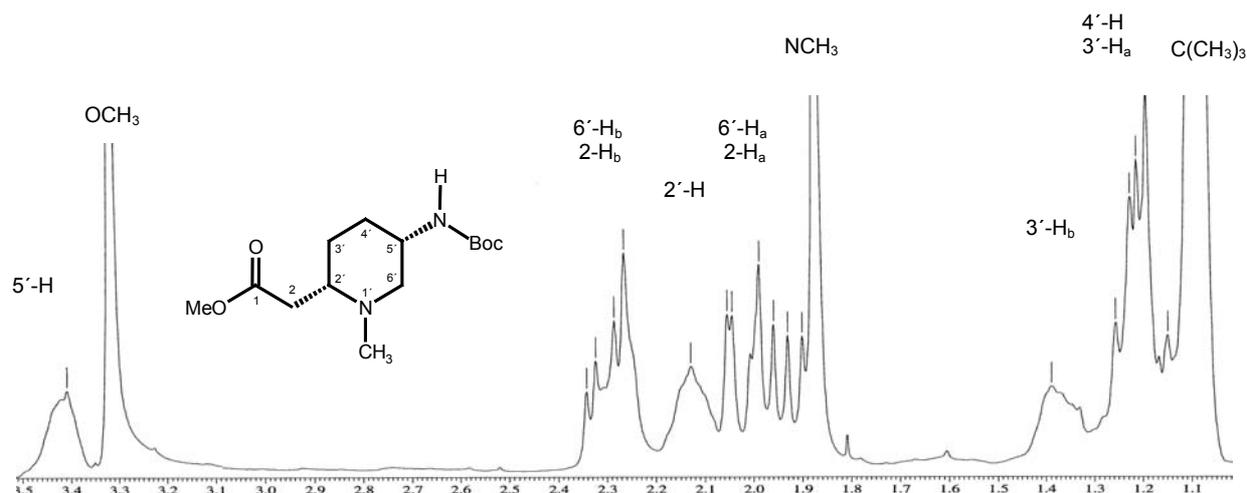
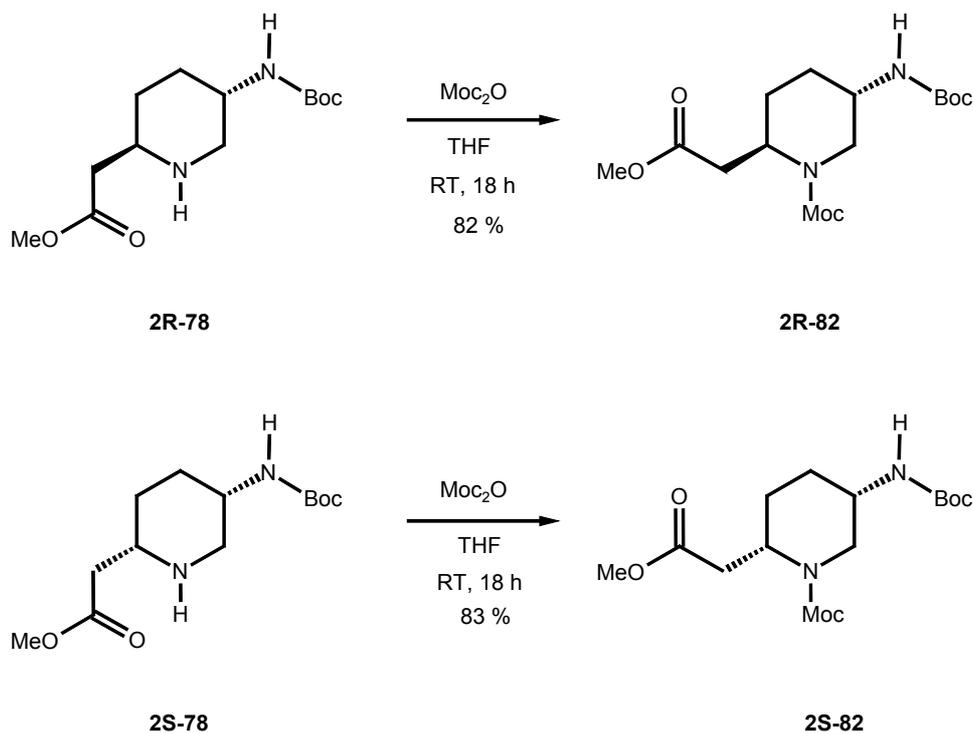


Abbildung 21: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2S-81**

4.4.2 Einführung einer Moc-Schutzgruppe am Piperidinstickstoff

Eine sterisch wenig anspruchsvolle Schutzgruppe ist die Moc-Schutzgruppe. Sie hat sich bei verschiedenen Naturstoffsynthesen bewährt.⁷¹ Zur Einführung der Moc-Schutzgruppe haben mehrere Methoden eine Anwendung erfahren, unter anderem die Verwendung von Chlorameisensäuremethylester und Dimethyldicarboxylat.⁷² In unserem Fall fällt die Wahl auf Dimethyldicarboxylat, das im Arbeitskreis schon häufig zur Einführung der Moc-Schutzgruppe angewendet wurde.⁴⁰

Setzte man die beiden reinen Diastereomere **2R-78** und **2S-78** mit jeweils 1.1 Äquivalenten Dimethyldicarboxylat und 2.1 Äquivalenten Triethylamin in Tetrahydrofuran um, dann erhielt man die *N*-geschützten Piperidine **2R-82** und **2S-82** in einer Ausbeute von 82 % und 83 % (Schema 35). Setzt man anstelle der reinen Piperidine **2R-78** und **2S-78** ein Gemisch aus den beiden Diastereomeren **78** ein, dann lässt sich das erhaltene Diastereomergemisch des geschützten Piperidinacetats durch chromatographische Reinigung zwar auch trennen, die Isolierung der beiden Diastereomere **2R-82** und **2S-82** ist aber wesentlich aufwendiger als die Trennung der beiden freien Basen **2R-78** und **2S-78**.



Schema 35: Einführung einer Moc-Schutzgruppe

Auch die Moc-Schutzgruppe übt die 1,3-Allyl-Spannung aus, deshalb muss sich die NHBoc-Gruppe der *trans*-Verbindung **2R-82** in der axialen und damit das Wasserstoffatom 5'-H in der äquatorialen Position befinden. Es kommt also nur zu einer gauche Kopplung der betreffenden Wasserstoffatome. Diese Annahme stimmt mit den gefundenen Daten überein. Aus den Signalen der Wasserstoffatome 6'-H_a und 6'-H_b lassen sich außer der geminalen keine weiteren Kopplungen erkennen.

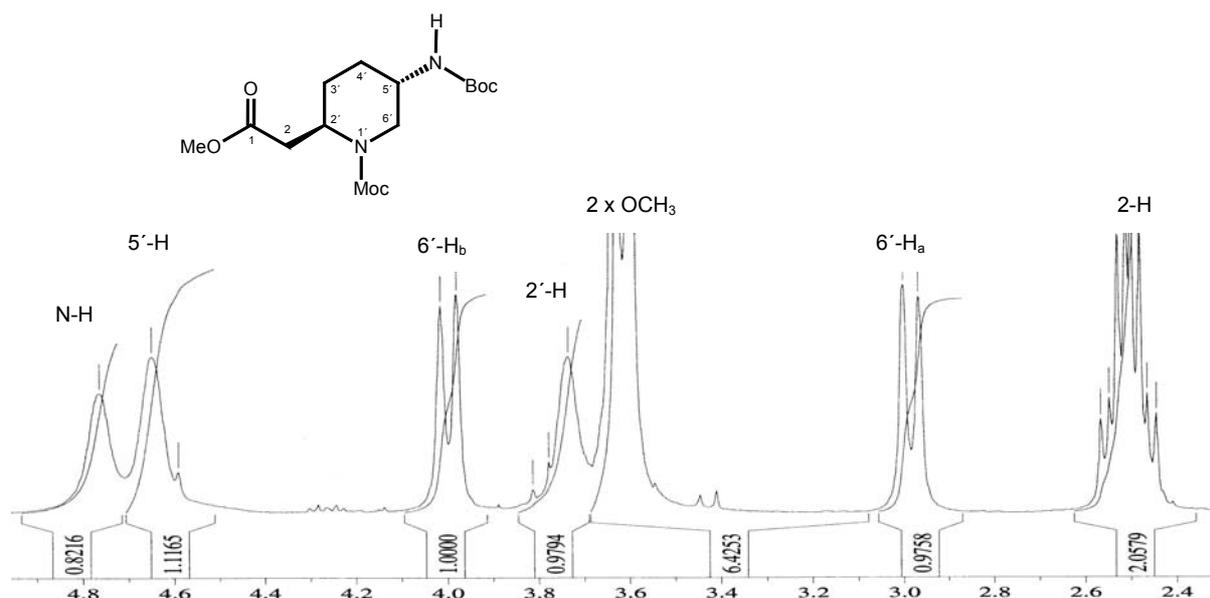


Abbildung 22: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von 2R-82

Die NHBoc-Gruppe der *cis*-Verbindung 2S-82 befindet sich in der äquatorialen Position. Somit steht das Wasserstoffatom 5'-H in der axialen Position und muss mit dem axialen Wasserstoffatom 6'-H eine diaxiale Kopplung aufweisen. Im ¹H-NMR-Spektrum von 2S-82 fällt das Signal des axialen Wasserstoffatoms 6'-H_a aber mit dem Signal der zwei Wasserstoffatome 2-H zusammen, so dass man keine Kopplung erkennen kann. Das äquatoriale Wasserstoffatom 6'-H_b zeigt außer der geminalen Kopplung in Höhe von 11.4 Hz keine weitere Kopplungen.

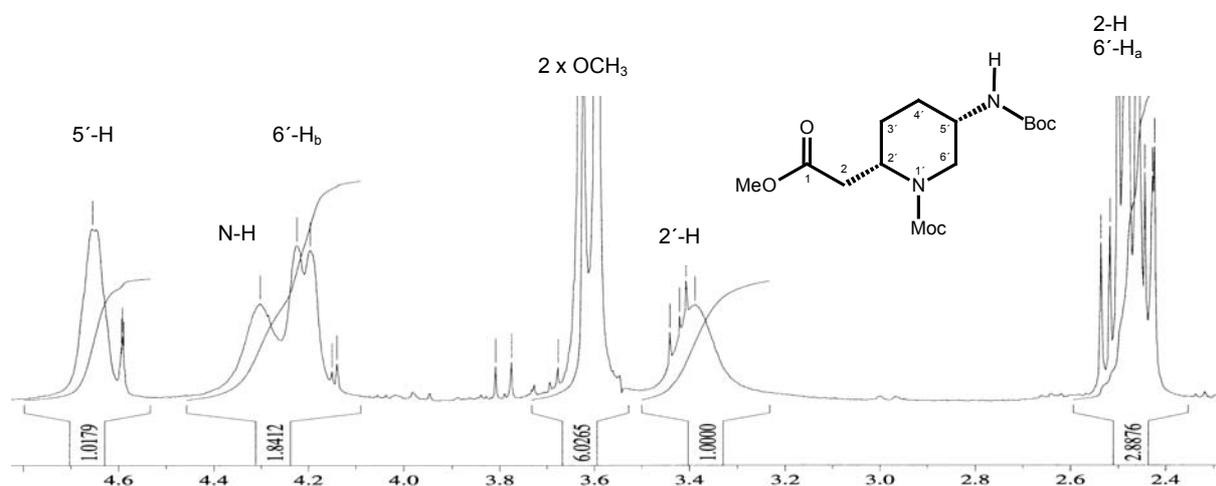
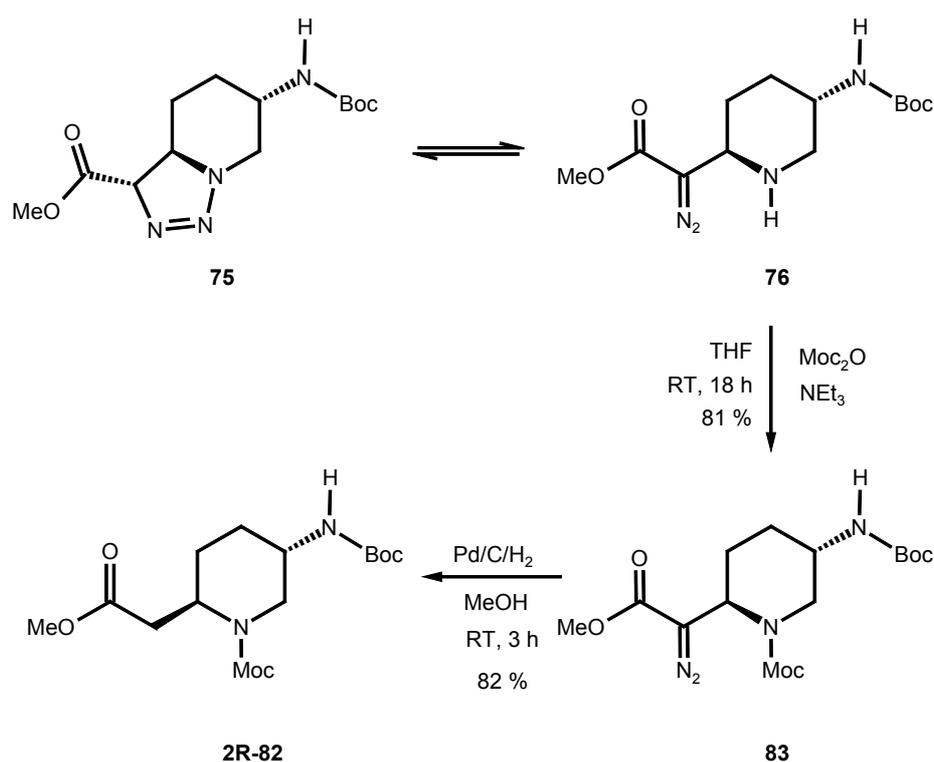


Abbildung 23: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von 2S-82

Die katalytische Hydrierung des ungeschützten Diazoesters **76** (siehe Schema 25) ergibt keine befriedigenden Ausbeuten, da der Diazoester nicht sonderlich stabil ist. Deshalb soll der geschützte Diazoester hergestellt und anschließend hydriert werden. Eine Blockierung der Aminofunktion würde sämtliche Rückreaktionen verhindern.

Ein Gemisch aus dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76** wird mit 1.2 Äquivalenten Dimethyldicarboxylat in Tetrahydrofuran unter Zugabe von Triethylamin zum *N*-geschützten Diazoester **83** umgesetzt. Der geschützte Diazoester **83** kann über mehrere Monate gelagert werden, ohne dass es zu Zersetzungsprodukten kommt. Die Palladium/Kohle katalysierte Hydrierung des Moc-geschützten Diazoesters **83** ergibt das Piperidin **2R-82**.



Schema 36: Darstellung von **2R-82** über die katalytische Hydrierung des Moc-geschützten Diazoesters **83**

Im ¹H-Kernresonanzspektrum des geschützten Diazoesters von **83** kann man bis auf die Signale der Wasserstoffatome 3'-H und 4'-H, die aufgrund der fast gleichen chemischen Verschiebung zusammenfallen und der Wasserstoffatome 5'-H, die

durch die beiden Methylestergruppen überlagert werden, allen anderen Wasserstoffatomen zwei Signalsätze zuordnen.

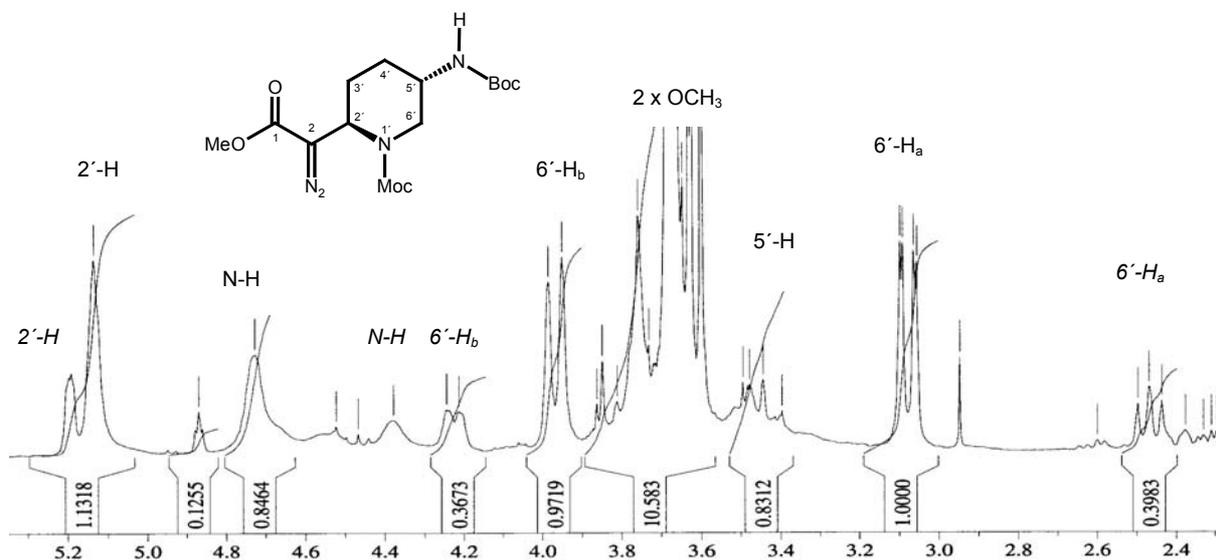
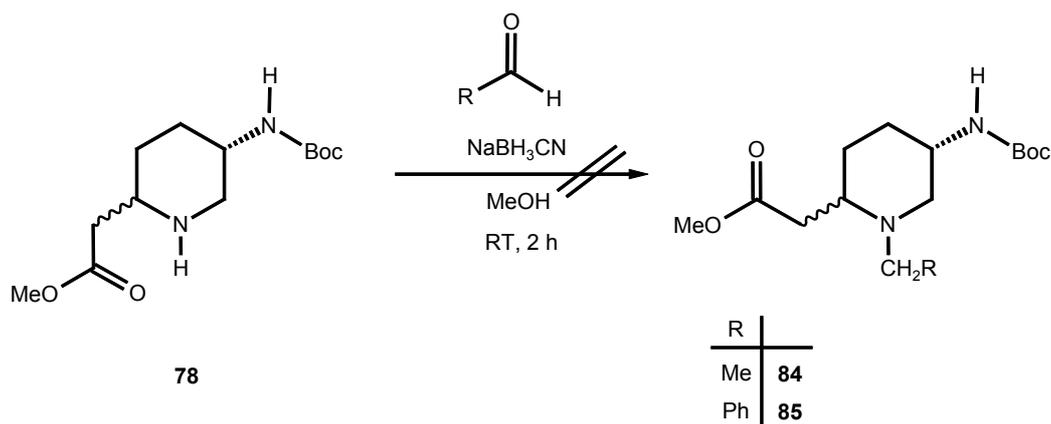


Abbildung 24: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von **83**

Auch im ¹³C-NMR-Spektrum findet man für jedes Kohlenstoffatom einen doppelten Signalsatz. Der doppelte Signalsatz kann nicht durch zwei verschiedene Diastereomere verursacht worden sein, da man die diastereomerenreinen Verbindungen **75** und **76** eingesetzt hat. Die doppelten Signalsätze werden wohl durch Rotamere verursacht, die durch die Moc-Schutzgruppe entstehen. Auf eine Hochtemperatur ¹H-NMR-Messung wurde verzichtet, da der Diazoester thermolabil ist.

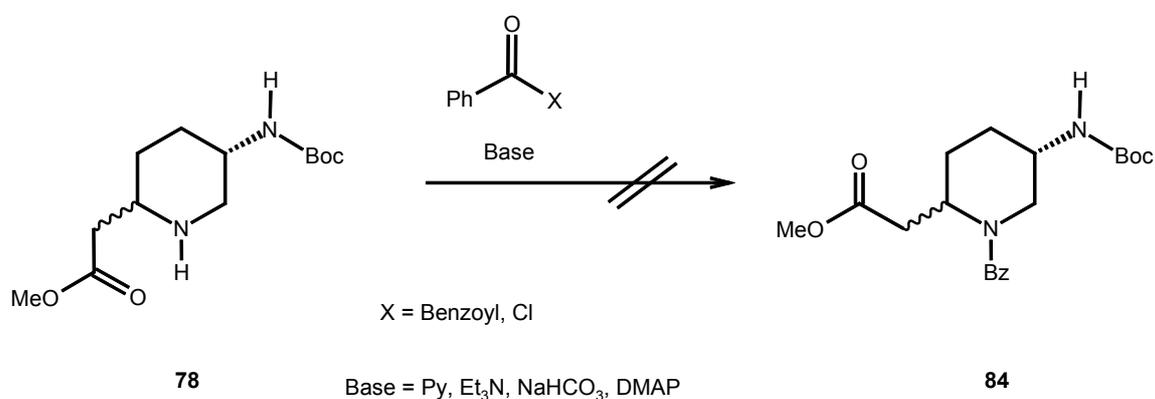
4.4.3 Versuche zur Einführung weiterer Substituenten

Über eine reduktive Aminierung kann man in guten Ausbeuten eine Methylgruppe an den Ringstickstoff der Piperidinderivate **78** einführen. Diese Reaktion sollte deshalb auf andere Substituenten übertragen werden. Die Umsetzung von **78** mit Ethanal bzw. Benzaldehyd und anschließende Reduktion ergab keine Umsetzung zu den gewünschten substituierten Piperidinderivaten **84** (Schema 37).



Schema 37: Versuche zur Einführung eines Ethyl- und eines Benzylsubstituenten über eine reduktive Aminierung von **78**

Auch die folgenden Versuche zur Einführung einer Benzoylschutzgruppe führten zu keinem Ergebnis (Schema 38). Um eine Schutzgruppe an die Aminofunktion des Piperidinrings einzuführen, wurde **78** mit Benzoylchlorid und verschiedenen Basen versetzt. Folgende Varianten wurden durchgeführt: Pyridin als Base und Lösungsmittel, Triethylamin in Dichlormethan, konzentrierte Natriumhydrogencarbonatlösung in Methanol. Bei allen Versuchen erhielt man stets braune Öle, die teilweise die Ausgangssubstanzen oder eine Vielzahl von Zersetzungsprodukte enthielten, die chromatographisch nicht zu trennen waren. Um etwas mildere Bedingungen zu verwenden, wurde Benzoylchlorid durch Benzoesäureanhydrid ersetzt. Doch auch diese Experimente brachten nicht die gewünschten Piperidinderivate **86**.

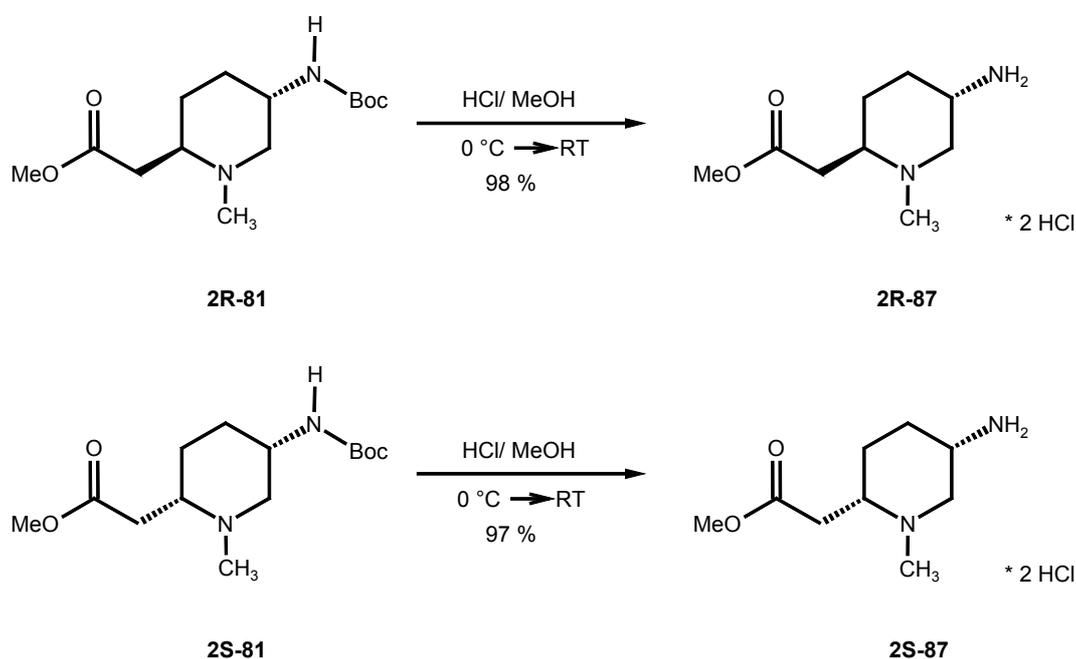


Schema 38: Versuche zur Einführung einer Benzoylgruppe

4.5 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

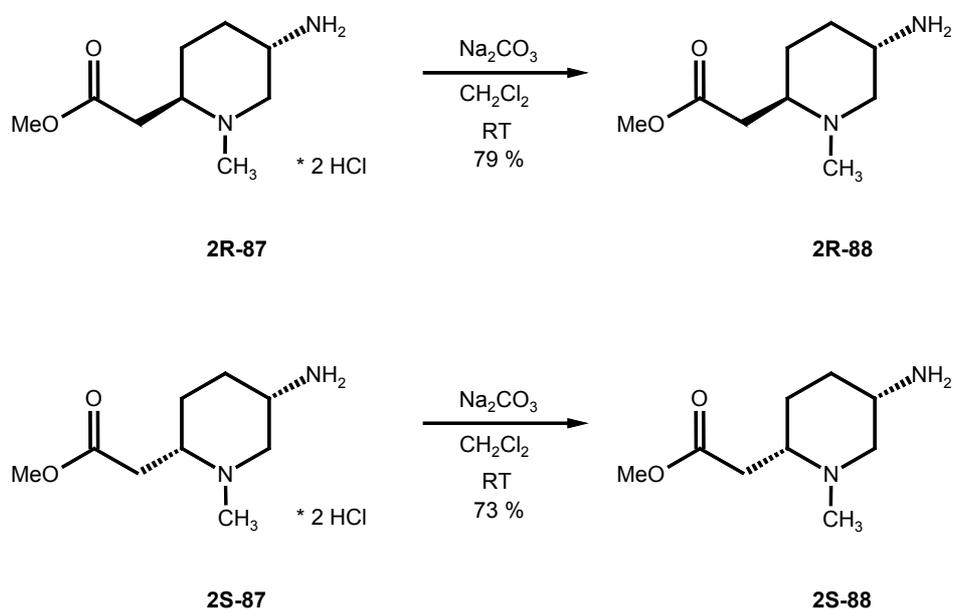
4.5.1 Synthese der freien Amine 2R-88 und 2S-88

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe kann nach mehreren Methoden erfolgen. Am häufigsten wird die Verwendung von Trifluoressigsäure⁸⁵ und die Abspaltung mit wässriger Salzsäure beschrieben.⁷³ Die Verwendung von Trifluoressigsäure zur Schutzgruppenentfernung wird nicht weiter verfolgt, da das gewünschte Produkt in nur sehr geringer Ausbeute synthetisiert werden konnte. Die Boc-Schutzgruppe der Piperidylacetate **2R-81** und **2S-81** wurde mit methanolischer Salzsäure abgespalten. Die Verwendung von wässriger Salzsäure schied aufgrund der möglichen Verseifung des Methylesters aus. Die erhaltenen Dihydrochloride **2R-87** und **2S-87** sind sehr stark hygroskopisch und können daher nur unter Schutzgasatmosphäre aufbewahrt werden.



Schema 39: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **2R-81** und **2S-81**

Die Freisetzung desamins **88** erfordert eine Umsetzung mit einer Base (Tabelle). Die Verwendung von konzentrierter wässriger Base wurde ausgeschlossen, da es im wässrigen Medium ansonsten zu einer Esterverseifung käme. Die Dihydrochloride **87** werden daher mit 1 N Natronlauge freigesetzt. Man erhält die ungeschützten Amine **88** bei einer Umsetzung bei Raumtemperatur trotz einer sehr kurzen Reaktionsdauer nur in 13 %iger Ausbeute. Weder eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 0 °C, noch die Verwendung von 0.1 N Natronlauge erbrachte eine wesentliche Ausbeuteverbesserung. Die hohen Ausbeuteverluste weisen darauf hin, dass es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zu einer Esterverseifung kommt. Die entstandene Säure kann aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaft nicht mehr aus der wässrigen Phase extrahiert werden. Der Einsatz von gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ergibt auch keine Optimierung dieses Syntheseschrittes. Führt man die Reaktion mit den Dihydrochloriden **2R-87** und **2S-87** jedoch unter der Verwendung von gesättigter Natriumcarbonatlösung durch, dann erhält man **2R-88** als auch **2S-88** in befriedigenden Ausbeuten.

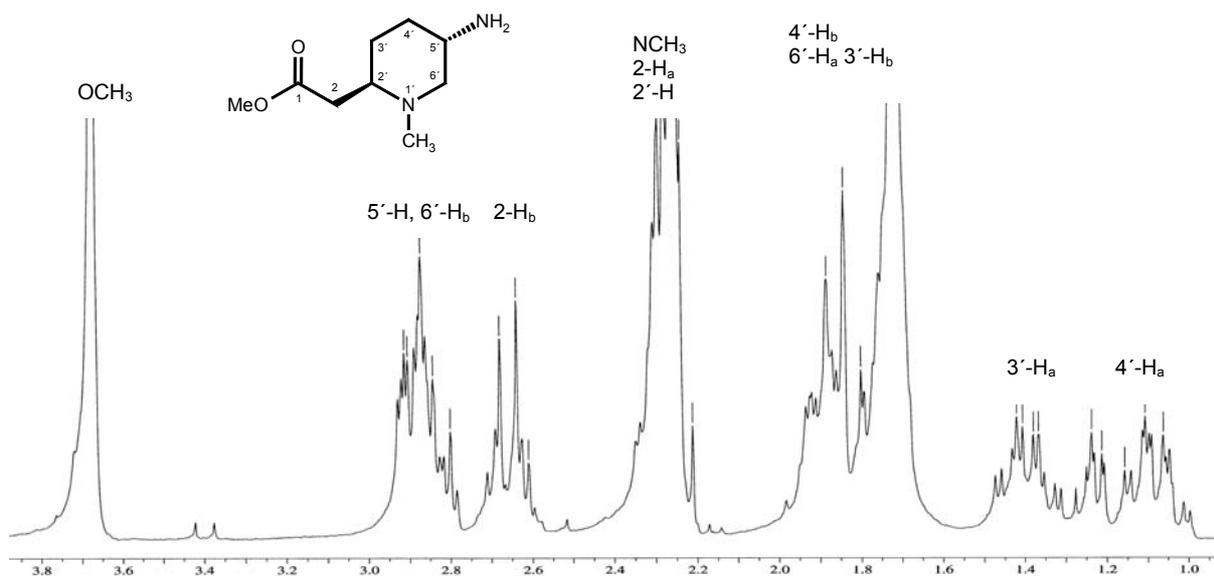


Schema 40: Darstellung der freien Basen **2R-88** und **2S-88**

	87	Base	Δt	T	Ausbeute
1	(2 <i>RS</i> , 5 <i>S</i>)	1 N NaOH	30 min	RT	13 %
2	(2 <i>RS</i> , 5 <i>S</i>)	1 N NaOH	30 min	0 °C	15 %
3	(2 <i>RS</i> , 5 <i>S</i>)	0.5 N NaOH	30 min	0 °C	15 %
4	(2 <i>RS</i> , 5 <i>S</i>)	0.1 N NaOH	30 min	RT	14 %
5	(2 <i>RS</i> , 5 <i>S</i>)	0.1 N NaOH	30 min	0°C	15 %
6	(2 <i>RS</i> , 5 <i>S</i>)	ges. NaHCO ₃ -Lsg	1 h	RT	15 %
7	(2 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)	ges. Na ₂ CO ₃ -Lsg	1 h	RT	73 %
8	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)	ges. Na ₂ CO ₃ -Lsg	1 h	RT	79 %

Tabelle

In den ¹H-NMR-Spektren der freien Amine 2*R*-**88** und 2*S*-**88** ist die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe gut erkennbar. Zum einen fällt das Singulett verursacht durch die drei Methylgruppen der Boc-Schutzgruppe weg, zum anderen wird das Signal des Wasserstoffatoms 5'-H hochfeldverschoben. Es fällt mit dem Signal des Wasserstoffatoms 6'-H_b zusammen.

Abbildung 25: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum von 2*R*-**88**

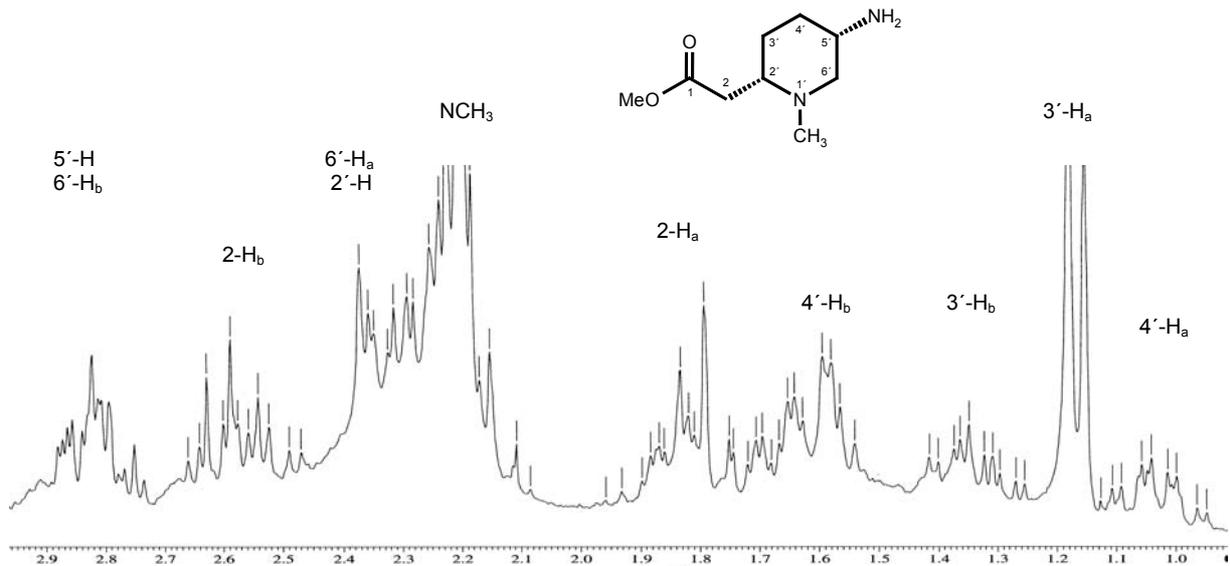


Abbildung 26: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2S-88

Auch in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der freien Amine 2R-88 und 2S-88 kann man gut erkennen, dass die Boc-Schutzgruppe abgespalten worden ist. In beiden Spektren sind die drei charakteristischen Signale nicht mehr vorhanden.

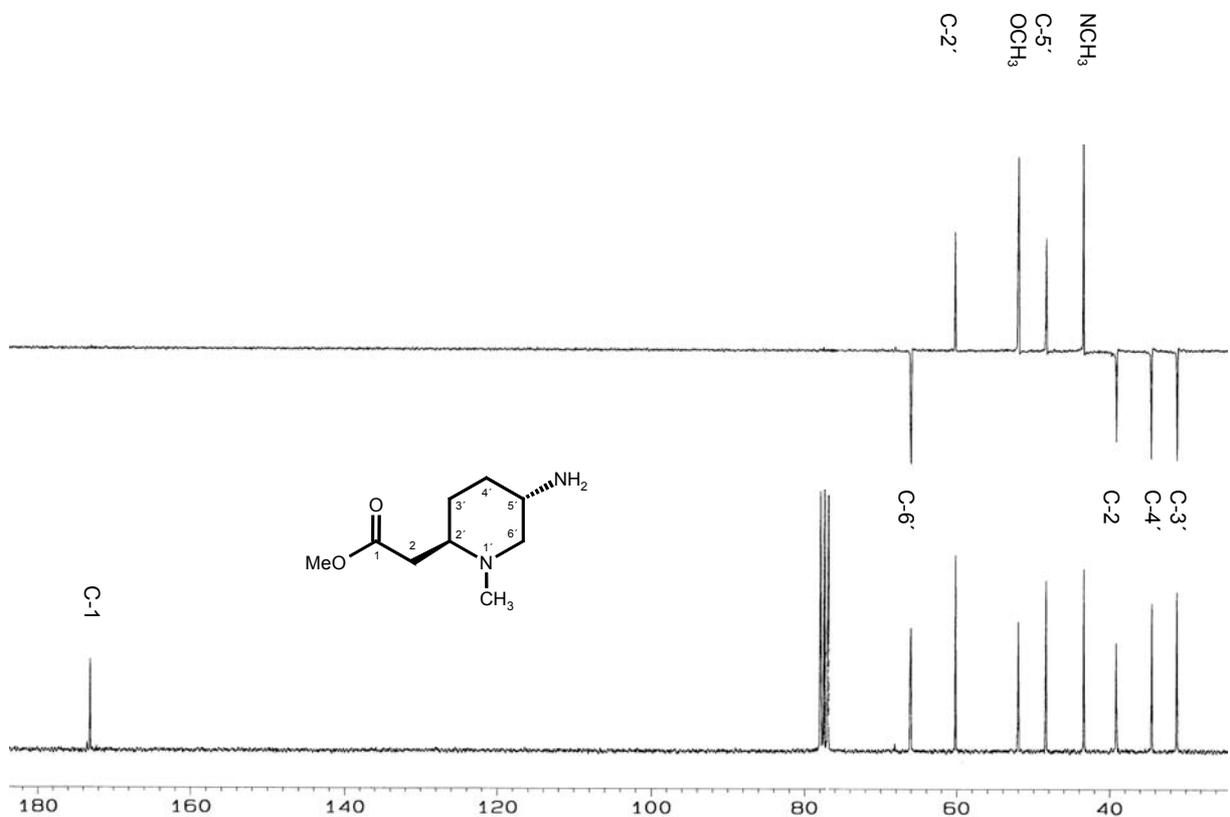


Abbildung 27: $^{13}\text{C-NMR}$ - und DEPT-Spektrum von 2R-88

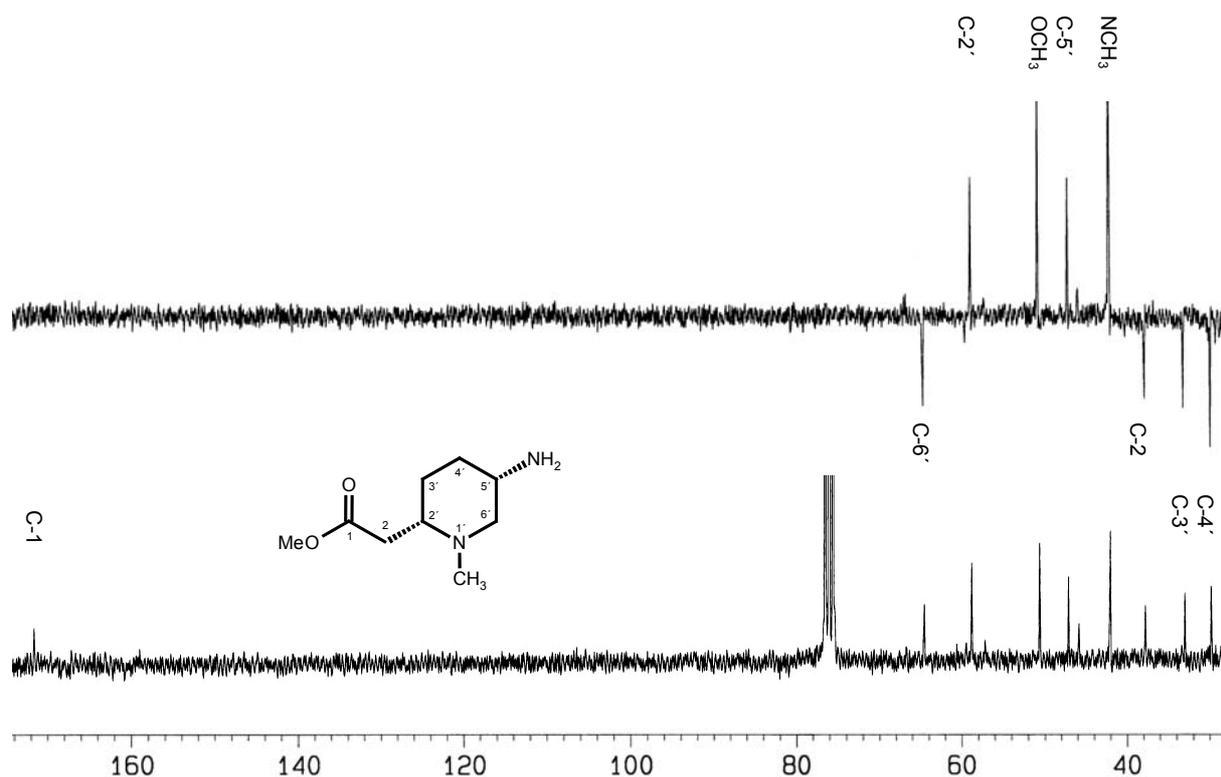
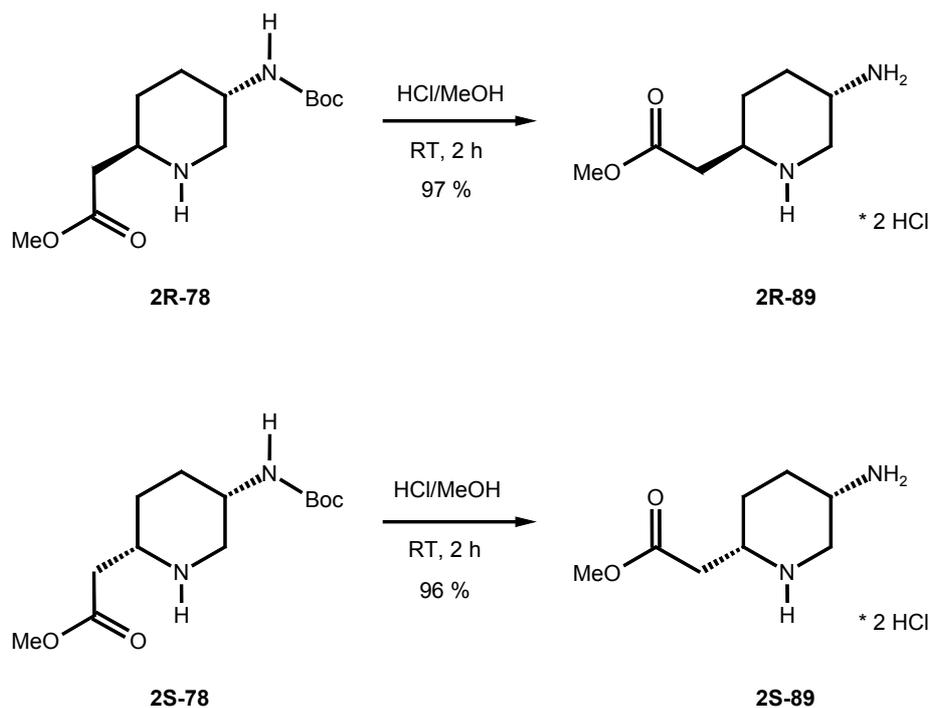


Abbildung 28: ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektrum von 2S-88

4.5.2 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 2R-78 und 2S-78

Versetzt man die Piperidine 2R-78 und 2S-78 bei Raumtemperatur mit methanolischer Salzsäure, dann erhält man die Dihydrochloride 2R-89 und 2S-89 in einer Ausbeute von 97 % bzw. 96 %.



Schema 41: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit methanolischer Salzsäure

4.6 Synthese des Methyl [5-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino-phenyl-carbonyl-amino)-1-methyl-piperidin-2-yl]-acetat

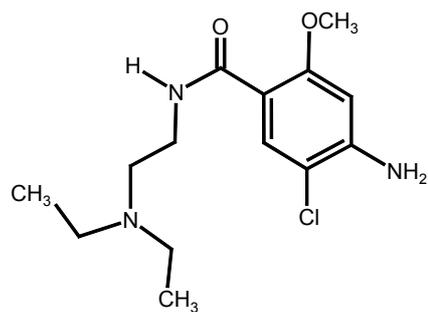
4.6.1 Benzoessäureamidderivate

Viele 2-Methoxybenzoessäureamidderivate mit Ethylendiaminstruktur zeigen interessante pharmakologische Wirksamkeiten.⁷⁴ Man kann diese Benzoessäureamide ausgehend von der Ethylendiaminstruktur des Amids in drei Substanzklassen aufteilen. Für jede dieser Substanzklassen gibt es mehrere bedeutende Strukturtypen (Abbildung 29).

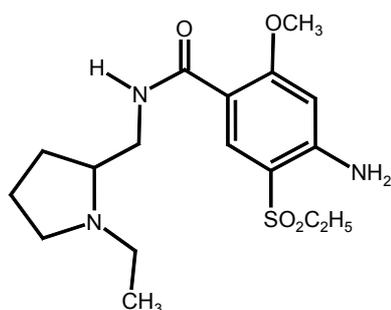
In Metoclopramid (**90**) besteht die Aminkomponente aus einem *N,N*-Disubstituierten Ethylendiamin. **90** ist ein effektiver Wirkstoff zum Behandeln und Vorbeugen gegen zahlreiche Arten des Erbrechens. So kann z. B. das während einer Chemotherapie mit Cisplatin auftretende starke Erbrechen verhindert werden.⁷⁵ Außerdem wird es gegen Sodbrennen, Dyspepsie, und diverse Magen-Darm Störungen eingesetzt.

Eine weitere Substanzklasse erhält man durch Kopplung von 2-Aminomethylpyrrolidinderivaten mit den Benzoessäurederivaten.⁷⁶ Amisulpirid (**91**) ist ein selektiver D_2/D_3 -Antagonist und wird eingesetzt gegen Schizophrenie und gegen Dysthymie, eine Art chronische Depression. In dieser Substanzklasse gibt es zahlreiche wirksame Mittel gegen Schizophrenie, unter anderem Sulpirid, Remoxiprid und Eticlopid.^{77, 78}

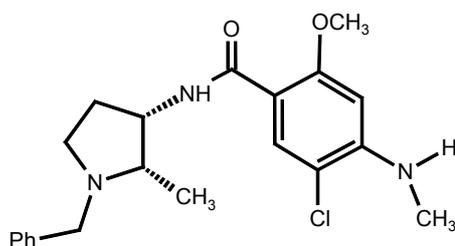
Die Aminokomponente der dritte Substanzklasse besteht aus 3-Aminopyrrolidinderivaten.⁷⁹ Diese Substanzklasse ist bekannt für die starke Affinität zu den Dopamin Rezeptoren D_2 , D_3 und D_4 .⁸⁰ Ein bedeutendes Beispiel ist Nemonaprid (**92**).



Metoclopramid (**90**)
(Antiemeticum)



(+/-) Amisulpirid (**91**)
selektiver D₂/D₃-Antagonist
(Antipsychotikum)



(+/-) Nemonaprid (**92**)
selektiver D₂-Antagonist
(Antipsychotikum)

Abbildung 29: Methoxybenzoesäureamidderivate mit Ethylendiaminstruktur

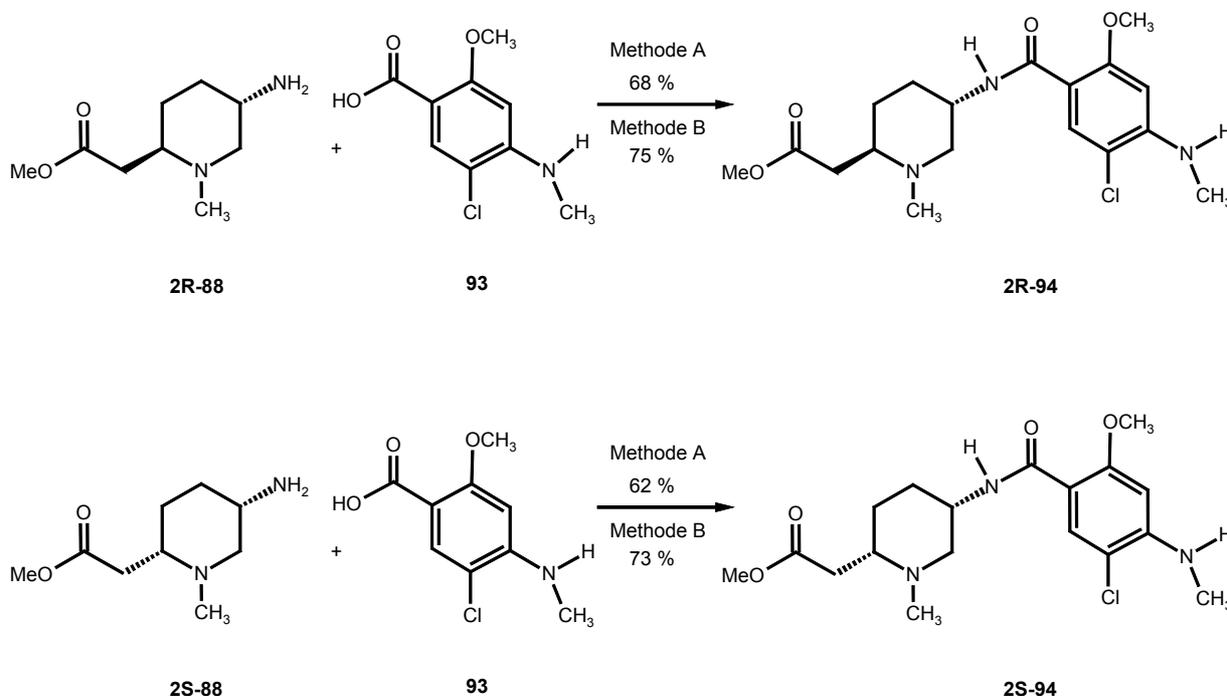
4.6.2 Umsetzung der Piperidinyllacetate **2R-88** und **2S-88** mit dem Benzoessäurederivat **93**

Eine Umsetzung der freien Base des Piperidylacetats **2R-88** und **2S-88** mit dem Benzoessäurederivat **93** kann nach mehreren Methoden erfolgen. SAKAGUCHI⁸¹ setzt als Kopplungsreagenz Chlorameisensäureethylester ein. GMEINER verwendet 1-Hydroxybenzotriazol als Kopplungsreagenz und zusätzlich Dicyclohexylcarbodiimid als wasserentziehendes Mittel.⁸² MOHAPATRA und DATTA⁸³ setzen Boc₂O und DMAP zum Aufbau von Peptidbindungen ein.

Setzt man die Piperidinderivate **2R-88** bzw. **2S-88** nach der Methode von GMEINER unter der Verwendung von 1-Hydroxybenzotriazol und DCC mit dem Benzoessäurederivat **93** um, dann hält man **2R-94** in 68 % bzw. **2S-94** in 62 % Ausbeute. Die Umsetzung der Piperidinderivate **2R-88** und **2S-88** mit einer Lösung

aus Boc_2O , DMAP und **93** nach MOHOPATRA und DATTA ergibt die Produkte **2R-94** und **2S-94** in 75 %iger bzw. 73 %iger Ausbeute.

Schema 42: Darstellung von **2R-94** und **2S-94** nach zwei verschiedenen Methoden



Methode A: 1-Hydroxybenzotriazol, DCC, THF, RT; **Methode B:** Pyridin, DMAP, Boc_2O , THF, RT.

Die Methode von MOHOPATRA und DATTA wird gegenüber der Methode von GMEINER bevorzugt. Dies hat zwei Gründe; zum einen erhält man die beiden Benzoessäureamidderivate **2R-94** und **2S-94** in höherer Ausbeute und zum anderen gestaltet sich die Aufarbeitung als wesentlich einfacher. Das in der Methode nach GMEINER verwendete DCC reagiert mit dem als Nebenprodukt freiwerdenden Wasser zu Dicyclohexylharnstoff. Dieser lässt sich zwar zum Teil ausfällen, eine säulenchromatographischen Reinigung ist allerdings notwendig. Zur vollständigen Abtrennung muss die säulenchromatographische Abtrennung von Dicyclohexylharnstoff mehrfach wiederholt werden. Das von MOHOPATRA und DATTA verwendete DMAP kann durch chromatographische Reinigung entfernt werden. Bei Rühren der jeweiligen Rohprodukte in Diethylether löst sich das eventuell noch vorhandene Lösungsmittel Pyridin und die Produkte fallen aus.

Es sollte versucht werden, einen Reaktionsschritt einzusparen und anstelle der freien Basen **88** die Dihydrochloride **87** als Edukte für die Peptidkopplungsreaktion eingesetzt werden. Zu den Dihydrochloride **87** wurde Triethylamin gegeben und die entstandenen freien Amine in situ mit dem nach MOHOPATRA und DATTA aktivierten Benzoessäurederivat **93** umgesetzt. Eine Überprüfung des Reaktionsgemisches mittels Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie ergab zwar, dass man das gewünschte Produkt erhalten hatte, diese Reaktion hat aber zwei entscheidende Nachteile. Aufgrund der basischen Eigenschaften von **94** kann man das Reaktionsgemisch nicht ansäuern. Dadurch können das noch vorhandene Triethylamin und Pyridin nicht ausgeschüttelt werden, sondern müssen auf andere Weise entfernt werden. Außerdem sind die Dihydrochloride **87** sehr hygroskopisch und können daher nur unter großen Aufwand in wasserfreier Form eingesetzt werden. Die Einsparung eines Reaktionsschritts bringt keinen Vorteil. Die Darstellung der Benzoessäureamidderivate **94** sollte daher ausgehend von den freien Basen **2R-88** und **2S-88** erfolgen.

Man kann den Signalen der ^1H -NMR-Spektren der beiden Benzoessäureamidderivate **2R-94** und **2S-94** mit Hilfe von zweidimensionalen NMR-Messungen die entsprechenden Wasserstoffatome zuordnen.

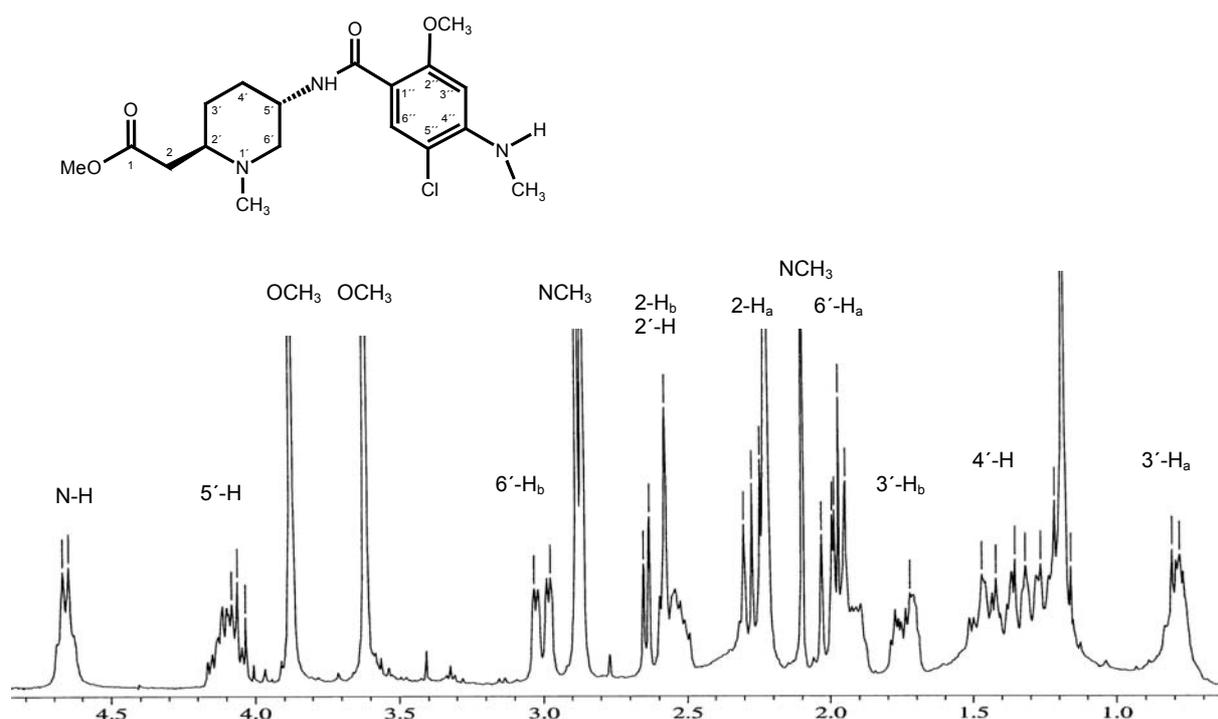


Abbildung 30: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum **2R-94**

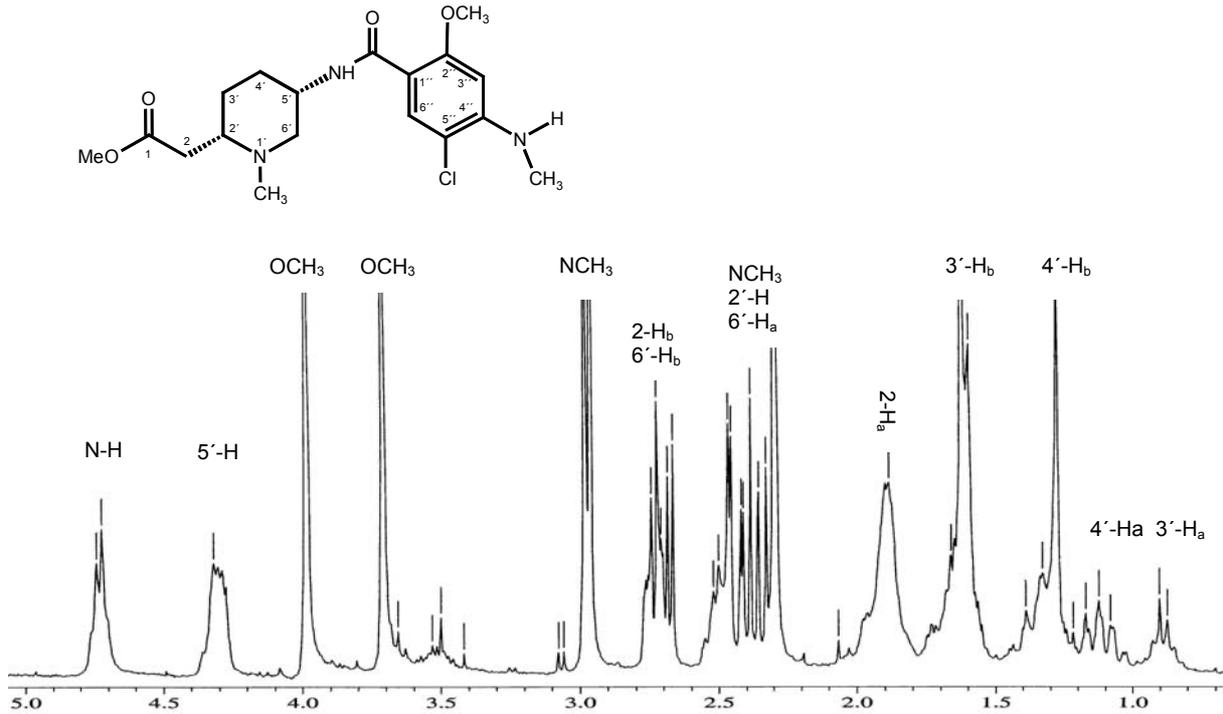


Abbildung 31: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum 2S-94

Auch im ¹³C-NMR-Spektrum von 2R-80 und 2S-80 kann man mit Hilfe eines DEPT-Spektrums jedem Kohlenstoffatom ein Signal zuordnen.

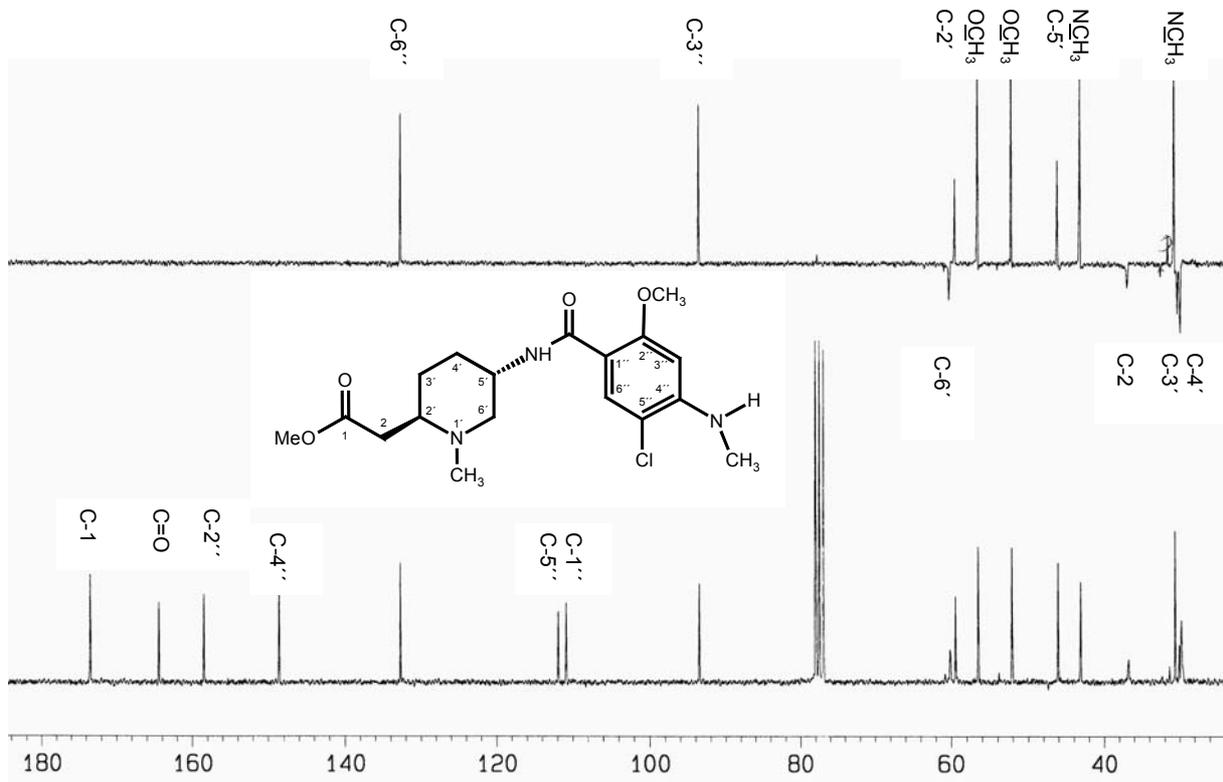


Abbildung 32: ¹³C-NMR- und DEPT- Spektrum von 2R-94

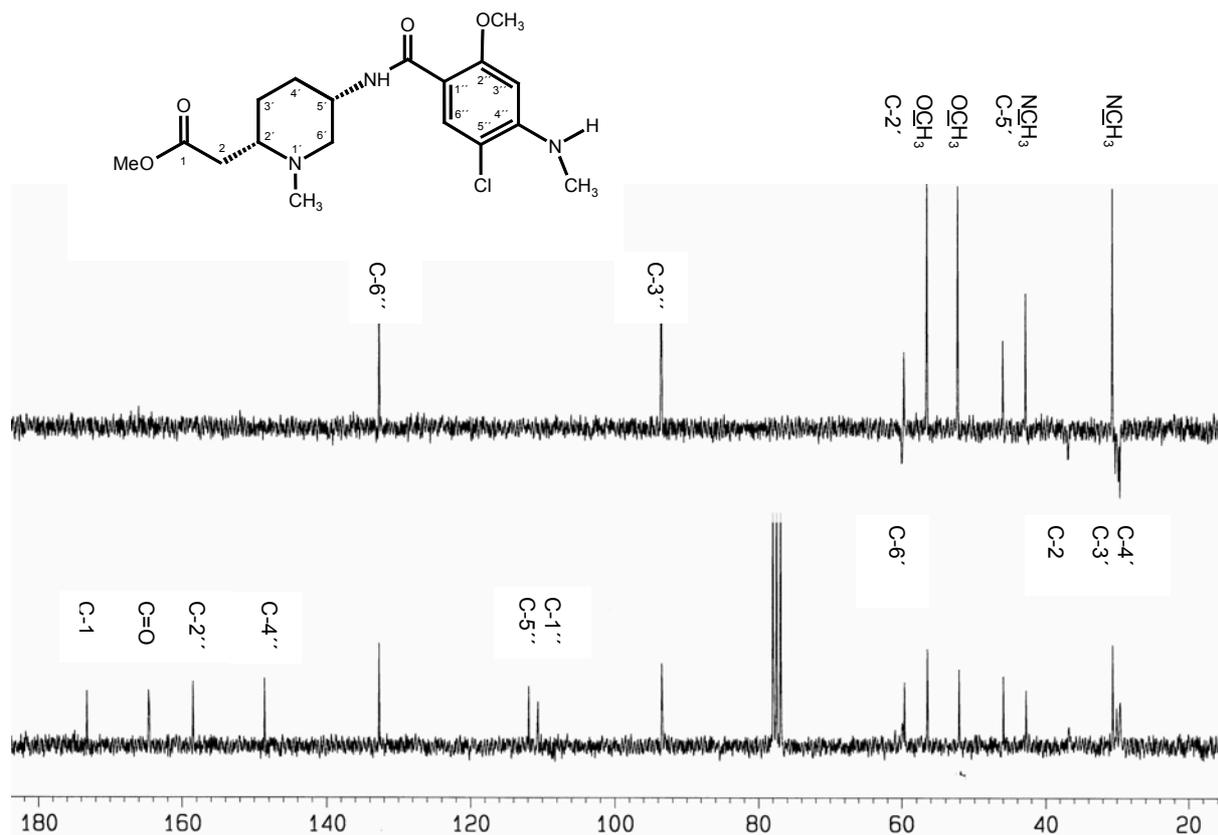


Abbildung 33: ^{13}C -NMR- und DEPT- Spektrum von 2S-94

Bei beiden verwendeten Kopplungsreaktionen zu den Peptiden 2R-94 und 2S-94 wird das Benzoessäurederivat **93** aktiviert. Die Methode nach GMEINER verwendet für die Aktivierung 1-Hydroxybenzotriazol und Dicyclohexylcarbodiimid. Es entsteht der 1-Hydroxybenzotriazolester **95**.⁸⁴ Setzt man das Benzoessäurederivat **93** mit DMAP und Boc_2O um, dann erhält man das gemischte Anhydrid **96**.

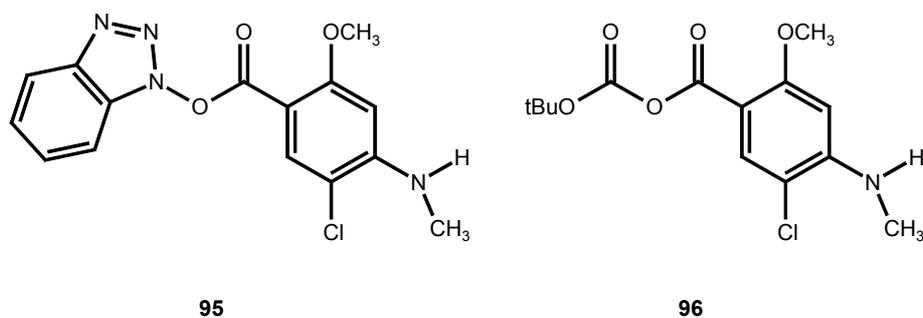
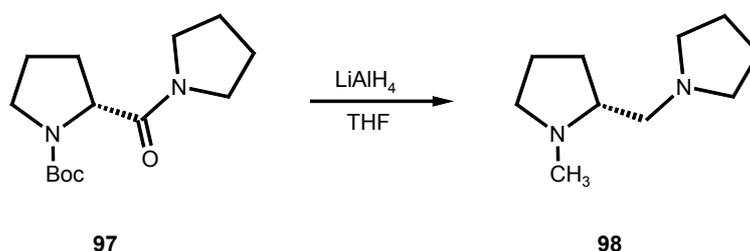


Abbildung 34: Aktivierte Intermediate 95 und 96

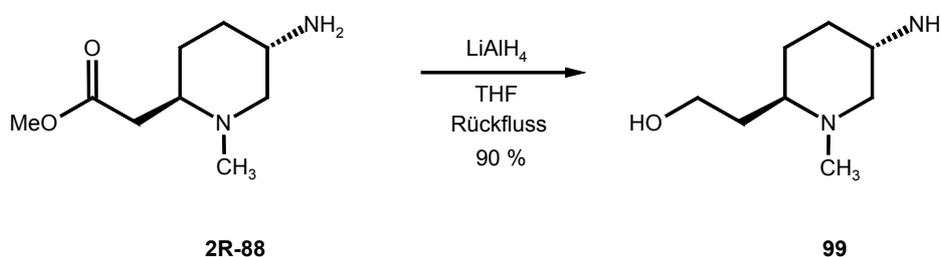
4.7 Reduktion der Esterfunktion zum Ethanol 78

Eine Reduktion in Anwesenheit einer Boc-Schutzgruppe erfordert milde Bedingungen. Es besteht sonst die Gefahr einer unerwünschten Reduktion der Schutzgruppe. O'Brien beobachtete bei der Reduktion des Amids **97** zu dem Amin **98** unter der Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid eine zusätzlich statt findende Reduktion der Boc-Schutzgruppe zu einer Methylgruppe.⁸⁵



Schema 43: Reduktion der Boc-Schutzgruppe zu einer Methylgruppe

Um die beschriebene Nebenreaktion zu verhindern sollten zum einen das freie Amin **2R-88** mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt, zum anderen sollte das Boc-geschützte Piperidinderivat **2R-81** unter der Anwendung von mildereren Methoden selektiv reduziert werden. Die Umsetzung des Esters **2R-88** mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt den Alkohol **99** in einer Ausbeute von 90 %.



Schema 44: Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Das Boc-geschützte Piperidinderivat **2R-81** wurde unter der Verwendung von folgenden milden Methoden umgesetzt: Mit DIBAL-H in Tetrahydrofuran bei Temperaturen von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, mit Natriumborhydrid in Ethanol und mit Natriumborhydrid und gepulvertem Calciumchlorid in Ethanol.⁸⁶ In keinem der durchgeführten Versuche erhielt man das gewünschte Produkt.

In unserem Fall lässt sich die Esterfunktion neben der Boc-Schutzgruppe nicht selektiv reduzieren. Verwendet man schwache Reduktionsmittel, dann erhält man keine Umsetzung. Stärkere Reduktionsmittel greifen außer der Esterfunktion auch die Boc-Schutzgruppe an. Vor der Durchführung der Reduktion muss daher Boc-Schutzgruppe abgespalten werden.

Die Zuordnung der Signale des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums erfolgte durch ein HMQC. Die Bestimmung der Kopplungskonstanten ist durch die zusätzlichen Signale und Aufspaltungen nicht möglich.

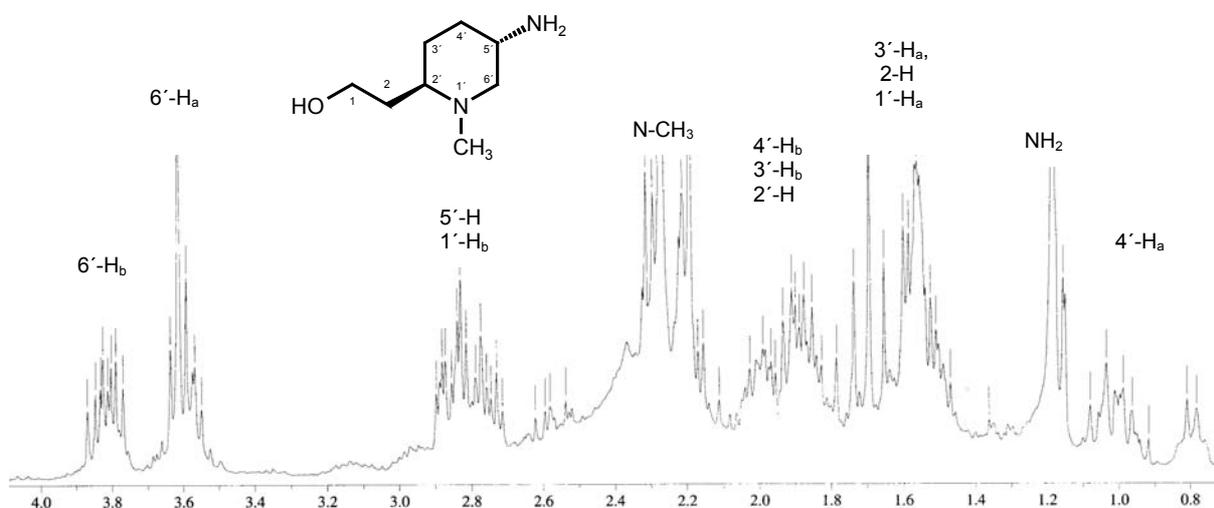


Abbildung 35: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **99**

Eine Auswertung des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums zeigt, dass für alle Kohlenstoffatome die erwarteten Signale vorhanden sind und das Signal für die Esterfunktion verschwunden ist (Abbildung 36).

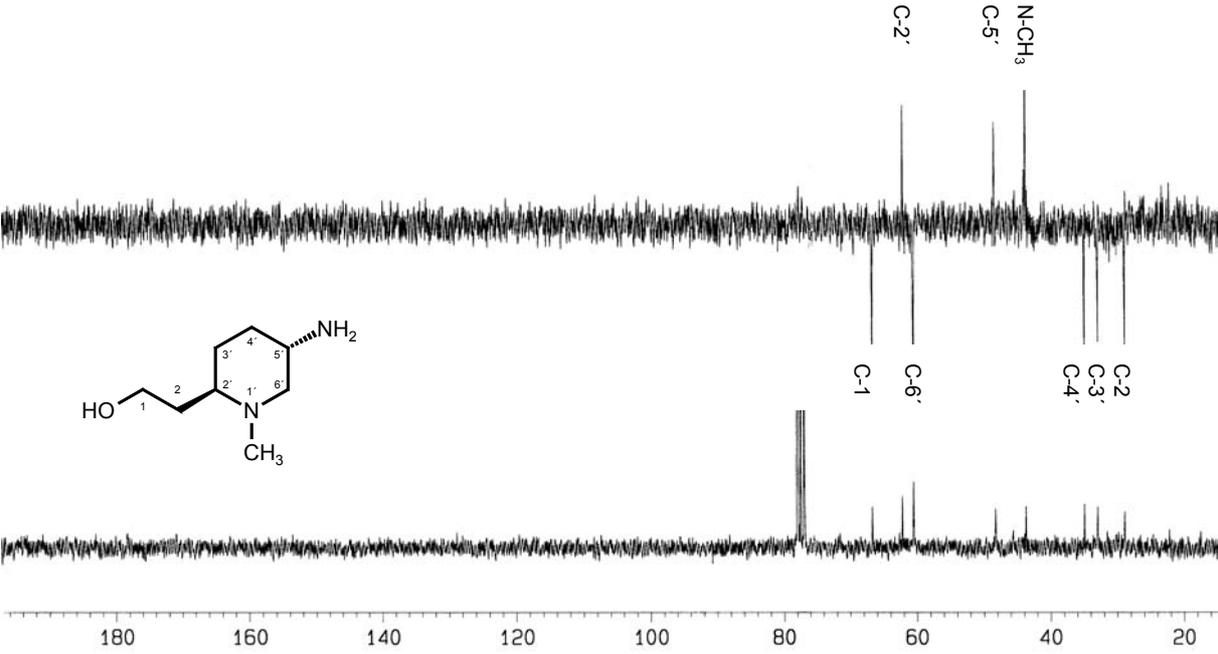
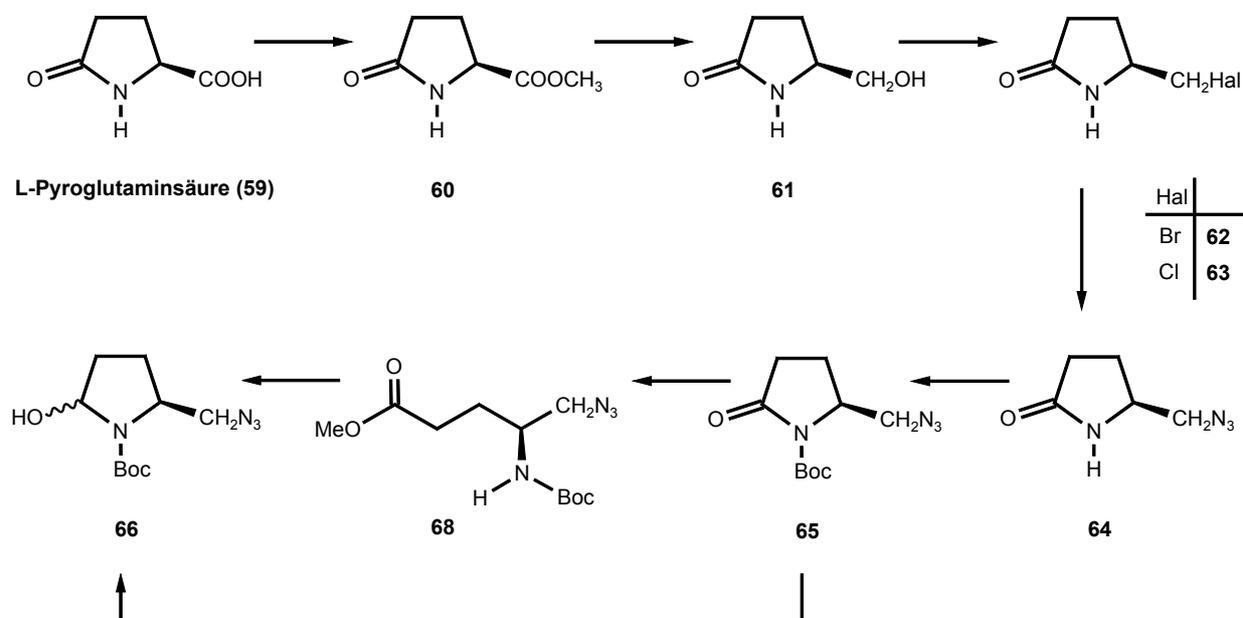


Abbildung 36: ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektrum von 99

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es die Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition auf α -Hydroxyurethanderivate zu übertragen und so chirale, nichtracemische β -Aminopiperidylacetatderivaten in möglichst hoher Diastereomerenreinheit darzustellen. Diese Aminopiperidinderivate sollten mit 5-Chloro-2-methoxy-4-methylamino-benzoesäure gekoppelt werden, um die pharmakologische Wirksamkeit zu testen.

Als Ausgangssubstanz wurde *L*-Pyroglutaminsäure (**59**) verwendet. Über eine dreistufige literaturbekannte Synthese wurden die beiden Halogenpyrrolidinonderivate **62** und **63** hergestellt. Diese wurden über S_{N2} -Reaktionen mit Natriumazid zu dem Azidopyrrolidinon **64** umgesetzt und durch die Einführung einer Boc-Schutzgruppe in die Verbindung **65** überführt. Die Hydroxyurethanderivate **66** erhält man auf zwei unterschiedlichen Wegen. Zum einen auf dem direkten Weg über eine DiBAL-H-Reduktion von **65** und zum anderen über eine Ringöffnung von **65** mit Natriummethanolat zu **68** und anschließender DiBAL-H-Reduktion.

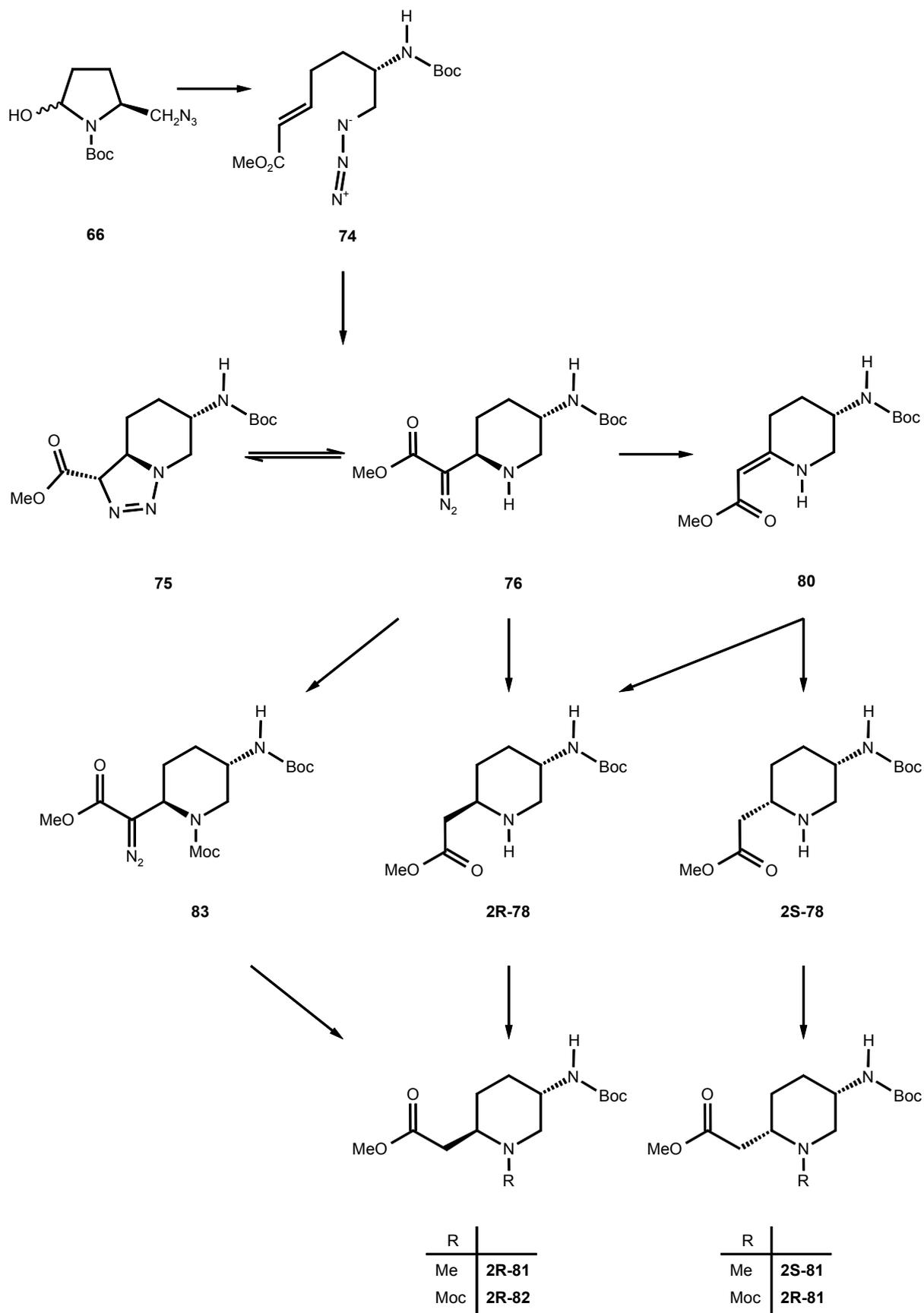


Schema 45: Synthese des α -Hydroxyurethanderivats **66** ausgehend von Pyroglutaminsäure (**59**)

Mit **66** wurden das erste Mal α -Hydroxyurethanderivate einer Tandem Wittig 1,3-dipolaren Cycloaddition unterworfen. Man erhielt unter Essigsäurekatalyse ein Produktgemisch aus dem α,β -ungesättigten Ester **74**, Triazolin **75** und dem Diazoester **76**. Der isolierte α,β -ungesättigten Ester **74** konnte teilweise unter Essigsäurekatalyse erneut zu den Cycloadditionsprodukten umgesetzt werden. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen dem Triazolin **75** und dem Diazoester **76** konnte mit Triethylamin zugunsten des Diazoesters **76** verändert werden. Die Wittigreaktion verläuft unter thermodynamischer Kontrolle stereoselektiv zum *E*-konfigurierten α,β -ungesättigten Ester **74**. Auch die 1,3-dipolare Cycloaddition verläuft in einem äußerst hohem Maße stereoselektiv. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen konnte man die Konfiguration der Cycloadditionsprodukte mit *trans* bestimmen. Eine Erklärung für die Stereoselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition liefert die Betrachtung der sterischen und elektronischen Eigenschaften zweier hypothetischer sesselförmiger Konformere des α,β -ungesättigten Esters **74**.

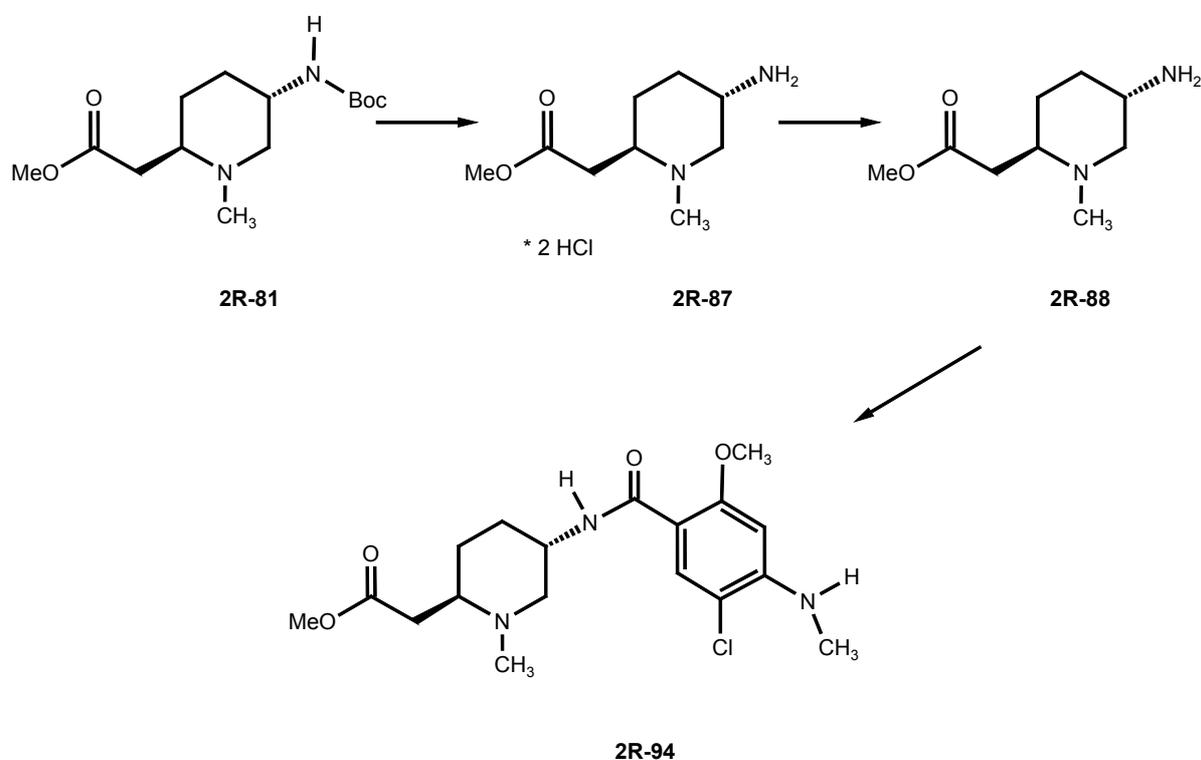
Über eine katalytische Hydrierung des Diazoesters **76** konnte man einen sehr guten Zugang zu den *trans*-konfigurierten Piperidylacetaten *2R-78* etablieren. Das andere Diastereomer *2S-78* sollte nach Stickstoffextrusion aus **76** durch diastereoselektive Hydrierung des vinylogenen Urethans **80** erhalten werden. Überraschenderweise entstand auch hier *2R-78* als Hauptprodukt. *2S-78* konnte nur als Nebenprodukt isoliert werden.

Über eine reduktive Aminierung konnte man eine Methylgruppe am Ringstickstoff von *2R-78* bzw. *2S-78* einführen und erhielt *2R-81* bzw. *2S-81*. Mit Moc_2O konnte man die beiden Diastereomere *2R-78* und *2S-78* in die geschützten Piperidinderivate *2R-82* und *2S-82* überführen. Die Moc-geschützte Verbindung *2R-82* erhielt man außerdem über eine Synthese des Moc-geschützten Diazoesters **83** und anschließender katalytischen Hydrierung.

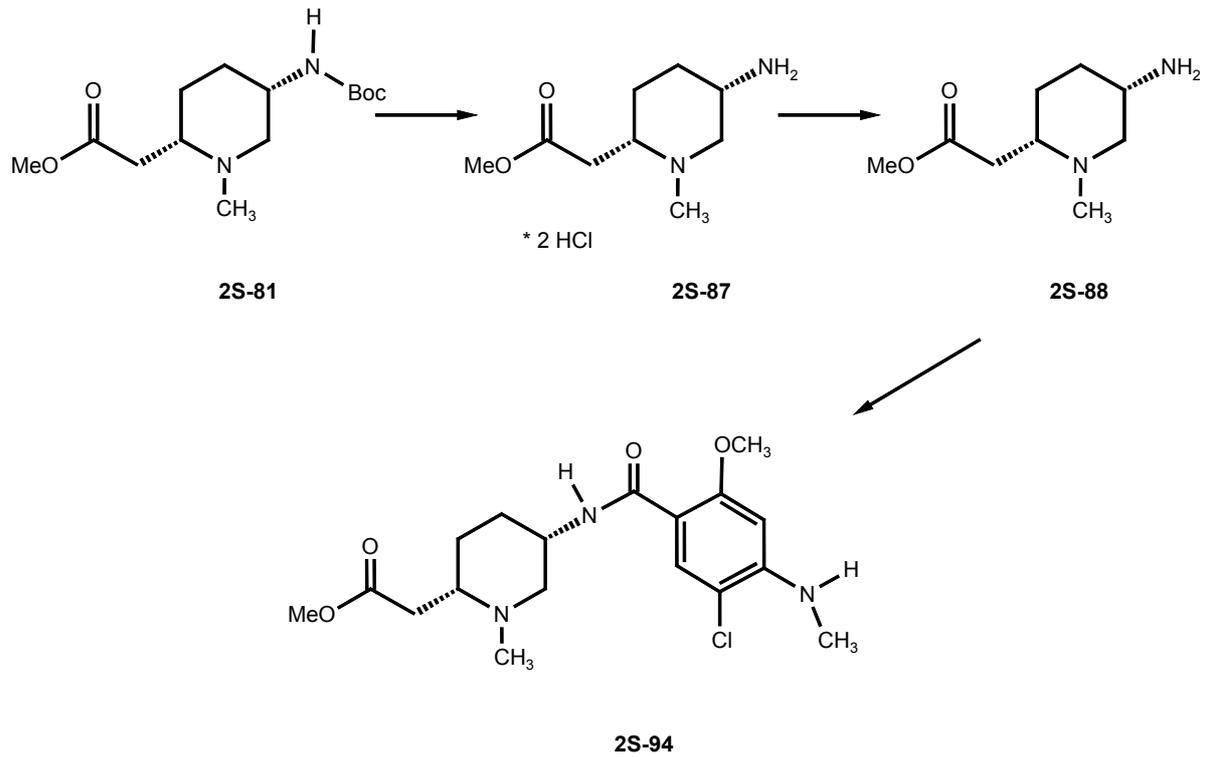


Schema 46: Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition mit **66** und Überführung der Cycloadditionsprodukte **75** und **76** in die methylierten bzw. Moc-geschützten Piperidinderivate **81** und **82**

Nach Abspalten der Boc-Schutzgruppe durch eine Umsetzung der Piperidine **2R-81** bzw. **2S-81** mit methanolischer Salzsäure konnte man die Dihydrochloride **2R-87** bzw. **2S-87** isolieren. Die freien Amine **2R-88** bzw. **2S-88** erhielt man nach Ausschütteln mit gesättigter Natriumcarbonatlösung. Die Piperidylacetate **2R-88** und **2S-88** konnten mit dem Benzoesäurederivat **79** über eine Amidkopplung verbunden werden. Diese Synthese war sowohl über den von GMEINER benutzten Weg, als auch über die Methode von MOHAPATRA und DATTA erfolgreich. Mit **2R-94** und **2S-94** konnten die ersten Nemonaprid-Analoga, die ein β -Aminopiperidingrundgerüst enthalten, dargestellt werden (Schema 47 und Schema 48).



Schema 47: Synthese von **2R-88** und anschließende Umsetzung zu dem Benzoesäurederivat **2R-94**



Schema 48: Synthese von 2S-88 und anschließende Umsetzung zu dem Benzoesäurederivat 2S-94

Das Piperidylacetat 2R-88 konnte man mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem Piperidylethanol 99 umsetzen.

6 Summary

The goal of this studies was to apply the tandem-Wittig-1,3-dipolar cycloaddition to cyclic acceptor substituted α -hydroxyurethanes. Chiral, non racemic 2-alkyl-5-aminopiperidines should be accessible in high diastereomeric excess by using this reaction. The β -aminopiperidine derivatives should be reacted with 5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzoic acid to the amides and the pharmacological activities of the achieved compounds should be tested.

L-pyroglutamic acid was used as a starting material. The synthesis of the key intermediate **66** starts with a three step reaction sequence to the halogenopyrrolidine derivatives **62** and **63**. The introduction of azide functionality by nucleophilic substitution to the azidopyrrolidine derivative **64** followed by the protection of the amide group with Boc_2O yielded **65**. The hydroxyurethane derivative **66** was obtained in two different ways, namely directly by using a DiBAL-H reducing of **65** and on the other hand by ring opening reaction of **65** with sodium methoxide to **68** followed by a DiBAL-H reduction.

For the first time the α -hydroxyurethanes **66** as starting material for the tandem-Wittig-1,3-dipolar cycloaddition reaction was applied. A product mixture of the α,β -unsaturated azido ester **74**, the triazoline **75** and the diazo ester **76** was achieved by using acetic acid as a catalyst. A mixture of the cycloaddition products could be obtained again by treatment of the isolated α,β -unsaturated azido ester **74** with acetic acid. Rearrangement of the triazoline **75** to the corresponding diazo ester **76** was achieved by addition of triethylamine. Only the *E*-configured compound **74** was obtained. This leads to the conclusion that the Wittig reaction is under thermodynamic control. The cycloaddition shows excellent diastereoselectivity. By using $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy the *trans*-configured cycloaddition product as the single isomer were determined. An explanation for the diastereoselectivity of the 1,3-dipolar cycloaddition is given by a consideration of the steric and electronic properties of two open chain products namely the α,β -unsaturated azido ester **74**.

An efficient synthetic pathway to the piperidine derivative **2R-78** was established by catalytic hydrogenation of the diazo ester **76**. The other diastereomer should be obtained by Rh-mediated extrusion of nitrogen and distereoselective hydrogenation of the vinylogous urethane **80**. To our surprise the piperidine derivative **2R-78** was the main product. **2S-78** could only be obtained as the minor stereoisomer.

A reductive amination was the most efficient way to introduce a methyl group to the ring nitrogen atom. Introducing Moc₂O lead to the protected piperidine derivatives **2R-82** and **2S-82**. The protected piperidine derivative **2R-78** was also obtained by the synthesis of the Moc-protected diazo ester **83** and following hydrogenation.

After cleavage of the Boc-protecting groups with methanolic hydrogen chloride the dihydrochlorides **2R-87** and **2S-87** were obtained. The free amines **2R-88** and **2S-88** could be coupled with the benzoic acid derivate **79** by using different coupling methods e.g. the method of MOHAPATRA and DATTA. For the first time with **2R-94** and **2S-94** Nemonaprid analogous, which include a β -aminopiperidine structure, were obtained.

7 **Ausblick**

Mit diesen Arbeiten ist es zum ersten Mal gelungen eine Tandem Wittig 1,3-dipolare Cycloaddition von Lactolderivaten auf α -Hydroxyurethanderivate zu übertragen. ASCHENBRENNER⁸⁷ hat mehrere Synthesewege aufgezeigt, mit denen eine Derivatisierung an den Kohlenstoffatomen C-3 und C-4 möglich ist. Führt man mit diesen substituierten α -Hydroxyurethanderivaten eine Tandem-Wittig-1,3-dipolare Cycloaddition durch, dann sollte man einen Zugang zu unterschiedlichen substituierten 5-Aminopiperidinen erhalten.

KELLER⁸⁸ versucht auf diesem Weg eine Hydroxyfunktion am Kohlenstoff C-4 einzuführen und so einen neuen Syntheseweg für die Darstellung der Pseudodistomine zu erhalten.

RIES⁸⁹ dagegen versucht dies über den bewährten Weg des Azidolactols.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

8.1.1 Analytische Methoden

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktgerät Typ 510 der Firma Büchi, Flawil, Schweiz bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalysen:

Elementaranalysen wurden am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg durchgeführt.

Spezifische Drehwerte:

Spezifische Drehwerte wurden an einem Polarimeter 241 der Firma Perkin-Elmer (Na_D -Linie, $\lambda = 589 \text{ nm}$) bestimmt.

8.1.2 Chromatographische Verfahren

Analytische Dünnschicht-Chromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60F254 beschichtete DC-Fertigplatten mit 0,25 mm Schichtdicke der Firma Merck, Darmstadt verwendet. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) oder mit elementarem Jod.

Präparative Säulenchromatographie:

Für die Präparative Säulenchromatographie wurden Glassäulen verschiedener Länge und Durchmesser verwendet. Als Säulenmaterial diente Kieselgel A 60 (Korngröße 0.063 - 0.200 mm) der Firma Merck, Darmstadt.

Gaschromatographie:

Die Messungen wurden an einem Carlo-Erba Auto-HRGC durchgeführt.

Injektor:	220 °C
Säulen:	20m Glassäule PS086 (on column), 10m Glassäule PS086
Detektor:	FID EL 580, 300 °C
Integrator:	Spectra-Physics DP 700
Trägergas:	Wasserstoff
Programm:	Starttemp. 100 °C, Heizrate 16 °C/min., Endtemp. 300 °C

8.1.3 Spektroskopische Methoden

Infrarotspektroskopie:

Infrarotspektren wurden auf einem Spektralphotometer 681 der Firma Perkin-Elmer bzw. auf einem Bio-Rad FT-IR aufgenommen. Feststoffe wurden als Kaliumbromid-Preßling, Flüssigkeiten bzw. Öle wurden als dünner Film zwischen zwei Kaliumbromid-Platten gemessen.

Kernresonanzspektroskopie:

Für die ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektroskopie und für H,H-Cosy und C,H-Korrelationsdiagramme wurden ein Bruker AC 200 (200 MHz/50.3 MHz), ein Bruker AC 250 (Automation 250 MHz/62.5 MHz) und ein Bruker Avance 400 (400 MHz/ 101 MHz) verwendet. NOESY Sondermessungen zur Strukturaufklärung wurden an einem DMX 600 (600 MHz/ 151 MHz) der Firma Bruker durchgeführt.

Bei allen NMR-Messungen diene das jeweilige Lösungsmittel als Standard, auf den alle in ppm angegebenen Verschiebungen bezogen sind. Für die Signalstrukturen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qn = Quintett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, ddd = Dublett von Dublett von Dublett, dddd = Dublett von Dublett von Dublett von Dublett, m = Multiplett.

Die Zuordnung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten erfolgte durch den Vergleich mit NMR-Daten von literaturbekannten Verbindungen ähnlicher Struktur, sowie durch Standard-DEPT-Messungen.

8.1.4 Arbeitsmethoden

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle für die Reaktionen benötigten Lösungsmittel wurden nach den gängigen Methoden absolutiert und gereinigt.

Apparaturen:

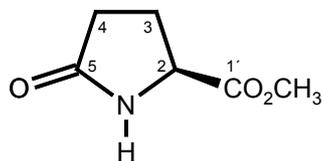
Die verwendeten Apparaturen wurden dreimal mit einem Heissluftgebläse unter vermindertem Druck ausgeheizt und mit Stickstoff belüftet.

Reaktionsbedingungen:

Die Umsetzungen wurden grundsätzlich unter Inertgas-Atmosphäre (Stickstoff) durchgeführt.

8.2 Darstellung der Substanzen

Methyl (2S)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylat

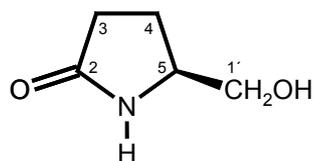


60

Gemäß einer Vorschrift von WADA⁴⁶ werden 103 g (0.80 mol) Pyroglutaminsäure (**59**) in 0.8 l trockenem Methanol gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und 60 ml (0.82 mol) Thionylchlorid innerhalb 30 min zugetropft. Danach wird noch vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand bei 170 °C im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 100 g (88 %) **60**, farbloses Öl.-
[Lit.⁴⁶: 85 %]

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁴⁶

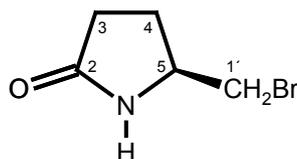
(5S)-5-Hydroxymethylpyrrolidin-2-on**61**

Nach einer Vorschrift von WADA⁴⁶ werden 100 g (0.70 mol) **60** in 1 l Ethanol gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 26.6 g (0.70 mol) Natriumborhydrid versetzt. Es wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, erneut gekühlt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2-3 gebracht. Die Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird je dreimal mit 50 ml Methanol versetzt und das Lösungsmittel wird abgezogen. Das Rohprodukt wird bei 180 °C im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 63.7 g (79 %) **61**, farblose Kristalle.-

[Lit.⁴⁶: 86 %]

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁴⁶

(5S)-5-Brommethylpyrrolidin-2-on**62**

Gemäß einer Vorschrift von GAWELL⁴³ werden 14.3 g (54.8 mmol) Triphenylphosphan unter Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension aus 6.00 g (52.4 mmol) **61** in 100 ml trockenem Acetonitril gegeben. Das Gemisch wird durch ein Eisbad gekühlt und 18.2 g (54.8 mmol) Tetrabrommethan in 50 ml Acetonitril gelöst innerhalb von 15 min zugetropft. Die hellgelbe Lösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wird das Rohprodukt über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 6.90 g (75 %) **62**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1),

Smp.: 72 °C

[Lit.⁴⁵: 74 %] **62**, farblose Kristalle, $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1),

(Lit.⁴³: Smp.: 72 – 74 °C).-

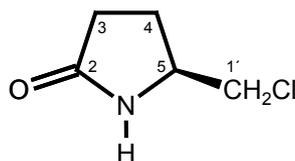
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.9$ ($c = 1.2$, Ethanol).- (Lit.⁴³: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31$ ($c = 1.2$, Ethanol).-

¹H-NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 1.46 - 1.61 (m, 1 H, 4-H), 1.85 - 2.14 (m, 3 H, 3-H und 4-H), 3.10 (d, $^3J_{5,1'} = 5.5$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H, 5-H), 7.62 (m, 1 H, N-H).-

¹³C-NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 24.49 (t, C-4), 29.15 (t, C-3), 36.55 (t, C-1'), 54.00 (d, C-5), 177.67 (s, C-2).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400 - 3100 (N-H), 2970, 2930, 1720 (C=O, Lactam), 1670, 1650, 1470, 1420, 1385, 1335, 1290, 1145, 1080, 1025, 990, 750, 635.-

$\text{C}_5\text{H}_8\text{NOBr}$ (178.03):	Ber.:	C 33.73	H 4.53	N 7.87
	Gef.:	C 34.07	H 4.44	N 7.79

(5S)-5-Chlormethylpyrrolidin-2-on

Analog zu einer Vorschrift von SILVERMANN⁴⁵ für **rac-63** werden 60.0 g (524 mmol) **61** mit 150 g (572 mmol) Triphenylphosphan in 1.80 l Tetrachlormethan gelöst. Das Gemisch wird 4 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, wird das Rohprodukt über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 63.4 g (90 %) **63**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1),
Smp.: 55 °C.- (Lit.⁴⁵ Smp.: 53 - 55 °C).-

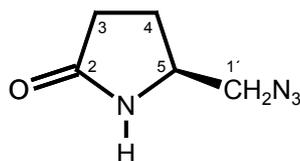
$[\alpha]_D^{25} = + 18.2$ (c = 1.1, Ethanol).-

¹H-NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 1.78 - 1.96 (m, 1 H, 4-H), 2.18 - 2.47 (m, 3 H, 3-H und 4-H), 3.41 - 3.58 (m, 2 H, 1'-H), 3.87 - 3.99 (m, 1 H, 5-H), 7.28 (s, 1 H, N-H).-

¹³C-NMR (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 24.47 (t, C-4), 29.76 (t, C-3), 47.92 (t, C-1'), 55.26 (d, C-5), 178.30 (s, C-2).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3400 - 3100, 2970, 2930, 1700 (C=O, Lactam), 1470, 1440, 1350, 1300, 775.-

$\text{C}_5\text{H}_8\text{NOCl}$ (133.58):	Ber.: C 44.96	H 6.04	N 10.49
	Gef.: C 45.01	H 6.16	N 10.39

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

Methode A:

Gemäß einer Vorschrift von GAWELL⁴³ wird eine Mischung aus 6.00 g (33.7 mmol) **62**, 4.20 g (64.5 mmol) NaN₃ und 354 mg (1.31 mmol) 18-Krone-6 in 25 ml Acetonitril 16 h bei 85 °C gerührt. Hierauf wird der Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan/Methanol (9:1) über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 4.16 g (88 %) **64**, farblose Kristalle, R_f ~ 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1),
Smp.: 65 °C.-
(Lit.²⁵: 65 - 66 °C).-

Methode B:

Unter Stickstoff werden 63.4 g (474 mmol) **63** und 52.1 g (801 mmol) NaN₃ in 100 ml DMF gelöst und 3 d bei 70 °C gerührt. Ein Teil des Lösungsmittels wird abgezogen, der Rückstand mit 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und das Rohprodukt mit Dichlormethan/Methanol (9:1) über Kieselgel chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 61.2 g (92 %) **64**, farblose Kristalle, R_f ~ 0.47 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1),
Smp.: 65 °C.-
(Lit.²⁵: 65 - 66 °C).-

$[\alpha]_D^{25} = +72.3$ (c = 1.1, Ethanol).-

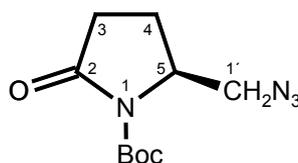
(Lit.²⁶: $[\alpha]_D^{25} = +72$ (c = 1.1, Ethanol).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 1.66 - 1.83 (m, 1 H, 4-H), 2.07 - 2.35 (m, 3 H, 3-H und 4-H), 3.22 (dd, $^2J_{1'a,1'b} = 12.3$ Hz, $^3J_{1'a,5} = 6.2$ Hz, 1 H, 1'-H_a), 3.38 (dd, $^2J_{1'b,1'a} = 12.3$ Hz, $^3J_{1'b,5} = 4.7$ Hz, 1 H, 1'-H_b) 3.74 (ddd, $J = 11.9$ Hz, $^3J_{5,1'a} = 6.2$ Hz, $^3J_{5,1'b} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.68 (m, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 23.69 (t, C-4), 29.64 (t, C-3), 53.53 (d, C-5), 55.54 (t, C-1'), 178.76 (s, C-2).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3600- 3100 (N-H), 2970, 2930, 2100 (N_3), 1720 (C=O, Lactam), 1685, 1670, 1470, 1430, 1275, 1070.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (140.15):	Ber.:	C 42.85	H 5.75	N 39.98
	Gef.:	C 43.10	H 5.81	N 39.56

(5S)-5-Azidomethyl-1-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-on**65**

Eine Lösung aus 40.9 g (292 mmol) **64** und 69.2 g (317 mmol) Di-*tert.*-butyl-dicarbonat in 300 ml Acetonitril wird mit 2.88 g (21.3 mmol) DMAP versetzt. Nach 18 h Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit je 200 ml Wasser und 0.25 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 62.3 g (89 %) **65**, farbloses Öl, R_f ~ 0.86 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).-

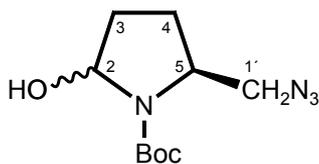
[α]_D²⁵ = - 52.8 (c = 1.3, MeOH).-

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.80 (dddd, ²J_{4a,4b} = 12.9 Hz, ³J_{4a,3b} = 9.8 Hz, ³J_{4a,3a} = 2.9 Hz, ³J_{4a,5} = 2.1 Hz, 1 H, 4-H_a), 2.06 (dddd, ²J_{4b,4a} = 12.9 Hz, ³J_{4b,3b} = 10.5 Hz, ³J_{4b,3a} = 9.7 Hz, ³J_{4b,5} = 7.0 Hz, 1 H, 4-H_b), 2.30 (ddd, ²J_{3a,3b} = 17.7 Hz, ³J_{3a,4b} = 9.7 Hz, ³J_{3a,4a} = 2.9 Hz, 1 H, 3-H_a), 2.57 (ddd, ²J_{3b,3a} = 17.7 Hz, ³J_{3b,4b} = 10.5 Hz, ³J_{3b,4a} = 9.8 Hz, 1 H, 3-H_b), 3.42 (dd, ²J_{1'a,1'b} = 12.4 Hz, ³J_{1'a,5} = 3.0 Hz, 1 H, 1'-H_a), 3.57 (dd, ²J_{1'b,1'a} = 12.4 Hz, ³J_{1'b,5} = 5.5 Hz, 1 H, 1'-H_b), 4.15 (dddd, ³J_{5,4b} = 7.0 Hz, ³J_{5,1'b} = 5.5 Hz, ³J_{5,1'a} = 3.0 Hz, ³J_{5,4a} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H).-

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) = 21.17 (t, C-4), 27.96 (q, C(CH₃)₃), 31.33 (t, C-3), 53.56 (t, C-1'), 56.52 (d, C-5), 83.51 (s, C(CH₃)₃), 149.76 (s, C=O), 173.77 (s, C-2).-

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2930, 2100 (N₃), 1785, 1750, 1710 (C=O, Lactam), 1450, 1300, 1250, 1025, 900, 780.-

C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ (240.26):	Ber.: C 49.99	H 6.71	N 23.32
	Gef.: C 50.54	H 7.32	N 22.09

(2RS, 5S)-5-Azidomethyl-1-tert.-butoxycarbonyl-pyrrolidin-2-ol**66**

Methode A:

20.2 g (84.0 mmol) **65** in 300 ml THF (abs.) wird auf -78 °C abgekühlt. Innerhalb von 30 min werden 115 ml (115 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, Aldrich) zugegeben, wobei darauf geachtet wird, dass die Innentemperatur - 65 °C nicht überschreitet. Nach 2 h werden erneut 50.0 ml (50.0 mmol) DIBALH zugegeben. Die Reaktion wird abgebrochen, wenn gaschromatographisch kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann. Zur Reaktionskontrolle entnimmt man 40 µl der Reaktionsmischung, gibt diese schnell in 1 ml Wasser, schüttelt mit 2 ml Ether aus, zentrifugiert, pipettiert die Etherphase ab und engt sie im Stickstoffstrom ein. Der Rückstand wird in 1 ml Methanol (p.a.) aufgenommen und gaschromatographisch analysiert $t_R = 9.30$ min (Einspritzvolumen 1 µl, Split 1 : 60, DetTemp. = 290 °C, InjTemp. = 250 °C, Ofentemperatur: 80/1//30//260/0//10//290/15.).

Zum Abbruch der Reaktion gibt man 150 ml Wasser und anschließend 200 ml 1 N Salzsäure in das Reaktionsgemisch, lässt auf Raumtemperatur erwärmen, versetzt mit konzentrierter Natriumchloridlösung und extrahiert mit vier Portionen Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Das rohe Reaktionsprodukt wird an Kieselgel mit Diethylether chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 19.5 g (96 %) **66**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.64$ (Et₂O).-

Methode B:

1.03 g (3.78 mmol) **68** in 10 ml Toluol (abs.) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Innerhalb von 30 min werden 5.10 ml (5.10 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 M in Hexan, Aldrich) zugetropft, wobei darauf geachtet wird, dass die Innentemperatur $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überschreitet. Nach 2 h werden erneut 1.30 ml (1.30 mmol) DIBALH zugegeben. Die Reaktionskontrolle und die Aufarbeitung erfolgen analog zu A).

Ausbeute: 0.73 g (80 %) **66**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.64$ (Et_2O).-

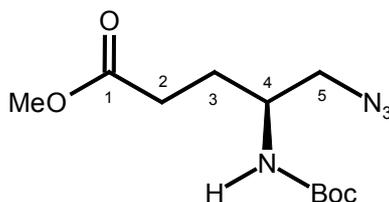
$[\alpha]_D^{25} = -35.9$ ($c = 1.1$, MeOH), (Diastereomerengemisch).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 1.41 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.56 - 2.29 (m, 4 H, 3-H und 4-H), 3.29 - 3.65 (m, 2 H, 1'-H), 3.92 - 4.08 (m, 1 H, 5-H), 5.44 - 5.48 (m, 1 H, 2-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 25.73 / 26.23 / 26.54 / 27.06 / 27.91 (t, C-4), 28.30 (q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 30.31 / 30.97 / 31.37 / 31.41 / 31.77 / 32.52 / 32.87 (t, C-3), 44.97 / 45.02 / 45.95 / 52.52 / 53.39 / 53.91 / 53.93 (t, C-1'), 56.57 / 56.59 / 56.80 / 57.01 / 57.14 / 58.03 / 58.87 / 59.13 (d, C-5), 80.82 / 80.97 / 81.00 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 82.11 / 82.16 / 82.73 / 88.97 / 89.72 / 89.74 / 90.21 / 90.26 (s, C-2), 153.88 / 154.02 / 154.79 (s, C=O) (Rotamere).-

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3600- 3300 (OH), 2970, 2930, 2100 (N_3), 1700, 1670, 1450, 1385, 1260, 1170, 1100, 1030, 870, 800, 700.-

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (242.28):	Ber.:	C 49.58	H 7.49	N 23.13
	Gef.:	C 50.32	H 6.91	N 21.55

Methyl (4S)-5-Azido-4-tert.-butoxycarbonylamino-pentanoat**68**

Zu einer Lösung aus 1.02 g (4.25 mmol) **65** in 20 ml absolutem Methanol werden unter Stickstoff 110 mg (4.78 mmol) Natrium gegeben. Nach 1 h Rühren wird 5 ml konz. Ammoniumchloridlösung zugegeben und dreimal mit je 50 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird mit Essigester über Kieselgel chromatographisch gereinigt. Eine analytische Probe wird durch Umkristallisation aus Pentan erhalten.

Ausbeute: 951 mg (82 %) **68**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.72$ (EtOAc),
Smp.: 59 °C.-

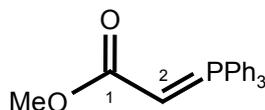
$[\alpha]_D^{25} = -40.4$ (c = 1.1, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 1.43 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.74 - 1.91 (m, 2 H, 3-H), 2.39 (t, $^3J_{2,3} = 7.3$ Hz, 2 H, 2-H), 3.39 - 3.40 (m, 2 H, 5-H), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 4.58 - 4.66 (m, 1 H, 4-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 27.42 (t, C-3), 28.30 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.55 (t, C-2), 49.94 (t, C-5), 51.77 (q, OCH_3), 54.91 (d, C-4), 79.83 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.25 (s, C=O), 173.56 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3500 - 3200 (N-H), 3000, 2920, 2120 (N_3), 1760 - 1670 (C=O), 1500, 1480, 1420, 1280, 1180, 1120, 1070, 1050, 820.-

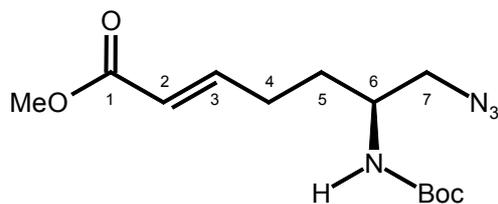
$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ (272.30):	Ber.: C 48.52	H 7.40	N 20.58
	Gef.: C 48.35	H 7.68	N 20.09

Triphenylcarbmethoxymethylenphosphoran**71**

Zu 100 g (380 mmol) Triphenylphosphan in 100 ml Toluol werden 58.2 g (35 ml, 380 mmol) Bromessigsäuremethylester (**69**) in 100 ml Toluol langsam bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehengelassen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und der Filterkuchen in einem Liter Wasser gelöst. Hierzu werden 500 ml Dichlormethan und eine Spatelspitze Phenolphthalein gegeben. Das Gemisch wird mit 2 N Natronlauge auf pH 9 gebracht. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein Viertel eingeeengt. Das Produkt wird mit Petrolether (40-60) ausgefällt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 99.7 g (78 %) **71**, farblose Kristalle.-

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[22]

Methyl (6S)-7-Azido-6-tert.-butoxycarbonylamino-2-heptenoat**74**

Zu einer Lösung aus 1.79 g (7.40 mmol) **66** und 3.88 g (11.6 mmol) Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphan (**71**) in 30 ml Dichlormethan werden 0.45 ml Essigsäure gegeben. Nach 72 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaltem Diethylether versetzt. Das Produktgemisch wird gelöst, ein großer Teil des entstandenen Triphenylphosphinoxid fällt aus und kann abfiltriert werden. Das Filtrat wird eingeeengt und der Fällungsvorgang zweimal wiederholt. Der Rückstand wird mit PE (30-50°C)/Essigsäureethylester (1:4) chromatographisch gereinigt.

Ausbeuten: 990 mg (45 %), **74**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.70$;

zusätzlich erhalten: 460 mg (21 %), **75**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.45$ (EtOAc/PE 4:1);
667 mg (30 %), **76**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.21$ (EtOAc/PE 4:1).-

$[\alpha]_D^{25} = +102.3$ (c = 1.0, MeOH).-

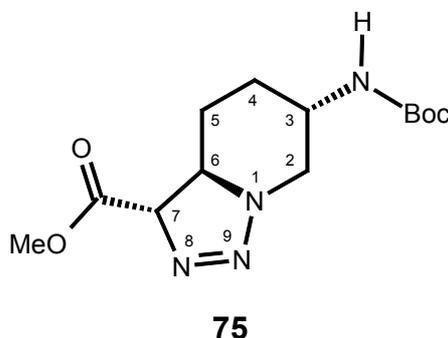
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 2.22 (q, $^3J_{5,4} = 7.2$ Hz, 2 H, 5-H), 3.26 - 3.45 (m, 2 H, 4-H), 3.66 (s, 3 H, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.64 - 3.74 (m, 2 H, 7-H), 4.64 - 4.76 (m, 1 H, 6-H), 5.78 (dt, $^3J_{2,3} = 15.7$ Hz, $^4J_{2,4} = 1.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (dt, $^3J_{3,2} = 15.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) = 28.23 (q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 28.56 (t, C-5), 30.72 (t, C-4), 49.89 (d, C-6), 51.34 (q, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 54.75 (t, C-7), 79.72 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 121.63 (d, C-2), 147.61 (d, C-3), 155.16 (C=O), 166.71 (s, C-1).-

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3500 - 3300 (N-H), 2980, 2900, 2120 (N_3), 1770- 1670 (C=O), 1530, 1470, 1400, 1180, 1070, 880, 790.-

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (298.34):	Ber.:	C 52.34	H 7.43	N 18.78
	Gef.:	C 51.71	H 7.23	N 14.75

Methyl (3*S*, 6*R*, 7*S*)-8-*tert*-Butoxycarbonylamino-1,2,3-triaza-bicyclo[4.3.0]non-9-en-7-carboxylat



Methode A:

Zu einer Lösung aus 1.79 g (7.40 mmol) **66** und 3.88 g (11.6 mmol) Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran (**71**) in 30 ml Dichlormethan werden 0.45 ml Essigsäure gegeben. Nach 72 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit – 20 °C kaltem Diethylether versetzt. Das Produktgemisch wird gelöst, ein großer Teil des entstandenen Triphenylphosphinoxid fällt aus und kann abfiltriert werden. Das Filtrat wird eingeeengt und der Fällungsvorgang zweimal wiederholt. Der Rückstand wird mit PE (30-50°C)/Essigsäureethylester (1:4) chromatographisch gereinigt.

Ausbeuten: 460 mg (21 %), **75**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.45$;

zusätzlich erhalten: 990 mg (45 %), **74**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.70$ (EtOAc/PE 4:1);
667 mg (30 %), **76**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.21$ (EtOAc/PE 4:1).-

Methode B:

2.86 g (9.59 mmol) des α,β -ungesättigten Esters **74** wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.2 ml Essigsäure versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 7 d gerührt. Danach wird sie eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/PE(30-50) 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 343 mg (12 %), **75**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.45$ (EtOAc/PE 4:1);

zusätzlich erhalten: 743 mg (26 %), **76**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.21$ (EtOAc/PE 4:1).-

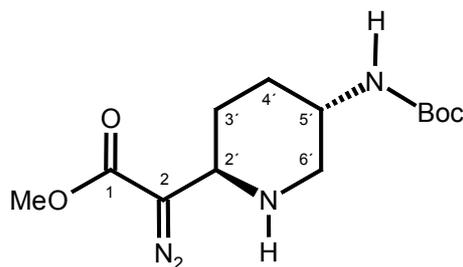
$[\alpha]_D^{25} = +53.1$ (c = 1.3, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1.20 – 1.31 (m, 1 H, 5- H_a), 1.34 – 1.41 (m, 1 H, 4- H_a), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.73 – 1.80 (m, 1 H, 5- H_b), 2.03 – 2.11 (m, 1 H, 7-4 $_b$), 3.06 (dd, $^2J_{2a,2b} = 13.2$ Hz, $^3J_{2a,3} = 11.1$ Hz, 1 H, 2- H_a), 3.53 - 3.65 (m, 1 H, 3-H), 3.67 – 3.75 (m, 1 H, 6-H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 4.51 – 4.61 (m, 1 H, N-H), 4.68 (dd, $^2J_{2b,2a} = 13.1$ Hz, $^3J_{2b,3} = 4.0$ Hz, 1 H, 2- H_b) 4.72 (d, $^3J_{7,6} = 6.1$ Hz, 1 H, 7-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 27.57 (t, C-5), 28.27 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.97 (t, C-4), 47.40 (d, C-3), 51.35 (t, C-2), 52.74 (q, OCH_3), 56.52 (d, C-6), 79.70 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 82.20 (d, C-7), 155.76 (s, C=O), 169.00 (s, C=O).-

IR (FT): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3500 - 3300 (N-H), 3000, 2980, 2934, 2859, 2097, 1698 (C=O), 1520, 1440, 1367, 1309, 1251, 1171, 1080, 1013, 769.-

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (298.34):	Ber.:	C 52.34	H 7.43	N 18.78
	Gef.:	C 52.37	H 7.36	N 17.05

Methyl (2R, 5S)-Diazo(5-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat**76**

Methode A:

Zu einer Lösung aus 1.79 g (7.40 mmol) **66** und 3.88 g (11.6 mmol) Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoran (**71**) in 30 ml Dichlormethan werden 0.45 ml Essigsäure gegeben. Nach 72 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaltem Diethylether versetzt. Das Produktgemisch wird gelöst, ein großer Teil des entstandenen Triphenylphosphinoxid fällt aus und kann abfiltriert werden. Das Filtrat wird eingeeengt und der Fällungsvorgang zweimal wiederholt. Der Rückstand wird mit PE (30-50°C)/Essigsäureethylester (1:4) chromatographisch gereinigt.

Ausbeuten: 667 mg (30 %), **76**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.21$ (EtOAc/PE 4:1);

zusätzlich erhalten: 990 mg (45 %), **74**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.70$ (EtOAc/PE 4:1);

460 mg (21 %), **75**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.45$ (EtOAc/PE 4:1).-

Methode B:

2.86 g (9.59 mmol) des α,β -ungesättigten Esters **74** wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.2 ml Essigsäure versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 7 d gerührt. Danach wird sie eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/PE(30-50) 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 743 mg (26 %), **76**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.21$ (EtOAc/PE 4:1);

zusätzlich erhalten: 343 mg (12 %), **75**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.45$ (EtOAc/PE 4:1).-

Methode C:

8.00 g (26.8 mmol) Triazolin **75** wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit 4.00 ml (2.93 g, 29.6 mmol, 1.1 Äquivalente) Triethylamin versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Danach wird sie eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethylacetat/PE(30-50) 4/1) gereinigt.

Ausbeute: 6.36 g (79 %) **76**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.21$ (EtOAc/PE 4:1);

zusätzlich erhalten: 310 mg (4 %) **75**, gelbes Öl, $R_f \sim 0.45$ (EtOAc/PE 4:1).-

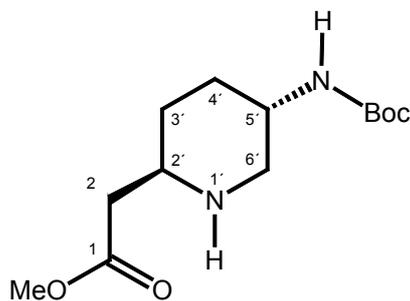
$[\alpha]_D^{25} = +36.0$ (c = 1.6, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1.13 – 1.33 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.40 - 1.49 (m, 1 H, 3'-H_a), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.81 (ddd, $^2J_{3b,3a} = 13.0$ Hz, $J = 3.7$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1 H, 3'-H_b), 1.95 – 2.03 (m, 1 H, 4'-H_b), 2.42 (dd, $^2J_{6'a,6'b} = 11.4$ Hz, $^3J_{6'a,5'} \sim 10$ Hz, 1 H, 6'-H_a), 2.46 - 2.61 (m, 1 H, N-H), 3.20 (ddd, $^2J_{6'b,6'a} = 11.4$ Hz, $^3J_{6'b,5'} = 4.0$ Hz, $^3J_{6'b,NH} = 1.5$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 3.48 – 3.59 (m, 1 H, 5'-H), 3.55 (dd, $^3J_{2',3'} = 9.8$ Hz, 1 H, 2'-H), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.39 – 4.54 (m, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 27.46 (t, C-3'), 28.31 (q, C(CH₃)₃), 29.70 (t, C-4'), 45.78 (d, C-5'), 49.34 (d, C-2'), 50.13 (t, C-6'), 50.90 (q, OCH₃), 79.15 (s, C(CH₃)₃), 82.07 (s, C-2), 155.21 (C=O), 165.85 (s, C-1).-

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3500 - 3300 (N-H), 3000, 2980, 2880, 2120 (N₂), 1700 (C=O), 1530, 1510, 1450, 1380, 1310, 1260, 1180, 1110, 1060, 1040, 750.-

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (298.34):	Ber.:	C 52.34	H 7.43	N 18.78
	Gef.:	C 53.88	H 7.20	N 17.05

Methyl (2R, 5S)-(5-tert.-Butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat**2R-78**

Methode A:

370 mg (1.24 mmol) **76** werden in 20 ml Methanol gelöst und 30 mg Pd/C (10 % Palladium) versetzt und bei 50 bar 3 h lang hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt den Rückstand ein und erhält nach säulenchromatographischer Reinigung **2R-78**.

Ausbeute: 209 mg (62 %) **2R-78**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), Smp.: 73 °C.-

Methode B:

3.44 g (12.7 mmol) **80** werden in 150 ml Methanol gelöst und 260 mg Pd/C (10 % Palladium) versetzt und bei 50 bar 3 d lang hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt den Rückstand ein und erhält nach säulenchromatographischer Reinigung ein Gemisch aus den Diastereomeren **2R-78** und **2S-78**. Durch mehrmalige säulenchromatographische Trennung (Dichlormethan/Methanol 9:1) kann man die beiden Diastereomere trennen.

Ausbeute: 1.95 g (56 %) **2R-78**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), Smp.: 73 °C;

zusätzlich erhalten: 1.15 g (33 %) **2S-78**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).-

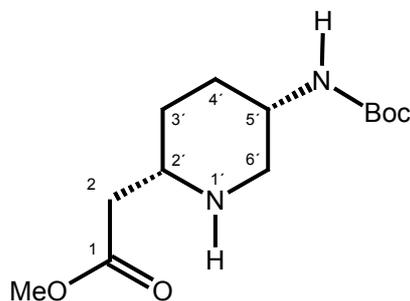
$[\alpha]_D^{25} = -14.0$ (c = 1.4, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) = 1.17 – 1.23 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.24 – 1.31 (m, 1 H, 3'-H_a), 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.70 (ddd, $^2J_{3'b,3'a} = 12.5$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1 H, 3'-H_b), 1.94 - 2.08 (m, 2 H, 4'-H_b), 2.15 – 2.31 (m, 1 H, N-H), 2.34 (dd, $^2J_{6'a,6'b} = 11.3$ Hz, $^3J_{6'a,5'} \sim 11$ Hz, 1 H, 6'-H_a), 2.37 – 2.43 (m, 2 H, 2-H), 2.83 - 2.89 (m, 1 H, 2'-H), 3.25 (ddd, $^2J_{6'b,6'a} = 11.3$ Hz, $^3J_{6'b,5'} = 4.3$ Hz, $^3J_{6'b,NH} = 2.1$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 3.42 – 3.50 (m, 1 H, 5'-H), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 4.37 (m, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 151 MHz): δ (ppm) = 28.37 (q, C(CH₃)₃), 31.38 (t, C-3'), 31.52 (t, C-4'), 40.41 (t, C-2), 47.75 (d, C-5'), 51.61 (q, OCH₃), 51.75 (t, C-6'), 52.50 (d, C-2'), 79.25 (s, C(CH₃)₃), 155.01 (s, C=O), 172.56 (s, C-1).-

IR (FT): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3365, 2928, 2854, 1734, 1680, 1524, 1442, 1364, 1300, 1235, 1164, 1117, 1059, 1013, 868.-

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (272.34):	Ber.:	C 57.33	H 8.88	N 10.29
	Gef.:	C 56.59	H 8.69	N 9.81

Methyl (2S, 5S)-(5-tert.-Butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat**2S-78**

3.44 g (12.7 mmol) **80** werden in 150 ml Methanol gelöst und 260 mg Pd/C (10 % Palladium) versetzt und bei 50 bar 3 d lang hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt den Rückstand ein und erhält nach säulenchromatographischer Reinigung ein Gemisch aus den Diastereomeren **2S-78** und **2R-78**. Durch mehrmalige säulenchromatographische Trennung (Dichlormethan/Methanol 9:1) kann man die beiden Diastereomere trennen.

Ausbeute: 1.15 g (33 %) **2S-78**, farbloses Öl, $R_f \sim 0.33$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1);

zusätzlich erhalten: 1.95 g (56 %) **2R-78**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.27$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1), Smp.: 73 °C.-

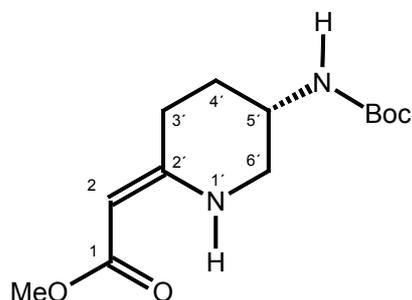
$[\alpha]_D^{25} = +4.9$ ($c = 0.9$, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ (ppm) = 1.29 – 1.37 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.43 – 1.50 (m, 1 H, 4'-H_b), 1.51 – 1.58 (m, 1 H, 3'-H_a), 1.77 – 1.88 (m, 1 H, 3'-H_b), 1.98 – 2.09 (m, 1 H, N-H), 2.34 (dd, $^2J_{2'a,2'b} = 16.0$ Hz, $^3J_{2'a,2} = 8.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.38 (dd, $^2J_{2'b,2'a} = 16.0$ Hz, $^3J_{2'b,2} = 4.3$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.82 (d, $^2J_{6'a,6'b} = 11.8$ Hz, 1 H, 6'-H_a), 2.86 – 2.92 (m, 1 H, 2'-H), 2.91 (dd, $^2J_{6'b,6'a} = 11.8$ Hz, $^3J_{6'b,5'} = 2.4$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 – 3.75 (m, 1 H, 5'-H), 5.41 – 5.45 (m, 1 H, N-H).-

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 151 MHz): δ (ppm) = 27.46 (t, C-4'), 28.41 (q, C(CH₃)₃), 28.80 (t, C-3'), 40.88 (t, C-2), 44.35 (d, C-5'), 50.67 (t, C-6'), 51.60 (q, OCH₃), 53.01 (d, C-2'), 78.89 (s, C(CH₃)₃), 155.28 (s, C=O), 172.69 (s, C-1).-

IR (FT): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3335, 2940, 2857, 1700, 1495, 1446, 1366, 1288, 1246, 1128, 1079, 1013, 950, 891, 843, 779, 690.-

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (272.34):	Ber.:	C 57.33	H 8.88	N 10.29
	Gef.:	C 57.43	H 8.77	N 10.11

Methyl (5S)-(5-tert.-Butoxycarbonylamino-piperidin-2-yliden)-acetat**80**

Methode A:

1.45 g (4.85 mmol) Diazoester **76** werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und 8 mg Rhodium(II)acetat-dimer hinzugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Danach wird sie mit konzentrierter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel (Ethylacetat/PE(30-50) 4:1).

Ausbeute: 1.29 g (98 %) **80**, farblose Kristalle, $R_f = 0.67$ (EtOAc/PE 4:1),
Smp.: 119 °C

Methode B:

Zu einer Lösung aus 2.89 g (9.66 mmol) eines Gemisches aus dem Diazoester **76** und dem Triazolol **75** in 10 ml Dichlormethan werden 1.44 ml (1.06 g, 10.7 mmol, 1.1 Äquivalente) Triethylamin und 18 mg Rhodium(II)acetat-dimer gegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Danach wird sie mit konzentrierter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel (Ethylacetat/PE(30-50) 4:1).

Ausbeute: 2.54 g (97 %) **80**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.67$ (EtOAc/PE 4.1),
Smp.: 119 °C

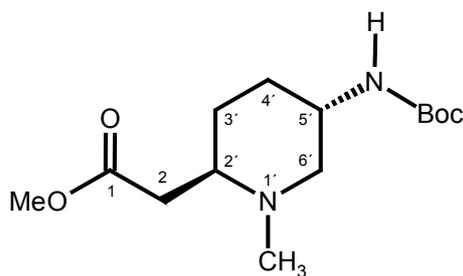
$[\alpha]_D^{25} = + 6.2$ (c = 1.2, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1.42 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1.55 - 1.65 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.91 - 2.01 (m, 1 H, 4'-H_b), 2.32 - 2.41 (m, 2 H, 3'-H), 2.99 (dd, $^2J_{6'a,6'b} = 12.3$ Hz, $^3J_{6'a,5'} = 6.8$ Hz, 1 H, 6'-H_a), 3.45 (ddd, $^2J_{6'b,6'a} = 12.3$ Hz, $^3J_{6'b,5'} = 4.4$ Hz, $^3J_{6'b,\text{NH}} = 2.8$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 3.54 (s, 1 H, OCH_3), 3.84 - 4.03 (m, 1 H, 5'-H), 4.45 (s, 1 H, 2-H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H, N-H), 8.54 (s, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 26.27 (t, C-4'), 26.79 (t, C-3'), 28.28 (q, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 44.80 (d, C-5'), 46.12 (d, C-6'), 49.93 (q, OCH_3), 79.68 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 81.12 (d, C-2), 155.03 (s, C=O), 161.44 (s, C-2), 170.79 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3480 (N-H), 3420 (N-H), 3000, 2980, 2940, 1720 - 1610 (C=O, C=C), 1540 - 1500, 1400, 1350, 1320, 1250, 1160, 1090, 1070, 1050, 920, 880, 790, 700.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (270.33):	Ber.:	C 57.76	H 8.20	N 10.36
	Gef.:	C 57.72	H 8.21	N 10.21

Methyl (2R, 5S)-(1-Methyl-5-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat**2R-81**

1.97 g (31.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid werden zu einer Lösung aus 1.28 g (4.70 mmol) **2R-78** und 21.7 ml Formaldehyd (40 % in Wasser) in 60 ml Methanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 50 ml Dichlormethan und 30 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Da das Rohprodukt mit Paraformaldehyd verunreinigt ist, wird es in 50 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden 60 ml 0.1 N Salzsäure gegeben und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrigen Phase wird mit 60 ml 0.1 N Natronlauge versetzt und mit 3 mal 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 1.20 g (89 %) **2R-81**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1),
Smp.: 88 °C.-

$[\alpha]_D^{25} = +9.4$ (c = 0.8, MeOH).-

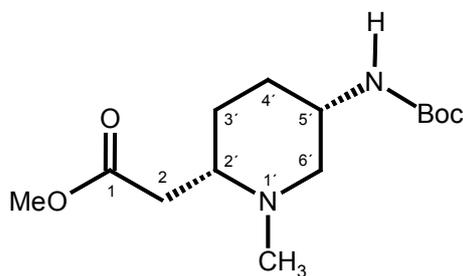
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 1.16 – 1.54 (m, 2 H, 4'-H_a, 3'-H_a), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.69 – 1.83 (m, 1 H, 3'-H_b), 1.86 – 2.02 (m, 2 H, 4'-H_b, 2'-H_a), 2.27 (s, 3 H, NCH₃), 2.24 – 2.35 (m, 1 H, 2'-H_b), 2.46 – 2.59 (m, 1 H, 2'-H), 2.66 (dd, $^2J_{6'a,6'b} =$

14.5 Hz, $^3J_{6'a,5'} = 4.7$ Hz, 1 H, 6'-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{6'b,6'a} = 14.5$ Hz, $^3J_{6'b,5'} = 2.8$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 3.64 – 3.77 (m, 1 H, 5'-H), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 4.61 (m, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 63 MHz): δ (ppm) = 28.36 (q, C(CH₃)₃), 29.08 (t, C-4'), 29.46 (t, C-3'), 36.29 (t, C-2), 42.60 (q, NCH₃) 46.53 (d, C-5'), 51.62 (q, OCH₃), 58.84 (d, C-2'), 60.03 (t, C-6'), 79.14 (s, C(CH₃)₃), 155.04 (s, C=O), 172.83 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3372, 2947, 2792, 1726, 1677, 1508, 1313, 1243, 1161, 1070, 1031, 974, 858, 808, 785.-

C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ (286.37):	Ber.:	C 58.72	H 9.15	N 9.78
	Gef.:	C 58.33	H 8.84	N 9.74

Methyl (2S, 5S)-(1-Methyl-5-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat**2S-81**

513 mg (8.17 mmol) Natriumcyanoborhydrid werden zu einer Lösung aus 333 mg (1.22 mmol) 2S-78 und 5.7 ml Formaldehyd (40 % in Wasser) in 20 ml Methanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 ml Dichlormethan und 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Da das Rohprodukt mit Paraformaldehyd verunreinigt ist, wird es in 20 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden 20 ml 0.1 N Salzsäure gegeben und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrigen Phase wird mit 20 ml 0.1 N Natronlauge versetzt und mit 3 mal 20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) und erhält ein farbloses Öl.

Ausbeute: 264 mg (76 %) 2S-81, farbloses Öl, $R_f \sim 0.57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).-

$[\alpha]_D^{25} = -4.7$ ($c = 1.1$, MeOH).-

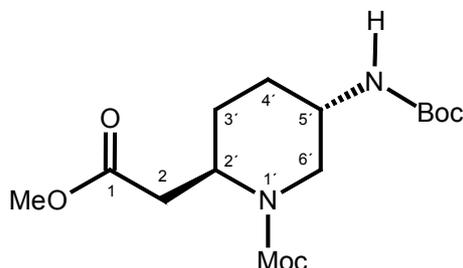
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 1.05 – 1.27 (m, 3 H, 3'-H_a, 4'-H), 1.08 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.33 – 1.44 (m, 1 H, 3'-H_b), 1.87 (s, 3 H, NCH₃), 1.90 – 2.08 (m, 2 H, 2-H_a und 6'-H_a), 2.08 – 2.19 (m, 1 H, 2'-H), 2.21 – 2.37 (m, 2 H, 2-H_b, 6'-H_b), 3.32 (s, 3 H, OCH₃), 3.37 – 3.46 (m, 1 H, 5'-H), 4.96 – 5.08 (m, 1 H, N-H).-

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 26.74 (t, C-4'), 27.78 (t, C-3'), 28.21 (q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 37.50 (t, C-2), 42.75 (q, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_3$) 45.18 (d, C-5'), 51.28 (q, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 58.49 (d, C-2'), 59.35 (t, C-6'), 78.54 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 154.83 (s, C=O), 172.26 (s, C-1).-

IR (FT): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3374, 2945, 2862, 2796, 1737, 1705, 1494, 1393, 1363, 1246, 1168, 1081, 1013, 947, 897.-

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (286.37):	Ber.:	C 58.72	H 9.15	N 9.78
	Gef.:	C 57.91	H 8.57	N 9.65

Methyl (2R, 5S)-(1-Methoxycarbonyl-5-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat



2R-82

Methode A:

751 mg (2.76 mmol) **2R-78** werden in 30 ml THF (abs.) gelöst. Nach der Zugabe von 2.5 ml (5.98 mmol) Triethylamin (abs.), wird das Reaktionsgemisch mit 442 mg (3.30 mmol) Dimethyldicarbonat versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der ölige Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit je 30 ml 0.5 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das rohe Reaktionsprodukt wird an Kieselgel mit Petrolether (30-50)/Essigsäureethylester 1:4 chromatographisch gereinigt. Man erhält ein farbloses Öl, das nach einigen Stunden zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 747 mg (82 %) **2R-82**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.67$ (PE/EtOAc 1:4),
Smp.: 92 °C.-

Methode B:

200 mg (561 mmol) **83** werden in 150 ml Methanol gelöst und 260 mg Pd/C (10 % Palladium) versetzt und bei 50 bar 3 h lang hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, engt den Rückstand ein und erhält nach säulenchromatographischer Reinigung **2R-82**.

Ausbeute: 152 mg (82 %) 2R-82, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.67$ (PE/EtOAc 1:4),
Smp.: 92 °C.-

$[\alpha]_D^{25} = -59.3$ (c = 0.8, MeOH)

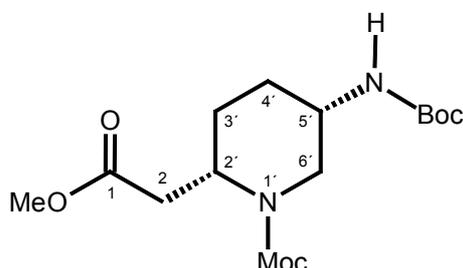
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 1.23 – 1.96 (m, 4 H, 3'-H und 4'-H), 2.47 (dd, $^2J_{2a,2b} = 14.4$ Hz, $^2J_{2a,2'} = 7.8$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.54 (dd, $^2J_{2b,2a} = 14.4$ Hz, $^3J_{2b,2'} = 7.3$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.98 (d, $^2J_{6'a,6'b} = 13.8$ Hz, 1 H, 6'- H_a), 3.60 (s, 3 H, OCH_3), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 3.69 – 3.77 (m, 1 H, 2'-H), 4.00 (d, $^2J_{6'b,6'a} = 13.8$ Hz, 1 H, 6'- H_b), 4.61 – 4.70 (m, 1 H, 5'-H), 4.72 – 4.85 (m, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 22.83 (t, C-4'), 23.30 (t, C-3'), 27.56 (q, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 34.52 (t, C-2), 43.29 (t, C-6'), 44.50 (d, C-5'), 47.85 (d, C-2'), 51.80 (q, OCH_3), 52.88 (q, OCH_3), 79.51 (s, $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 155.09 (s, C=O), 156.60 (s, C=O), 171.25 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3320, 2980, 2970, 2830, 1730, 1700, 1670, 1510, 1440, 1300, 1270, 1210, 1180, 1160, 1100, 990, 770.-

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (330.38):	Ber.:	C 54.53	H 7.93	N 8.48
	Gef.:	C 53.06	H 7.11	N 8.15

Methyl (2S, 5S)-(1-Methoxycarbonyl-5-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat



2S-82

950 mg (3.49 mmol) 2S-78 werden in 40 ml THF (abs.) gelöst. Nach der Zugabe von 3.15 ml (7.53 mmol) Triethylamin (abs.), wird das Reaktionsgemisch mit 515 mg (3.84 mmol) Dimethyldicarbonat versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der ölige Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit je 30 ml 0.5 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das rohe Reaktionsprodukt wird an Kieselgel mit Petrolether (30-50)/Essigsäureethylester 1:4 chromatographisch gereinigt. Man erhält ein farbloses Öl, das nach einigen Stunden zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

Ausbeute: 957 mg (83 %) 2S-82, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.69$, (PE/EtOAc 1:4), Smp.: 79 °C.-

$[\alpha]_D^{25} = -7.2$ (c = 0.5, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.21 – 1.90 (m, 4 H, 3'-H und 4'-H), 2.42 – 2.55 (m, 3 H, 2-H und 6'-H_a), 3.33 - 3.49 (m, 1 H, 2'-H), 3.59 (s, 3 H, OCH_3), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 4.21 (d, $^2J_{6'b,6'a} = 11.4$ Hz, 1 H, 6'-H_b), 4.26 – 4.37 (m, 1 H, N-H), 4.65 (d, $^3J_{5',6'} = 4.0$ Hz, 1 H, 5'-H).-

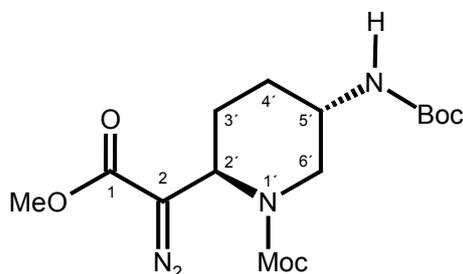
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 25.82 (t, C-4'), 26.98 (t, C-3') 28.20 (q, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.41 (t, C-2), 43.79 (t, C-6'), 46.81 (d, C-2' und C-5'), 51.64 (q, OCH_3),

52.67 (q, OCH₃), 79.37 (s, C(CH₃)₃), 154.87 (s, C=O), 155.55 (s, C=O), 171.27 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3380 (N-H), 3000, 2980, 2950, 1780, 1700, 1670, 1510, 1450, 1310, 1300, 1230, 1160, 1020, 950, 770.-

C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₆ (330.38):	Ber.:	C 54.53	H 7.93	N 8.48
	Gef.:	C 54.09	H 7.35	N 8.40

Methyl (2R, 5S)-Diazo-(1-Methoxycarbonyl-5-tert.-butoxycarbonylamino-piperidin-2-yl)-acetat



83

506 mg (1.69 mmol) eines Gemisches aus dem Diazoester **76** und dem Triazolin **75** wird unter Zugabe von 0.5 ml Triethylamin (abs.) in 10 ml THF (abs.) gelöst, mit 235 mg (1.74 mmol) Dimethyldicarbonat versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der gelbe ölige Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und mit je 30 ml 0.5 N Salzsäure und gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über Kieselgel mit PE (30-50)/Ethylacetat 1:4 gereinigt.

Ausbeute: 491 mg (81 %) **83**, gelbe Kristalle, R_f ~ 0.63 (PE/EtOAc 1:4),

Smp.: 81 °C.-

[α]_D²⁵ = - 5.5 (c = 0.5, MeOH).-

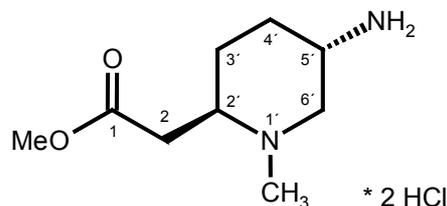
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 1.20 – 2.40 (m, 4 H, 3'-H und 4'-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.47 (t, ²J_{6a',6'b} = 12.3 Hz, 1 H, 6'-H_a), 3.08 (dd, ²J_{6a',6'b} = 14.3 Hz, ³J_{6'a,5'} = 2.8 Hz, 1 H, 6'-H_a), 3.38 – 3.84 (m, 1 H, 5'-H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.97 (d, ²J_{6'b,6'a} = 14.3 Hz, 1 H, 6'-H_b), 4.23 (d, 1 H, ²J_{6'b,6'a} = 12.3 Hz, 6'-H_b), 4.36 – 4.42 (m, 1 H, N-H), 4.65 – 4.78 (m, 1 H, N-H), 5.10 – 5.17 (m, 1 H, 2'-H), 5.17 – 5.22 (m, 1 H, 2'-H).-

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 25.03/27.18 (t, C-4'), 25.90/28.31 (t, C-3'), 28.34 (q, C(CH₃)₃), 44.60 (t, C-6'), 45.27 (t, C-6'), 46.28 (d, C-2'), 47.38 (d, C-2'),

51.88 (q, OCH₃), 52.87/52.97 (d, C-5'), 53.09 (q, OCH₃), 57.41 (s, C-2), 79.59 (s, C(CH₃)₃), 154.88 (s, C=O), 155.09 (s, C=O), 166.13 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3130, 3000, 2980, 2950, 2870, 2070 (N₂), 1720 – 1670 (C=O), 1510, 1460, 1440, 1350, 1300, 1270, 1240, 1190, 1170, 1150, 1100, 1010, 970, 900, 770.-

C ₁₅ H ₂₄ N ₄ O ₆ (356.38):	Ber.:	C 50.55	H 6.79	N 15.72
	Gef.:	C 51.03	H 6.83	N 14.91

Methyl (2R, 5S)-(1-Methyl-5-amino-piperidin-2-yl)-acetat Dihydrochlorid

1.06 g (3.70 mmol) **2R-81** werden bei 0°C mit 24 ml 5 N methanolischer Salzsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und dreimal 50 ml Isopropanol hinzugegeben und wieder abgezogen.

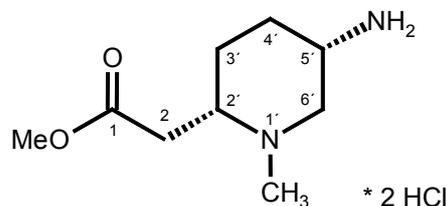
Ausbeute: 979 mg (98 %) **2R-87**, farblose Kristalle, Smp. 202 °C.-

$[\alpha]_D^{25} = + 11.8$ (c = 1.0, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ (ppm) = 1.78 – 1.92 (m, 2 H, 4'-H), 2.12 – 2.29 (m, 2 H, 3'-H), 2.75 – 2.97 (m, 2 H, 2-H), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 3.18 – 3.32 (m, 1 H, 2'-H), 3.48 – 3.70 (m, 2 H, 6'-H), 3.70 – 3.84 (m, 1 H, 5'-H), 3.72 (s, 3 H, OCH_3).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100 MHz): δ (ppm) = 26.75 (t, C-4'), 27.30 (t, C-3'), 34.77 (t, C-2), 41.86 (q, NCH_3), 45.51 (d, C-5'), 53.25 (q, OCH_3), 56.29 (d, C-6'), 61.76 (d, C-2'), 172.28 (s, C-1).-

IR (FT) : $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3378 (N-H), 2910, 2851, 2814, 2607, 2559, 2507, 1728, 1527, 1393, 1226, 1192, 1149, 1018, 947.-

Methyl (2S, 5S)-(1-Methyl-5-amino-piperidin-2-yl)-acetat Dihydrochlorid**2S-87**

900 mg (3.14 mmol) 2S-81 werden bei 0°C mit 20 ml 5 N methanolischer Salzsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und dreimal 50 ml Isopropanol hinzugegeben und wieder abgezogen.

Ausbeute: 790 mg (97 %) 2S-87, farblose Kristalle, Smp.: 198 °C.-

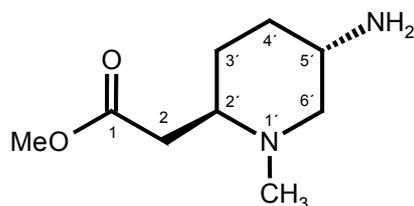
$[\alpha]_D^{25} = -2.9$ (c = 0.6, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ (ppm) = 1.60 – 2.10 (m, 4 H, 3'-H und 4'-H), 2.76 – 2.99 (m, 4 H, 2-H, 2'-H und 6'-H_a), 2.89 (s, 3 H, NCH₃), 3.14 – 3.38 (m, 1 H, N-H), 3.42 – 3.51 (m, 1 H, 6'-H_b), 3.61 (s, 3 H, OCH₃), 3.62 – 3.75 (m, 1 H, 5'-H), 3.78 – 3.93 (m, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100 MHz): δ (ppm) = 23.03 (t, C-4'), 23.53 (t, C-3'), 34.50 (t, C-2), 41.55 (q, NCH₃), 42.49 (t, C-6'), 44.52 (d, C-5'), 50.62 (d, C-2'), 53.23 (q, OCH₃), 172,50 (s, C-1).-

IR (FT) : $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3700 – 3200, 2922, 1734, 1437, 1100, 817, 3700 – 3200, 2922, 1734, 1437, 1100, 817.-

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (259.18):	Ber.: C 41.71	H 7.78	N 10.81
	Gef.: C 40.77	H 7.46	N 10.57

Methyl (2R, 5S)-(1-Methyl-5-amino-piperidin-2-yl)-acetat**2R-88**

Zu 1.10 g (4.24 mmol) **2R-87** werden 150 ml gesättigte Natriumcarbonatlösung und 100 ml Dichlormethan gegeben. Das Zweiphasengemisch wird 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

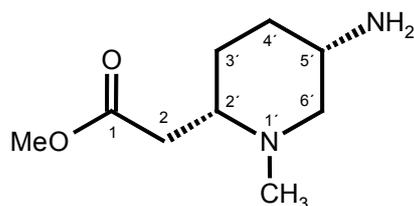
Ausbeute: 620 mg (79 %) **2R-88**, gelbes Öl.-

$[\alpha]_D^{25} = +48.0$ (c = 1.6, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 0.95 – 1.17 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.28 – 1.49 (m, 1 H, 3'-H_a), 1.62 – 1.72 (m, 1 H, 3'-H_b), 1.74 – 2.00 (m, 3 H, 3'-H_b, 4'-H_b und 6'-H_a), 2.17 – 2.28 (m, 2 H, 2-H_a und 2'-H), 2.22 (s, 3 H, NCH₃), 2.52 – 2.68 (m, 1 H, 2-H_b), 2.70 – 2.92 (m, 2 H, 5'-H und 6'-H_b), 3.71 (s, 3 H, OCH₃).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 31.11 (t, C-3'), 34.31 (t, C-4'), 39.09 (t, C-2), 43.41 (q, NCH₃), 48.40 (d, C-5'), 52.04 (q, OCH₃), 60.13 (d, C-2'), 65.85 (t, C-6'), 173.12 (s, C-1).-

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (186.26):	Ber.:	C 58.04	H 9.74	N 15.04
	Gef.:	C 57.80	H 9.77	N 14.67

Methyl (2S, 5S)-(1-Methyl-5-amino-piperidin-2-yl)-acetat**2S-88**

Zu 600 mg (2.31 mmol) 2S-87 werden 100 ml gesättigte Natriumcarbonatlösung und 100 ml Dichlormethan gegeben. Das Zweiphasengemisch wird 1 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 315 mg (73 %) 2S-88, gelbes Öl.-

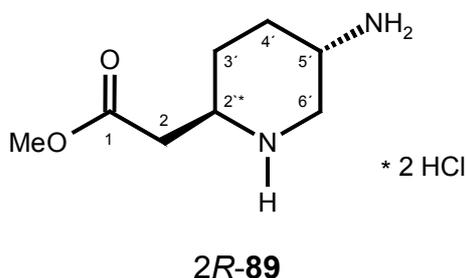
$[\alpha]_D^{25} = -23.2$ (c = 1.0, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 0.93 – 1.17 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.32 – 1.65 (m, 3 H, 3'-H und 4'-H_b), 1.75 – 1.89 (m, 1 H, 2-H_a), 2.14 (s, 3 H, NCH₃), 2.06 – 2.68 (m, 4 H, 2-H_b, 2'-H und 6'-H) 2.86 – 2.97 (m, 1 H, 5'-H), 3.39 – 3.53 (m, 2 H, N-H), 3.55 (s, 3 H, OCH₃).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 31.52 (t, C-4'), 36.07 (t, C-3'), 40.18 (t, C-2), 43.04 (q, NCH₃), 48.03 (d, C-5'), 51.64 (q, OCH₃), 59.79 (d, C-2'), 66.03 (t, C-6'), 171.53 (s, C-1).-

IR (FT) : $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3360, 3292 (N-H), 2935, 2857, 2794, 1732, 1594, 1443, 1371, 1356, 1296, 1251, 1196, 1167, 1013, 898, 852.-

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (186.25):	Ber.:	C 58.04	H 9.74	N 15.04
	Gef.:	C 56.89	H 9.08	N 14.63

Methyl (2R, 5S)-(5-Amino-piperidin-2-yl)-acetat Dihydrochlorid

150 mg (0.551 mmol) **2R-78** werden mit 2 ml 5 N methanolischer Salzsäure versetzt und 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt mit Methanol/Petrolether 30-50 umkristallisiert.

Ausbeute: 131 mg (97 %) **2R-89**, farblose Kristalle, Smp.: 240 °C.-

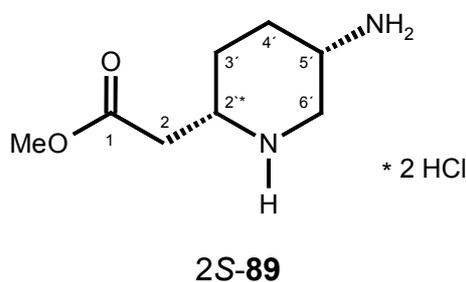
$[\alpha]_D^{25} = -17.3$ (c = 1.1, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 250 MHz): δ (ppm) = 1.93 – 2.10 (m, 4 H, 3'-H und 4'-H), 2.76 – 3.02 (m, 2 H, 2-H), 3.23 – 3.28 (m, 1 H, 2'-H), 3.38 – 3.56 (m, 2 H, 6'-H), 3.67 – 3.84 (m, 1 H, 5'-H), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.83 (s, 1 H, N-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 63 MHz): δ (ppm) = 27.50 (t, C-3'), 27.88 (t, C-4'), 37.28 (t, C-2), 45.97 (d, C-5'), 46.63 (t, C-6'), 52.87 (d, C-2'), 54.21 (q, OCH_3), 171.74 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3150 – 2600, 1740, 1620, 1600, 1580, 1530, 1470, 1440, 1360, 1230, 1190, 1040, 1030, 990, 910, 890.-

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (245.15):	Ber.:	C 39.20	H 7.40	N 11.43
	Gef.:	C 38.95	H 6.78	N 11.23

Methyl (2S, 5S)-(5-Amino-piperidin-2-yl)-acetat Dihydrochlorid

160 mg (0.588 mmol) 2S-78 werden mit 2 ml 5 N methanolischer Salzsäure versetzt und 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt mit Methanol/Petrolether (30-50) umkristallisiert.

Ausbeute: 139 mg (96 %) 2S-89, farblose Kristalle, Smp.: 220 °C.-

$[\alpha]_D^{25} = + 16.7$ (c = 1.5, MeOH).-

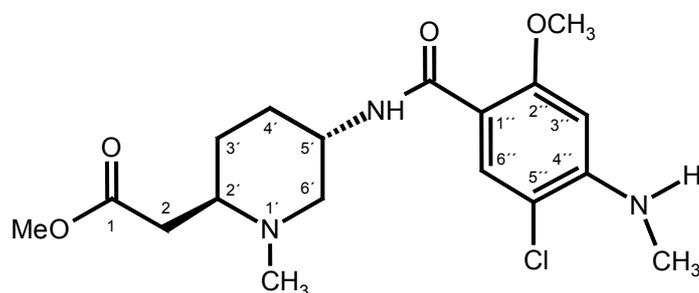
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ (ppm) = 1.73 – 1.87 (m, 2 H, 4'-H), 2.12 – 2.35 (m, 2 H, 3'-H), 2.81 – 2.89 (m, 2 H, 2-H), 3.11 – 3.25 (m, 1 H, 2'-H), 3.55 – 3.80 (m, 3 H, 5'-H und 6'-H), 3.80 (s, 3 H, OCH_3).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 63 MHz): δ (ppm) = 23.10 (t, C-4'), 23.58 (t, C-3'), 34.82 (t, C-2), 43.23 (t, C-6'), 44.55 (d, C-5'), 51.50 (d, C-2'), 51.88 (q, OCH_3), 170.87 (s, C-1).-

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3200 – 2500, 1740, 1620, 1600, 1590, 1570, 1530, 1430, 1360, 1220, 1180, 1040, 1030, 990, 910, 890.-

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ (245.15):	Ber.:	C 39.20	H 7.40	N 11.43
	Gef.:	C 38.97	H 7.19	N 11.15

Methyl (2R, 5S)-[5-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino-phenyl-carbonyl-amino)-1-methyl-piperidin-2-yl]-acetat



2R-94

Methode A:

55 mg (295 μ mol) 5-Chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzoesäure (**93**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran unter Rühren gelöst und mit 40 mg (295 μ mol) 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat versetzt, anschließend werden 64 mg (310 μ mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 55 mg (295 μ mol) **2R-88** in 5 ml THF (abs.) gelöst zugegeben. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung filtriert und im Vakuum eingengt. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) so oft, bis im DC kein Dicyclohexylharnstoff mehr nachzuweisen ist.

Ausbeute: 77 mg (68 %) **2R-94**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.52$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1),
Smp.: 110 °C.-

Methode B:

155 mg (0.722 mmol) 5-Chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzoesäure (**93**) und 65 μ l (0.802 mmol) Pyridin sowie 8 mg DMAP werden in 5 ml THF (abs.) gelöst und mit 159 mg (0.729 mmol) Di-*tert.*-Butyldicarboxylat gelöst in 2 ml THF (abs.) versetzt. Nach 30 min Rühren werden zu der Lösung 148 mg (0.795 mmol) **2R-88** gelöst in 5 ml THF (abs.) zugegeben und 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Rohprodukt über Kieselgel mit Ethylacetat chromatographiert. Das Rohprodukt wird 1 h in Diethylether gerührt, der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 208 mg (75 %), 2*R*-**94**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.13$ (EtOAc),

Smp.: 110 °C.-

$[\alpha]_D^{25} = -17.8$ (c = 0.2, MeOH).-

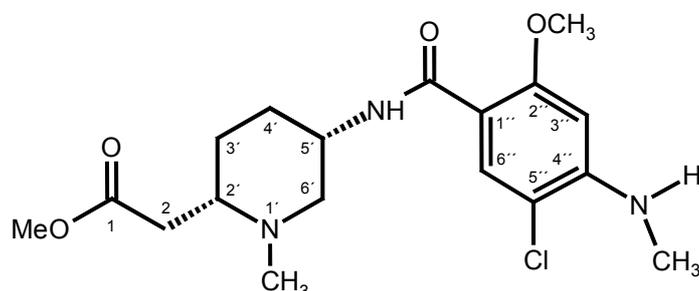
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 0.73 – 0.85 (m, 1 H, 3'-H_a), 1.05 - 1.53 (m, 2 H, 4'-H), 1.67 – 1.81 (m, 1 H, 3'-H_b), 1.86 – 2.07 (m, 1 H, 6'-H_a), 2.22 (s, 3 H, NCH₃), 2.24 – 2.33 (m, 1 H, 2-H_a), 2.46 – 2.67 (m, 2 H, 2-H_b und 2'-H), 2.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3 H, NCH₃), 2.96 – 3.05 (m, 1 H, 6'-H_b), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 4.00 – 4.18 (m, 1 H, 5'-H), 4.61 – 4.72 (m, 1 H, N-H), 6.02 (s, 1 H, 3''-H), 7.21 (s, 1 H, 6''-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 29.16 (t, C-4'), 29.29 (t, C-3'), 29.62 (q, NCH₃), 36.28 (t, C-2), 42.64 (q, NCH₃), 45.60 (d, C-5'), 51.60 (q, OCH₃), 56.03 (q, OCH₃), 58.93 (d, C-2'), 59.67 (t, C-6'), 93.06 (d, C-3''), 110.37 (s, C-1''), 111.38 (s, C-5''), 132.19 (d, C-6''), 148.07 (s, C-4''), 157.97 (s, C-2''), 163.96 (s, C=O), 172.95 (s, C-1).-

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ (383.87): Ber.: C 56.32 H 6.83 N 10.95

Gef.: C 57.51 H 6.98 N 10.30

Methyl (2S, 5S)-[5-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino-phenyl-carbonyl-amino)-1-methyl-piperidin-2-yl]-acetat



2S-94

Methode A:

181 mg (842 μ mol) 5-Chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzoessäure (**93**) werden in 10 ml Tetrahydrofuran unter Rühren gelöst und mit 114 mg (842 μ mol) 1-Hydroxybenzotriazol Hydrat versetzt, anschließend werden 183 mg (885 μ mol) Dicyclohexylcarbodiimid und 157 mg (842 μ mol) 2S-**88** in 5 ml THF (abs.) gelöst zugegeben. Nach 18h Rühren bei Raumtemperatur wird die Mischung filtriert und im Vakuum eingengt. Den Rückstand chromatographiert man an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) so oft, bis im DC kein Dicyclohexylharnstoff mehr nachzuweisen ist.

Ausbeute: 202 mg (62 %) 2S-**94**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.61$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1),
Smp.: 162 °C.-

Methode B:

98 mg (0.456 mmol) 5-Chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzoessäure (**93**) und 40 μ l (0.494 mmol) Pyridin sowie 5 mg DMAP werden in 5 ml THF (abs.) gelöst und mit 100 mg (0.458 mmol) Di-*tert.*-Butyldicarboxylat gelöst in 2 ml THF (abs.) versetzt. Nach 30 min Rühren werden zu der Lösung 94 mg (0.505 mmol) 2S-**88** gelöst in 5 ml THF (abs.) zugegeben und 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Rohprodukt über Kieselgel mit Ethylacetat chromatographiert. Das Rohprodukt wird 1 h in Diethylether gerührt, der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 128 mg (73 %) 2S-**94**, farblose Kristalle, $R_f \sim 0.18$ (EtOAc),

Smp.: 162 °C.-

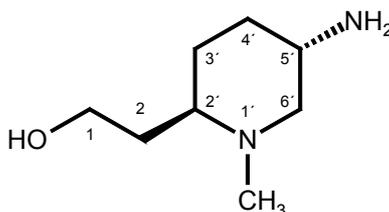
$[\alpha]_D^{25} = -18.8$ (c = 0.9, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 0.81 – 0.97 (m, 1 H, 3'-H_a), 1.00 – 1.19 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.21 – 1.45 (m, 1 H, 4'-H_b), 1.53 – 1.76 (m, 1 H, 3'-H_b), 1.79 – 2.04 (m, 1 H, 2-H_a), 2.30 (s, 3 H, NCH₃), 2.32 – 2.58 (m, 2 H, 2'-H und 6'-H_a), 2.66 – 2.79 (m, 2 H, 2-H_b und 6'-H_b), 2.97 (d, 3 H, $J = 5.2$ Hz, NCH₃), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (s, 3 H, OCH₃), 4.25 – 4.38 (m, 1 H, 5'-H), 4.68 – 4.78 (m, 1 H, N-H), 6.13 (s, 1 H, 3''-H), 7.29 (s, 1 H, 6''-H).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 27.46 (t, C-4'), 28.18 (t, C-3'), 30.16 (q, NCH₃), 33.94 (t, C-2), 43.24 (q, NCH₃), 44.60 (d, C-5'), 51.57 (q, OCH₃), 56.07 (q, OCH₃), 59.88 (d, C-2'), 60.00 (t, C-6'), 93.19 (d, C-3''), 110.37 (s, C-1''), 111.38 (s, C-5''), 132.08 (d, C-6''), 147.98 (s, C-4''), 158.12 (s, C-2''), 163.86 (s, C=O), 172.62 (s, C-1).-

IR (FT) : $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3333 (N-H), 2920, 2852, 1729, 1624, 1603, 1514, 1460, 1431, 1368, 1333, 1269, 1242, 1207, 1193, 1161, 1125, 1084, 1032, 914, 806.-

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ (383.87): Ber.: C 56.32 H 6.83 N 10.95
Gef.: C 56.72 H 7.09 N 10.66

(2R, 5S)-2-(5-Amino-1-methyl-piperidin-2-yl)-ethanol**99**

Zu einer Lösung aus 72 mg (0.387 mmol) **2R-88** in 5 ml THF (abs.) werden 10 mg (0.263 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben und 18 h unter Rückfluss gerührt. Hierauf werden 2 ml Natriumchloridlösung zugegen und dreimal mit je 30 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 55 mg (83 %) **99**, hellgelbes Öl.-

$[\alpha]_D^{25} = + 13.0$ (c = 1.0, MeOH).-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): δ (ppm) = 0.90 – 1.11 (m, 1 H, 4'-H_a), 1.15 – 1.23 (m, 2 H, NH), 1.35 – 1.78 (m, 4 H, 3'-H_a, 2-H und 1-H_a), 1.79 – 2.18 (m, 3 H, 4'-H_b, 3'-H_b, 2'-H), 2.27 (s, 3 H, NCH₃), 2.63 – 3.01 (m, 2 H, 5'-H, 1-H_b), 3.51 – 3.68 (m, 1 H, 6'-H_a), 3.74 – 3.88 (m, 1 H, 6'-H_b).-

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 63 MHz): δ (ppm) = 28.44 (t, CH₂CH₂OH), 32.50 (t, C-3'), 34.44 (t, C-4'), 43.22 (q, NCH₃), 47.83 (d, C-5'), 60.08 (t, C-6'), 61.67 (d, C-2'), 66.19 (t, CH₂-OH).-

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (172.23):	Ber.:	C 55.79	H 9.36	N 16.27
	Gef.:	C 55.12	H 10.78	N 16.09

9 Literaturverzeichnis

- ¹ D. J. Faulkner, *A. v. Leeuwenhoek* **2000**, 77, 135-145.
- ² R. Higuchi, *Tennen Yuuki Kagoubutsu no Kouzu Kaiseki*, Springer Verlag, Tokyo, **1994**, 81–251
- ³ R. M. Devant *Kontakte* **1992**, 3, 11-28.
- ⁴ J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1135-1141.
- ⁵ a) S. Hakamori, *Ann. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 733.
b) S. Hakamori, R. Kannagi *J. Natl. Cancer Inst.* **1971**, 2, 231.
- ⁶ J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Heterocycles* **1996**, 42, 943-970.
- ⁷ N. K. Gulavita, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1989**; 54, 366-369.
- ⁸ M. F. Raub, J. H. Cardellina, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, J. Clardy, M. C. Alley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3178-3180.
- ⁹ J. Kobayashi, J.-F. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1135-1141.
- ¹⁰ a) G. J. H. Rall, T. M. Smalberger, H. L. de Waal, R. R. Arndt *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 3465–3469.
b) T. M. Smalberger, G. J. H. Rall, H. L. de Waal, R. R. Arndt *Tetrahedron* **1968**, 24, 6417–6421.
- ¹¹ 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.
- ¹² a) R. J. Highet *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 471-474.
b) J. L. Coke, W. Y. Rice *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1010-1012.
- ¹³ a) G. Madaus, H. Schindler, *Arch. Pharm.* **1938**, 276, 280-290.
b) H. Kreitmaier *Pharmazie* **1948**, 3, 565-566.
- ¹⁴ a) M. Ishibashi, Y. Ohizumi, T. Sasaki, H. Nakamura, Y. Hirata, J. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 450-453.

-
- b) J. Kobayashi, K. Naito, Y. Doi, K. Deki, M. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6941-6945.
- 15 a) T. Naito, Y. Yuamoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 4033-4036.
- b) T. Kiguch, Y. Yuamoto, I. Ninomiya, T. Naito, K. Deki, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 7389-7390.
- c) T. Kiguch, Y. Yuamoto, I. Ninomiya, T. Naito, *Heterocycles* **1996**, *42*, 509-512.
- d) Y. Doi, M. Ishibashi, J. Kobayashi, *Tetrahedron* **1996** *52*, 4573-4580.
- 16 A. J. Freyer, A. D. Patil, L. Killmer, N. Troupe, M. Mentzer, B. Carte, L. Faucette, R. K. Johnson, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 986-990.
- 17 a) I. Utsunomiya, M. Ogawa, M. Natsume, *Hetreocycles* **1992**, *33*, 349-353.
- b) S. Knapp, J. J. Hale, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2650-2651.
- c) T. Naito, M. Ikai, M. Shirakawa, K. Fujimoto, I. Ninomiya, T. Kiguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 773-775.
- d) T. Kiguchi, M. Ikai, M. Shirakawa, K. Fujimoto, I. Ninomiya, T. Naito *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 893-899.
- e) T. Kiguchi, M. Okazaki, T. Naito *Heterocycles* **1999**, 2711-2722.
- f) D. Ma, H. Sun, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6009-6016.
- g) N. Langlois, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 185-187.
- 18 a) A. Bebbington, D. Shakeshaft, *J. Medicin. Chem.* **1965**, *8*, 274-275.
- b) R. R. Hunt, R. L. Rickard, *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 344-350.
- c) R. W. Brimblecombe, D. F. Downing, R. R. Hunt, *J. Medicin. Chem.* **1966**, *9*, 345-347.
- d) R. W. Brimblecombe, R. R. Hunt, R. L. Rickard, J. V. Taylor, *Brit. J. Pharmacol.* **1969**, *37*, 425-435.
- 19 G. H Cooper, R. L. Rickard, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 772-776.
- 20 A. E. Ahmed, P. E. Hanna, V. R. Grund, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 117-122.
- 21 D. T. Witiak, *Medicinal Chemistry*, Wiley, New York, **1970**, Kapitel 65.
- 22 O. Dimroth, G. Fester, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 2219-2223.
- 23 A. Hantzsch, A. Vagt, *Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *314*, 339-369.
- 24 a) K. Alder, G. Stein, *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *485*, 211-223.
- b) K. Alder, G. Stein, *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *515*, 165-200.
- c) K. Alder, G. Stein, *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *501*, 1-48.

-
- 25 a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 602–637.
b) R. Huisgen, *Helv. Chim. Acta.* **1967**, 50, 2421-2439.
c) R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., New York, **1984**, 1-176.
- 26 a) Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shirahama, *Tetrahedron* **1996**, 32, 10609–10630.
b) G. A. Molander, M. Hiersemann, *Tetrahedron* **1997**, 38, 4347–4350.
c) D. Trauner, S. Porth, T. Opatz, J. W. Bats, G. Giester, J. Mulzer, *Synthesis* **1998**, 98, 863–909.
- 27 K. V. Gothelf, K. A. Jørgsen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.
- 28 A. G. Schultz, *Adv. Cycloadd.* **1988**, 1, 53–85.
- 29 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**; 114, 2708-2711.
- 30 D. F. Taber, M. Rahimizadeh, K. K. You, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 529-531.
- 31 S. Hanessian, R. Frenette, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 36, 3391-3394.
- 32 B. Bernet, A. R. C. B. Murty, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 940-958.
- 33 a) F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 1205-1215.
b) R. Julina, I. Müller, A. Vasella, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 164, 415.
c) R. Csuk, M. Hugener, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 609-618.
d) R. Schauer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, 40, 131-234.
- 34 T. R. Hoye, D. W. Deerfield, M. R. Dick, persönliche Mitteilung, University of Minnesota, Minneapolis **1994**.
- 35 a) C. Herdeis, E. Heller, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 7, 1115-1121.
b) C. Herdeis, W. A. Held, A. Kirfel, F. Schwabenländer, *Tetrahedron* **1996**, 52, 6409-6420.
c) C. Herdeis, W. A. Held, A. Kirfel, F. Schwabenländer, *Liebigs Annalen* **1995**, 7, 1295-1301.
- 36 C. Weis, Dissertation Universität Würzburg **1996**.
- 37 T. Schiffer, Dissertation Universität Würzburg **1998**.
- 38 C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1996**, 52, 14745-14756.
- 39 C. Herdeis, T. Schiffer, *Synthesis* **1997**, 1405-1410.
- 40 J. Kellner, Dissertation Universität Würzburg **2000**.
- 41 C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1999**, 55, 1043-1056.
- 42 J. Telsler, Dissertation Universität Würzburg **1999**.

- 43 L. Gawell, P. Ström, T. Högberg, *Acta Chemica Scandinavica* **1992**, *46*, 981-984.
- 44 J. Altman, W. Beck, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13309-13320.
- 45 R. Silverman, M. Levy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815-818.
- 46 (a) S. Saija, M. Wada, J. Himizu Ishida, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449-1458.
(b) H. P. Hubmann, *Dissertation*, Universität Würzburg **1993**.
- 47 J. Altman, W. Beck, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13309-13320.
- 48 T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons Inc., New York, **1991**, 327-330.
- 49 J. Altman, D. Ben-Ishai, W. Beck, *Tetrahedron Asymetrie* **1995**, *5*, 887-894.
- 50 E. Winterfeld, *Synthesis* **1975**, 617-630.
- 51 T. Sakamoto, H. Li, Y. Kikugawa, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8496-8499.
- 52 D. B. Denny, S. T. Ross, *J. Org. Chem.* **1962**, *72*, 998-1000.
- 53 a) A. G. Barrett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276-9378.
b) A. K. Bose, M. S. Manhas, R. M. Ramer, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2728-2730.
- 54 C. Rüchardt, S. Eichler, P. Panse, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 858.
- 55 N. G. Khusainova, Z. A. Bredikhina, K. F. Karataeva, T. I. Bychkova, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, *46*, 1712-1717.
- 56 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 2. Erweiterte und verbesserte Auflage, Georg Thieme Verlag Chemie, Stuttgart, New York, **1984**, 93-251.
- 57 (a) C. R. Johnson, B. A. Johns, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7977-7980.
(b) R. Grandel, U. Kazmaier, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8009-8012.
(c) D. Gryko, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8275-8278.
- 58 A. G. Barnett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276-9278.
- 59 a) J. G. Buchanan, A. R. Edgar, M. J. Power, P. D. Theaker, *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, C22-C24.
b) E. J. Corey, G. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3363-3466.
c) D. P. Marrott, J. R. Bantick, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3657-3658.
d) J. Mulzer, M. Kappert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *53*, 2723-2728.
e) C. Harcken, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *22*, 3591-3593.

- 60 G. Buchanan, A. R. Edgar, B. D. Hewitt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2371–2376.
- 61 F. Weygand, H. J. Bestmann, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 535-602.
- 62 a) D. F. Taber, M. J. Hennessy, J. P. Louey, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 436-441.
b) D. F. Taber, K. K. You, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5757-5762.
c) D. F. Taber, S.-E. Stiriba, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 990-992.
- 63 D. Bulugahapitiya, Y. Landais, L. Parra-Rapado, D. Planchenault, V. Weber, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1630-1641.
- 64 E. Galardon, P. Le Maux, G. Simonneaux, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2455-2456.
- 65 A. Padwa, D. J. Austin, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1881-1899.
- 66 T. A. Chappie, R. M. Weekly, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6523–6526
- 67 D. J. Hart, V. Leroy, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5757-5770.
- 68 G. R. Cook, L. G. Beholz, J. R. Stille, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3575-3584.
- 69 a) R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, 10, 1673-1674.
b) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897-2904.
c) B. Wünsch, G. Bauschke, H. Diekmann, G. Höfner, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, 332, 413-421.
- 70 R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.
- 71 T. Momose, N. Toyooka, M. Jin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 5389-5390.
- 72 a) A. G. Barret, D. Philipauskas, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2787-2800.
b) L. Pickering, B. S. Malhi, P. L. Coe, R. T. Walker *Tetrahedron* **1995**, 51, 2719-2728.
- 73 T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons Inc., New York, **1991**, 327-330.
- 74 C. Thomas, H. Hübner, P. Gmeiner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 841-846.
- 75 R. A. Harrington, C. W. Hamilton, R. N. Brogden, J. A. Linkewich, J. A. Romankiewicz, R. C: Heel, *Drugs* **1983**, 25, 451-494.
- 76 S. E. O'Connor, R. A. Brown, *Gen. Pharmacol.* **1982**, 13, 185-190
- 77 M. H. Norman, J. L. Kelley, E. B. Hollingsworth, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3417-3423.

- 78 T. de Paulis, Y. Kumar, L. Johansson, S. Ramsby, H. Hall, M. Sallemark, K. Angeby-Möller, S.-O. Ogren, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 61-69.
- 79 R. A. Harrington, C. W. Hamilton, R. N. Brogden, J. A. Linkewich, J. A. Romankiewicz, R. C: Heel, *Drugs* **1983**, *25*, 451-494.
- 80 S. Iwanami, M. Takashima, Y. Hirata, O. Hasegawa, S. Usuda, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1224-1230.
- 81 J. Sakaguchi, T. Higashi, T. Azuma, T. Suzuki, N. Iwaski, N. Kondo, O. Nagata, H. Kato, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 788-790.
- 82 P. Gmeiner, persönliche Mitteilung, Universität Erlangen-Nürnberg **2002**.
- 83 D. K. Mohapatra, A. Datta, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6879-6880.
- 84 W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788 -798.
- 85 J. R. Harrison, P. O'Brien, *Synth. Com.* **2001**, *31*, 1155-1160.
- 86 *S Organic Process Research & Development* **2001**, *5*, 120-125.
- 87 A. Aschenbrenner, Dissertation Universität Würzburg **1998**.
- 88 Y. Keller, persönliche Mitteilung, Universität Würzburg **2002**.
- 89 S. Ries, persönliche Mitteilung, Universität Würzburg **2002**.

Bildnachweis:

P. L. Colin, A. C. Arneson *tropical pacific invertebrates*, Coral reef press, Beverly Hills, CA, USA, **1995**, 272.