

*Enantioselektive Synthese von chiralen Bispidinen,
9-Oxabispidinen und Bispidinersatzstoffen und
ihre Anwendung in der asymmetrischen Synthese*

Dissertationsschrift

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

verfasst an der Fakultät für Chemie und Pharmazie der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Dipl. Chem. David Hein

aus Remda

Würzburg 2013

*Für meine
Familie*

Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

Doktorurkunde ausgehändigt am

INHALTSVERZEICHNIS

I.	PUBLIKATIONEN.....	VI
II.	ABKÜRZUNGEN	VII
III.	ZUSAMMENFASSUNG.....	IX
IV.	SUMMARY.....	XVI
1	Einleitung	22
2	9-Oxabispidine	27
2.1	Bekannte Syntheserouten zu 9-Oxabispidinen	27
2.2	Eigene Ergebnisse: Synthese von 9-Oxabispidinen über den „Bispidinlactam-Weg“	32
2.3	Der „Nitrilweg“ – ein flexibler Zugang zu 9-Oxabispidinen	34
2.4	Synthese von 9-Oxabispidinen über „Allylweg“	37
3	Bispidine.....	40
3.1	Einleitung	40
3.2	Bekannte Darstellungsmethoden chiraler Bispidine	40
3.3	Eigene Ergebnisse: Synthese von trizyklischen Bispidinen mit Substituenten in 5-Position	49
4	Bispidinersatzstoffe.....	52
4.1	Motivation	52
4.2	Pyrrolidine	52
4.2.1	Bekannte Synthesen chiraler Pyrrolidine	53
4.2.2	Eigene Ergebnisse: Darstellung verschiedener 5-Methyl-2-Aminomethylpyrrolidine	55
4.3	Chirale Chinolizidine.....	57
4.3.1	Bekannte Synthese des Homopipicolinsäureesters 203	57
4.3.2	Eigene Ergebnisse: Aufbau der Chinolizidine	58
5	Anwendungen.....	60
5.1	Henry-Reaktionen.....	60
5.1.1	Nitroaldol-Additionen in der Literatur.....	60
5.1.2	Eigene Ergebnisse: Testung der synthetisierten Diaminliganden in Henry-Reaktionen	65
5.1.3	Zusammenfassung	70
5.2	Enantioselektive Deprotonierungen – Stannylierungen am Dihydrozimtsäure carbamat 246.....	71
5.2.1	Literatur zu Deprotonierungsreaktionen	71
5.2.2	Eigene Ergebnisse: Einsatz der Bispidine, Pyrrolidine und Chinolizidine in enantioselektiven Stannylierungen	71
6	Experimentalteil.....	75
6.1	Allgemeine Angaben	75
6.1.1	Verwendete Messgeräte	75
6.1.2	Chromatographische Methoden.....	75
6.1.3	Vorbereitung der Versuche	76
6.2	9-Oxabispidine über das Bispidinlactam 61 als Schlüsselintermediat	77
6.2.1	Darstellung von 61 aus dem 2,3-Dibrompropionester <i>rac</i>-77^[55]	77
6.2.2	Bizyklische 9-Oxabispidine aus dem Imid 61.....	80
6.3	9-Oxabispidine über das Morpholin-2-carbonitril 84 als Schlüsselintermediat	82
6.3.1	Darstellung von 84.....	82
6.3.2	Bizyklische 9-Oxabispidine	86
6.4	9-Oxabispidine über das Morpholinnitril 98 als Schlüsselintermediat.....	98
6.5	Cytisin-abgeleitete Bispidine	101

6.5.1	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-5 <i>R</i> -methyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0 ^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (161a) und (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-5 <i>S</i> -methyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0 ^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (161b).....	101
6.5.2	Isomerisierung von 161a zu 161b	102
6.5.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Derivatisierung von Lactam 143a	102
6.5.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) Reduktion Lactame zu Diaminen	107
6.6	Pyrrolidine	110
6.6.1	Synthese des 2-Aminomethylpyrrolidin-Derivats 29e	110
6.6.2	Variation der Aminomethylseitenkette an C-2	112
6.7	Vom Homopipicolinsäureester-abgeleitete Diamine und Aminoalkohole	118
6.7.1	(<i>R</i>)-methyl-5-chloro-2-{(<i>R</i>)-1[(<i>S</i>)-1-phenylethyl]piperidin-2-yl}penta-noat (206).....	118
6.7.2	(1 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-Methyloctahydro-1 <i>H</i> -chinolizin-1-carboxylat (207)	118
6.7.3	[(1 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-Octahydro-1 <i>H</i> -chinolizin-1-yl]methanol (31).....	119
6.7.4	[(1 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-Octahydro-1 <i>H</i> -chinolizin-1-yl]methylmethansulfonat (209).....	120
6.7.5	<i>N,N</i> -Dimethyl-1-[(1 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-octahydro-1 <i>H</i> -chinolizin-1-yl]methanamin (32a)	120
6.7.6	<i>N</i> -Ethyl- <i>N</i> -{[(1 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-octahydro-1 <i>H</i> -chinolizin-1-yl]methyl}ethanamin (32b)	121
6.8	9-Oxabispidin/CuCl₂-katalysierte enantioselektive Henry-Reaktionen	122
6.8.1	[26 •CuCl ₂] katalysierte Umsetzungen	122
6.8.2	Weitere [Diamin•CuCl ₂]-katalysierte Umsetzungen	126
6.9	Enantioselektive Deprotonierungen mit Bispidinen, Diaminen und Aminoalkoholen	127

I. PUBLIKATIONEN

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2006 bis Juli 2010 im Institut für Organische Chemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg angefertigt. Teile dieser Dissertation wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht oder sind im Druck:

- [P1] *First asymmetric synthesis of a C₂-symmetric 2-endo,6-endo-disubstituted bispidine* M. Breuning, D. Hein, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1410–1418.
- [P2] *A Flexible Route to Chiral, 2-Endo-Substituted 9-Oxabispidines and their Application in the Enantioselective Oxidation of Secondary Alcohols*, M. Breuning, M. Steiner, C. Mehler, A. Paasche, D. Hein, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1407–1410.
- [P3] *Chiral 2-endo-Substituted 9-oxabispidines: Novel Ligands for Enantioselective Copper(II)-Catalyzed Henry Reactions*, M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner, C. Strohmam, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12764–12769.
- [P4] *Bridgehead Lithiated 9-Oxabispidines*, M. Breuning, M. Steiner, D. Hein, C. Hörl, P. Maier, *Synlett* **2009**, 2749–2754.
- [P5] *5-Substituted Derivatives of the Tricyclic (+)-Sparteine Surrogate in the Enantioselective Lithiation–Stannylation of an O-Alkyl Carbamate*, M. Breuning, D. Hein, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 7575–7582.

II. ABKÜRZUNGEN

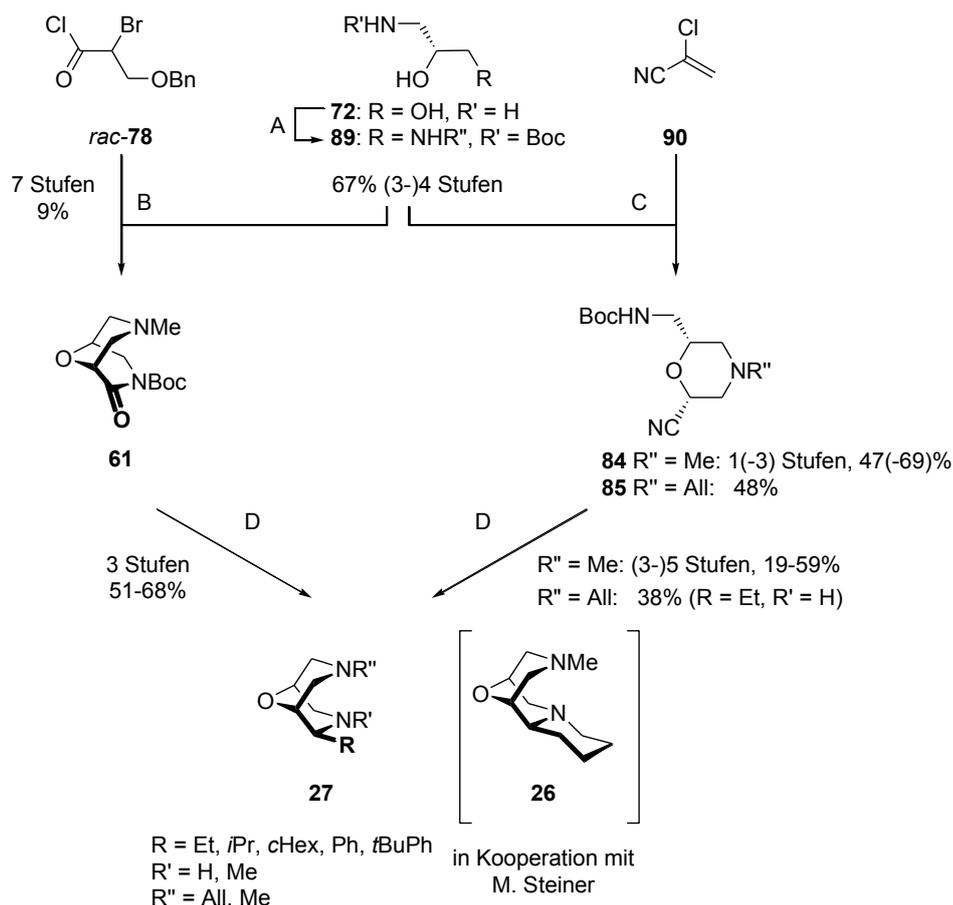
In den Formelbildern und im Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

abs.	absolut, wasserfrei
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
All	Allyl
aq.	wässrig
Äq	äquatorial
Äquiv.	Äquivalente
Ax	axial
Bispidin	3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOX	Bisoxazolin
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> BuPh/MeO(<i>t</i> Bu) ₂ Ph	1-Methoxy-2,6-Ditertbutylphenyl
CAN	Cerammoniumnitrat [Ce(NH ₄) ₂ (NO ₃) ₆]
Cbz	Benzyloxycarbonyl
<i>c</i> Hex	Cyclohexyl
CIP	Cahn-Ingold-Prelog (Nomenklatur)
<i>c</i> Pr	Cyclopropyl
CSA	Camphersulfonsäure
CSO	Camphersulfonyloxaziridin
DBU	1,3-Diazabicyclo[5.4.0]undecan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMP	Dess-Martin-Periodinan[1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(<i>1H</i>)-on]
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
Kat	Katalysator
KF	Kaliumfluorid
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan

konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
Lsg.	Lösung
Me	Methyl
MeI	Methyliodid
Ms	Mesyl
Mst	2,4,6-Trimethylphenolsulfonyl
NaH	Natriumhydrid
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
NaOMe	Natriummethanolat
NFBS	N-Fluorbenzensulfonimid
PDC	Pyridiniumdichomat (vgl. Pyridiniumchlorochromat)
Ph	Phenyl
PMP	4-Methoxybenzyl
Piv	Pivaloyl
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>i</i> PrI	Isopropyliodid
R	Alkyl- oder Arylsubstituent
Ref.	Referenz
Rot	Rotamer
RT	Raumtemperatur
<i>s</i> Bu	<i>sec</i> -Butyl
Sp	Spartein
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf(OH)	Trifluormethansulfon(säure)
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts(OH)/ <i>p</i> -TSA	Tosyl/Toluolsulfon(säure)
Tf	Trifluormethylsulfonyl
Δ	Erhitzen/Temperatur

III. ZUSAMMENFASSUNG

Diverse synthetische Zugänge zu einer neuen Verbindungsklasse, nämlich den chiralen 9-Oxabispidinen **27** (und in Kooperation mit M. Steiner auch zu **26**), wurden realisiert (Schema A). Als gemeinsame Ausgangsverbindung diente das Aminodiol **72**. Die Route über das Bispindinlactam^[55=P2] **61** stellte sich aufgrund der geringen Ausbeute (~5%) über 8 Stufen als wenig effektiv heraus. Das Nitril **84** eignete sich wesentlich besser als Zwischenstufe und lieferte die Zielverbindungen in 9-27% Gesamtausbeute über 8-12 Stufen.^[60=P3] Über das *N*-Allyl-Morpholinnitril **85** wurde ein Zugang zu 9-Oxabispidinen mit freien NH-Funktionen versucht, der allerdings nicht finalisiert werden konnte, da die Abspaltung der *N*-Allyl-Schutzgruppe an der Vorstufe (**27**: R = Et, R' = H, R'' = All, 12% über 7-8 Stufen) scheiterte.



Schema A. Erarbeitete Wege zu den 9-Oxabispidinen **27** und zum trizyklischen 9-Oxabispidin **26**.

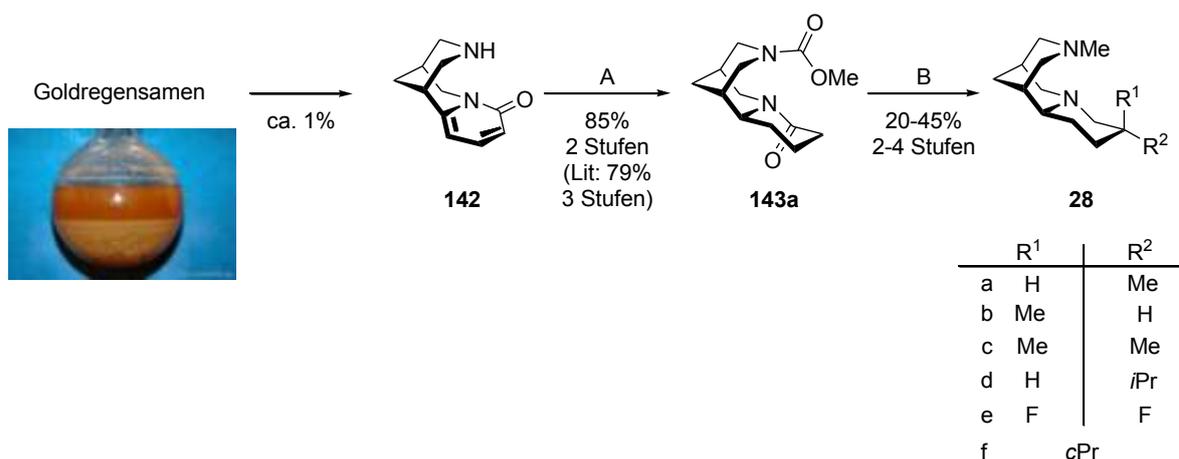
A: 1. Boc₂O. 2. TsCl, Pyridin. 3. NaH, THF. 4. R''NH₂, EtOH.

B: 1. NEt₃, MeOH/MeCN dann KO*t*Bu, *t*BuOH/Toluol. 2. H₂ (4 bar), Pd/C, MeOH. 3. MsCl, NEt₃, DMF/MeCN. 4. MeNH₂, THF, Δ. 5. Boc₂O, DMAP, Pyridin.

C: 1. KO*t*Bu, THF. (2. KO*t*Bu, *t*BuOH, Δ. 3. TFAA, NEt₃, THF.)

D: 1. RMgX, THF/Et₂O. 2. TFA. 3. NaBH₄, MeOH. 4. MeI, K₂CO₃, CH₂Cl₂. (oder 4. ClCO₂Me, NEt₃, CH₂Cl₂. 5. LiAlH₄, THF).

Auch ein Syntheseweg zur Darstellung von Bispidinen des Typs **28** konnte ausgehend vom Naturstoff (–)-Cytisin (**142**),^[77] der aus den Samen des Gemeinen Goldregens isoliert wurde, etabliert werden (Schema B). Hierzu wurde in Analogie zu O'Briens Arbeiten^[35b] zunächst die freie Aminofunktion als Carbamat geschützt und der aromatische Ring zum Lactam **143a** reduziert, um dann in 5-Position derivatisieren zu können. Verschiedene Substituenten (Me, *i*Pr, F, *c*Pr) konnten sowohl in axialer als auch in äquatorialer Position eingeführt werden. Ein weiterer Reduktionsschritt am Ende der Sequenz lieferte die trizyklischen Diamine **28a-f** in 15-38% Ausbeute über nur 4-6 Stufen ausgehend von (–)-Cytisin.^[111=P5] Die Cyclopropylgruppe wurde durch Einführung einer Methoxymethylgruppe, Eliminierung und eine Cyclopropanierung mit Diiodmethan/Diethylzink generiert.

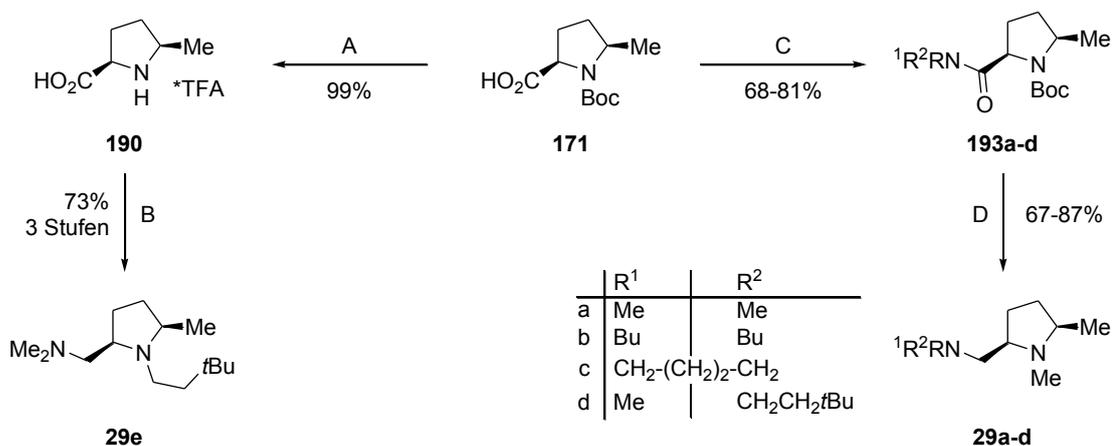


Schema B. Trizyklische Bispidine des Typs **28** und ihre Darstellung aus den Samen des Gemeinen Goldregens.

A: 1. ClCO_2Me , NEt_3 , CH_2Cl_2 . 2. H_2 , PtO_2 , EtOH .

B: 1. a)/b)/c) LDA , MeI , THF . d) LDA , *i*PrI, THF . e) LDA , *N*-Fluor-Dibenzensulfonamid, THF . f) LDA , Methoxymethylchlorid, THF /dann KO^tBu , THF /dann ZnEt_2 , CH_2I_2 , CH_2Cl_2 .
2. LiAlH_4 , THF , Δ .

Die dritte Verbindungsklasse, die in dieser Arbeit als potentielle Liganden untersucht wurde, sind die Pyrrolidine des Typs **29** (Schema C). Diese weisen kein Bispidingerüst auf, sind aber dennoch gut als Katalysatoren geeignet, was Beispiele wie L-Prolin^[124] belegen. Ausgehend von 5-Methyl-D-Prolin (**171**, Schema C) wurden durch Amidbildung und Reduktion verschiedene *exo*-Aminoalkylgruppen eingeführt und so eine Reihe Pyrrolidin-basierter Diamine **29a-d** in guten Ausbeuten (54-62%, 2 Stufen) erhalten. Des Weiteren wurde auch eine Derivatisierung am Ring-Stickstoff versucht, was in 72% über 4 Stufen zu **29e** führte.



Schema C. Darstellung diverser α -Methylpyrrolidine **29a-e** ausgehend von D-Prolin-Derivat **171**.

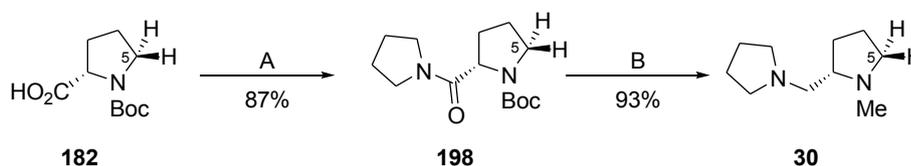
A: TFA, CH₂Cl₂.

B: 1. *tert*-Butylacetylchlorid, NEt₃, CH₂Cl₂. 2. PivCl, NEt₃, Me₂NH·HCl, CH₂Cl₂. 3. LiAlH₄, THF, Δ .

C: PivCl, NEt₃, Amin, CH₂Cl₂.

D: LiAlH₄, THF, Δ .

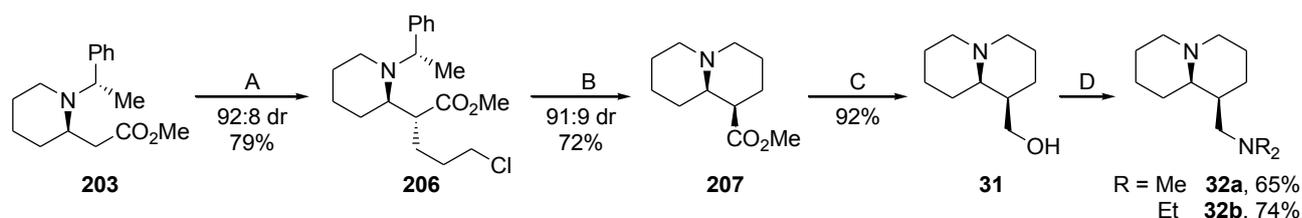
Um den Einfluss des Substituenten in 5-Position zu untersuchen, wurde auch Verbindung **30** in zwei Schritten aus dem käuflich erhältlichen L-Prolinderivat **182** in 81% Ausbeute dargestellt, die keinen zweiten α -Substituenten trägt (Schema D).



Schema D. Synthese des Dipyrrolidins **30**.

A: NEt₃, PivCl, Pyrrolidin, CH₂Cl₂. B: LiAlH₄, THF, Δ .

Um auch andere Substanzklassen testen zu können, wurde der primäre Aminoalkohol **31** ausgehend vom literaturbekannten Homopipicolinsäureester **203**^[132] in drei Stufen und 48% Ausbeute hergestellt (Schema E). Außerdem wurde die Hydroxyfunktion durch eine zweite Aminogruppe ausgetauscht (**32**), was mit einer Gesamtausbeute über alle fünf Stufen von 31-35% gelang.



Schema E. Überführung des Homopipicolinsäureesters **203** in den Aminoalkohol **31** und die Diamine **32a-b**.

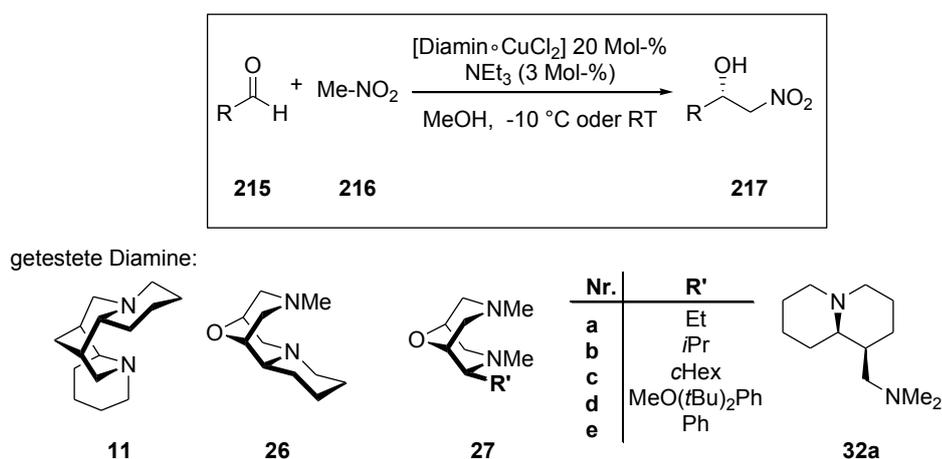
A: LDA, 1-Chlor-3-iodpropan, THF.

B: H₂ (8 bar), Pd/C, MeOH, Δ .

C: LiAlH₄, THF.

D: 1. NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂. 2. HNR₂, EtOH, Δ .

Alle synthetisierten Verbindungen wurden als chirale Liganden in verschiedenen enantioselektiven Reaktionen evaluiert. Im Fokus standen hierbei zunächst die 9-Oxabispidine **26** und **27**, die sich – im Gegensatz zu den bekannten Bispindinen – leider nicht als chirale Liganden in enantioselektiven Deprotonierungen einsetzen lassen, da sie selbst deprotoniert werden.^[57=P4] In enantioselektiven Henry-Reaktionen stellte sich das trizyklische 9-Oxabispidin **26** als hervorragender Ligand heraus, der als Kupferkomplex in Kooperation mit M. Steiner mit einer Vielzahl an Aldehyden (aliphatisch, aromatisch) und Nitromethan umgesetzt wurde (Schema F). Sowohl die Ausbeuten (44-95%) als auch die Enantiomerenüberschüsse (91-98%) waren exzellent (Tabelle A, Versuche 2-14) und können mit den Ergebnissen^[28a, 161] der besten Literatur-bekanntesten Katalysatoren mithalten. Auch in einer diastereoselektiven Umsetzung mit Nitroethan konnte ein dr von 80:20 mit sehr guten 94% ee für das Hauptdiastereomer erzielt werden. Die bicyklischen 9-Oxabispidine **27** eignen sich weniger für Henry-Reaktionen (Tabelle A, Versuche 15-19 und 22-25), da die Verbindungen **27a-c** (sterisch weniger anspruchsvolle Reste) nur mittelmäßige Resultate (33-46% ee) ergeben. Mit zunehmender Sterik ist auch eine steigende Tendenz zu einem höheren Enantiomerenüberschuss [z.B. **27e** (R = Ph), 56/57% ee] zu erkennen. Interessant ist die Stereoselektivität der bicyklischen Oxabispidine: Während **26** zu einer *S*-Konfiguration im Produkt **217** führt – wie es von einem (+)-Sparteinein-Ersatzstoff zu erwarten ist – liefern **27a-c** und **27e** das *R*-Produkt - genau wie (–)-Sparteinein. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die exponierte Stellung der äußeren Methylgruppe im annelierten Piperidinring von **26**. Ein ähnlicher Effekt trat mit dem 9-Oxabispidin **27d**, das ebenfalls einen weit ausladenden aromatischen Ring besitzt, ein (Versuche 7 und 14). Auch hier wurden unter Induktionsumkehr im Vergleich zu **27a-c** das *S*-konfigurierte Produkt in 38-39 % ee erhalten. Mit dem Chinolizidin-abgeleiteten Diamin **32a** wurde ausschließlich ein Racemat erhalten (Versuche 20 und 26).



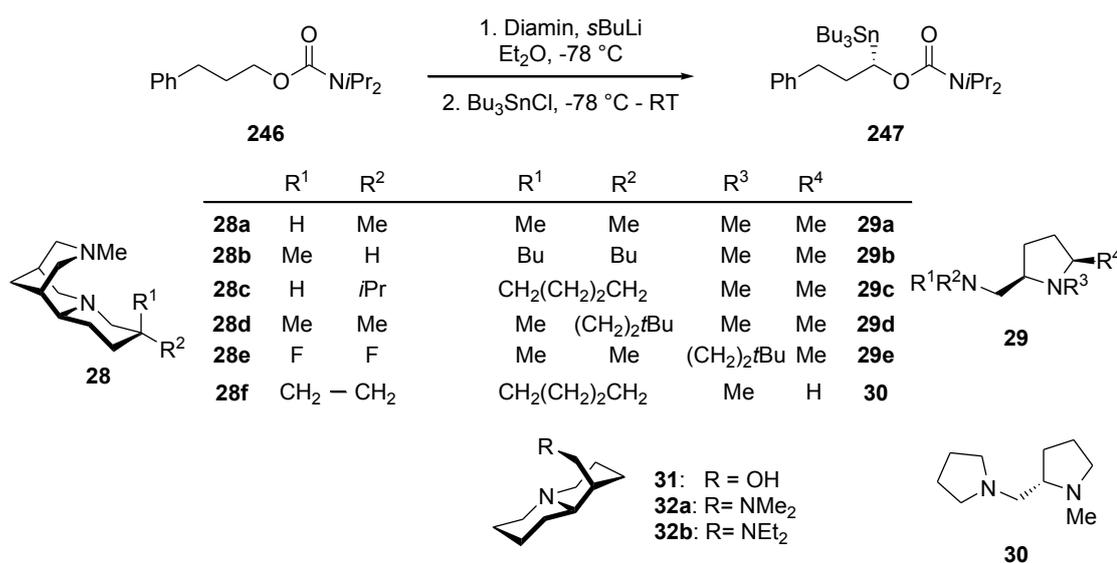
Schema F. Enantioselektive Henry-Reaktionen mit diversen chiralen Diamin-Liganden.

Tabelle A. Ergebnisse der Henry-Reaktionen.

Versuch	Katalysator [Diamin•CuCl ₂]	Substrat	R	Produkt	t [h]	ee [%] ^a	Konfi- guration	Ausbeute [%]
1	[11 •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	24	86	<i>R</i>	90
2	[26 •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	18	95	<i>S</i>	95
3	[26 •CuCl ₂]	215b	3-NO ₂ -Ph	217b	18	92	<i>S</i>	95
4	[26 •CuCl ₂]	215c	2-NO ₂ -Ph	217c	18	97	<i>S</i>	94
5	[26 •CuCl ₂]	215d	4-OMe-Ph	217d	99	91	<i>S</i>	81
6	[26 •CuCl ₂]	215e	3-OMe-Ph	217e	99	96	<i>S</i>	92
7	[26 •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	18	97	<i>S</i>	91
8	[26 •CuCl ₂]	215g	4-Cl-Ph	217g	99	95	<i>S</i>	81
9	[26 •CuCl ₂]	215h	2-Cl-Ph	217h	18	98	<i>S</i>	92
10	[26 •CuCl ₂]	215i	Bn	217i	144	95	<i>S</i>	82
11	[26 •CuCl ₂]	215j	Furan-2-yl	217j	168	93	<i>R</i> ^b	85
12	[26 •CuCl ₂]	215k	PhPr	217k	144	94	<i>S</i>	81
13	[26 •CuCl ₂]	215l	Isovaleryl	217l	168	92	<i>S</i>	45
14	[26 •CuCl ₂]	215m	Nonanyl	217m	168	96	<i>S</i>	44
15	[27a •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	18	36	<i>R</i>	96
16	[27b •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	36	33	<i>R</i>	91
17	[27c •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	39	39	<i>R</i>	91
18	[27e •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	22	56	<i>R</i>	93
19	[27d •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	160	39	<i>S</i>	95
20	[32a •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	41	1	<i>R</i>	60
21	[11 •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	24	97	<i>R</i>	95
22	[27b •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	36	38	<i>R</i>	86
23	[27c •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	42	46	<i>R</i>	88
24	[27e •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	24	57	<i>R</i>	90
25	[27d •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	160	38	<i>S</i>	88
26	[32a •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	41	1	<i>R</i>	60

^a Bestimmt über chirale HPLC (Chiralcel OD-H). ^b Die Umkehr des Stereodeskriptors von *S* (**217a–i**, **217k–m**) auf *R* für **217j** ist eine formale Folge der CIP-Notation.

Im Gegensatz zu den 9-Oxabispidinen **26** und **27** können die Bispidine **28** in enantioselektiven Deprotonierungsreaktionen (Schema G) eingesetzt werden.^[111=P5] Die bei der Umsetzung von **246** zu **247** erzielten Ergebnisse (Tabelle B) mit den Monomethyl-Verbindungen **28a** (92% ee, äquatoriale Me-Gruppe, Versuch 9) und **28b** (79% ee, axiale Me-Gruppe, Versuch 10) zeigen, dass eine axiale Methylgruppe den Chiralitätstransfer eher negativ beeinflusst, wohingegen eine äquatoriale Methylgruppe keinen Einfluss ausübt auf den ee (vgl. mit **25**, gleiche optische Ausbeute mit 92% ee). Bei größeren äquatorialen Substituenten wie *i*Pr (**28c**, 51%, Versuch 14) sinkt ebenfalls der Enantiomerenüberschuss. Zwei gleichartige Substituenten (\neq H) in 5-Position stören die Reaktion so sehr, dass der ee-Wert stark abfällt (**28d** 34% ee bei zwei 5-Methylgruppen, Versuch 11). Bei Einführung von kleinen Substituenten in äquatorialer und axialer Position, wie F (**28e** 65% ee) oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (**28f** 40% ee) liegen die erzielten ee-Werte auch viel niedriger als mit **25**.



Schema G. Enantioselektive Deprotonierungen mit den Bispidinen **28**, den Pyrrolidinen **29** und **30** sowie den Chinolizidinen **31** und **32**.^[111=P5]

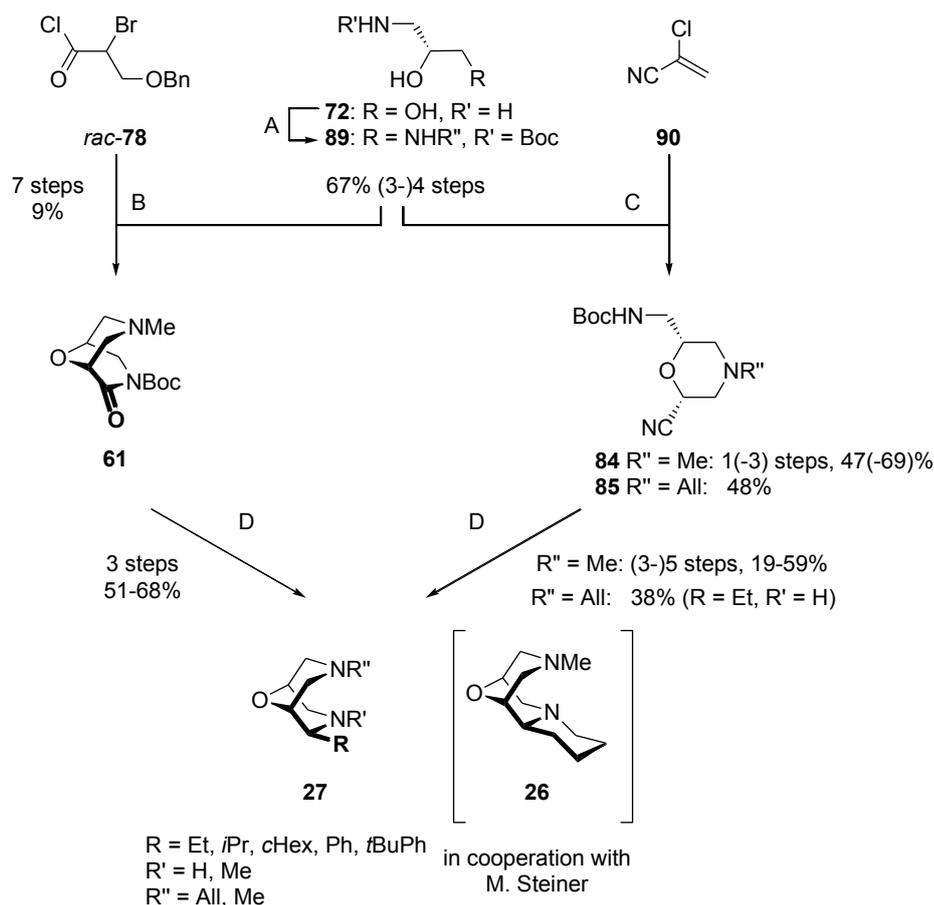
Auch die dargestellten Pyrrolidine **29** und **30** wurden in Deprotonierungen am Carbamat **246** getestet. Die Ausbeuten (62-72%) und Enantiomerenüberschüsse (12-40% ee) waren moderat. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Größe der Substituenten am *exo*-Stickstoff sinkende ee-Werte einhergehen. Ein zyklisches *exo*-Amin (**29c**) führt zu drastischen Einbußen der optischen Ausbeute (12% ee), ebenso der Austausch einer Methylgruppe in **29a** gegen eine (CH₂)₂*t*Bu-Gruppe (**29d**: 28% ee). Die 16% ee mit Dipyrrolidin **30** zeigen, dass auch hier kleinere Substituenten gegenüber großen bevorzugt sind. Trotz der enantiomeren Konfiguration von **30** am Pyrrolidinring im Vergleich zu **29a** wurde das *S*-Produkte erhalten. Dies belegt, dass die α -Methylgruppe in **29** eine Umkehr der Richtung der stereochemischen Induktion bewirkt.

Tabelle B. Ergebnisse der enantioselektiven Stannylierung von **246**.

Versuch	Kat.*	t [h]	ee [%]	Ausbeute [%]	Konfi- guration
1	11	16	98	68	<i>S</i>
2	25	16	92	84	<i>R</i>
3	29a	18	40	72	<i>S</i>
4	29b	14	32	64	<i>S</i>
5	29c	14	12	70	<i>S</i>
6	29d	15	28	69	<i>S</i>
7	29e	15	31	62	<i>S</i>
8	30	15	16	71	<i>S</i>
9	28a	13	92	66	<i>R</i>
10	28b	13	79	70	<i>R</i>
11	28d	16	34	71	<i>R</i>
12	28e	15	65	68	<i>R</i>
13	28f	19	40	66	<i>R</i>
14	28c	19	51	64	<i>R</i>
15	31	17	1	61	<i>S</i>
16	32a	16	2	72	<i>S</i>
17	32b	17	1	64	<i>S</i>

IV. SUMMARY

Several synthetic pathways to a new substance class, the chiral 9-oxabispidines **27** and, in cooperation with M. Steiner, the tricyclic **26** have been realized using the amino alcohol **72** as the starting material (Scheme A). Because of the low yield of ~5% over all 8 steps, the synthesis via the bispidine lactam^[55=P2] **61** seems to be not very efficient. As a better intermediate for all prepared derivatives the nitrile **84** was chosen, which could be synthesized and converted into the 9-oxabispidines with 9-27% yield over 10-12 steps.^[60=P3] Compound **85** is the key intermediate for a possible route to 9-oxabispidines with free NH-functions. The last challenge, the cleavage of the *N*-allyl group, couldn't be realized yet. The allyl protected precursor (**27**: R = Et, R' = H, R'' = All) was synthesized successfully (12% over 7-8 steps).



Scheme A. Two synthetic routes to the 9-oxabispidines **27** and to the tricyclic 9-oxabispidine **26**.

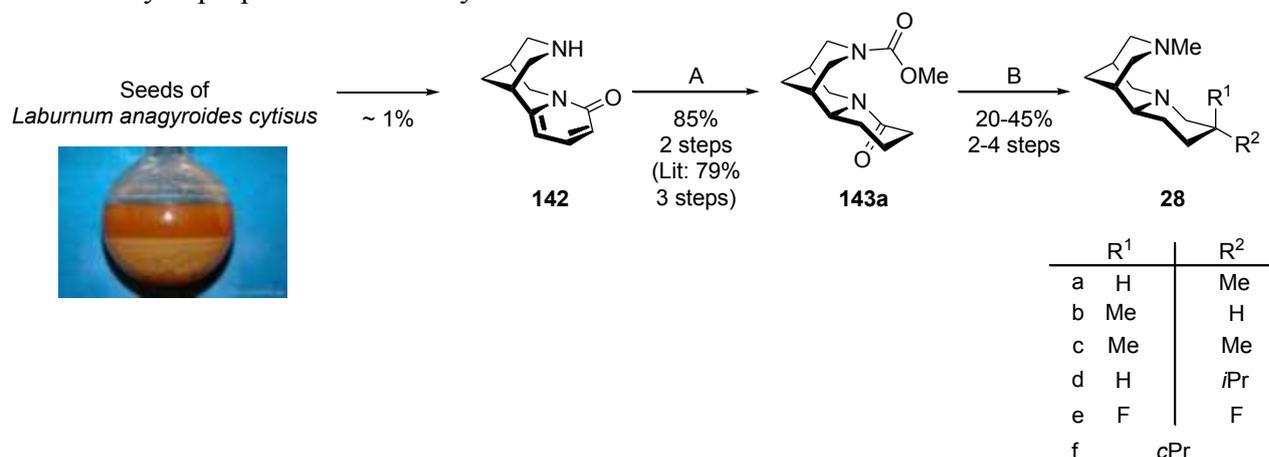
A: 1. Boc₂O. 2. TsCl, pyridine. 3. NaH, THF. 4. R''NH₂, EtOH.

B: 1. NEt₃, MeOH/MeCN then KO*t*Bu, *t*BuOH/toluene. 2. H₂ (4 bar), Pd/C, MeOH. 3. MsCl, NEt₃, DMF/MeCN. 4. MeNH₂, THF, Δ. 5. Boc₂O, DMAP, pyridine.

C: 1. KO*t*Bu, THF. (2. KO*t*Bu, *t*BuOH, Δ. 3. TFAA, NEt₃, THF.)

D: 1. RMgX, THF/Et₂O. 2. TFA. 3. NaBH₄, MeOH. 4. MeI, K₂CO₃, CH₂Cl₂. or 4. ClCO₂Me, NEt₃, CH₂Cl₂. 5. LiAlH₄, THF.

A synthetic route to the bispidines of type **28** was realized starting from the natural product (–)-cytisine (**142**)^[77], which was isolated from the seeds of *Laburnum anagyroides cytissus* (Scheme B). In analogy to O'Brien's work,^[35b] the free amino function was protected as a carbamate followed by reduction of the aromatic ring. Afterwards, the resulting lactam **143a** was derivatised in 5-positions. Bispidines with different substituents (Me, *i*Pr, F, *c*Pr) in both axial and equatorial position were synthesized. A reduction step at the end of the sequence led to the (+)-sparteine surrogate **28** in 15-38% yield over 4-6 steps starting from (–)-cytisine (**142**).^[111=P5] The cyclopropyl group was built up by addition of a methoxy methyl group, basic elimination to create the double bond and cyclopropation with diethyl zinc/diiodomethane.



Scheme B. Tricyclic bispidines of type **28** and their preparation from seeds of *Laburnum anagyroides cytissus*.

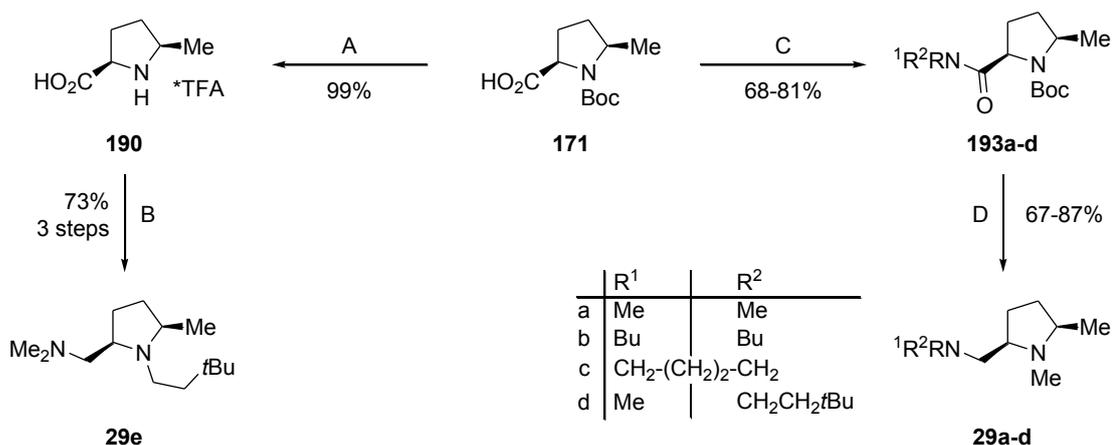
A: 1. ClCO₂Me, NEt₃, CH₂Cl₂. 2. H₂, PtO₂, EtOH.

B: 1. a)/b)/c) LDA, MeI, THF. d) LDA, *i*PrI, THF. e) LDA, *N*-fluoro-dibenzensulfonamide, THF.

f) LDA, methoxymethylchloride, THF/then KO^tBu, THF/then ZnEt₂, CH₂I₂, CH₂Cl₂.

2. LiAlH₄, THF, Δ.

The third important substance class in this work are pyrrolidines. Without having a bispidine skeleton, they might possess good catalytical activity, as seen e.g., from reactions with L-proline^[124]. Starting from 5-methyl-D-proline (**171**, Scheme C), different *exo*-amino groups were introduced by simple transformations to give a number of pyrrolidine-based diamines **29**. Simple acid base reactions followed by a reduction step lead to **29a-d** in acceptable yields (54-62%, two steps). By a successful derivatisation on the *endo*-nitrogen, the diamine **29e** was synthesized in 72% yield over four steps.



Scheme C. Preparation of different α -methyl pyrrolidines **29a-e** starting from the D-proline derivative **171**.

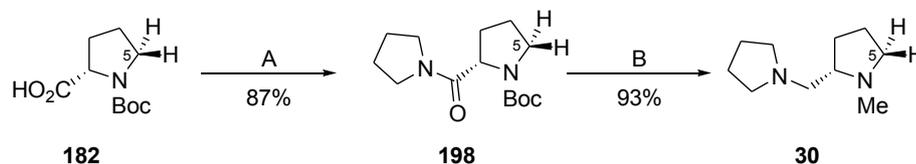
A: TFA, CH₂Cl₂.

B: 1. *tert*-Butylacetylchloride, NEt₃, CH₂Cl₂. 2. PivCl, NEt₃, Me₂NH·HCl, CH₂Cl₂. 3. LiAlH₄, THF, Δ .

C: PivCl, NEt₃, amine, CH₂Cl₂.

D: LiAlH₄, THF, Δ .

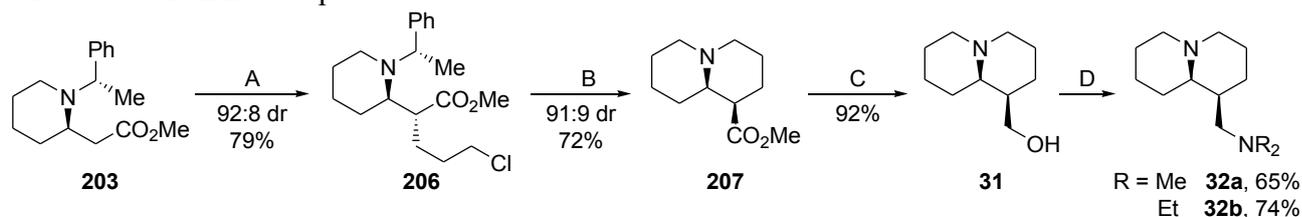
For studying the influence of a substituent in 5-position, compound **30** (unsubstituted in the second α -position) was prepared in 81% yield over a two-step synthetic route starting with the commercially available L-proline derivative **182** (Scheme D).



Scheme D. Preparation of the dipyrrolidine **30**.

A: NEt₃, PivCl, pyrrolidine, CH₂Cl₂. B: LiAlH₄, THF, Δ .

For the evaluation of quinolizidine derivatives, the primary amino alcohol **31** was prepared over three steps in 48% yield (Scheme E) starting from the literature-known homopiperic ester **203**.^[132] The hydroxyl function was substituted by a second amino group, which was yielded **32** in 31-35% over all five steps.



Scheme E. Conversion of homopiperic ester **203** into amino alcohol **31** and the diamines **32a-b**.

A: LDA, 1-Chloro-3-iodopropane, THF.

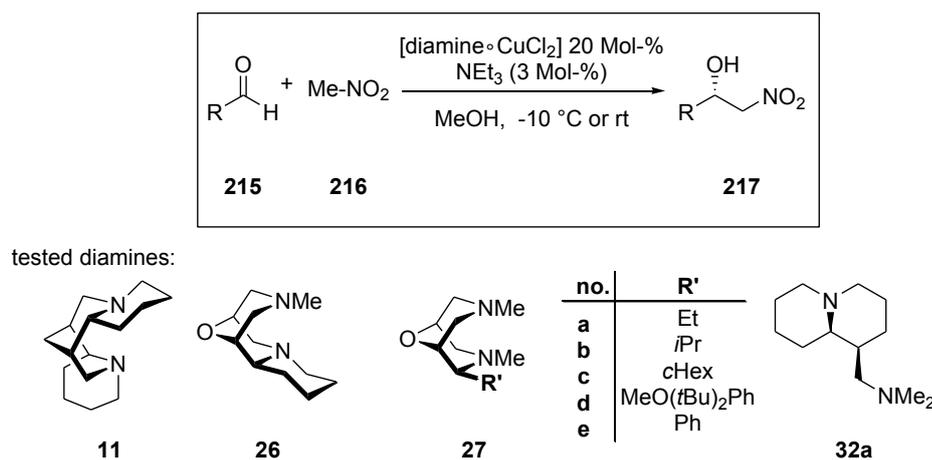
B: H₂ (8 bar), Pd/C, MeOH, Δ .

C: LiAlH₄, THF.

D: 1. NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂. 2. HNR₂, EtOH, Δ .

All prepared compounds should be tested in different enantioselective reactions. The first interesting substance class in focus for enantioselective Henry reactions were the 9-oxabispidines **26** and **27**, which are unsuitable for deprotonation reactions^[57=P4]. The tricyclic 9-oxabispidine **26** seems to be an excellent ligand, the copper complexes of which were used in a large number of reactions with aldehydes (aliphatic, aromatic) and nitromethane (in cooperation with M. Steiner). Both, the yields (44-95%) and the enantiomeric excesses (86-98% *S*), are very satisfying and comparable with the results^[28a,161] of the best catalysts known (Scheme F). In a diastereoselective reaction, a good dr of 80:20 with an excellent ee of 94% for the major diastereomer was found. Because of moderate yields (**27a-c**: 33-39%/38-46% ee *R*) due to the less sterical demanding groups, the bicyclic 9-oxabispidines **27** are less suitable for Henry reactions (Tab. A). It could be shown that with growing sterical demand of the substituent, the enantiomeric excess increases (\rightarrow **57c=27e**, aromatic ring, 56/57% ee *R*). The stereoselectivity of the bicyclic oxabispidines is very interesting. As expected for a (+)-sparteine-surrogate, **26** leads to a *S*-configuration, whereas **27a-c** and **27e** give the *R*-product like (-)-sparteine. The reason for this is probably the influence of the outermost C-5 methylene group in **26**. To further increase the optical yields and to collect more information about the effects of maximum sterical hindrance, the 9-oxabispidine **27d** (Tab. A, entries 7 and 14) was tested. In accordance with the expectations inversion of induction (38/39% ee *S*!) occurred.

The diamine **32a** induces no chirality transfer in the Henry reaction. The racemate was formed (Tab. A, entries 8 and 15).



Scheme F. Enantioselective Henry reactions with different chiral ligands.

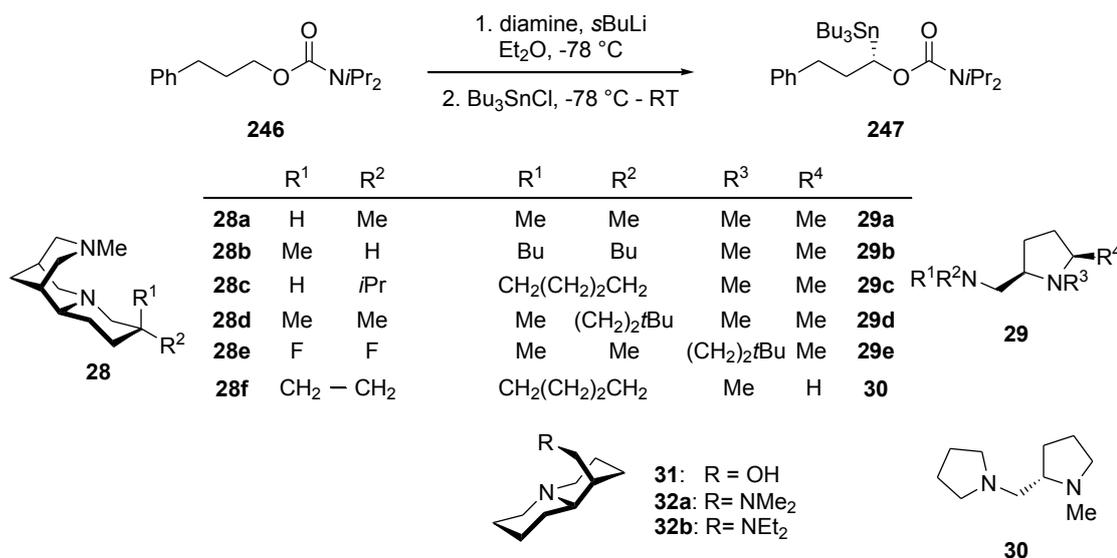
Tab. A. Results of the Henry reactions.

Entry	Catalyst [diamine•CuCl ₂]	Substrate	R	Product	t [h]	ee [%] ^a	confi- guration	yield [%]
1	[11 •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	24	86	<i>R</i>	90
2	[26 •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	18	95	<i>S</i>	95
3	[26 •CuCl ₂]	215b	3-NO ₂ -Ph	217b	18	92	<i>S</i>	95
4	[26 •CuCl ₂]	215c	2-NO ₂ -Ph	217c	18	97	<i>S</i>	94
5	[26 •CuCl ₂]	215d	4-OMe-Ph	217d	99	91	<i>S</i>	81
6	[26 •CuCl ₂]	215e	3-OMe-Ph	217e	99	96	<i>S</i>	92
7	[26 •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	18	97	<i>S</i>	91
8	[26 •CuCl ₂]	215g	4-Cl-Ph	217g	99	95	<i>S</i>	81
9	[26 •CuCl ₂]	215h	2-Cl-Ph	217h	18	98	<i>S</i>	92
10	[26 •CuCl ₂]	215i	Bn	217i	144	95	<i>S</i>	82
11	[26 •CuCl ₂]	215j	fur-2-yl	217j	168	93	<i>R</i> ^b	85
12	[26 •CuCl ₂]	215k	PhPr	217k	144	94	<i>S</i>	81
13	[26 •CuCl ₂]	215l	Isovaleryl	217l	168	92	<i>S</i>	45
14	[26 •CuCl ₂]	215m	Nonanyl	217m	168	96	<i>S</i>	44
15	[27a •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	18	36	<i>R</i>	96
16	[27b •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	36	33	<i>R</i>	91
17	[27c •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	39	39	<i>R</i>	91
18	[27e •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	22	56	<i>R</i>	93
19	[27d •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	160	39	<i>S</i>	95
20	[32a •CuCl ₂]	215a	4-NO ₂ -Ph	217a	41	1	<i>R</i>	60
21	[11 •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	24	97	<i>R</i>	95
22	[27b •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	36	38	<i>R</i>	86
23	[27c •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	42	46	<i>R</i>	88
24	[27e •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	24	57	<i>R</i>	90
25	[27d •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	160	38	<i>S</i>	88
26	[32a •CuCl ₂]	215f	2-OMe-Ph	217f	41	1	<i>R</i>	60

^a Determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H). ^b The change of stereodescriptor *S* (**217a–i**, **217k–m**) to *R* for **217j** is a formal result of the CIP-notation.

In contrast to the 9-oxabispidines **26** and **27** the bispidines **28** can be used in enantioselective deprotonation reactions (Scheme G).^[111=P5] The obtained results (Tab. B) confirmed the expectations. From the results with the monomethyl compounds **28a** (92% ee, equatorial Me-group, entry 9) and **28b** (79% ee, axial Me-group, entry 10), it can be concluded that an axial methyl group has a negative influence on the stereoselectivity, whereas an equatorial methyl group has no influence on the enantiomeric excess (as compared with **25**, identical 92% ee). By using bispidines with larger equatorial substituents like *i*Pr (**28c**, 51%, entry 14), the enantiomeric excess decreases. Two equal substituents (≠ H) in 5-position have a bad influence on the chirality transfer by decreasing the ee

(**28d**, 34% ee for two 5-methyl groups, entry 11). The introduction of substituents in equatorial and axial position, which are larger than a proton, but smaller than a methyl group (F: **28e**, 65% ee, -CH₂-: **28f**, 40% ee), ee values that are much lower than with **25** were obtained.



Scheme G. Enantioselective deprotonations with bispidines **28**, pyrrolidines **29** and **30**, and quinolizidines **31** and **32**.^[111=P5]

The synthesized pyrrolidines were also tested in deprotonation-stannylation reactions with the dihydrocinnamic ester carbamate **246**. The yields (62-72%) and enantiomeric excesses (12-40% ee) are moderate. It could be shown that with increasing size of the substituent at the *exo*-nitrogen the ee values decrease. A cyclic *exo*-amine (**29c**) leads to a drastic loss of optical yield (12% ee). The same occurs on substituting the methyl group in **29a** against a (CH₂)₂*t*Bu group (**29d** → 28% ee). The influence of the α -substituent at the pyrrolidine ring (**29c**: α -Me leads to the *S*-product, **30**: α -H also causes *S*-configuration despite of the opposite configuration of the ligand) could be analyzed (Tab. B, entries 5 vs. 8). The 16% ee with dipyrrolidine **30** shows again, that small substituents were preferred over larger ones. Since **30** is a „structural enantiomer“ of **29c**, it should have led to the *R*-configured product, but only the *S*-configured product was found. Probably the stereinduction has changed due to the methyl group.

The quinolizidines **31** and **32** (entries 15-17) also failed as chiral ligands for this type of reaction. The products are racemic, no preferred configuration could be observed.

Tab. B. Results of the enantioselective stannylation of **246**.

Entry	Catalyst*	t [h]	ee [%]	Yield [%]	Confi- guration
1	11	16	98	68	<i>S</i>
2	25	16	92	84	<i>R</i>
3	29a	18	40	72	<i>S</i>
4	29b	14	32	64	<i>S</i>
5	29c	14	12	70	<i>S</i>
6	29d	15	28	69	<i>S</i>
7	29e	15	31	62	<i>S</i>
8	30	15	16	71	<i>S</i>
9	28a	13	92	66	<i>R</i>
10	28b	13	79	70	<i>R</i>
11	28d	16	34	71	<i>R</i>
12	28e	15	65	68	<i>R</i>
13	28f	19	40	66	<i>R</i>
14	28c	19	51	64	<i>R</i>
15	31	17	1	61	<i>S</i>
16	32a	16	2	72	<i>S</i>
17	32b	17	1	64	<i>S</i>

1 EINLEITUNG

Allgegenwärtig begegnet uns ein Phänomen, das sich in fast jedem Lebensbereich wiederfindet – die Chiralität.^[1] Angefangen bei Naturgebilden wie den Gehäusen von Schnecken oder Wirbelstürmen bis hin zu unseren nicht-deckungsgleichen Händen und Füßen, von vielen Körpern existieren Bild und Spiegelbild, wobei meist eine Form häufiger auftritt als die andere. Beispielsweise kommt die Hopfenranke bevorzugt in einer Spiralarorientierung vor, ebenso die DNA, die eine rechtsgängige Helix darstellt. α -Aminosäuren^[2] – die Bausteine des Lebens – kommen in der Natur meist in ihrer *S*-Form vor, während die meisten natürlichen Zucker *R*-konfiguriert auftreten. Je nach Konfiguration eines Moleküls (*R* bzw. *S*) kann dieses das linear-polarisierte Licht unterschiedlich drehen. Ausgenutzt wird diese Fähigkeit optisch aktiver Verbindungen z.B. bei Flüssigkristallen in LCD-Displays.^[3] Auch im Bereich der Wirk- und Arzneistoffe^[4] spielen Enantiomere, zwei sich spiegelbildlich zueinander verhaltende Moleküle, eine wichtige Rolle, was anhand der Wirkstoffe *R*-Doxylamin [(*R*)-**1**]/*S*-Doxylamin [(*S*)-**1**] (Antihistaminikum/ Schlafmittel, als Racemat eingesetzt)^[5] und des Naturstoffs Campher (**2**, bei Rheuma oder Erkältungen)^[6] zu sehen ist (Abb. 1).

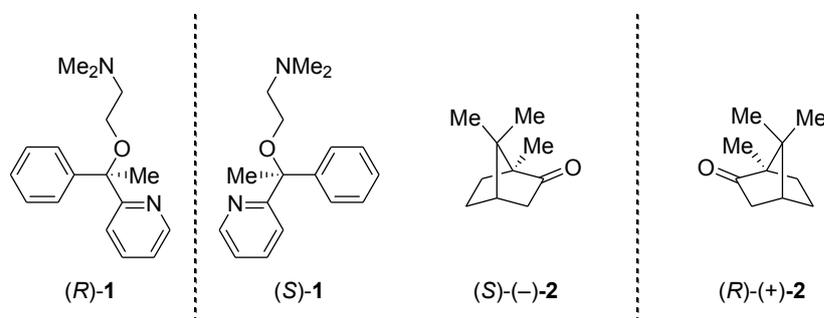


Abb. 1. Chirale Wirkstoffe: Doxylamin (**1**)^[5] und Campher (**2**)^[6]

Die Eigenschaften von Enantiomeren in einer chiralen Umgebung sind häufig sehr unterschiedlich, was in manchen Fällen drastische Auswirkungen haben kann, wie beim bekannten Fall des Thalidomids (**3**), welches im Arzneimittel Contergan^[7] enthalten ist (Abb. 2). Während das *R*-Enantiomer hauptsächlich eine beruhigende Wirkung hat, zeigt das *S*-Enantiomer eine teratogene Wirkung. Es kann aber auch weniger spektakuläre Auswirkungen haben, wenn man mit racemischen Mischungen chiraler Substanzen arbeitet. Durch das Zusammenspiel von chemischen Verbindungen mit den chiralen Rezeptoren in unserer Nase, die mit verschiedenen Stereoisomeren unterschiedlich wechselwirken, entstehen verschiedene Geschmacksrichtungen und Gerüche. Bei Carvon (**4**)^[8] wird, je nachdem, ob die Molekül-Geometrie mit der von bestimmten Rezeptoren im Körper zusammenpasst, der Geruch von Minze (*R*-Form) oder von Kümmel (*S*-Form) wahrgenommen.

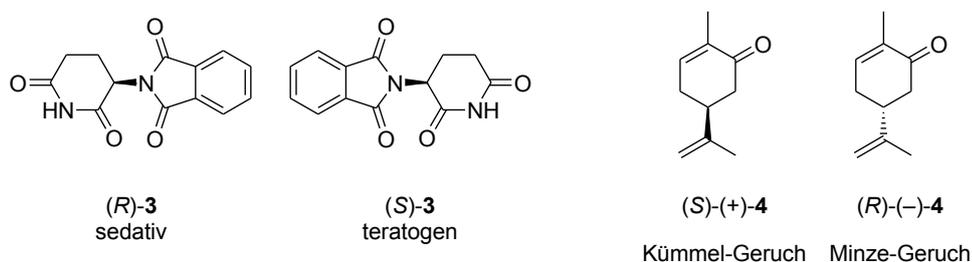
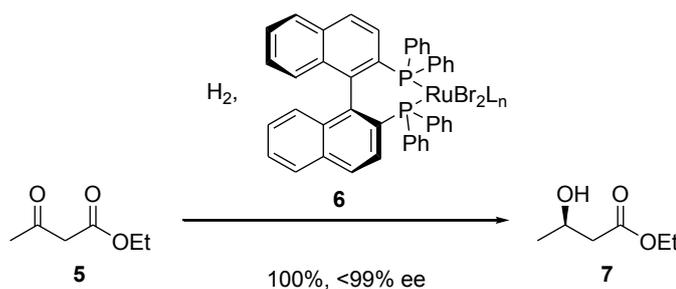


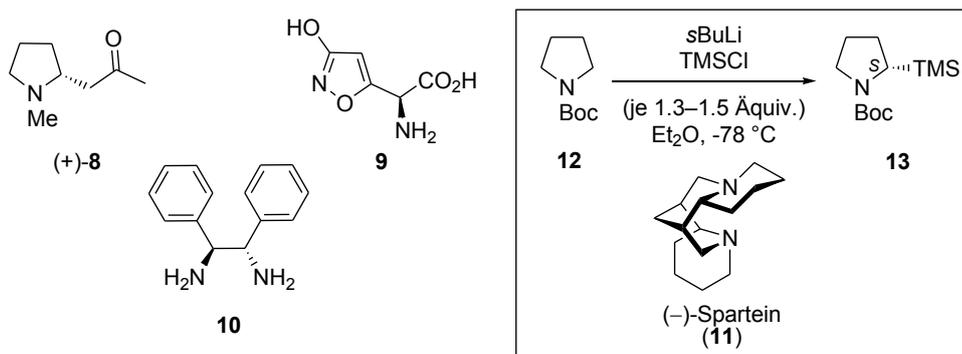
Abb. 2. Substanzen mit unterschiedlichen Eigenschaften – Enantiomere von Thalidomid (3)^[7] und Carvon (4).^[8]

Wie diese Beispiele verdeutlichen, ist ein gezielter Zugang zu enantiomerenreinen Verbindungen wichtig. Dies kann auf verschiedene Weisen ermöglicht werden, z.B. mittels Ausnutzung von Verbindungen aus dem chiral pool,^[9] Durchführung einer Racematspaltung^[10] oder durch direkte asymmetrische Synthese/Katalyse (z.B. **5** → **7**, Schema 1).^[10,11,12] Für letztere Methode wurde 2001 der Chemie-Nobelpreis an die Herren Noyori, Knowles und Sharpless verliehen.^[11e]



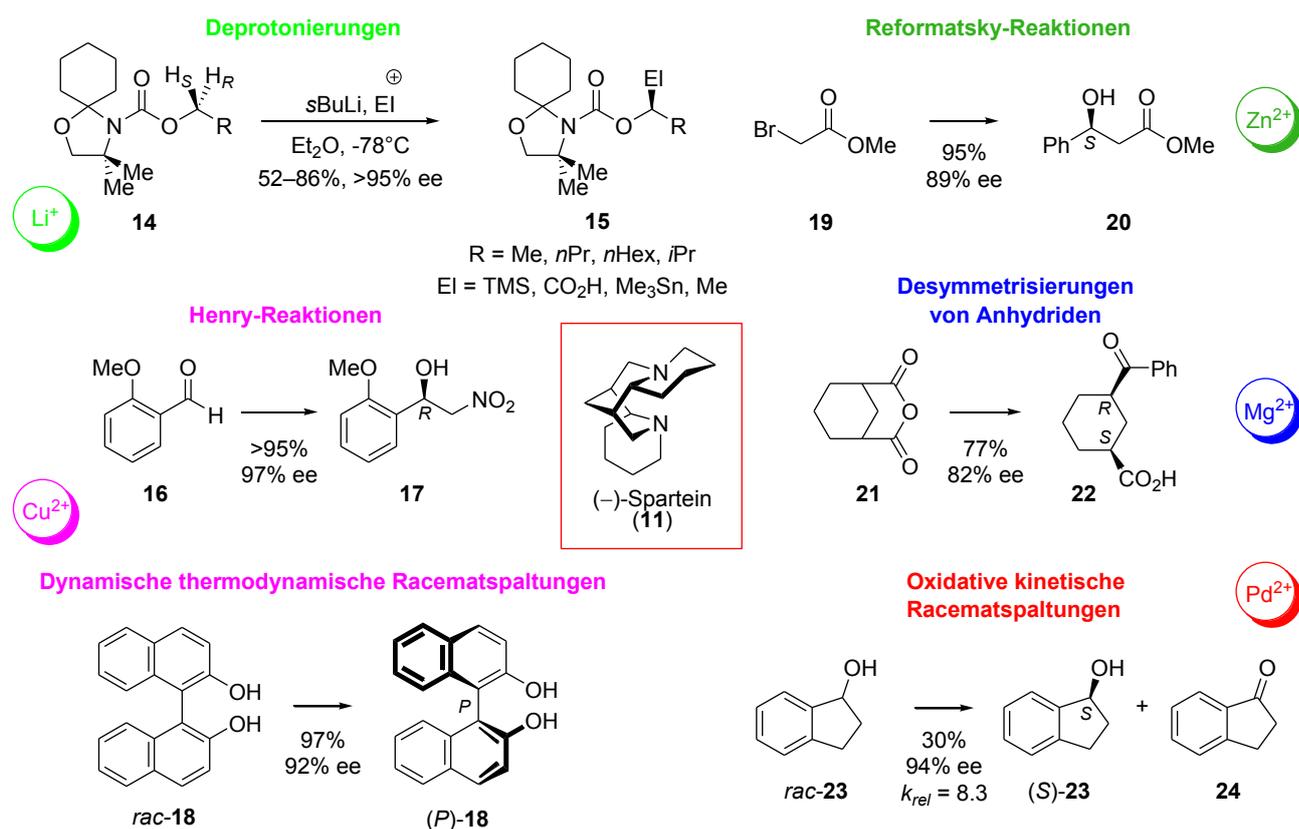
Schema 1. Ruthenium-katalysierte asymmetrische Keton-Reduktion.^[12]

Viele erfolgreich eingesetzte Katalysatoren enthalten neben Phosphorliganden meist diverse stickstoffhaltige Verbindungen.^[13,14] Sehr beliebt sind hierbei besonders Amine und Diamine als chirale Vorstufen, Organokatalysatoren oder Liganden. Beispiele hierfür sind (+)-Hygrin (**8**),^[15] Ibotensäure (**9**)^[16] und das chirale Diamin (S,S)-DPEN (**10**), mit dem bei der Epoxidierung cyclischer Enone bis zu 92% ee erreicht werden^[17]. Eine sehr wichtige asymmetrische Reaktion, die häufig als Modell zur Evaluierung des Potentials chiraler Diamine dient, ist die enantioselective Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin (**12**) in Gegenwart von (–)-Sparteïn (**11**, Schema 2).^[18] Sie bietet u.a. eine Möglichkeit, um chirale Pyrolidine wie z.B. (+)-Hygrin synthetisch herzustellen.^[19]



Schema 2. Die chiralen Amine (+)-Hygrin (**8**), Ibotensäure (**9**) und (S,S)-DPEN (**10**)^[17] sowie (–)-Sparteïn (**11**) als Paradebeispiel eines Diamin-Liganden.^[18]

Das natürliche Lupinalkaloid (–)-Sparteine (**11**)^[20] ist ein bedeutender chiraler Ligand in der asymmetrischen Synthese. Das aus dem Besenginster (*Cytisus scoparius*)^[21] isolierbare Diamin ist das Auxiliar der Wahl^[22] in enantioselektiven Deprotonierungsreaktionen^[23] schwach C-H-acider Verbindungen mit starken Organolithiumbasen wie *s*BuLi und anschließendem elektrophilen Abfang (**14** → **15**).^[24] Weiterhin wird es auch wegen seiner guten Koordinationseigenschaften als Ligand für zahlreiche Alkali- und Erdalkali (Carbolithierungen mit RLi/RMgX^[25,26,27]) sowie Übergangsmetalle verwendet (Schema 3): Cu²⁺ (Henry Reaktionen **16** → **17**,^[28a] dynamisch thermodynamische Racematspaltungen *rac*-**18** → (*P*)-**18**,^[29] Cyclopropanierungen^[28c]) und Zn²⁺ (Reformatsky-Reaktionen **19** → **20**).^[30] Auch ein Einsatz im Bereich der Organokatalyse ist bekannt.^[31] Die Reihe der Anwendungsgebiete reicht von der Desymmetrisierung von Anhydriden (Mg²⁺; **21** → **22**)^[32] bis hin zu oxidativen kinetischen Racematspaltungen (Pd²⁺; *rac*-**23** → (*S*)-**23**).^[33]



Schema 3. Enantioselektive Umsetzungen mit (–)-Sparteine als chiraalem Ligand.^[22,23,28,30,32,33]

Synthetische Derivate mit einem chiralen Bispindingerüst (Bispiperidin/3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan)^[34] sind selten, vor allem wegen ihrer schwierigen Darstellbarkeit. Eine Ausnahme bildet das trizyklische Bispidin **25** von O'Brien,^[22,35] welches als Ersatzstoff für das schwer zugängliche (+)-Sparteine (*ent*-**11**) dient.^[22,36] Anhand berechneter^[18,37,38,39] und experimenteller^[18,40,41] Daten für die enantioselektive Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin mit *s*BuLi/Bispidin-Systemen (s. Schema 2) konnte gezeigt werden, dass der *endo*-annelierte Ring in **11** einen großen Effekt auf die asymmetrische Induktion hat, der *exo*-annelierte hingegen nur einen geringen. Bei Weglassen des *exo*-Rings (wie in **25**, Abb. 3) werden noch gute Enantiomerenüberschüsse erreicht (z.B. in der

Umsetzung von **12** → **13**, Schema 2: **25**: 90% ee vs. **11**: 96% ee), während das Entfernen des *endo*-Rings zu einem starken Einbruch (21% ee)^[40] in der chiralen Ausbeute führt.

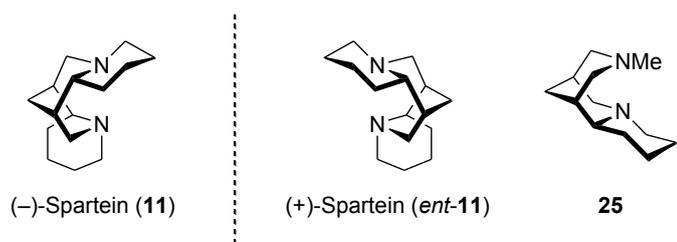


Abb. 3. Etablierte chirale Liganden mit Bispidingrundgerüst: (-)- und (+)-Sparteine (**11** und *ent*-**11**) und das trizyklische Bispidin von O'Brien (**25**).^[35]

Da nach wie vor Bedarf nach einfachen synthetischen Zugängen zu Spartein-Ersatzstoffen besteht, wurde der Fokus auf die strukturell nahe mit den Bispidinen verwandte,^[42] aber noch wenig bekannte Substanzklasse der 9-Oxabispidine (**26/27**, Abb. 4) gerichtet. Zu deren konformativen Mobilität (Doppelsessel↔Boot-Sessel,...) existieren mittlerweile auch Berechnungen.^[43] Im Zuge dieser Arbeit sollte sowohl ein einfacher Zugang zu bizyklischen 9-Oxabispidinen des Typs **27** mit verschiedenen Resten in 2-*endo*-Position erarbeitet, als auch der Einfluss dieser Substituenten auf die chirale Induktion in enantioselektiven Umsetzungen untersucht werden. Ein weiteres Ziel war die Synthese des trizyklischen 9-Oxabispidins **26** (Abb. 4) – dem Sauerstoffanaloga des Diamin-Liganden von O'Brien **25**, um einen direkten Vergleich zwischen beiden Spartein-Ersatzstoffen zu erlauben. Dadurch sollte auch die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss auf den Chiralitäts-transfer die Sauerstoffbrücke in **26** im Vergleich zur Methylenbrücke in **25** hat.

Durch Derivatisierung in 5-Position sollte der bisher ungeklärte Einfluss von Substituenten am *endo*-annelierten Ring im trizyklischen Diamin **25** herausgearbeitet werden. Hierbei standen *exo*- und *endo*-Gruppen verschiedener Größe im Fokus (**28**, Abb. 4).

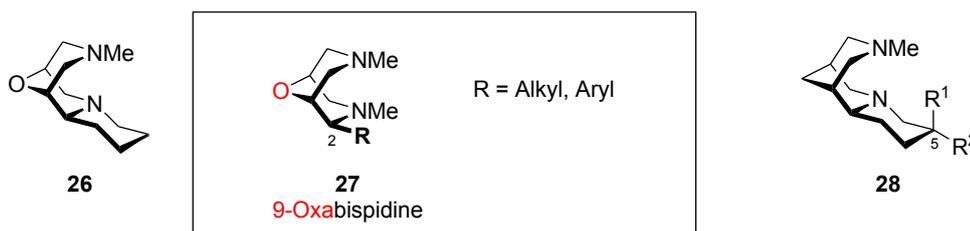


Abb. 4. Die Zielstrukturen dieser Arbeit, die 9-Oxabispidine (**26** und **27**) und Bispidine (**28**).

Auch andere Nicht-Bispidin-Liganden (Pyrolidine wie **29** und **30**, Chinolizidine wie **32** und der Aminoalkohol **31**, Abb. 5) sollten dargestellt und in enantioselektiven Umsetzungen getestet werden.

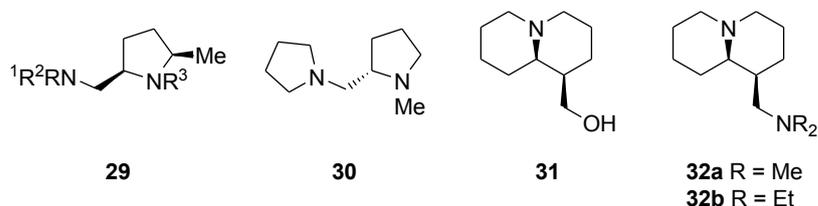


Abb. 5. Die Pyrrolidine **29** und **30**, der Aminoalkohol **31** und die Chinolizidine **32** als Spartein-Ersatzstoffe.

Als Anwendungsbeispiele wurden verschiedene Reaktionstypen in die Auswahl einbezogen (siehe Schema 3): Für die 9-Oxabispidine **26** und **27** wurde aus dem Pool an Sparteinanwendungen^[22] der Einsatz als Ligand in *Cu-katalysierten Nitroaldo-Additionen*^[60] ausgewählt. Die in 5-Position substituierten trizyklischen Bispidine **28** sollten in *enantioselektiven Deprotonierungen* an Dihydrozimtsäurecarbamaten getestet werden.^[44] Die dargestellten Pyrrolidine **29a-e**, **30**, der chirale Aminoalkohol **31** sowie die chiralen Diamine **32a,b** standen ebenfalls als Liganden für in asymmetrischen Deprotonierungen an Carbamaten zur Verfügung. Letztere (**32a**) sollten auch als Vergleich zu den Bispidinen in Henry-Reaktionen herangezogen werden.

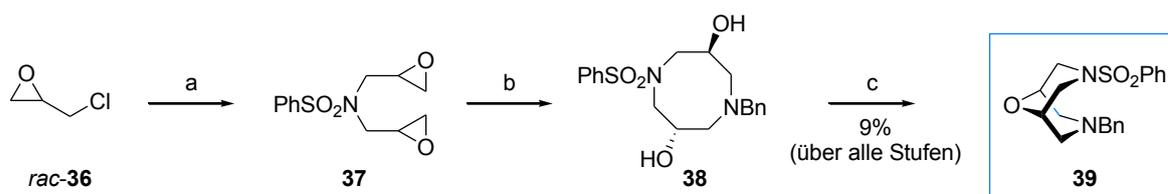
Parallel hierzu untersuchte M. Steiner erfolgreich Anwendungen des trizyklischen Oxabispidins **26** in Pd-katalysierten oxidativen kinetischen Racematspaltungen,^[55] enantioselektive Deprotonierungen von Carbamaten^[52,45] hingegen scheiterten aufgrund der Instabilität des Liganden gegenüber der Organolithiumbase.^[57]

2 9-OXABISPIDINE

Wie in der Einleitung beschrieben, ist (-)-Sparteïn (**11**) das Auxiliar der Wahl für viele enantio-selektive Umsetzungen. Allerdings kommt dessen Enantiomer in der Natur nur sehr gediegen vor und ist synthetisch auch nur schwer zugänglich. Um einen einfacheren Zugang zum Bispidingerüst zu erhalten, wurde der Fokus auf die 9-Oxabispidine **27** gelegt, die anstelle der Methylen-Brücke eine Etherfunktion tragen (s. Abb. 4). Oxabispidine sind in der Literatur noch wenig bekannt,^[42,46-54] die existierenden Publikationen (vor 2007) beziehen sich vorrangig auf die Darstellung racemischer Moleküle.

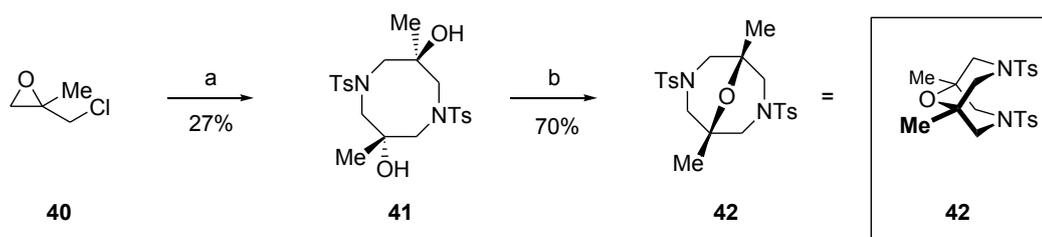
2.1 Bekannte Syntheserouten zu 9-Oxabispidinen

In der Literatur ist bis jetzt nur sehr wenig bekannt zur Synthese von 9-Oxabispidinen, auch in achiraler Form. Über das Diazocin **38** (Schema 4) gelang Cladingboel *et al.* ein Weg zu dieser Substanzklasse.^[46] Durch sukzessive Umsetzung von racemischem Epichlorhydrin (*rac*-**36**) mit Phenylsulfonsäureamid und Benzylamin konnte via **37** das Diazocin **38** gewonnen werden. Das Oxabispidin **39** wurde nach Aktivierung einer der beiden Hydroxygruppen durch Mesylierung durch intramolekulare Zyklisierung von **38** in 9% Ausbeute erhalten. Die gleichzeitige Bildung des ungewollten *cis*-Isomers von **38** stellt jedoch einen Nachteil dieser Syntheseroute dar, da dies eine Isomerentrennung unausweichlich macht, was die geringe Gesamtausbeute erklärt.



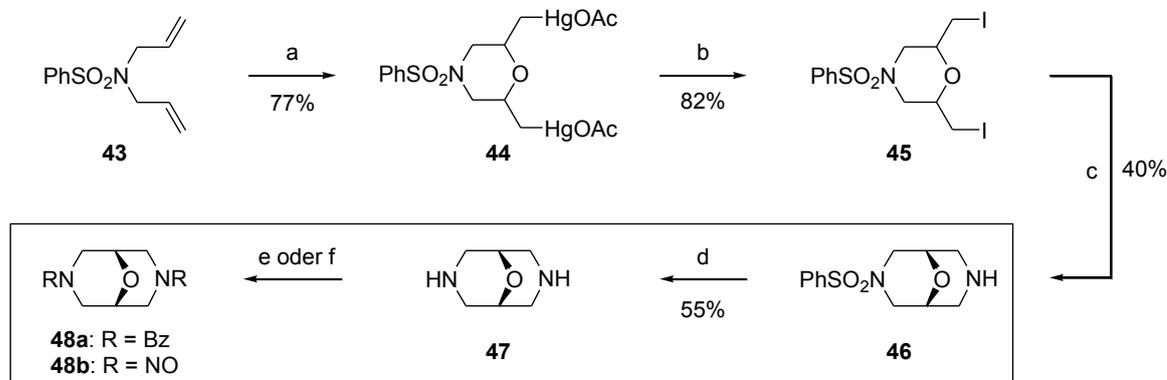
Schema 4. Darstellung des Diazocins **38** und Umsetzung zum *meso*-9-Oxabispidin **39** nach Cladingboel *et al.*^[46]
 a) PhSO_2NH_2 , NaOH , H_2O , 40°C . b) BnNH_2 , MeOH , Δ . c) Ms_2O , Toluol, 110°C .

Das ditosylierte 9-Oxabispidin **42** konnte von der Arbeitsgruppe um Paudler auf ähnliche Weise aus 2-Methylepichlorhydrin (**40**) dargestellt werden (Schema 5).^[47] Es ist durch zwei Methylgruppen an den Brückenkopffositionen substituiert.



Schema 5. Aufbau des *trans*-Diazocins **41** und Zyklisierung zum *meso*-9-Oxabispidin **42** nach Paudler *et al.*^[47]
 a) TsNH_2 , KOH , EtOH , Δ . b) Ac_2O , Pyridin , Δ .

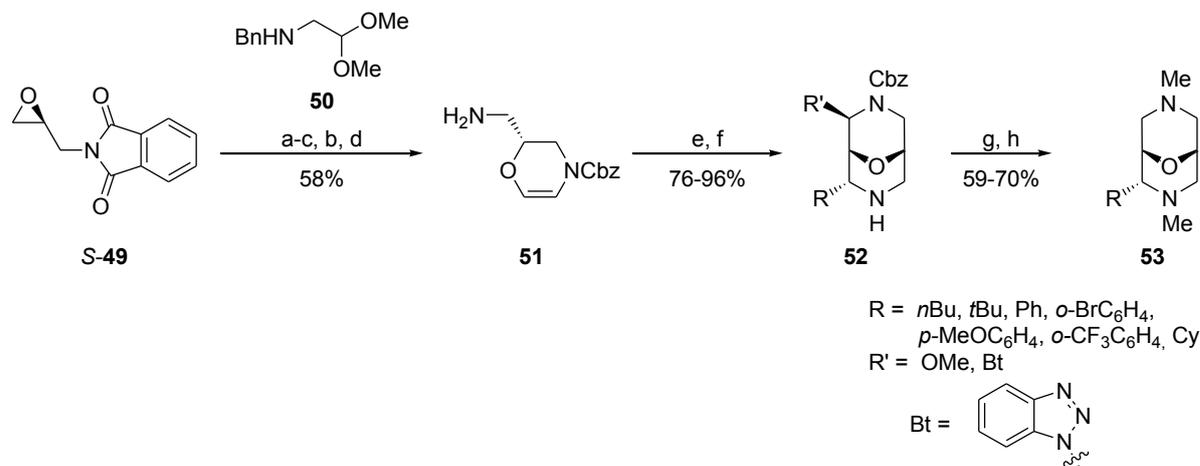
Die im Jahr 1963 von Stetter *et al.*^[48] entwickelte Erstsynthese von 9-Oxabispidinen (Schema 6) geht von dem geschützten Diallylamin **43** aus, welches durch Oxymymercurierung unter simultanem Ringschluss in das Morpholinderivat **44** überführt wurde, dessen relative Stereochemie unbekannt ist. Im Anschluss an die Substitution des Quecksilberacetats gegen Iodid (\rightarrow **45**) gelang in 40% Ausbeute der zweite Ringschluss zum *N*-Benzolsulfonyl-9-oxabispidin (**46**). Dieses wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum freien 9-Oxabispidin (**47**) reduziert und einer weiteren Funktionalisierung an den Stickstoffatomen mit Benzoylchlorid bzw. Natriumnitrit zu **48** unterworfen.



Schema 6. Stetter-Synthese der *meso*-9-Oxabispidine **46–48** über das difunktionalisierte Morpholin **45**.^[48]

a) Hg(OAc)₂, H₂O, RT. b) I₂, CHCl₃, H₂O, Δ. c) NH₃, EtOH, Δ. d) LiAlH₄, THF, Δ. e) BzCl, K₂CO₃, Benzol, Δ. f) NaNO₂, HCl, H₂O, Δ.

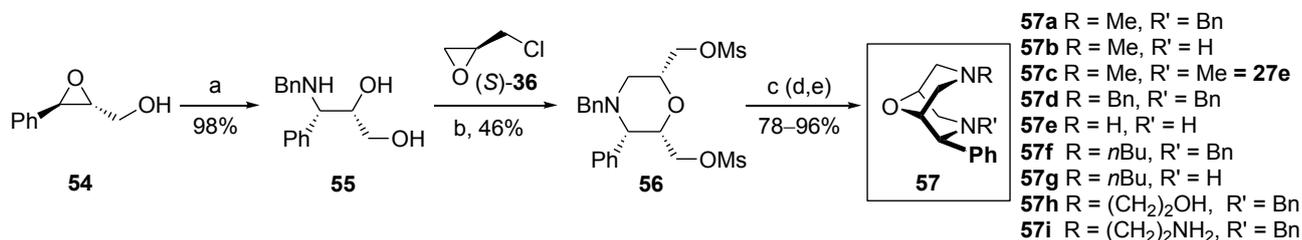
Die bisher näher erörterten Methoden beziehen sich ausschließlich auf die Synthese von achiralen *meso*-9-Oxabispidinen. Bis 2005 waren weder racemische noch enantioselektive Synthesen chiraler 9-Oxabispidine in der Literatur zu finden. Es existierte nur ein potentieller Zugangsweg zu Kernchiralen 9-Oxabispidinen, der von Gill in einem Patent aus dem Jahr 2003 stammt.^[49] Diese Sequenz wurde 2006 erweitert, um stereoselektiv auch bi- und trizyklische 9-Oxabispidine darzustellen, was allerdings nur sehr grob in einem Vortragsabstract skizziert wurde.^[50] Eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2012 zeigte weitere optimierte Ansätze dieser Syntheseroute auf (Schema 7).^[51] Ausgehend von dem enantiomerenreinen Epoxid (*S*)-**49** wurde durch Umsetzung mit **50** in 5 Stufen das 2,3-Dihydromorpholin **51** aufgebaut. Diese zentrale Zwischenverbindung konnte anschließend durch Iminbildung mit diversen Aldehyden und säurekatalysierte Addition von Methanol in das Halbaminal **52** überführt werden. Aus einer nachfolgenden Benzoylierungs-Reduktionssequenz ergaben sich die 2-*endo*-substituierten 9-Oxabispidine **53**, welche in insgesamt neun Stufen und 26-39% Gesamtausbeute erhalten wurden. Einen Vorteil dieser Syntheseroute stellt die mögliche Variation des *endo*-Substituenten R in **53** auf später Stufe dar, was auch eines der Hauptziele dieser Arbeit ist.^[52]



Schema 7. Syntheseroute von Gill zu den enantiomerenreinen 9-Oxabispidinen **53**.^[51]

a) EtOH, Δ . b) *p*TsOH (10mol%), Toluol, Δ . c) CbzCl, CH₂Cl₂, RT. d) MeNH₂, EtOH, Δ . e) RCHO, MgSO₄, CH₂Cl₂. f) TfOH, CH₂Cl₂, MeOH, -20 °C → RT oder *p*-TsOH (10mol%), MeOH, 65°C oder TfOH, BtH, CH₂Cl₂, -20 °C → RT. g) NaH, ClCO₂Bn, THF. h) LiAlH₄, THF.

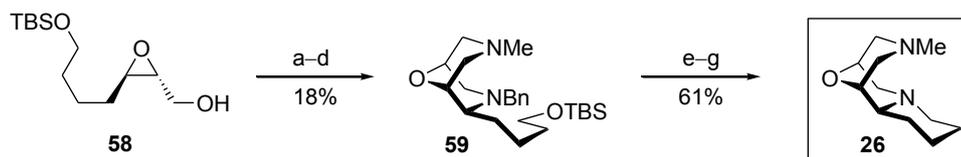
Im Arbeitskreis Breuning wurden zeitgleich zu den in dieser Arbeit vorgestellten Synthesen weitere Methoden zur enantioselektiven Synthese von 2-*endo*-substituierten 9-Oxabispidinen **27** entwickelt.^[53] Die erste sehr kurze und direkte Route beschränkt sich auf die 2-*endo*-Phenyl-substituierten Derivate **57** (Schema 8). Eine Variation der Reste an der 'südlichen' Stickstoff-Funktion wurde aber ermöglicht. Die Ausgangsverbindung stellte das käuflich erwerbliche (*R,R*)-Phenylglycidol (**54**) dar, welches zu (*S,S*)-3-Benzylamino-3-phenyl-1,2-propandiol (**55**) umgesetzt wurde. In der nachfolgenden dreistufigen Eintopf-Synthese mit (*S*)-Epichlorhydrin [(*S*)-**36**] ging **55** eine Kondensationsreaktion ein und wurde anschließend zum *all-cis*-konfigurierten 2,6-Dimesyloxymethyl-3-phenylmorpholin **56** mesyliert. Mit primären Aminen konnte eine finale Cylisierung zu verschiedenen 2-*endo*-Phenyl-9-oxabispidinen **57** erfolgen, was in insgesamt drei bis fünf Stufen und 35–41% Gesamtausbeute gelang.



Schema 8. Synthese von 2-*endo*-Phenyl-oxabispidinen **57** nach Breuning *et al.*^[53]

a) BnNH₂, MeOH, Δ . b) LiClO₄, Toluol, 70 °C dann KO^{*t*}Bu, *t*BuOH, RT dann MsCl, NEt₃, RT. c) RNH₂, Δ . d) H₂ (3 bar), Pd(OH)₂/C, MeOH, 45 °C. e) MeI, K₂CO₃, CH₂Cl₂, RT.

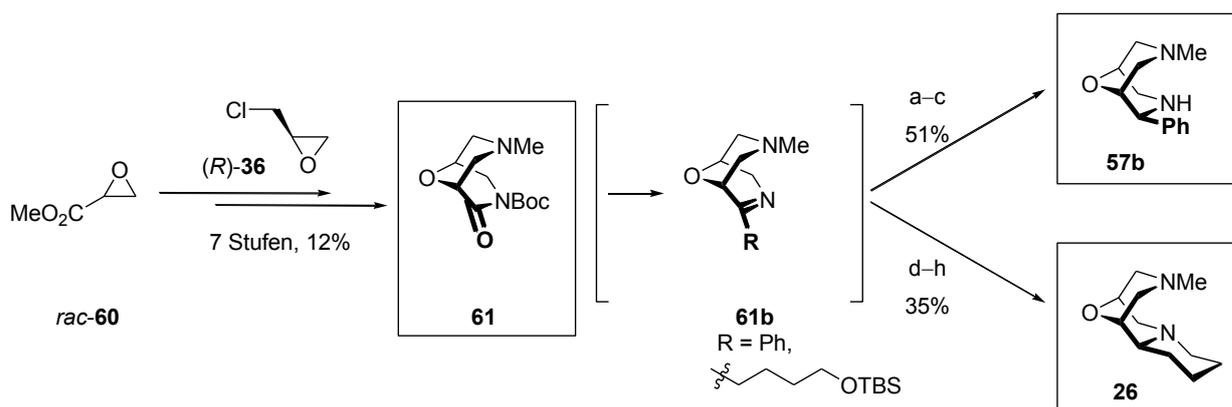
Auch die Synthese des trizyklischen 9-Oxabispidins **26** (Schema 9), welches das 9-Oxa-Derivat des bekannten (+)-Sparteinein-Ersatzstoffs **25** von O'Brien ist,^[35] konnte über analoge Reaktionen ausgehend vom chiralen Epoxid **58** in sieben Stufen und 11% Ausbeute realisiert werden.^[54]



Schema 9. Darstellung des 9-Oxa-Analogs von O'Briens (+)-Sparteine-Ersatzstoff **26** nach Breuning *et al.*^[54]

a) BnNH_2 . b) LiClO_4 , (*S*)-**36**, dann $\text{KO}t\text{Bu}$. c) MsCl . d) MeNH_2 . e) TBAF. f) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. g) PPh_3 , DIAD.

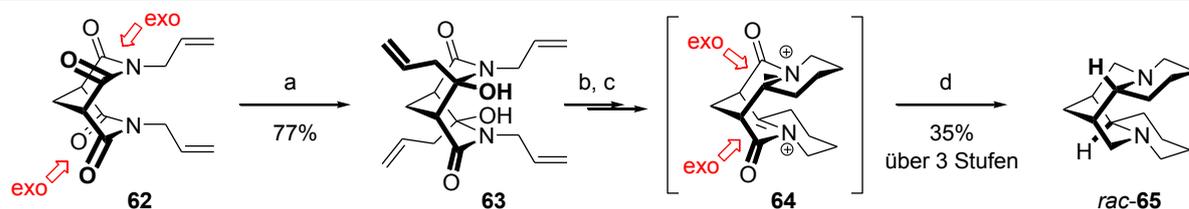
Um den 2-*endo*-Substituenten in den 9-Oxabispidinen auf einer möglichst späten Synthesestufe einführen zu können, wurde ein weiterer Syntheseweg beschrieben.^[55] Schlüsselintermediat war das enantiomerenreine 3-*N*-Boc-7-*N*-Methyl-9-oxabispidin-2-on (**61**), welches von M. Steiner ausgehend von (*R*)-Epichlorhydrin [(*R*)-**36**] und racemischem Glycidsäuremethylester (*rac*-**60**) in sieben Stufen und 12% Ausbeute dargestellt wurde (Schema 10).



Schema 10. Syntheseroute zu den 9-Oxabispidinen **57b** und **26** über das 9-Oxabispidinon **61**.^[55]

a) PhMgBr , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$. b) TFA, $0\text{ }^\circ\text{C}$, dann NaOH , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. c) H_2 (1 bar), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, konz HCl, EtOH, RT. d) $\text{TBSO}(\text{CH}_2)_4\text{MgBr}$, THF, Δ . e) TBAF, THF, RT. f) PPh_3 , CCl_4 , CH_2Cl_2 , RT $\rightarrow \Delta$. g) TFA, CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, dann basisches Al_2O_3 . h) NaBH_4 , MeOH, $-10 \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$.

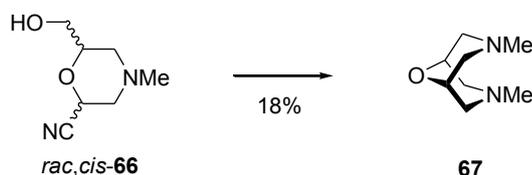
Das Imid **61** kann durch Grignard-Addition^[56] zum Aminoketon ringgeöffnet und nach saurer Abspaltung der *N*-Boc-Gruppe zu dem jeweiligen Imin **61b** zyklisiert werden. Die abschließende *exo*-selektive Reduktion, wie sie bereits zuvor von Blakemore *et al.* anhand der Sequenz **62** \rightarrow *rac*-**65** demonstriert wurde (Schema 11),^[56] oder Hydrierung überführt das Imin in die *endo*-substituierten 9-Oxabispidine. Sowohl das enantiomerenreine 2-*endo*-Phenyl-substituierte 9-Oxabispidin **57b** als auch die trizyklische Verbindung **26** (s. Schema 10) konnten über diesen Weg in nur drei Stufen und 51% Ausbeute bzw. in fünf Stufen und 35% Ausbeute aus **61** synthetisiert werden.^[55]



Schema 11. *Exo*-selektive Reduktion von **62** in der Synthese von racemischem α -Isosparteïn (*rac*-**65**) nach Blakemore *et al.*^[85]

a) Allylbromid, Mg, Et₂O, THF, -78 °C. b) Grubbs-I-Katalysator, CH₂Cl₂, RT. c) Pd/C, H₂, MeOH, H₂O, RT. d) BH₃·THF, THF, 0 °C.

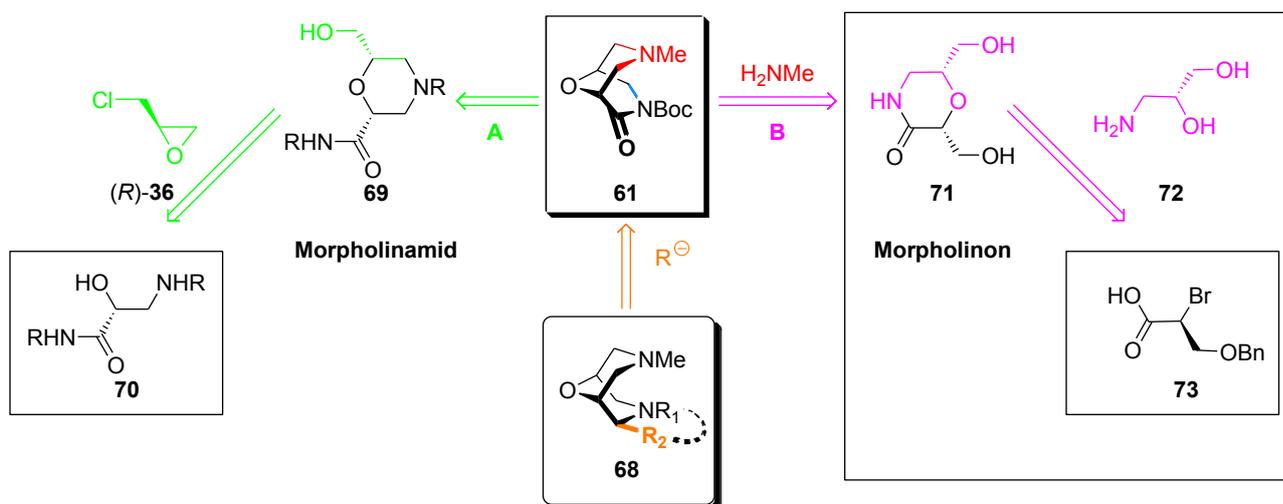
Auch das achirale 9-Oxabispidin **67** (Schema 12) konnte ausgehend vom Morpholin-2-carbonitril *rac,cis*-**66** in insgesamt vier Stufen in 18% Ausbeute aufgebaut werden.^[57]



Schema 12. Darstellung des achiralen 9-Oxabispidins **67**.

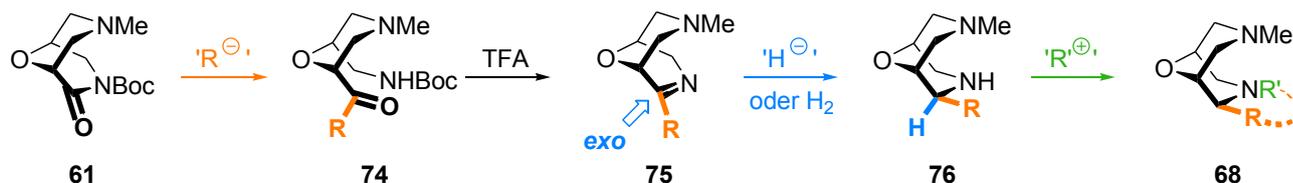
MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, dann H₂ (4 bar), PtO₂, MeOH, CHCl₃, RT, dann NaHCO₃, CH₃CN, Δ, dann K₂CO₃, MeI, CH₂Cl₂, RT.

Als zentrale Zwischenstufe für die Darstellung der 9-Oxabispidine vom Typ **68** wurde der (1*R*,5*S*)-7-Methyl-2-oxo-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylsäure-*tert*-butylester (**61**) gewählt, der auf verschiedene Art und Weise dargestellt werden kann (Schema 13). Syntheseroute A (s. Schema 10) wurde bereits von M. Steiner realisiert,^[55] während Syntheseroute B im Mittelpunkt der eigenen Studien stand.



Schema 13. Flexiblere retrosynthetische Zerlegung der 9-Oxabispidine **68** mit dem chiralen Imid 3-*N*-Boc-9-Oxabispidin-2-on (**61**) als zentraler Zwischenstufe.

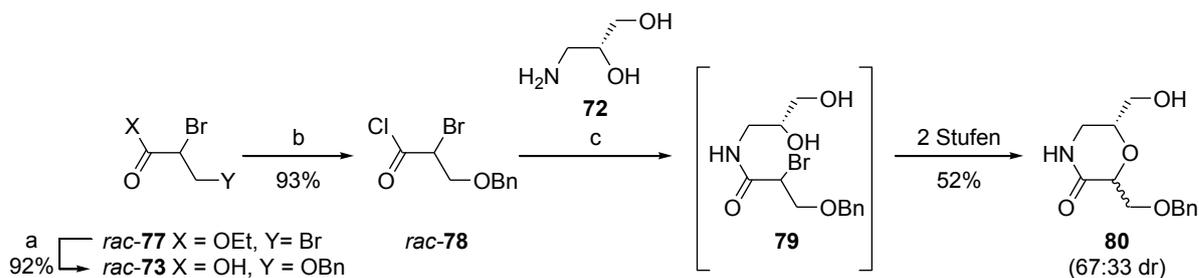
Diese beiden synthetischen Ansätze mit der zentralen Imid-Zwischenstufe **61** bieten den Vorteil, dass der 2-*endo*-Rest auf später Stufe eingeführt werden kann (Sequenz s. Schema 14), was die Darstellung zahlreicher 9-Oxabispidin-Derivate erleichtern sollte.



Schema 14. Anvisierte Vierstufen-Sequenz zu den bi- oder trizyklischen 9-Oxabispidinen **68** ausgehend vom 3-*N*-Boc-9-Oxabispidin-2-on (**61**) als Schlüsselintermediat.

2.2 Eigene Ergebnisse: Synthese von 9-Oxabispidinen über den „Bispidinlactam-Weg“

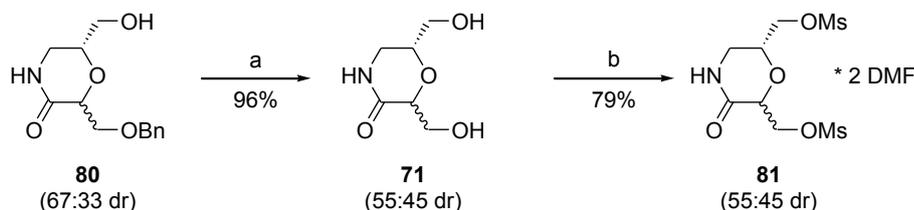
Der Fokus meiner Arbeit lag auf einem alternativen Zugang zu **61** (Route B, Schema 13), der im Folgenden genauer erläutert werden soll. Aus dem Dibrompropionsäureester *rac*-**77** wurde zunächst durch Verseifung die Säure *rac*-**73** dargestellt (92%)^[58] und diese anschließend mit SOCl₂ in das Säurechlorid *rac*-**78** (93%) überführt. Die darauf folgende Umsetzung mit (*R*)-3-Aminopropan-1,2-diol (**72**) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Acetonitril (1:5) durchgeführt, was in der Bildung der noch ringoffenen Verbindung **79** resultierte. Für den baseninduzierten Ringschluss zum Morpholinon **80** wurde das Lösungsmittel gewechselt. In Toluol/*t*-Butanol (1:4) konnte in 52% Ausbeute die Verbindung **80** mit einem Diastereomerenverhältnis von 67:33 zugunsten des *trans*-Isomers erhalten werden (Schema 15).



Schema 15. Synthese des Morpholinons **80** ausgehend von *rac*-**77** und (*R*)-3-Aminopropan-1,2-diol (**72**).^[55]

a) NaOBn, BnOH, 0 °C, 2 h, dann 5 N NaOH, 0 °C → RT.^[58] b) SOCl₂, 60 °C. c) **72**, NEt₃, MeOH/ MeCN (1:5), 0 °C → RT, dann evaporieren, dann KO*t*Bu, *t*BuOH/Toluol (4:1), 0 °C → RT.

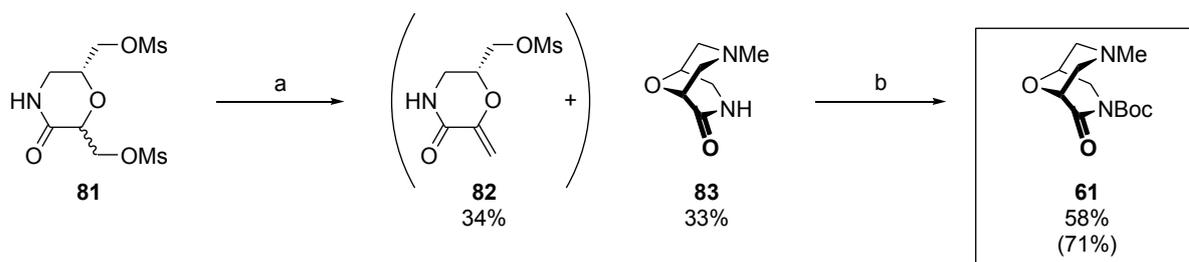
Im nächsten Schritt wurde die Benzylgruppe vom Morpholinon **80** (dr 67:33) durch Hydrierung abgespalten (Schema 16). Der entstandene Dialkohol **71** (dr 55:45) wurde in MeCN/DMF (10:1) mit Methansulfonsäurechlorid aktiviert, um eine gute Abgangsgruppe für die geplante Zyklisierung zu schaffen. Das dimesylierte Morpholinon **81** (dr 55:45) fiel nach chromatographischer Aufreinigung als 1:2 Gemisch mit DMF an und wurde ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.



Schema 16. Überführung des *O*-Benzylmorpholinon **80** in die dimesylierte Verbindung **81**.

a) H_2 (4 bar), Pd/C, MeOH, 50 °C. b) MsCl, NEt_3 , DMF/MeCN (1:10), 0 °C \rightarrow RT.

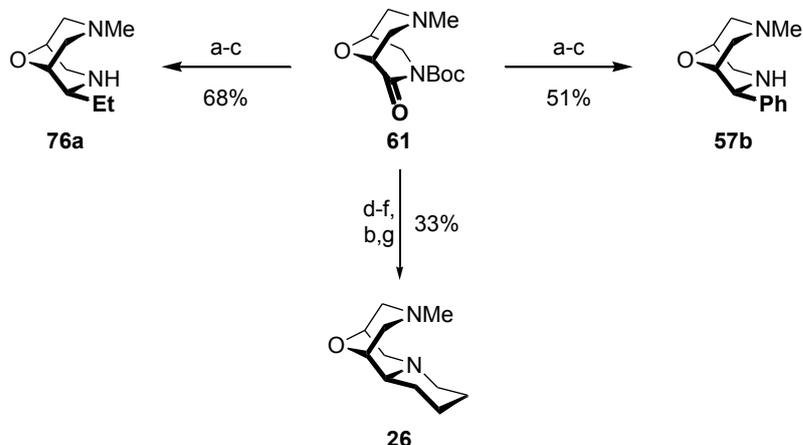
Die Zyklisierung zum Bispidinlactam **83** durch Umsetzung mit Methylamin in THF und mehrstündigem Erhitzen lieferte zwei Produkte im Verhältnis 55:45 (Schema 17). Das gewünschte Diamin **83** entstand wahrscheinlich aus dem *cis*-Dimesylat (33%), während die *trans*-Verbindung eine Eliminierung zu **82** einging (34%). Nach säulenchromatographischer Trennung der beiden Produkte wurde der Bicyklus mit einer *N*-Boc-Schutzgruppe versehen.^[59] Da die Umsetzung nicht vollständig verlief und Lactam **83** zurückgewonnen wurde, betrug die Ausbeute an **61** unter Berücksichtigung des nicht umgesetzten Startmaterials 71%.



Schema 17. Finale Zyklisierung zum Bispidinlactam **80** und Einführung der *N*-Boc-Schutzgruppe.

a) $MeNH_2$, THF, 50 °C. b) Boc_2O , DMAP, Pyridin, RT.

Ausgehend von **61** wurden analog zur Syntheseroute in Schema 10 in Kooperation mit M. Steiner die Ethylverbindung **76a** (68% über 3 Stufen), das Phenylderivat **57b** (51% über 3 Stufen) und das trizyklische 9-Oxabispidin **26** (33% über 5 Stufen) dargestellt (Schema 18).^[55] Vergleicht man die Gesamtsequenzen über alle Syntheseschritte, ergeben sich bei den bicyklischen Oxabispidinen 6% (Et) bzw. 4% (Ph) bei jeweils 10 Stufen und für das trizyklische Derivat über 12 Stufen 3% Gesamtausbeute.

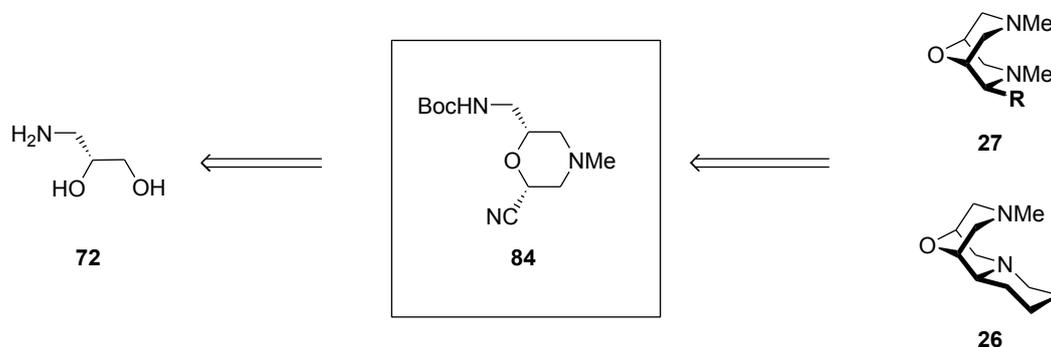


Schema 18. Überführung des Bispidinlactams **61** in die 9-Oxabispidine **76a**, **57b** und **26**.

a) $RMgBr$ (R = Et oder Ph), THF, -78 °C. b) TFA, 0 °C \rightarrow RT, dann NaOH. c) $Pd(OH)_2/C$, H_2 , HCl, EtOH, RT. d) $TBSO(CH_2)_4Br$, Mg, THF, Δ , dann **61**, -78 °C. e) TBAF, THF, RT. f) PPh_3 , CCl_4 , CH_2Cl_2 , RT \rightarrow Δ . g) $NaBH_4$, MeOH, -10 \rightarrow 0 °C.

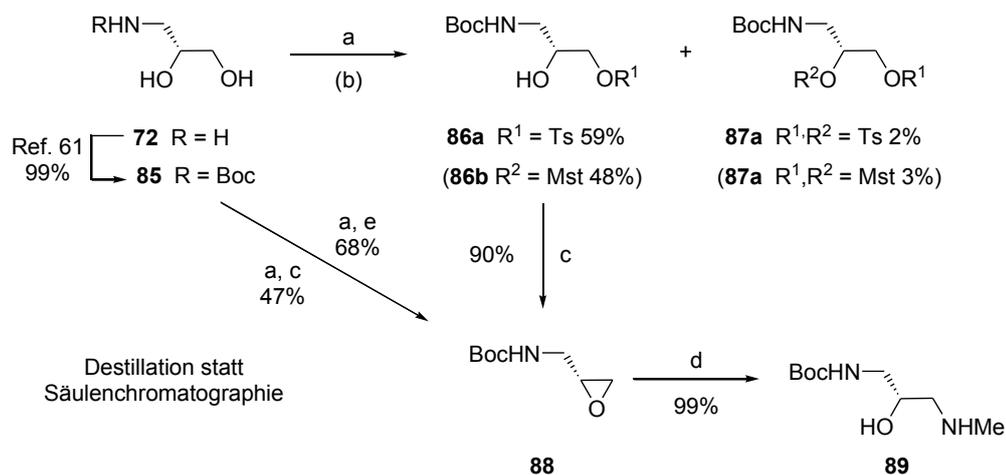
2.3 Der „Nitrilweg“ – ein flexibler Zugang zu 9-Oxabispidinen

Beide in Schema 13 beschriebenen Synthesewege zu **61** – der von M. Steiner über das Morpholinamid mit 12% Ausbeute und der eigene Zugang mit 9% (beide über 7 Stufen) – scheinen noch nicht die optimale Variante einer effektiven Syntheseroute zu sein, weshalb ein weiterer Ansatz gewählt wurde. Statt dem Bispidinlactam **61** sollte das Nitril **84** als Schlüsselintermediat dienen (Schema 19).^[60]



Schema 19. Anvisierter Zugang zu 9-Oxabispidinen **27** mit verschiedenen 2-*endo*-Resten und zum trizyklischen 9-Oxabispidin **26** über das Morpholinnitril **84** als Schlüsselintermediat.

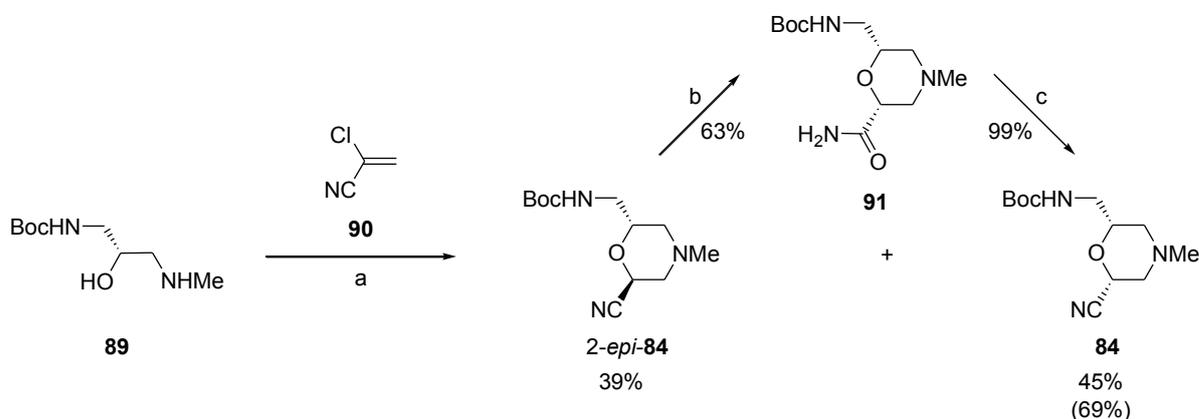
Zur Darstellung des Morpholinnitrils **84** sollte von einfachen Edukten ausgegangen werden (Schema 20). Hierzu eignet sich der chirale Aminoalkohol **72**, der zunächst mit *tert*-Butyloxycarbonyl geschützt^[61] und anschließend monotosyliert wurde. Analog Lit.^[62] wurde sowohl der einfach tosylierte Aminoalkohol **86a** als auch die ditosylierte Verbindung **87a** (90:10) mit 61% Gesamtausbeute erhalten. Durch Einführung einer sterisch anspruchsvolleren Aktivierungsgruppe (Mst = 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäurechlorid) sollte die Bildung des Nebenproduktes **87** verhindert werden. Jedoch führte dieser Ansatz nicht zu dem gewünschten Ergebnis – es entstand immer noch ein Gemisch mit der doppelt aktivierten Verbindung (**86b/87b**; 91:9), lediglich die Gesamtausbeute sank auf 51%. Der tosylierte Aminoalkohol **86a** wurde zum Epoxid **88** zyklisiert und anschließend wieder mit Methylamin zum Diamin **89** geöffnet. Die basische Zyklisierung zu **88** konnte optimiert werden: In der anfänglichen Zwei-Stufen-Sequenz, die eine säulenchromatographische Aufreinigung der Tosylate beinhaltete, ergab sich ausgehend von **85** eine Ausbeute an **88** von 53%. Der Übergang zur Eintopfsynthese mit finaler Reinigung durch fraktionierende Kugelrohrdestillation bei vermindertem Druck brachte **88** in 47%. Ein Austausch der Base (NaH statt NaOMe) führte letztendlich zu einem mit 68% Ausbeute und weniger Arbeitsaufwand eindeutig besseren Ergebnis. Durch Verwendung von Natriummethanolat wurde auch eine Nebenreaktion (Ringöffnung mit MeO⁻) initiiert, die bei Verwendung von Natriumhydrid entfällt. Die Ringöffnung des Epoxids mit Methylamin zu **89** funktionierte unproblematisch.



Schema 20. Unterschiedliche synthetische Zugänge zum Diamin **89**.

a) TsCl, Pyridin, -10 °C → RT, Säulenchromatographie.^[62] b) MstCl, Pyridin, -10 °C → RT, Säulenchromatographie. c). NaOMe, MeOH, RT, Destillation.^[62] d) MeNH₂·H₂O, EtOH, RT. e) NaH, THF, 0 °C → RT.

Zur Bildung des Morpholinringes in **84** wurde nun das Diamin **89** mit 2-Chloracrylnitril umgesetzt und anschließend mit KO t Bu zyklisiert (Schema 21). Hierbei bildeten sich zwei diastereomere Produkte, das Zielmolekül **84** (45%) und die *trans*-Verbindung 2-*epi*-**84** (39%), die säulenchromatographisch abgetrennt werden konnte. Um das unerwünschte Nebenprodukt 2-*epi*-**84** in die Zielverbindung **84** zu überführen, wurde eine zweistufige Isomerisierungs-Sequenz durchgeführt. Bei der zunächst angestrebten, direkten Isomerisierung mit KO t Bu in *t*BuOH entstand nicht das Nitril **84**, sondern mit 63% das Amid **91**^[63], welches aber mit Trifluoressigsäureanhydrid erneut zu **84** dehydratisiert werden konnte (99%). Unter Berücksichtigung des durch die Isomerisierung zusätzlich gewonnenen Materials, beläuft sich die Gesamtausbeute an *cis*-Nitril **84** dann auf 69%, wodurch sich eine Gesamtausbeute von 30% (46%) über alle fünf (sieben) Stufen ergibt.

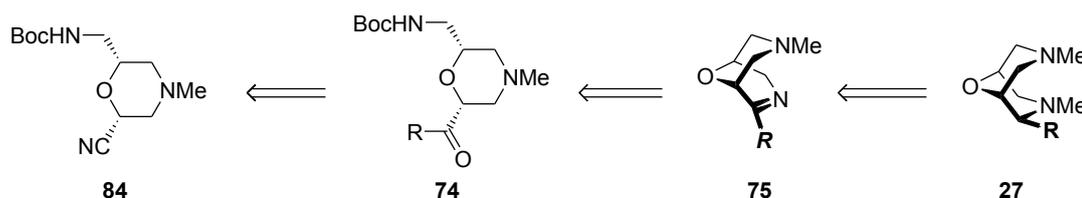


Schema 21. Ringschlussreaktion zu den Nitrilen **84** und 2-*epi*-**84** sowie die Isomerisierung von 2-*epi*-**84** zu **84**.

a) THF, RT; KO t Bu, THF, -15 °C → RT. b) KO t Bu, *t*BuOH, 55 °C. c) TFAA, NEt₃, THF, -20 °C → RT.

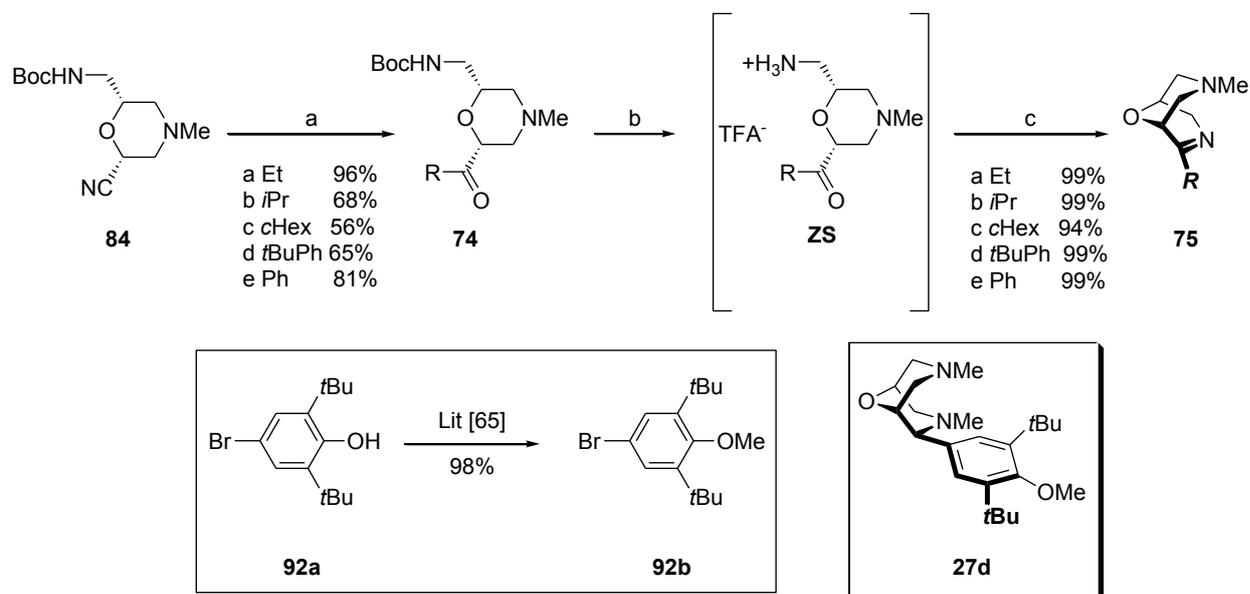
Ausgehend vom Schlüsselintermediat **84** konnte nun die Synthese von 9-Oxabispidinen mit diversen Resten in 2-Position (**27**, Schema 22) in Angriff genommen werden. Geplant war die Einführung dieser Reste per Grignard-Reaktion.^[64] Dies sollte eine Variationsbreite von aliphatischen bis hin zu aromatischen Substituenten ermöglichen. Die entstehenden Aminoketone **74** sollen anschließend durch saures Abspalten der Boc-Gruppe am Stickstoff entschützt werden,

wobei unter basischen Bedingungen ein Ringschluss zum Imin **75** stattfinden sollte. Eine exoselektive Reduktion zum Amin und Methylierung führt dann zum 9-Oxabispidin **27**.



Schema 22. Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung der 2-*endo*-substituierten 9-Oxabispidine **27**.

Sowohl aliphatische Substituenten wie Ethyl, Isopropyl und Cyclohexyl als auch aromatische Reste wie Phenyl oder 1-Methoxy-2,6-ditertbutylphenyl (aus **92b**)^[65] konnten einfach durch Grignardreaktion in THF eingeführt werden. Die entstandenen Ketone **74** wurden in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten, wobei mit zunehmender Sterik des Rests die Ausbeuten sanken. Die darauffolgende Umsetzung mit Trifluoressigsäure funktionierte durchgehend sehr gut und lieferte nach Filtration über basisches Aluminiumoxid die Imine **75** (Schema 23).

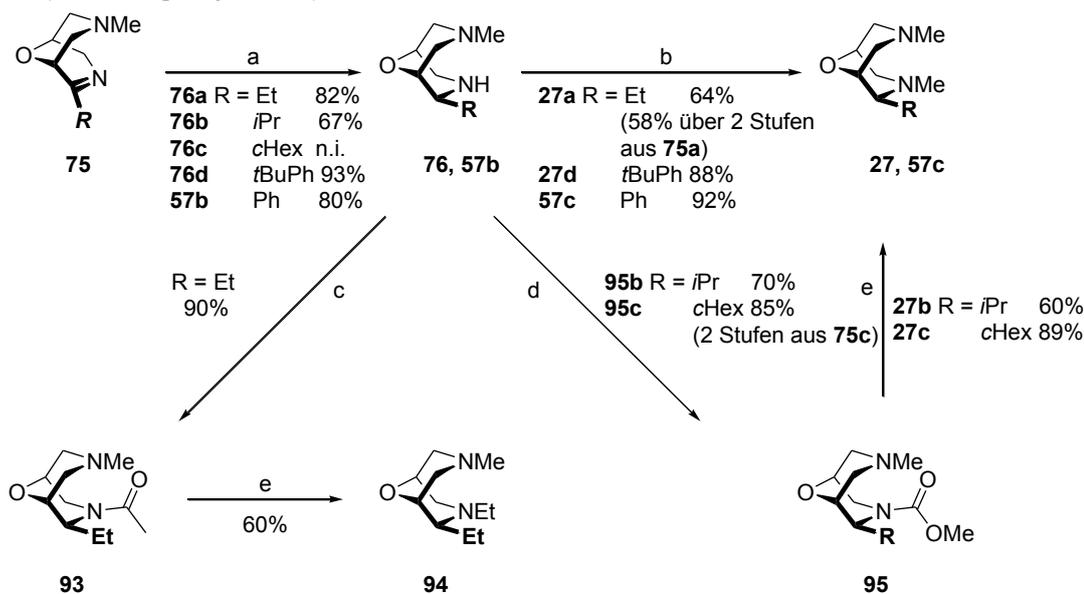


Schema 23. Grignard-Reaktion zu **74** und Zyklisierung zu den Iminen **75**.^[60]

a) RMgBr, THF, 0 °C \rightarrow RT. b) TFA, CH₂Cl₂. c) bas. Al₂O₃.

Als finale Schritte mussten die Imine **75** noch mit NaBH₄ zu den Aminen **76** reduziert und die NH-Funktionen methyliert werden (Schema 24). Bei den Derivaten mit Ethyl- und den Phenylsubstituenten konnte dies direkt mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in mäßigen bis guten Ausbeuten von 52% (**27a**; Et), 74% (**57c=27e**; Ph) und 82% (**27d**; *t*BuPh) realisiert werden. Durch Zusammenfassen der beiden Syntheseschritte (Eintopfsynthese) konnte die Ausbeute an 2-Ethyl-9-Oxabispidin **27a** auf 58% erhöht werden. Im Fall der Isopropyl- und Cyclohexylverbindung musste ein Umweg über das Carbamat **93** gegangen werden. Die erreichten Ausbeuten lagen bei 28% (**27b**; *i*Pr) und 76% (**27c**; cHex) über alle drei Stufen. Außerdem wurde auch eine Variation des Restes

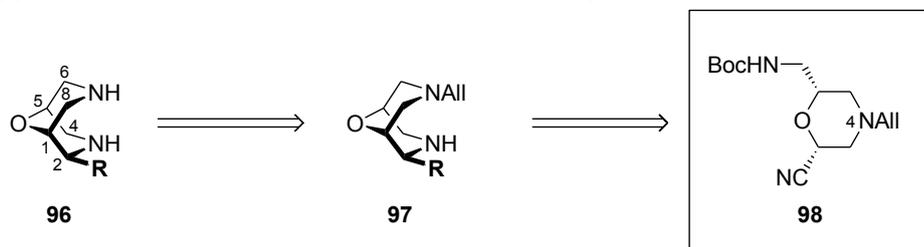
am 'südlichen' Stickstoff im Ethylderivat **76a** versucht. Eine durch Acylierung eingeführte Acetatgruppe wurde durch Reduktion mit LiAlH_4 in eine Ethylgruppe überführt und lieferte somit in 44% **95** (dreistufige Synthese).



Schema 24. Überführung der Imine **75** in die 9-Oxabispidine **27** und **57c**. a) NaBH_4 , MeOH, 0 °C. b) MeI, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , RT. c) AcCl, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , RT.^[66] d) Chlorameisensäuremethylester, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. e) LiAlH_4 , THF, 0 °C → RT, Δ.

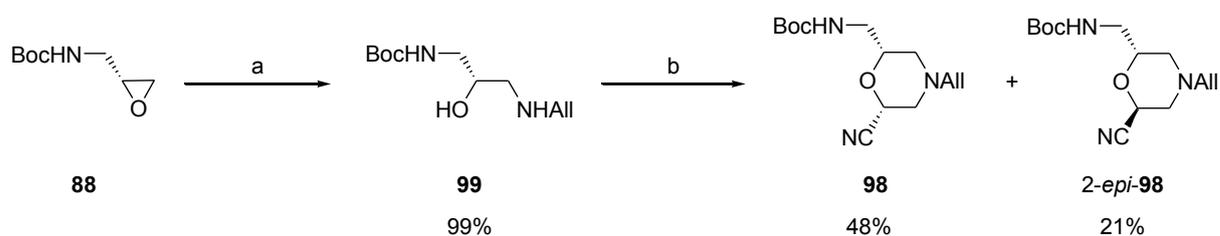
2.4 Synthese von 9-Oxabispidinen über „Allylweg“

Da durch die Synthese ausgehend vom Nitril **84** die Methylgruppe am ‚nördlichen‘ Stickstoff festgelegt ist, aber auch das 9-Oxabispidin **96** mit zwei freien NH-Gruppen hergestellt werden sollte, musste nach einer flexibleren Variante gesucht werden. Hierzu wurde das Nitril **98** als neues Schlüsselintermediat ins Auge gefasst, welches eine Allylgruppe am N-4-Stickstoff trägt (Schema 25). Allylgruppen lassen sich auf verschiedene Weisen abspalten.^[67,68]



Schema 25. Retrosynthetischer Ansatz zur Synthese des Oxabispidins **96** mit zwei freien NH-Funktionen.

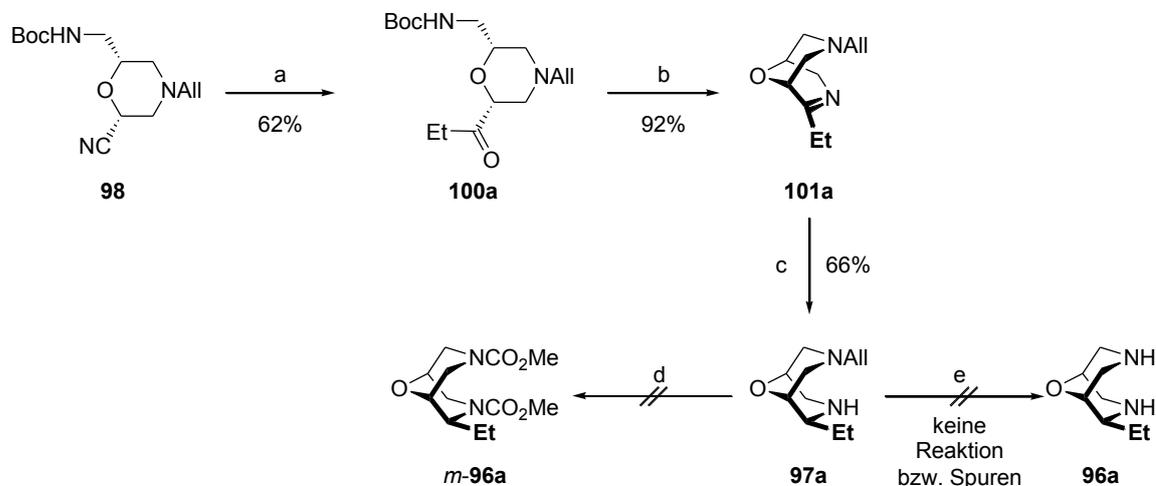
Die Synthese von **98** wurde analog zu der in Schema 20 durchgeführt, nur dass anstelle von Methylamin für die Öffnung des Epoxids **88** Allylamin verwendet wurde.^[69] Die Umsetzung zum Diamin **99** funktionierte mit 99% sehr gut und auch die weiterführenden Schritte zum Nitril gelangen hervorragend (48% Ausbeute, Schema 26). Es entstand hierbei das Nebenprodukt 2-*epi*-**98** in 21% Ausbeute.



Schema 26. Synthese des *N*-Allylmorpholinnitrils **98** als Zwischenstufe für 9-Oxabispidine mit variablen *N*-Substituenten.

a) AllNH_2 . b) Chloracrylnitril (**90**), THF, RT; $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, $-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

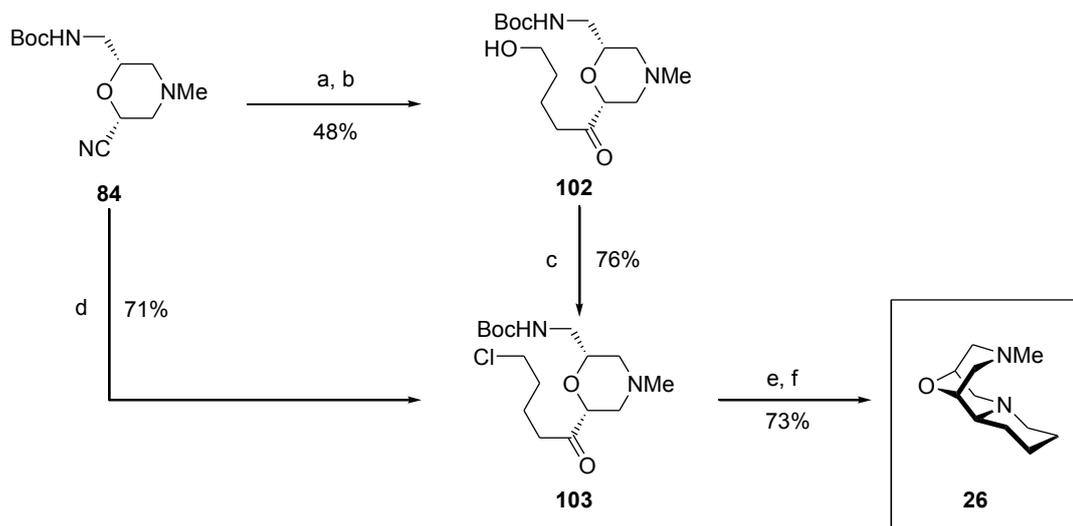
Auch die Einführung der Ethylgruppe (**100a**), die Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe und die Zyklisierung zum Imin **101a** machten wenig Probleme (2 Stufen, 57%). Die Reduktion zum Amin **97a** verlief mit 66% im Vergleich zur *N*-Methyl-Verbindung **76a** schlechter, was darauf hindeutet, dass die Allylgruppe einen negativen Einfluss auf die NaBH_4 -Reaktion hat. Um die Allylgruppe wieder abzuspalten, wurden verschiedene Versuche unternommen. Sowohl eine saure Abspaltung durch Erhitzen mit Methansulfonsäure^[67] als auch die Behandlung mit $\text{CIRh}(\text{Ph}_3)_3$ ^[68] scheiterten, weshalb dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.



Schema 27. Synthese des *N*-Allyl-Bispidins **97a** und gescheiterte Versuche zur Abspaltung der Allylgruppe.

a) EtMgBr , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ b) TFA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, dann Al_2O_3 bas. c) NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$. d) 1. ClCO_2Me , NaI, MeCN, 2. KOH, EtOH.^[70] e) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, MeCN/ H_2O 84:16, Δ (dann Umsetzung mit BzCl) oder MsOH, Pd/C, H_2O , Δ .

In Kooperation mit M. Steiner wurde auch das trizyklische 9-Oxabispidin **26** aus dem Morpholinnitril **84** dargestellt (Schema 28).^[60] Durch Grignard-Addition zu **102** oder **103**, anschließende Zyklisierung (vgl. Lit.^[71]) und Reduktion entstand das Zielmolekül in 3(-5) Stufen und einer Ausbeute von 52% (bzw. 27%).



Schema 28. Darstellung des trizyklischen 9-Oxabispidins **26** aus der zentralen Zwischenstufe **84**.^[60]

a) TBSO(CH₂)₄Br, Mg, THF, Δ dann **84**, 0 °C → RT. b) TBAF, THF, RT. c) PPh₃, CCl₄, CH₂Cl₂, RT → Δ. d) 1-Chlor-4-iodbutan, *t*BuLi, Et₂O, -78 °C dann MgBr₂·Et₂O, -78 → 0 °C dann **84**, THF, 0 °C. e) TFA, CH₂Cl₂, -15 °C → RT, dann Filtration über basisches Al₂O₃. f) NaBH₄, MeOH, -10 → 0 °C.

Wie in diesem Kapitel beschrieben, konnten neben diversen Zugängen zu den 9-Oxabispidinen über die Bispidinlactam- (**61**, 7 Stufen, 9% Ausbeute) oder die Morpholinnitril-Zwischenstufe (**84**, 7 Stufen, 46%) auch einige Vertreter der 9-Oxabispidine **27** mit unterschiedlichen Resten [Et, *i*Pr, *c*Hex, Ph, *t*BuPh (9-27% Ausbeute, 11-12 Stufen)] und das trizyklische Oxabispidin **26** (24% Ausbeute, 10 Stufen) synthetisiert werden.^[72] Auch eine abgewandelte Variante der Morpholinnitril-Route mit dem Ziel, das 9-Oxabispidin **96a** darzustellen, konnte bis zur Stufe **97a** erfolgreich umgesetzt werden (18% über 5 Stufen ausgehend von Epoxid **88**).

3 BISPIDINE

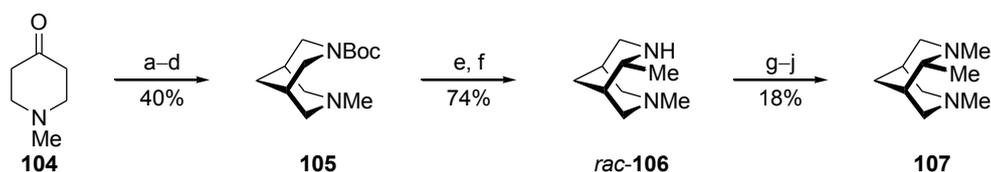
3.1 Einleitung

Die Strukturen von Bispidinen [Bispiperidin,^[34] z.B. in den Lupinalkaloiden (–)-Sparteïn (**11**),^[20] α -Isosparteïn (**65**)^[105] oder (–)-Cytisïn (**142**)^[94]] besitzen viele, für chirale Liganen meist essentielle Eigenschaften, wie z.B. Rigidität, Symmetrie und einen Chelateffekt. Die Symmetrie kann durch das Einbringen oder Entfernen von *endo*- und *exo*-Resten in diversen Positionen aufgehoben werden, was die Eigenschaften und damit ihr Potential als chirale Liganden beeinflusst. Durch Entfernen des *exo*-ständigen Rings im (+)-Sparteïn (*ent*-**11**) wird das trizyklische Bispidin **25** von O'Brien erhalten, das seine Eignung in vielen enantioselektiven Transformationen bereits unter Beweis stellen konnte.^[35,97] Der Aufbau eines Bispidingerüsts ist auf verschiedene Weise möglich, was im Folgenden erläutert werden soll.

3.2 Bekannte Darstellungsmethoden chiraler Bispidine

Die schlechte Verfügbarkeit von (+)-Sparteïn (*ent*-**11**) initiierte eine Suche nach geeigneten Ersatzstoffen^[73] bzw. einem enantioselektiven synthetischen Zugang zu beiden Enantiomeren von **11**. Zur Darstellung von racemischem Sparteïn (*rac*-**11**)^[74,75] gibt es zahlreiche Totalsynthesen, die sich allerdings nicht auf die stereoselektive Darstellung Kern-chiraler Bispidine^[22,35d,76,77] übertragen lassen. Im folgenden Kapitel wird ein Überblick gegeben, angefangen mit einfacheren bizyklischen Bispidinen bis hin zu komplexen Systemen. Aufgrund der großen Fülle an Synthesen für Bispidine, deren stereochemische Information lediglich in den *N*-Seitenketten an den Stickstoffatomen sitzt,^[22,78] wurde auf deren nähere Ausführung hier verzichtet.

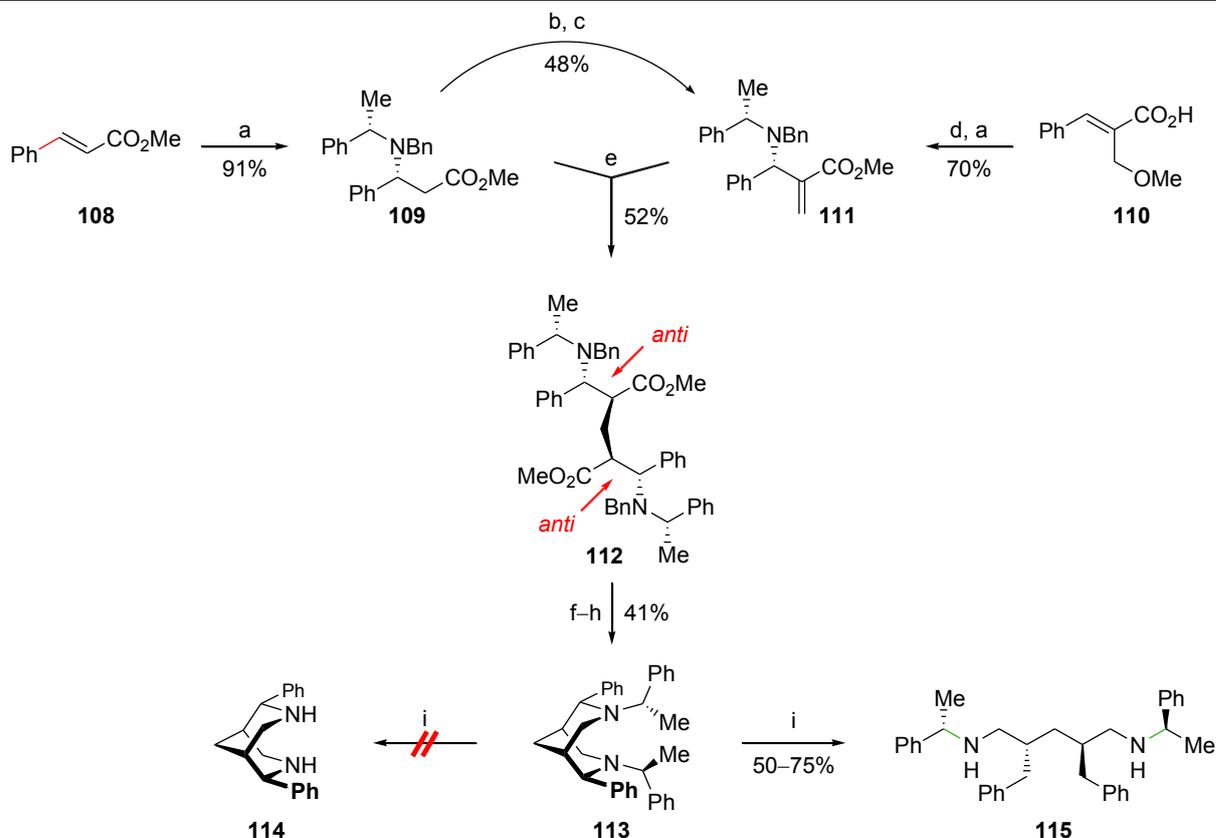
Die Arbeitsgruppe von Kozłowski stellte 2004 die Synthese des enantiomerenreinen *N,N'*-2-*endo*-Trimethylbispidins (**107**)^[37] vor (Schema 29). Das achirale Bispidingerüst **105** wurde durch doppelte Mannich-Reaktion am Piperidinon **104** aufgebaut, die Aminofunktion nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe mit einer *N*-Boc-Gruppe geschützt und aktiviert, woran sich die Einführung des 2-*endo*-Substituenten durch α -Lithiierung mit *s*BuLi/TMEDA und anschließendem elektrophilem Abfang mit Methyljodid anschloss. Nach Entschützung und Amidbildung mit einer chiralen Aminosäure erfolgte eine Racematspaltung, in der die entstandenen Diastereomere chromatographisch getrennt wurden. Das Zielmolekül **107** konnte nach saurer Spaltung des Amids und Methylierung schließlich über insgesamt zehn Stufen in 5% Ausbeute synthetisiert werden.



Schema 29. Synthese von *N,N',2-endo*-Trimethylbispidin (**31**) nach Kozlowski *et al.*^[37]

a) BnNH_2 , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, AcOH, HCl, MeOH, Δ . b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, Diethylenglycol, Δ . c) H_2 , Pd/C, HOAc, H_2O , RT. d) Boc_2O , CH_2Cl_2 , RT. e) *s*BuLi, TMEDA, Cyclopentan, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann MeI. f) TFA, CH_2Cl_2 , RT. g) (*S*)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthylelessigsäure, EDCI, CH_2Cl_2 , RT, dann chromatographische Trennung der Diastereomere. h) HCl, HOAc, Δ . i) Boc_2O , CH_2Cl_2 , RT. j) LiAlH_4 , THF, Δ .

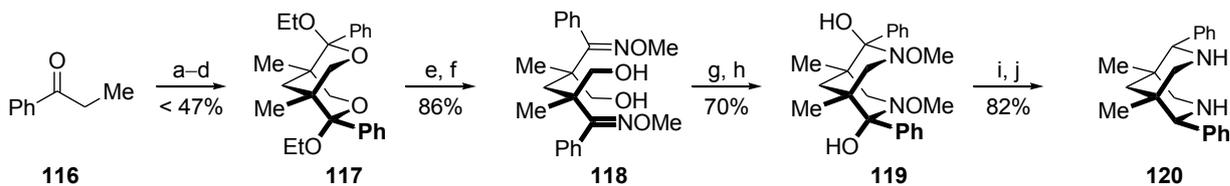
Eine konvergente Synthese des C_2 -symmetrischen 2,6-*diendo*-Diphenylbispidins **113** wurde 2006 in der Arbeitsgruppe von M. Breuning entwickelt, die eine *anti,anti*-selektive Michael-Addition als Schlüsselschritt beinhaltete (Schema 30).^[79,80] Nach einer Methode von Davies *et al.* wurde zunächst das Startmolekül **109** aus (*E*)-Zimtsäuremethylester (**108**) und lithiiertem *N*-Benzyl-(*S*)-phenylethylamin gewonnen.^[81] Der Michael-Akzeptor **111** konnte auf zwei Wegen generiert werden - durch eine Hydroxymethylierungs-Eliminierungs-Sequenz aus **109** oder alternativ aus dem Zimtsäurederivat **110** durch Veresterung und Umsetzung mit lithiiertem *N*-Benzyl-(*S*)-phenylethylamin.^[82] Für die Michael-Addition von **109** an **111** erwiesen sich die Reaktionsbedingungen mit LDA als Base und dem Lösungsmittel *n*-Hexan als am besten geeignet und brachten den *anti,anti*-konfigurierten Bis(β -aminoester) **112** als Hauptprodukt (dr = 70:30) hervor. Nach Entschützung, Reduktion und Mesylierung wurde zum Bispidin **113** zyklisiert. In sieben Stufen konnte so mit einer Gesamtausbeute von 9% bzw. 14% das chirale, disubstituierte Bispidin **113** erhalten werden. Der finale Schritt, in dem die Schutzgruppe entfernt werden sollte, scheiterte und führte sowohl bei reduktiven als auch bei hydrogenolytischen Abspaltungsversuchen nicht zum Bispidin **114**, sondern unter Öffnung des Bispidingerüsts ausschließlich zum C_2 -symmetrischen Diamin **115**. Auf weitere Versuche zu dieser Syntheseroute wurde verzichtet.



Schema 30. Darstellung des 2,6-*diendo*-Diphenylbispidins **113** nach Breuning *et al.*^[79,80]

a) *N*-Benzyl-(*S*)-phenylethylamin, *n*BuLi, THF, -78 °C. b) LDA, THF, -78 °C, dann ZnBr₂, dann (CH₂O)_{gas}. c) MsCl, DBU, Dioxan, Δ. d) SOCl₂, MeOH, RT. e) LDA, *n*-Hexan, -30 °C. f) CAN, MeCN, H₂O, RT. g) LiAlH₄, THF, RT. h) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, Δ. i) verschiedene Hydrierbedingungen oder Na, NH₃, -78 °C.

Eine andere Route zu 2,6-*diendo*-Diphenylbispidinen des Typs **120** (Schema 31) wurde im gleichen Jahr von Corey und Chau vorgestellt.^[83] Propiophenon (**116**) wurde mit wässrigem Formaldehyd umgesetzt und durch Vollacetalisierung zu *rac*-**117** umgesetzt. Eine Umkristallisation mit enantiomerenreinen Impfkristallen führte zu einer spontanen Racematspaltung (**117**, >98% ee). Nach Acetalhydrolyse, Bildung des Bisoxims **118** und Aktivierung durch die Einführung von Mesylgruppen erfolgte ein doppelter Ringschluss zum Bispidin **119**. Die abschließende Birch-Reduktion führte zum Zielmolekül **120** in insgesamt zehn Stufen und <23% Gesamtausbeute.

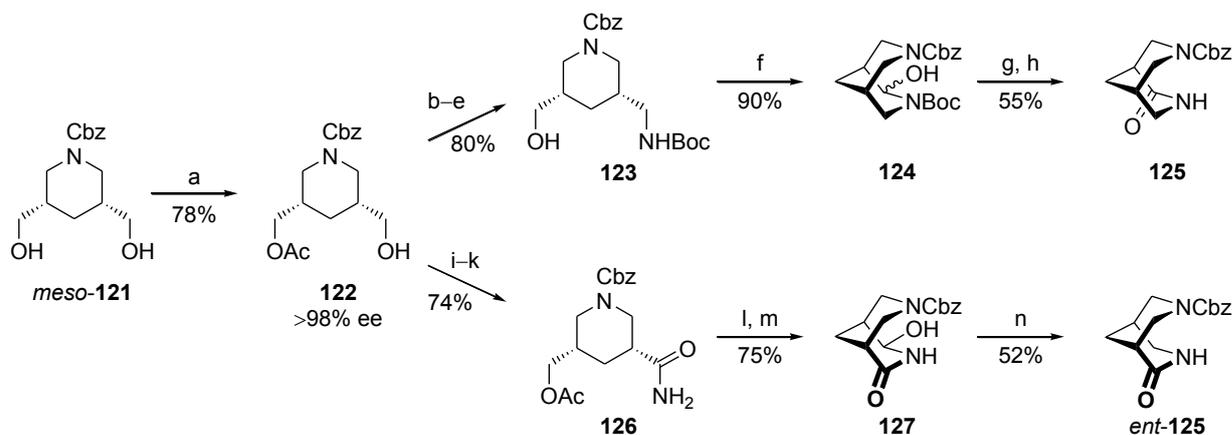


Schema 31. Synthese des 2,6-*diendo*-Diphenyl-substituierten Bispidins **120**.^[83]

a) (CH₂O)_{aq}, NaOH, EtOH, 70 °C. b) (CH₂O)_{aq}, NaOH, EtOH, 50 °C. c) H₂SO₄, EtOH, CHCl₃, Δ. d) fraktionierende Kristallisation durch Animpfen mit enantiomerenreinem **117** (keine Ausbeute angegeben). e) H₂SO₄, Aceton, THF, H₂O, Δ. f) MeONH₂·HCl, Pyridin, Δ. g) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, -30 °C. h) NEt₃, DMF, H₂O, Δ. i) NaBH₃CN, MeOH, HCl. j) Li, NH₃, THF, -33 °C.

Enantiomerenreine Bispidinlactame wie **125** und *ent*-**125**^[84] sind ebenfalls sehr interessante und flexible Bispidinvorstufen und wurden von der Arbeitsgruppe Lesma synthetisiert (Schema 32).^[85] Hierzu wurde das Enzym *Pseudomonas fluorescens* Lipase genutzt, um achirales *N*-Cbz-Piperidin-

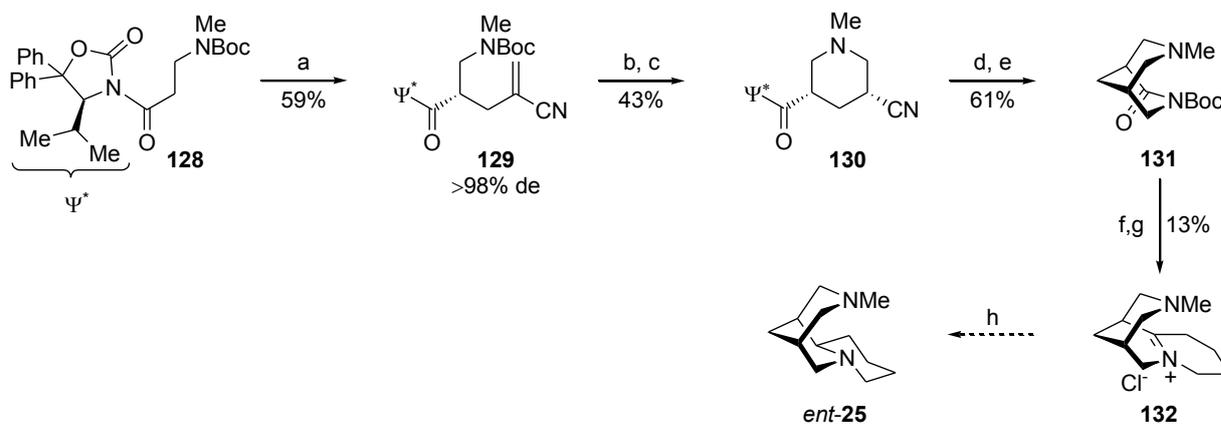
cis-3,5-dimethanol (*meso*-**121**) enantioselektiv zur Zwischenstufe **122** monoacetylieren.^[86] Nach weiteren vier Stufen entstand der *N*-Boc-geschützte Aminoalkohol **123**. Durch Swern-Oxidation und Halbaminbildung (\rightarrow **124**), Entschützen und nochmalige Oxidation mit PDC gelang die Umsetzung zum Zielmolekül **125**. Zur Darstellung des enantiomeren Bispidinlactams *ent*-**125** wurde von der gleichen chiralen Vorstufe **122** ausgegangen, welche nach Überführung in das Amid **126**^[84] über eine *O*-Deacetylierung und Oxidation in das Halbamin **127** transformiert wurde, das schließlich einer Reduktion unterworfen wurde. Da die Synthese des achiralen Startmaterials *meso*-**121** vier zusätzliche Stufen benötigt (<32% Ausbeute),^[87] sind jedoch beide Syntheserouten nicht ganz optimal.



Schema 32. Aufbau der Bispidinlactame **125** und *ent*-**125** nach Lesma *et al.*^[84]

a) Vinylacetat, *Pseudomonas fluorescens* Lipase, RT. b) MsCl, Pyridin, RT. c) NaN₃, DMF, Δ . d) SnCl₂, MeOH, RT. e) Boc₂O, NaOH, THF, RT. f) (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C. g) TFA, dann NaOH, RT. h) PDC, CH₂Cl₂, RT. i) KMnO₄, Aceton, RT. j) SOCl₂, Δ . k) NH₃, Dioxan, RT. l) NaOH, THF, RT. m) DMP, CH₂Cl₂, RT. n) Et₃SiH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, RT.

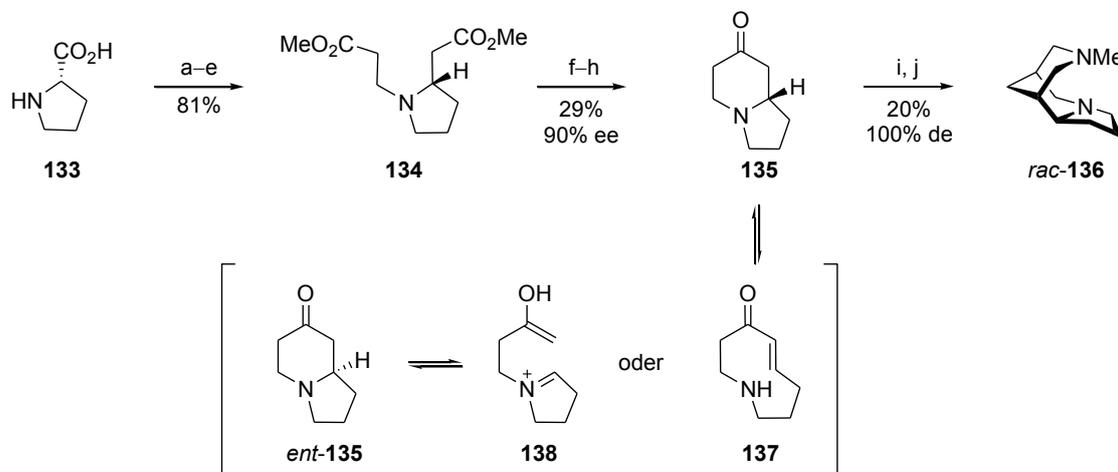
Eine optimiertere Methode zur Darstellung des verwandten Bispidinimids **131** wurde 2009 von A. Müller im Arbeitskreis Breuning über eine nicht-enzymatische Methode entwickelt (Schema 33).^[88] Der Ringschluss zum chiralen Piperidin **130**, der zentralen Zwischenstufe, wurde nach diastereoselektiver α -Funktionalisierung der chiral modifizierten Aminosäure **128** durch anschließende Entschützung der *N*-Boc-Gruppe induziert. Das Amin, das unter basischen Bedingungen zum Lactam zyklisierte, wurde durch Reduktion der Nitrilfunktion in **130** erzeugt und der Aminstickstoff mit Boc₂O zum Imid **131** aktiviert.^[45] Die ganze Synthese lief über 7-8 Stufen und brachte 7% Ausbeute. Zwei Jahre später wurde diese Synthese durch M. Eck^[89] optimiert und weitergeführt. Durch Vereinfachungen bei der Synthese des Imids **128** sowie durch Ersatz des Michaelakzeptors 2-(Brommethyl)acrylnitril durch 2-(Acetoxymethyl)acrylnitril in der Folgestufe konnte die Ausbeute auf 15% über die 7 isolierbaren Stufen verdoppelt werden. Die Diastereoselektivität im Zyklisierungsschritt (**129** \rightarrow **130**) zugunsten der *cis*-Verbindung konnte ebenfalls von 58:42 auf 91:9 gesteigert werden, was die Ausbeute erheblich verbesserte. Das Imid **131** konnte durch weitere Umsetzung mit Grignard-Reagenz (39%) und Zyklisierung (33%) nach Entschützen des südlichen Stickstoffs in das Imminiumsalz **132** überführt werden, welches die direkte Vorstufe zum trizyklischen Bispidin *ent*-**25** darstellt (Reduktion mit NaBH₄).



Schema 33. Synthese des Bispidinlactams **131** nach Breuning *et al.*^[88,89]

a) LiHMDS, α -(Brommethyl)acrylnitril, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow RT. b) TFA, CH_2Cl_2 , RT. c) LiClO_4 , MeCN, RT, dann chromatographische Trennung der Diastereomere (dr = 58:42). d) NaBH_4 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MeOH, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. e) $n\text{BuLi}$, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann Boc_2O , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. f) $t\text{BuLi}$, 1-Chlor-4-iodbutan, Et_2O , dann $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann **131**, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. g) TFA, CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow RT. h) NaBH_4 , MeOH, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

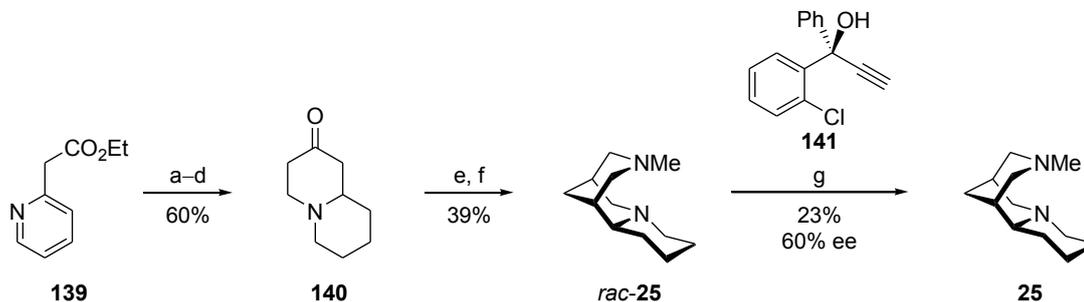
Das trizyklische Bispidin *rac*-**136**, das einen *endo*-anellierten Fünfring trägt, wurde bereits 1999 von der Arbeitsgruppe um O'Brien zu synthetisieren versucht. Eine diastereoselektive Mannich-Reaktion an einem chiralen 4-Piperidon **135** sollte hierbei als Schlüsselschritt dienen (Schema 34).^[90] Das Edukt **135** konnte in acht Stufen aus der Aminosäure L-Prolin (**133**) dargestellt werden: *N*-Boc-Schützung der Aminofunktion, Arndt-Eistert Homologisierung, saure Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und anschließende Umsetzung mit Acrylsäuremethylester führten zum Aminodiester **134**, der durch Dieckmann-Kondensation mit 90% ee in das Keton **135** überführt wurde. Da die anschließende Mannich-Reaktion unter Extrembedingungen (Erhitzen unter Rückfluss in Essigsäure/Methanol) durchgeführt werden musste, kam es zu einer vollständigen Äquilibration am Stereozentrum von **135**, was zu einem Verlust der Stereoinformation führte. Resultat hiervon war das racemische Bispidin *rac*-**136** nach Wolff-Kishner-Reduktion, da Retro-Mannich- oder Retro-Michael-Reaktionen über die achiralen Zwischenstufen **137** und **138** stattfanden, was aber nicht ungewöhnlich für β -Aminoketone ist.^[91]



Schema 34. Gescheiterte enantioselective Synthese des trizyklischen Bispidins **136** nach O'Brien *et al.*^[90]

a) Boc_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. b) $i\text{BuOCOC}$, NEt_3 , Et_2O , dann CH_2N_2 , RT. c) AgOBz (kat.), NEt_3 , MeOH, Lichtausschluss, RT. d) TFA, CH_2Cl_2 , RT. e) Acrylsäuremethylester, FeCl_3 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. f) NaH , NaOMe , XyloI, RT. g) KOH , MeOH, Δ . h) LDA , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 6 N HCl, Δ . i) MeNH_2 , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, AcOH, MeOH, Δ . j) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH , Diethylenglycol, Δ .

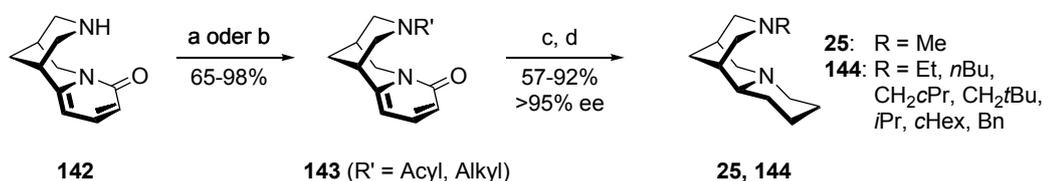
2001 gelang O'Brien *et al.* (Schema 35)^[35a,92] zum ersten Mal die Darstellung eines Enantiomerenangereicherten trizyklischen Bispidins (60% ee, 5% Ausbeute) über eine 7-stufige Synthese. Das bekannte racemische Bispidin *rac*-**25**^[93] wurde über sechs Stufen aus dem Pyridinderivat **139** gewonnen. Eine optische Anreicherung gelang durch Bildung einer Einschlussverbindung des trizyklischen Bispidins mit dem acetylenischen Alkohol **141** - allerdings nur in 23% Ausbeute.^[35a,92]



Schema 35. Erste Darstellung des trizyklischen Bispidins **25** in Enantiomeren-angereicherter Form.^[35a,92]

a) H₂, PtO₂, 6 N HCl, EtOH, RT. b) Acrylsäureethylester, NEt₃, EtOH, RT. c) LiHMDS, THF, -78 °C. d) 6 N HCl, Δ. e) MeNH₂, (CH₂O)_n, AcOH, MeOH, Δ. f) N₂H₄·H₂O, KOH, Diethylenglycol, Δ. g) Racematspaltung mit **64**, Aceton, RT, dann 2 N HCl.

Die ebenfalls von O'Brien entwickelte Partialsynthese ausgehend vom Alkaloid (–)-Cytisin (**142**)^[94] (Schema 36)^[35b] erlaubt einen einfacheren Zugang zu **25**. (–)-Cytisin kann durch Totalsynthese^[77] oder auch in großen Mengen aus den Samen des Gemeinen Goldregens (*Laburnum anagyroides cytisus*) gewonnen werden.^[35a,c,77,95] Nach Acetylierung der Aminofunktion wurde eine Platin-katalysierte Hydrierung von **66** angeschlossen, deren Produkt mit LiAlH₄ reduziert wurde. In nur drei Stufen und 49% (25 mmol-Maßstab) bzw. 79% (5 mmol-Maßstab) Ausbeute gelang es, auf einem ökonomischeren Weg das Bispidin **25** mit einem Enantiomerenüberschuss von >95% zu generieren.^[35a-c] Diese Dreistufen-Synthese ermöglichte neben der Darstellung des Bispidins **25** auch die einiger anderer Derivate **144** mit verschiedenen Alkylresten am 'nördlichen' Stickstoff im Gramm-Maßstab.^[96–99]

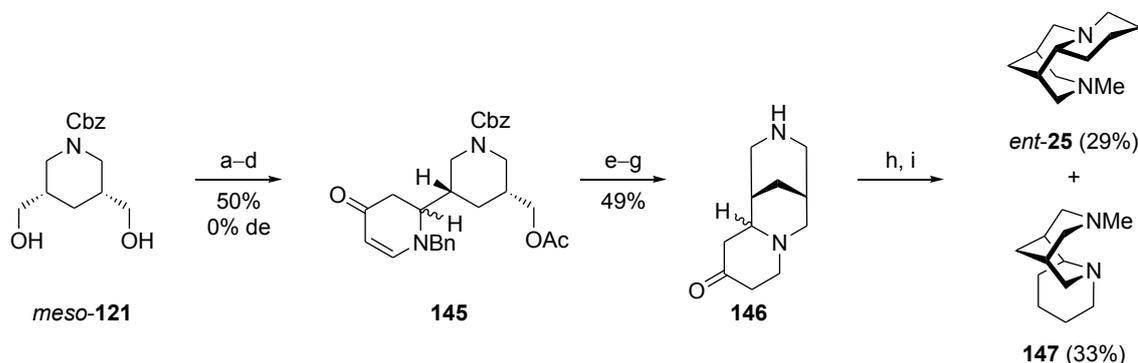


Schema 36. Partialsynthese der trizyklischen Bispidine **25** und **144** aus dem Naturstoff (–)-Cytisin (**142**).^[35b,c,96–99]

a) Säurechlorid, Base, CH₂Cl₂, RT. b) Keton, NaBH(OAc)₃, THF, RT. c) H₂, PtO₂, AcOH, MeOH oder EtOH, RT. d) LiAlH₄, THF, Δ.

Lesma *et al.* veröffentlichten im selben Jahr die Totalsynthesen des Enantiomers *ent*-**25** und des Epimers **147**, die eine Imino-Diels-Alder-Reaktion als Basis haben (Schema 37).^[40] In vier Stufen wurde ausgehend vom *N*-Cbz-Piperidin-*cis*-3,5-dimethanol (*meso*-**121**) das Dihydropyridon **145** (1:1-Diastereomergemisch) erhalten, durch Bisacetylierung, enzymatische Desymmetrisierung mit *Pseudomonas fluorescens* Lipase, Oxidation zum Aldehyd, Iminbildung und Scandiumtriflat-katalysierte Cycloaddition mit dem Danishefsky-Dien.^[86] Abspaltung der Acetatschutzgruppe durch Verseifung, Aktivierung der entstandenen Hydroxyfunktion als Mesylat und hydrogenolytische

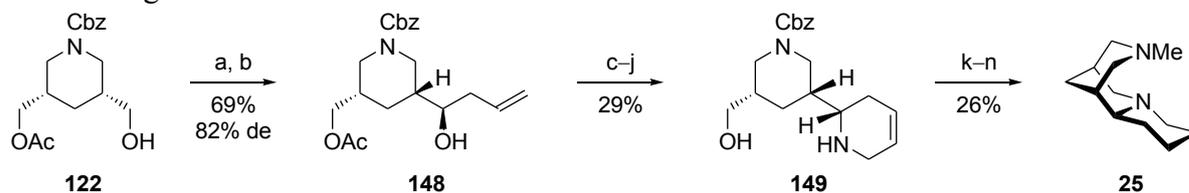
Spaltung der Benzylfunktion mit gleichzeitiger Absättigung der Doppelbindung unter Ringschluss lieferte **146**. Durch abschließende Wolff-Kishner-Reduktion und *N*-Methylierung ergab sich ein 1:1-Gemisch aus *ent*-**25** und **147**, das säulenchromatografisch getrennt wurde und das Bispidin *ent*-**25** mit dem *endo*-anellierten Sechsring in insgesamt 13 Stufen und 2% Ausbeute (einschließlich der Eduktsynthese^[87]) zugänglich machte.



Schema 37. Umsetzung von *meso*-**121** zu den enantiomerenreinen trizyklischen Bispidinen *ent*-**25** und **147**.^[40]

a) Ac_2O , DMAP, Pyridin, Δ . b) *Pseudomonas fluorescens* Lipase, Phosphatpuffer, RT. c) Swern-Oxidation. d) BnNH_2 , MgSO_4 , MeCN, RT, dann Danishefsky-Dien, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (kat.), RT. e) NaOH, MeOH, RT. f) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. g) H_2 , Pd/C, HCl, EtOH, RT, dann NEt_3 , THF, Δ . h) TsNHNH_2 , EtOH, Δ , dann NaBH_4 , THF, H_2O , Δ . i) $\text{CH}_2\text{O}_{(\text{aq})}$, NaBH_3CN , THF, RT.

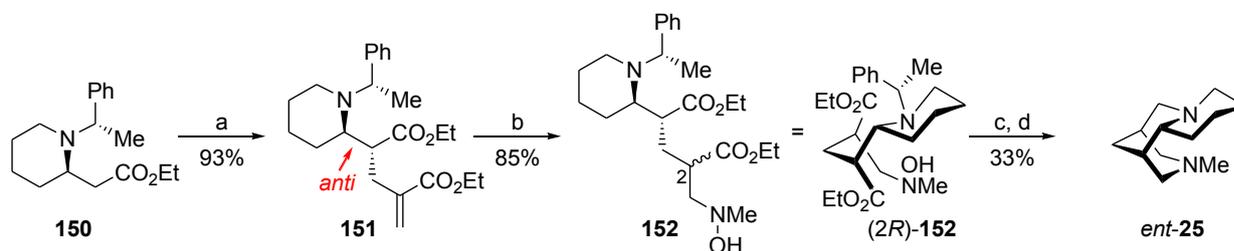
Die Route wurde von Lesma weiterentwickelt, indem der *endo*-anellierte Ring stufenweise aufgebaut wurde, um **25** zu erhalten (Schema 38).^[100] Enantiomerenreines **122** wurde einer Swern-Oxidation unterworfen (s. Schema 32) und durch stereoselektive Allylierung in den Alkohol und anschließend in das korrespondierende Azid **148** überführt.^[101] Nach Reduktion, *N*-Schützung, Allylierung, Ringschluss-Metathese und Entfernung der Schutzgruppen wurde der Aminoalkohol **149** erhalten. Nach Mesylierung der Hydroxyfunktion erfolgte die Zyklisierung zum Bispidin durch Erhitzen. Die Hydrierung der Doppelbindung zur Bildung der sekundären Aminfunktion und deren *N*-Methylierung waren die finalen Schritte zum Zielmolekül **25**. Im Vergleich zum Imino-Diels-Alder-Weg (Schema 37) wurden zwar mehr Stufen benötigt (19 Stufen, <2% Gesamtausbeute), auf die Abtrennung eines unerwünschten Diastereomers konnte hierbei aber verzichtet werden.



Schema 38. Von Lesma *et al.* weiterentwickelte Strategie zum trizyklischen Bispidin **25**.^[100]

a) Swern-Oxidation. b) $(-)$ -*B*-Methoxydiisopinocampheylboran, AllylMgBr , Et_2O , -78°C , dann NaOH, H_2O_2 . c) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. d) NaN_3 , DMF, Δ . e) PPh_3 , THF, RT, dann H_2O . f) Boc_2O , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. g) NaH, Allylbromid, DMF, RT. h) Grubb's Katalysator, CH_2Cl_2 , RT. i) TFA, CH_2Cl_2 , RT. j) 0.5 N NaOH, THF, RT. k) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT. l) NEt_3 , CH_2Cl_2 , Δ . m) H_2 , Pd/C, EtOAc, RT. n) $\text{CH}_2\text{O}_{(\text{aq})}$, NaBH_3CN , THF, RT.

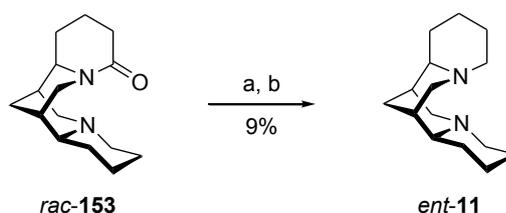
Der trizyklische (–)-Sparteine-Ersatzstoff *ent*-**25** (Schema 39).^[102] wurde im Arbeitskreis O'Brien über insgesamt acht Stufen und 15% Gesamtausbeute dargestellt. Die *anti*-selektive Addition von α -(Brommethyl)acrylsäureethylester an den β -Aminoester **150** stellte den Schlüsselschritt der Synthese dar. In vier Stufen und 57% Ausbeute konnte **150** aus 5-Chlor-1-iodpentan und (*S*)-Phenylethylamin dargestellt werden. Das Additionsprodukt **151** wurde in einer Michael-Addition mit *N*-Methylhydroxylamin zu **152** umgesetzt, was dabei als C-2-Diastereomergemisch (1:1) anfiel. Ausschließlich das (2*R*)-Isomer konnte nach dem Entschützung zyklisieren und durch Reduktion in das Bispidin *ent*-**25** überführt werden.



Schema 39. Totalsynthese des trizyklischen Bispidins *ent*-**25** nach O'Brien *et al.*^[102]

- a) LiHMDS, α -(Brommethyl)acrylsäureethylester, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$. b) MeNHOH·HCl, NEt_3 , THF, RT. c) NH_4HCO_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH, Δ . d) LiAlH_4 , THF, Δ .

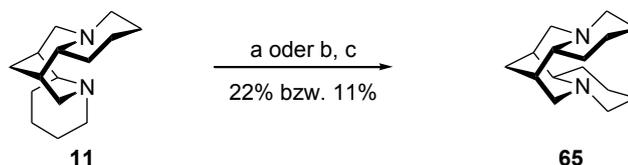
Um an den Naturstoff (+)-Sparteine (*ent*-**11**) zu gelangen, der nicht so einfach in großen Mengen zugänglich ist wie sein Enantiomer,^[103] wurde bis vor wenigen Jahren die Racematspaltung von *rac*-Lupanin (*rac*-**153**) mit anschließender Reduktion herangezogen (Schema 40).^[104]



Schema 40. Darstellung von (+)-Sparteine (*ent*-**11**) durch Racematspaltung und Reduktion des Naturstoffs *rac*-Lupanin (*rac*-**153**).^[104]

- a) Kristallisation mit *D*-Camphersulfonsäure, Aceton, RT, dann KI, H_2O , dann KOH. b) LiAlH_4 , THF, Δ .

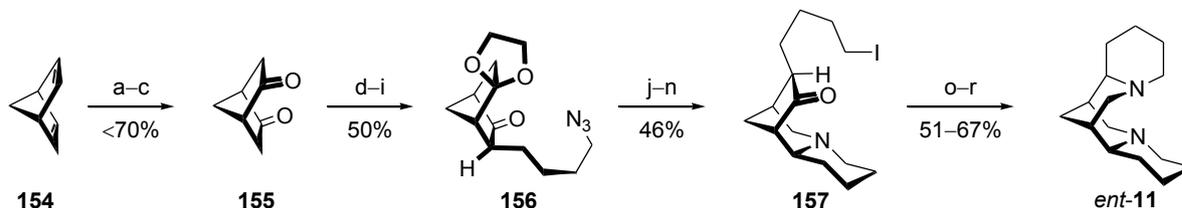
Für α -Isosparteine (**65**),^[105] dem C_2 -symmetrischen Epimer von (–)-Sparteine (**11**) genutzt werden (Schema 41). Es gibt zwei mögliche Wege für die Epimerisierung zum einen durch eine Oxidations-Reduktions-Sequenz,^[106] zum anderen durch einfaches Erhitzen mit Aluminiumtrichlorid.^[107]



Schema 41. Isomerisierung von (–)-Sparteine (**11**) zu α -Isosparteine (**65**).^[106,107]

- a) AlCl_3 , Δ . b) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, Ac_2O , H_2O , Δ . c) NaBH_4 , MeOH, Δ .

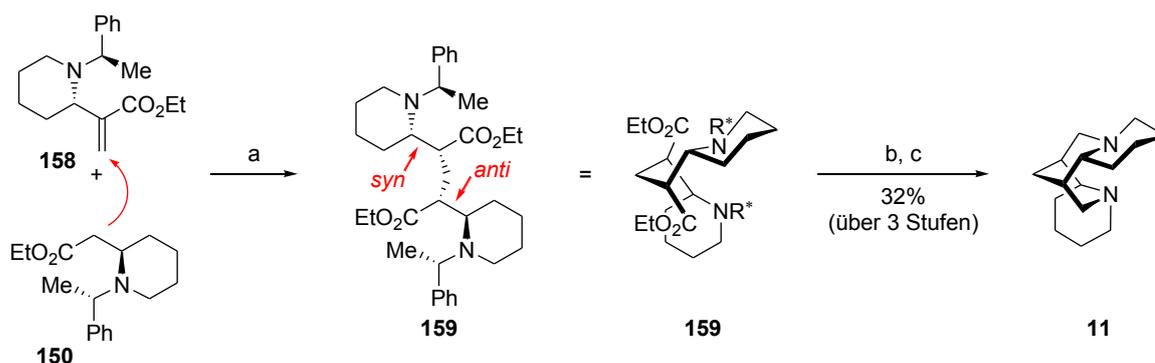
Das tetrazyklische Bispidin (+)-Sparteine (*ent*-**11**) wurde erstmals 2002 von Aubé *et al.* totalsynthetisch in enantiomerenreiner Form dargestellt. In dieser Synthesestrategie werden die anellierte Ringe sukzessive durch Ringerweiterungsreaktionen aufgebaut (Schema 42).^[36Ab] Aus **154**^[108] wurde durch asymmetrische Hydrosilylierung und Oxidation das enantiomerenreine Norbornan-2,5-dion **155** synthetisiert. Monoacetalisierung, Aldolkondensation, Hydrierung und Azidierung unter Mitsunobu-Bedingungen lieferten **156**, das nach Entschützen der Ketofunktion einer Schmitt-Umlagerung unterworfen wurde. Über das Iodid **157** wurde der *exo*-positionierte Ring aufgebaut und durch Nitronbildung, Photo-Beckmann-Umlagerung und LiAlH₄-Reduktion in das Zielmolekül *ent*-**11** in 18 Stufen und <8% Ausbeute überführt.



Schema 42. Erste Totalsynthese von (+)-Sparteine (*ent*-**11**) nach Aubé *et al.*^[36Ab]

a) HSiCl₃, [PdCl(Allyl)]₂ (kat.), (*M*)-2-Methoxy-2'-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl (kat.), RT. b) KI, KHCO₃, H₂O₂, MeOH, THF, RT. c) Swern-Oxidation. d) Ethylenglykol, TsOH, THF, Δ. e) LDA, BnO(CH₂)₃CHO, THF, -78 °C → 0 °C. f) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT. g) DBU, THF, Δ. h) H₂, Pd/C, Pd(OH)₂, Al₂O₃, EtOH, RT. i) PPh₃, DEAD, Zn(N₃)₂·2Pyridin, Benzol, RT. j) TiCl₄, CH₂Cl₂, RT. k) Lawesson's Reagenz, Benzol, Δ. l) Raney-Ni, EtOH, RT. m) LDA, I(CH₂)₄Cl, THF, -78 °C → 0 °C. n) NaI, Aceton, Δ. o) BocNHOBoc, K₂CO₃, DMF, RT. p) TFA, 4Å MS, CH₂Cl₂, RT. q) *hν* (254 nm), Benzol, RT. r) LiAlH₄, THF, Δ.

Die totalsynthetische Darstellung von enantiomerenreinem (–)-Sparteine (**11**) nach O'Brien *et al.* stellte eine kürzere und effektivere Variante dar und folgt einer ähnlichen Route wie die in Schema 39 beschriebene Synthese des trizyklischen Bispidins *ent*-**25**. Eine *syn,anti*-selektive Michael-Addition des β-Aminoesters **150** an das enantiokomplementäre α-Methylenderivat **158** (Schema 43)^[36Aa] diente als Schlüsselschritt. Trotz 100-% Diastereoselektivität gab es beim Produkt **159** Aufreinigungsprobleme. Die nachfolgende *N*-Entschützung in **159** war von einer doppelten Zyklisierung zum Dilactam begleitet, das schließlich zu (–)-Sparteine (**11**) reduziert wurde. Es wurden insgesamt zehn Stufen auf der Basis von kommerziell erhältlichen Chemikalien benötigt, um mit einer Ausbeute von 9% das Zielmolekül herzustellen.

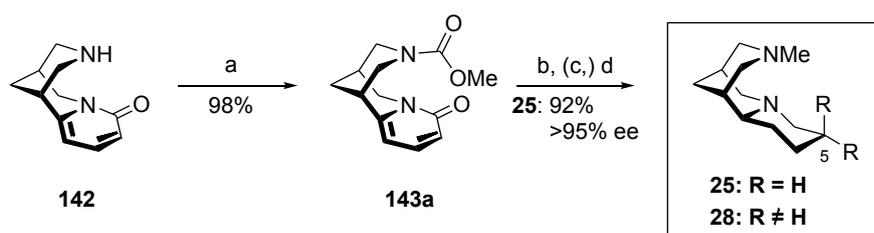


Schema 43. (–)-Sparteine (**11**)-Totalsynthese nach O'Brien *et al.*^[36Aa]

a) LDA, THF, -78 °C → -30 °C. b) NH₄HCO₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, Δ. c) LiAlH₄, THF, Δ.

3.3 Eigene Ergebnisse: Synthese von trizyklischen Bispidinen mit Substituenten in 5-Position

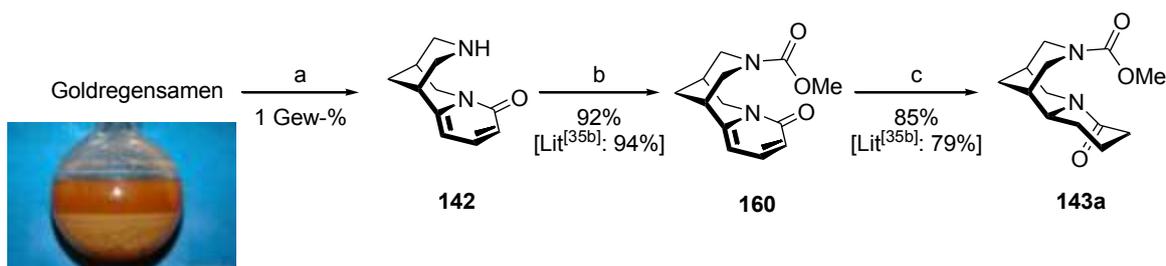
Da bisher nur der in 5-Position unsubstituierte (+)-Sparteinein-Ersatzstoff **25** von O'Brien bekannt war, aber Substituenten in 5-Position einen starken Einfluss auf den Chiralitätstransfer in enantioselektiven Umsetzungen haben könnten,^[109,110] sollten in den eigenen Arbeiten verschiedene 5-substituierte Derivate der allgemeinen Struktur **28** dargestellt (Schema 44) und dann auf ihr Potential als chirale Liganden (s. Kap 5) untersucht werden.^[111=P5] Diese Reste R in **28** können sowohl axial als auch äquatorial stehen. Gemäß des von O'Brien beschriebenen Wegs (Schema 36) sollte es ausgehend vom Naturstoff (-)-Cytisin **142** möglich sein, vor der Reduktion der Amidfunktion zum Amin eine α -Deprotonierung mit anschließendem elektrophilen Abfang vorzunehmen. Auf diese Weise sollten sich sowohl aliphatische Reste (Me, *i*Pr) als auch polare Gruppen wie Fluor einführen lassen.



Schema 44. Synthese des (+)-Sparteinein-Surrogats von O'Brien (**25**)^[35] und geplante Synthese der Derivate **28**.^[Fehler! Textmarke nicht definiert.]

a) Chlorameisensäuremethylester, NEt₃, CH₂Cl₂, RT. b) H₂, PtO₂, EtOH, RT. c) LDA, RX, THF, -78 °C. d) LiAlH₄, THF, 0 °C → Δ .

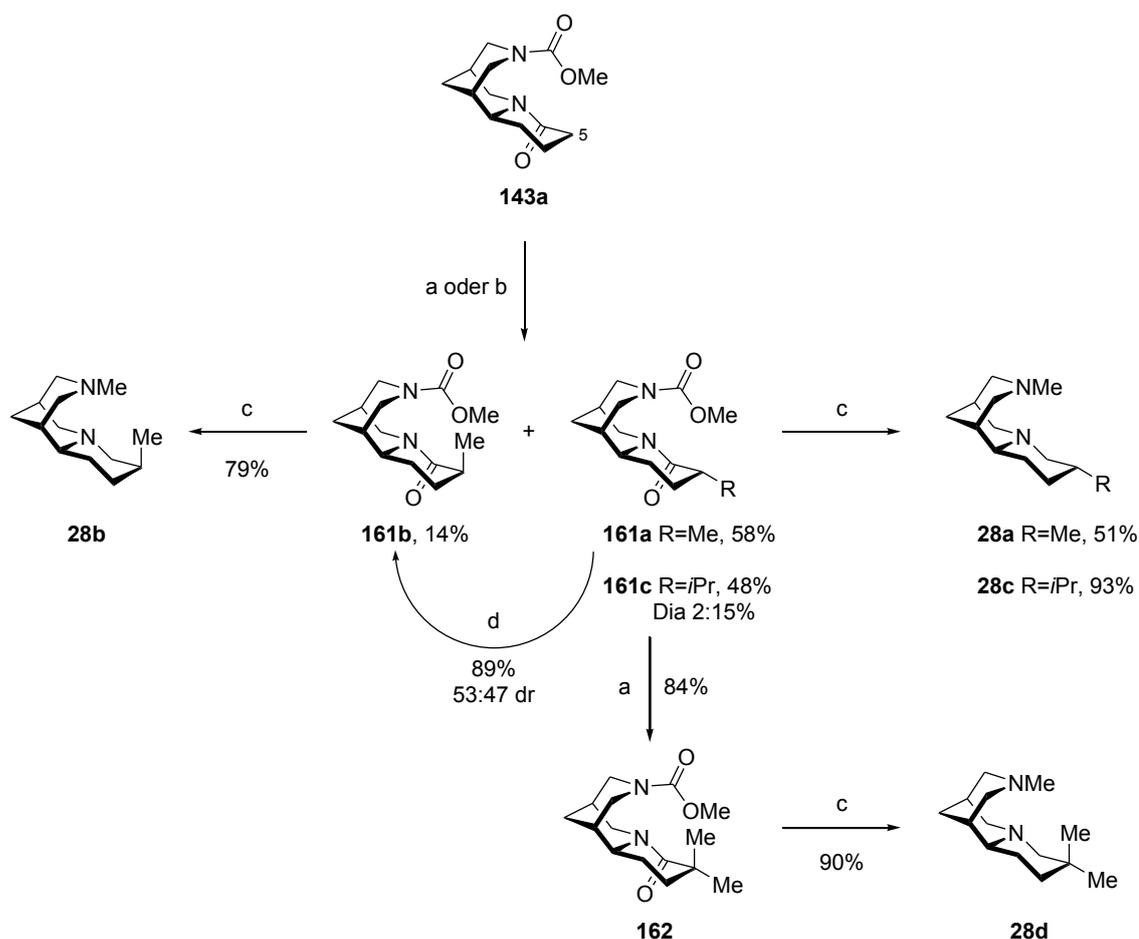
Zur Gewinnung von (-)-Cytisin (**142**) wurden Samen des Gemeinen Goldregens analog Vorschrift^[35b] gesammelt, getrocknet und gemahlen. Die anschließende Extraktion mit CH₂Cl₂, MeOH und 35% NH₄OH (aq) (30/8.5/8.2) lieferte nach saurem Ausfällen, Trennen der Phasen und erneuter basischer Extraktion das Rohprodukt **142** in mäßigen Ausbeuten (1.5%, nach Umkristallisation in heißem Ethanol 1%). Da **142** beim Stehenlassen zur Zersetzung neigt, wurde Cytisin direkt weiter mit Chlorameisensäuremethylester und NEt₃ ins Carbamat **160** überführt [Schema 45), 92%, Lit^[35b]: 94%] Anschließende Hydrierung [86% (Lit^[35b]: 90% mit Red)] lieferte das Amid **143a** in 85% Ausbeute (Lit^[35b]: ~79%).



Schema 45. Isolierung von Cytisin aus Samen des Goldregens und Derivatisierung zu **143a**.

a) Extraktion MeOH/CHCl₃/NH₃, dann HCl. b) ClCO₂Me, NEt₃, CH₂Cl₂, RT. c) H₂ (1 bar), PtO₂, EtOH, RT.

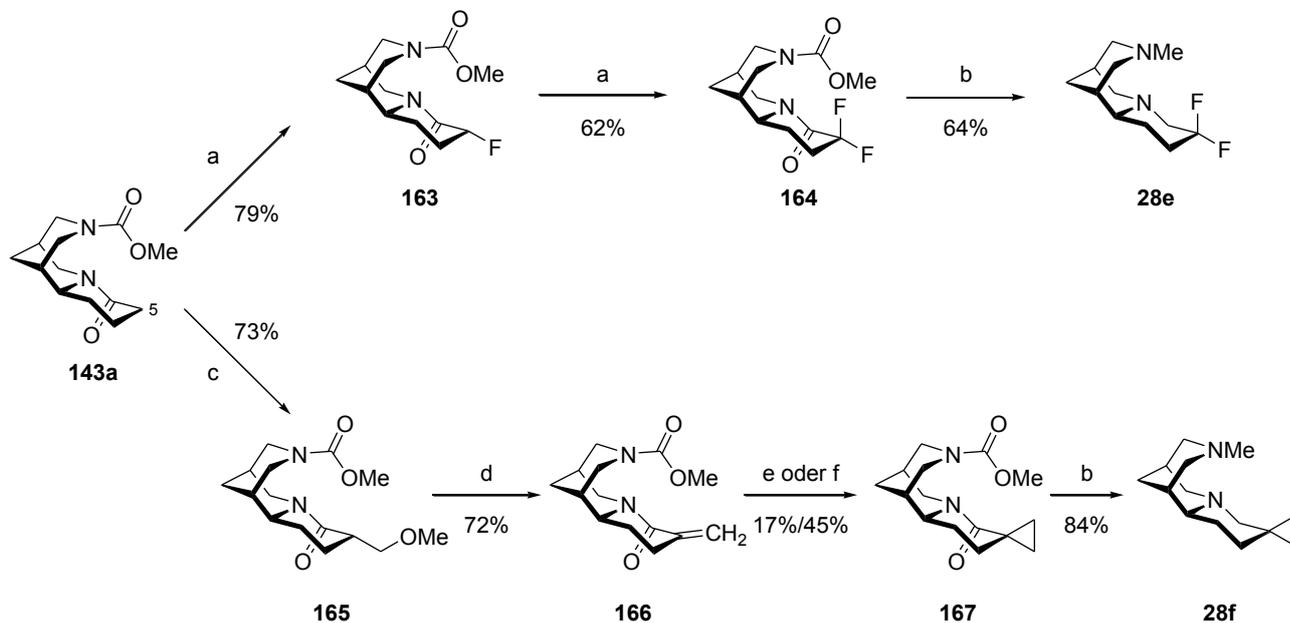
Mit ausreichenden Mengen an Cytisinderivat **143a** konnte nun die Deprotonierung am Lactamring in Angriff genommen werden. Zunächst wurde versucht, durch Erhitzen mit NaH und sukzessiver Zugabe von Methyljodid eine α -Derivatisierung herbeizuführen was jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis führte. Die klassische Lithiierung mit LDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hingegen lieferte die zwei Mono-Methylverbindungen **161a** (äquatoriale Me-Gruppe) und **161b** (axiale Me-Gruppe) in 58% und 14% Ausbeute, die sich chromatographisch trennen ließen (Schema 46). Um die Menge des Diastereomers mit axialer Methylgruppe (**161b**) zu erhöhen, wurde **161a** einer Deprotonierung mit LDA in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließendem Abfang mit dem sterisch anspruchsvollen Protonenquelle BHT (2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol) unterworfen. Aus 100:0 konnte so 47:53 (42%:47%) generiert werden. Beide Diastereomere wurden mit LiAlH_4 zu den Bispidinen **28a** (51%) und **28b** (79%) reduziert.^[35b] Zusätzlich sollte auch die Dimethylverbindung **162** erzeugt werden. Hierzu wurde das für weniger wirkungsvoll erachtete Diastereomer **161a** genutzt, von dem auch mehr Material zugänglich war. Die zweite α -Methylierung funktionierte mit 84% ebenso gut wie die Reduktion zu **28d** mit LiAlH_4 (90% nach Destillation). Es wurde auch ein Derivat mit einer äquatorialen Isopropylgruppe **28c** dargestellt, um später den Einfluss steigender Sterik des Substituenten an C-5 zu studieren. Hierzu wurde wieder mit LDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und diesmal mit *i*PrI abgefangen. Das äquatoriale Haupt-Diastereomer **161c** konnte nach Säulenchromatographie in 48% Ausbeute isoliert werden.



Schema 46. Synthese der Methyl- und Isopropylbispidine (**28a-d**) ausgehend vom Carbamat **143a**.

a) LDA, MeI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ → RT. b) LDA, *i*PrI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ → RT. c) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ → Δ . d) LDA, BHT, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ → RT.

Um die Größe des Substituenten an C-5 noch kleiner als eine Methylgruppe zu gestalten, wurde als Ziel die Einführung von Fluor^[112] bzw. eines Dreirings gesetzt. Für erstere Verbindung wurde das bei der Deprotonierung mit LDA gebildete Enolat mit *N*-Fluor-Dibenzolsulfonimid^[113] abgefangen, was ausgehend vom Lactam **143a** das monofluorierte Bispidin **163** in 79% Ausbeute lieferte (Schema 47). Durch Wiederholung dieser Sequenz mit einem Überschuss an LDA wurde die difluorierte Verbindung **164** in 62% erhalten. Die Überführung von **164** in das Amin **28e** erfolgte wieder durch LiAlH₄-Reduktion. Nach Destillation konnten 64% dieses Bispidins erhalten werden.



Schema 47. Synthese des Difluorbispidins **28e** und des Cyclopropanbispidins **28f**.

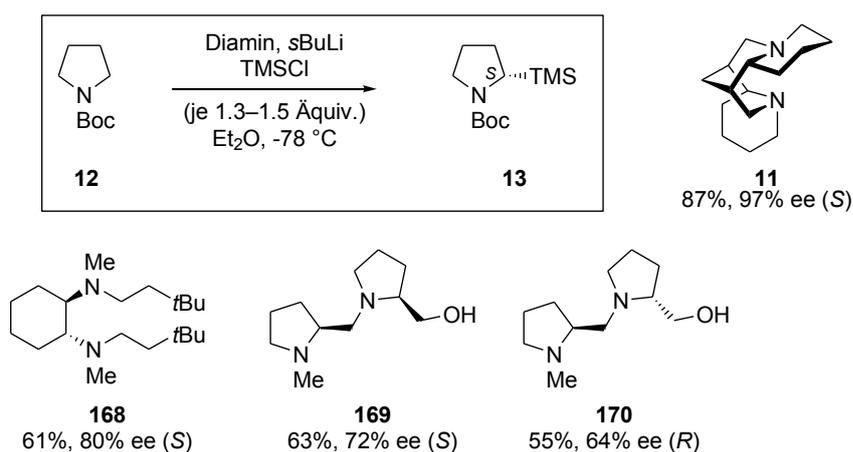
a) LDA, *N*-Fluor-Dibenzolsulfonamid, THF, -78°C → RT.^[113] b) LiAlH₄, THF, 0 °C → Δ.^[35b] c) LDA, Methoxymethylchlorid, THF, -78°C → RT.^[35b,c,36Aa] d) KO^{*t*}Bu, THF, -78°C → RT. e) ZnEt₂, CH₂I₂, CH₂Cl₂, 0 °C → Δ (2xwiederholt).^[115] f) Me₃SOI, NaH, DMSO, RT.^[114]

Als nächstes Zielprodukt sollte ein Bispidin der Struktur **28f** aufgebaut werden, das einen Dreiring an C-5 trägt. Hierzu wurde nach Deprotonierung mit Methoxymethylchlorid^[35b,c,36Aa] abgefangen (73%) und das Produkt **165** einer Eliminierung mit KO^{*t*}Bu unterzogen (72%, Schema 47). Um eine Cyclopropanisierung herbeizuführen, wurde zunächst unter Rühren **166** mit NaH und Me₃SOI^[114] in DMSO versetzt. Dieser Weg führte zwar zum Zielmolekül **167**, aber die Ausbeute war mit 17% sehr gering. Aus diesem Grund wurde eine Diethylzinkaddition^[115] als zweiter Ansatz gewählt. Bei 0 °C wurde das Acrylamid **166** mehrfach portionsweise mit Diiodmethan und Diethylzink versetzt. Nach einer ersten Aufarbeitung, bei der das Gemisch aus Edukt und Produkt nicht getrennt werden konnte, wurde die Sequenz erneut durchgeführt, um den Umsatz zu steigern. Nach drei Wiederholungen war das Edukt letztlich verschwunden und **167** konnte in einer Ausbeute von 45% isoliert werden. Der Nachteil dieses Synthesewegs ist die Häufigkeit der chromatographischen Trennungen. Dennoch wurde auf weitere Versuche, die Ausbeute zu erhöhen, verzichtet und das Cyclopropanlactam **167** zum Bispidin **28f** reduziert, was in 84% Ausbeute gelang.

4 BISPIDINERSATZSTOFFE

4.1 Motivation

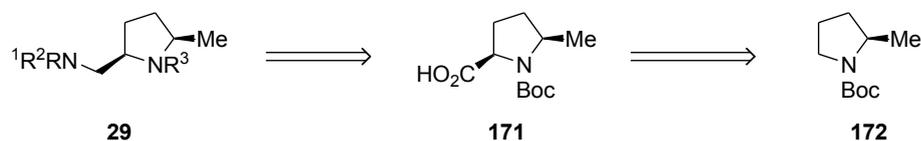
Neben den in ihrer Struktur recht komplexen Bispidinen (und 9-Oxabispidinen) gibt es auch einfacher aufgebaute Moleküle wie **168-170**,^[41,116] die ebenso mit mäßiger bis guter Selektivität enantioselektive Deprotonierungen, z.B. von *N*-Boc-Pyrrolidin (**12**) erlauben (Schema 48). Chirale Diamine und Aminoalkohole mit den wesentlichen Strukturmerkmalen der Bispidine könnten daher ein guter Ersatz für das bekannte Lupinalkaloid (–)-Sparteinein (**11**) sein. Von Pyrrolidinen über die Chinolizidine bis hin zu Derivaten des Homopipicolinsäureesters gibt es eine ganze Bandbreite von möglichen Liganden, von denen einige auf möglichst einfache Weise dargestellt und auf ihr Potential hin evaluiert werden sollen.



Schema 48. Modelreaktion: Enantioselektive Deprotonierung von *N*-Boc-Pyrrolidin (**12**) mit diversen Liganden.^[41,116]

4.2 Pyrrolidine

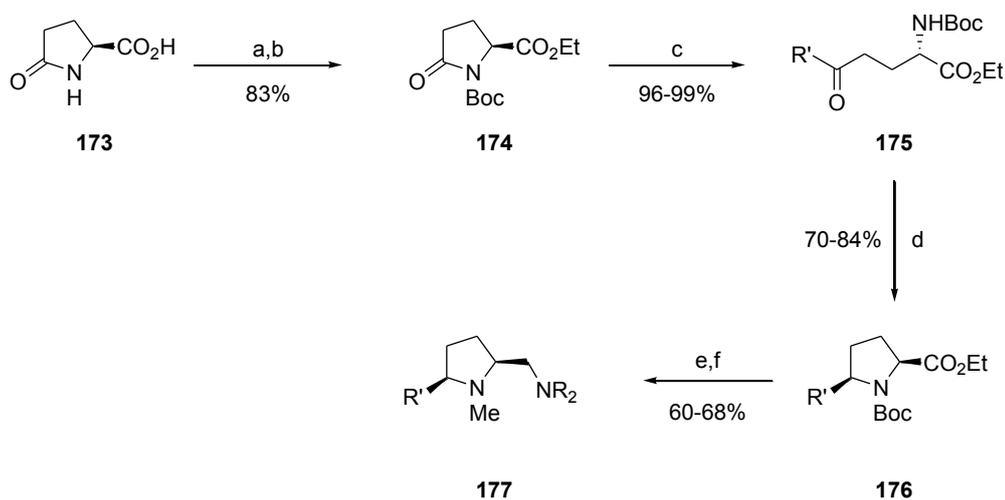
Das erste Ziel war die Synthese von Diaminliganden mit einer Pyrrolidinstruktur der allgemeinen Form **29**, die neben der Aminomethylgruppe in 5-Position eine weitere α -Methylgruppe tragen (Schema 49). Ausgehend von dieser Grundstruktur sollten anhand der Ergebnisse der Modellumsetzungen weitere Optimierungen durchgeführt werden, z.B. die Vergrößerung des α -Substituenten oder die Variation der Reste am *exo*-zyklischen Stickstoff. Als Ausgangspunkt der Synthese sollte das literaturbekannte 2-Methyl-*N*-Boc-pyrrolidin (**172**)^[117] dienen, an dessen α -Methylengruppe Substitutionen durch Deprotonierungen mit nachfolgendem elektrophilem Abfang^[118] vorgenommen werden können.



Schema 49. Retrosynthetischer Ansatz zu den Pyrrolidinliganden der Struktur **29** aus **172**.

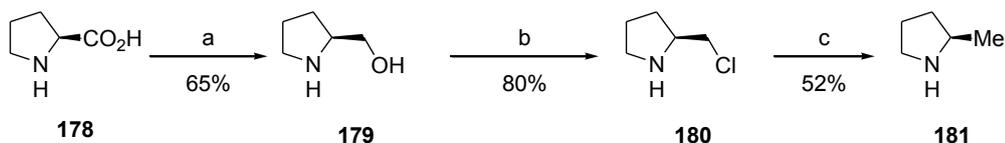
4.2.1 Bekannte Synthesen chiraler Pyrrolidine

Eine Option zur Darstellung von **29** findet sich bereits in der Literatur wieder. Die Arbeitsgruppe um Pei^[119] überführte erfolgreich das (*S*)-Pyroglutaminsäurederivat **174** über eine ringöffnende Grignard-Addition, Entschützung der Stickstofffunktion, reduktive Aminierung und erneute *N*-Boc-Schützung des Stickstoffs in die α -Methylverbindung **176**, die dann mit verschiedenen Aminen gekuppelt und zu **177** reduziert wurde (Schema 50). Diese Synthese wurde auch im Arbeitskreis Breuning aufgegriffen und parallel zu den in dieser Arbeit beschriebenen Umsetzungen (α -Me-Verbindungen **29**) von T. Herdmann zur Darstellung weiterer Derivate (**177**: R' = Me, Ph, *i*Pr) genutzt.^[120]



Schema 50. Synthese der 5-substituierten 2-Aminomethylpyrrolidine **177** durch T. Herdmann analog Lit.^[119,120]. a) *p*-TsOH, EtOH, Δ .^[121] b) Boc₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT.^[122] c) R'MgBr, THF, -40 °C \rightarrow 0 °C. d) 1. TFA, CH₂Cl₂, RT. 2. NaBH₄, MeOH, 0 °C. 3. Boc₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, RT. e) 1. LiOH, H₂O/EtOH.^[123] 2. PivCl, dann HNR₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C \rightarrow RT. f) LiAlH₄, THF, 0 °C \rightarrow Δ .

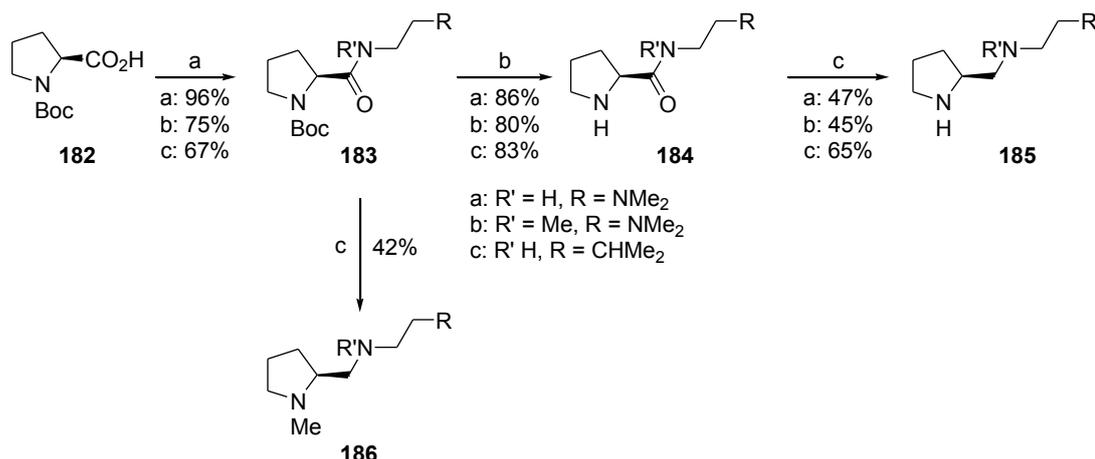
Eine weitere Möglichkeit zur Einführung einer α -Methylgruppe in ein Pyrrolidin^[124] findet sich in einer Publikation von Paquette (Schema 51).^[125] Hier wurde 2-Methylpyrrolidin (**181**) durch Reduktion der Säureeinheit von L-Prolin (**178**) zum Alkohol **179**, Hydroxy/Chlorid-Austausch (\rightarrow **180**) und Dehalogenierung erzeugt. Anstelle des Chlorids **180** lässt sich auch das korrespondierende Iodid in die α -Methylverbindung **181** umwandeln.^[117b]



Schema 51. Synthese des α -Methylpyrrolidins **181** nach Paquette.^[125] a) LiAlH₄, THF. b) 1. HCl, 2. SOCl₂. c) LiAlH₄, Et₂O, -78 °C, dann NaOH.

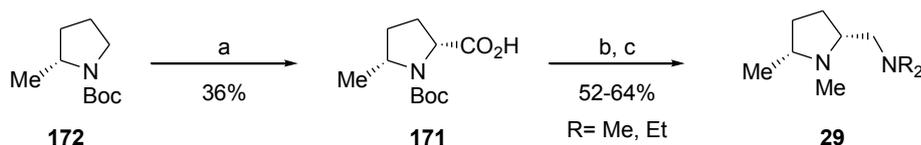
Die Überführung der Säurefunktion in eine *exo*-Aminomethyl-Gruppierung am Pyrrolidin **182** ist ebenfalls bekannt (Schema 52).^[126a] Durch DCC-Kupplung entsteht zunächst das Amid **183**, das

dann nach saurer Abspaltung der *N*-Boc-Schutzgruppe zum Diamin **185** reduziert wird. Der Verzicht auf den Entschützungsstschritt führt zur 1-Methylverbindung **186**.



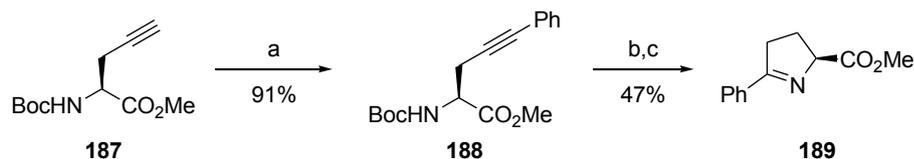
Schema 52. Amidkupplung und Reduktion von **182** zu den Aminopyrrolidinen **185** und **186**.^[126a]
 a) DCC, HOBT, Amin, CH₂Cl₂, RT. b) TFA, CH₂Cl₂, RT. c) LiAlH₄, THF, 0 °C → Δ.^[127]

Die ins Auge gefasste Synthesesequenz zur Darstellung von **29** (Schema 53) besteht aus zwei literaturbekannten Schritten: die enantioselective Deprotonierung und Carboxylierung von *ent*-**172** mit CO₂^[73] und die Überführung der Säurefunktion in *ent*-**171** in Amide, die dann zu den Aminen *ent*-**29** reduziert werden.^[127]



Schema 53. a) (–)-Sparteïn, *s*BuLi, Et₂O, -78 °C, dann CO₂ → RT.^[73] b) PivCl, NEt₃, HNR₂, CH₂Cl₂, 0 °C → RT. c) LiAlH₄, THF, Δ.^[127]

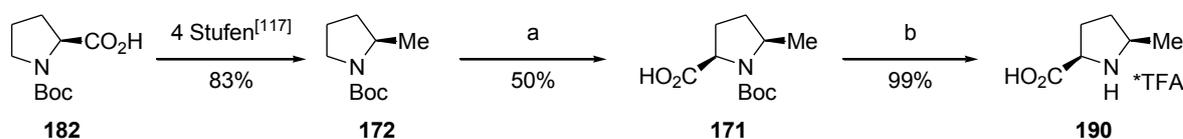
Der Aufbau eines α-funktionalisierten L-Prolinderivats (**189**) gelang van Essenveldt *et al.*^[128] durch Zyklisierung der Acetylenverbindung **188**, die aus **187** gebildet wurde (Schema 54).



Schema 54. Synthese des Prolinderivats **189** aus **187** durch Glaser-Kupplung und Zyklisierung.^[126]
 a) Iodobenzol, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₂NH, Et₂O, RT. b) 1. HCl, EtOAc, RT. 2. NH₃ aq, Dioxan/H₂O (1:1), RT. c) PdCl₂(MeCN)₂, MeCN, Δ.

4.2.2 Eigene Ergebnisse: Darstellung verschiedener 5-Methyl-2-Aminomethylpyrrolidine

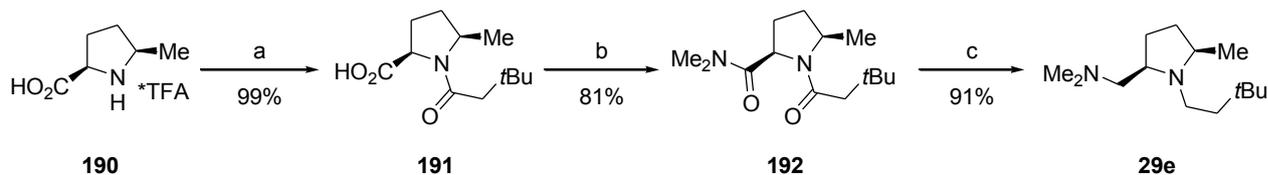
Erstes Ziel war es, 5-Methylpyrrolidine mit verschiedenen Substituenten in 1-Position (Alkyl) und in 2-Position (Alkylaminomethyl) zu synthetisieren. Als Ausgangspunkt diente das bekannte α -Methyl-*N*-Boc-Pyrrolidin (**172**), das in wenigen einfachen Schritten nach Lit.^[117] aus dem L-Prolin-Derivat **182** synthetisiert werden konnte (4 Stufen, 83% Ausbeute). Die Einführung der Carboxylgruppe erfolgte durch enantioselective α -Deprotonierung mit *s*BuLi in Gegenwart von (–)-Sparteïn (**11**)^[73] in Ether und anschließendem Abfang mit festem CO₂, was das Prolinderivat **171** in 50% Ausbeute lieferte (Schema 55). Das Auftreten mehrerer Signalsätze im NMR deutete auf das Vorliegen eines Rotamerengemischs hin. Um die Diastereoselektivität der Sparteïn-assistierten Deprotonierung zu überprüfen, wurde die *N*-Boc-Schutzgruppe mit TFA quantitativ abgespalten^[126] und Verbindung **190** mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Da jetzt nur noch ein Signalsatz detektiert wurde, müssen die verschiedenen Spezies im NMR-Spektrum der Verbindung **171** Rotamere eines einzigen Diastereomers gewesen sein.



Schema 55. Synthese des Prolinderivats **171** und Entschützung zu **190**.

a) (–)-Sparteïn (**11**), *s*BuLi, Et₂O, -78 °C, dann CO₂ (fest) → RT. b) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C.

Am Ringstickstoff (1-Position) von **190** (TFA-Salz) könnten unterschiedliche Reste angebracht werden, die durch eine einfache Acylierung einführbar sind. Exemplarisch fiel die Wahl hierbei auf eine sterisch anspruchsvollere Neopentylgruppe, die durch Umsetzung mit Triethylamin und *tert*-Butylacetylchlorid eingeführt wurde (**191**, Schema 56). Nach erfolgreicher Bildung des Amids (99%), wurde die Säuregruppe mit Pivaloylchlorid aktiviert und mit Dimethylamin ins Diamid **192** überführt (81%). Die Reduktion zu **29e** verlief mit 91% ziemlich gut, beide Amidgruppen in **192** konnten in einem Schritt in die entsprechenden Amine umgewandelt werden.

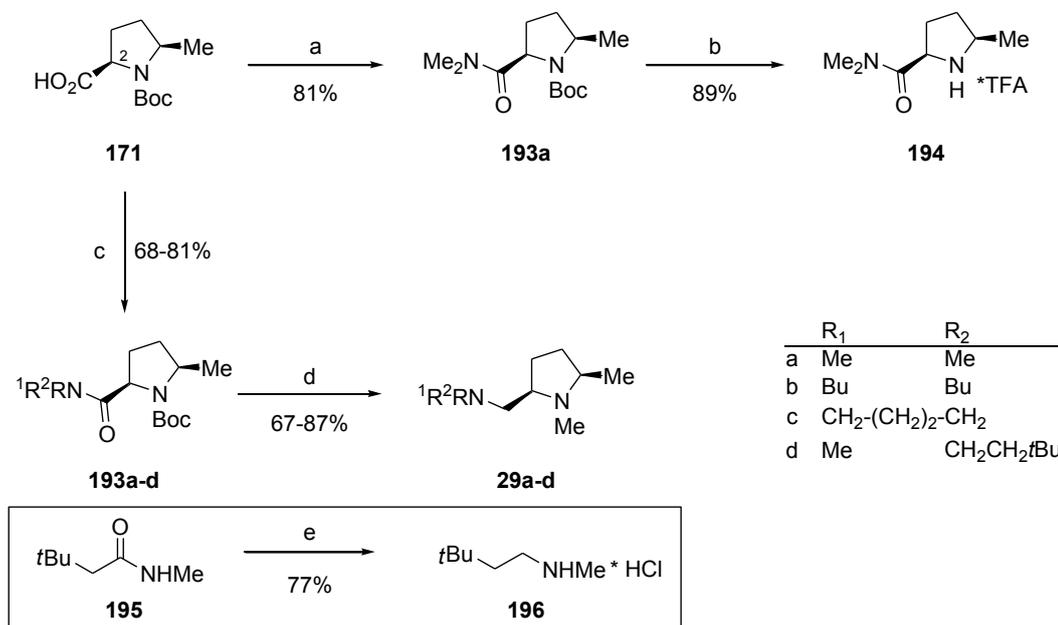


Schema 56. Einführung von Substituenten in *N*-1-Position – Synthese von **29e**.

a) *tert*-Butylacetylchlorid, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT. b) PivCl, NEt₃, Me₂NH·HCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT. c) LiAlH₄, THF, 0 °C → Δ.

Als nächstes sollte der Substituent in 2-Position durch die Verwendung verschiedener Amine variiert werden (Schema 57). Die geschützte Aminosäure **171** wurde hierzu mit NEt₃ und PivCl^[129] aktiviert und dann das gewünschte Amin zugesetzt.^[127] Hierbei wurden Methylamin, Butylamin,

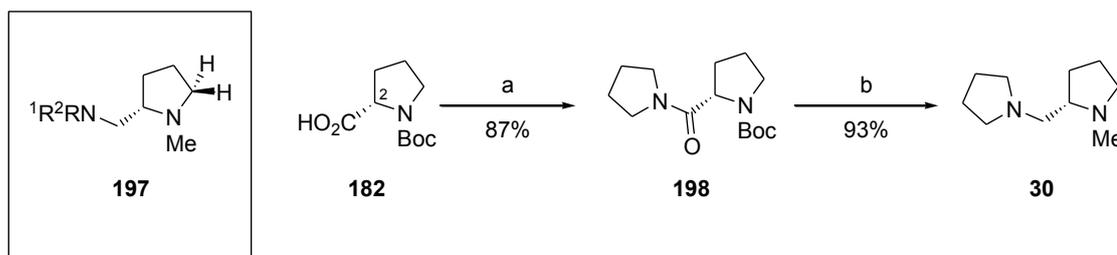
Pyrrolidin und Methyl-3,3-Dimethylbutylamin (**196**, dargestellt aus **195**) verwendet, was die Amide **193a-d** (68-81%) lieferte, die anschließend mit LiAlH_4 zu den Diaminen **29a-d** reduziert wurden (67-87%). In den NMR-Spektren der Amide waren wiederum Rotamere erkennbar. Das Dimethylaminoderivat **193a** wurde mit TFA am Ringstickstoff entschützt um aufzuzeigen, dass die Rotamere nur aufgrund der *N*-Boc-Schutzgruppe zu sehen sind, was durch das Spektrum der entschützten Verbindung **194** exemplarisch belegt werden konnte.



Schema 57. Darstellung der Pyrrolidine **29a-d** mit verschiedenen *exo*-Aminoresten.

a) PivCl, NEt_3 , $\text{HNMe}_2 \cdot \text{HCl}$, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. b) TFA, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. c) PivCl, NEt_3 , Amin, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. d) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT} \rightarrow \Delta$.

Die letzte Variation wurde am α -Substituenten vorgenommen. Für spätere Untersuchungen zum Einfluss der Methylgruppe sollte ein Derivat der Struktur **197** dargestellt werden, das in 5-Position keinen Substituenten trägt (Schema 58). Boc-L-Prolin (**182**) wurde mit Triethylamin, Pivaloylchlorid und Pyrrolidin zum Dipyrrrolidin **198** (87%) umgesetzt, das durch den bekannten Reduktionsschritt in die Zielverbindung **30** überführt werden konnte (93%).



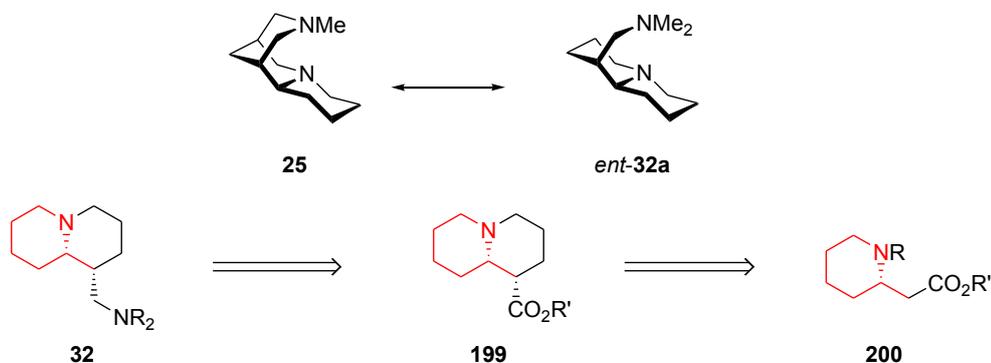
Schema 58. Darstellung des in 5-Position unsubstituierten Diamins **30** aus *N*-Boc-geschützten L-Prolin **182**.

a) NEt_3 , PivCl, Pyrrolidin, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$. b) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \Delta$.

Die Testung der dargestellten Diamine als chirale Liganden in Anwendungsreaktionen wird in Abschnitt 5 diskutiert werden.

4.3 Chirale Chinolizidine

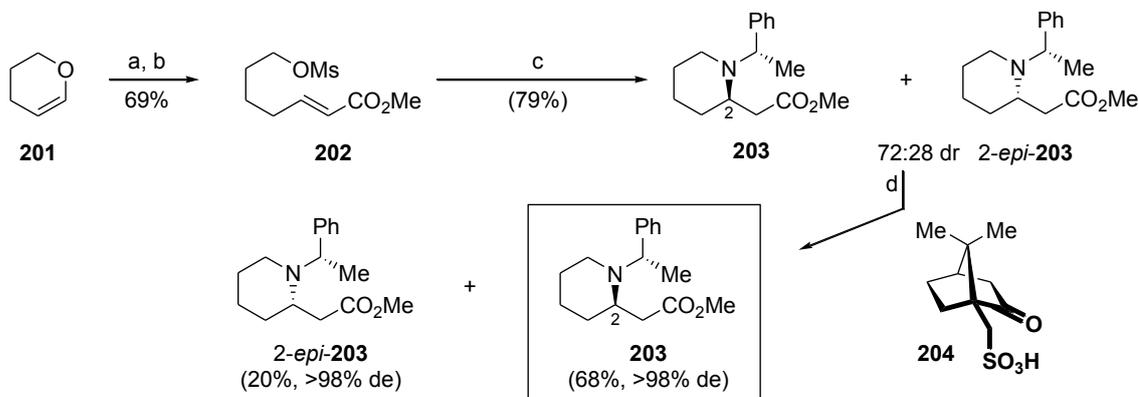
Eine Substanzklasse, die ebenfalls ein in zwei Ringe eingebettetes *N*-Atom enthält und große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Spartein-Ersatzstoff **25** aufweist, sind die Chinolizidine der Struktur *ent*-**32a**. Die Retrosynthese dieser bicyklischen Diamine, die eine gewisse Rigidität aufweisen, aber einfach zu synthetisieren sind, ist in Schema 59 gezeigt.^[130] Als Vorstufe des Zielmoleküls **32** wäre der Bicyklus **199** denkbar, z.B. durch Überführung der Ester-Gruppe CO₂R' in eine Aminogruppe. Zur Generierung von **199** war geplant, einen Homopipercolinester **200** durch Einführung einer C3-Kette in α -Position zu erweitern und zu zyklisieren.



Schema 59. Strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem (+)-Sparteine-Ersatzstoff **25** von O'Brien und dem Chinolizidin *ent*-**32a** sowie Retrosynthese der bicyklischen Diamine vom Typ **32**.

4.3.1 Bekannte Synthese des Homopipercolinsäureesters **203**

Den Ausgangspunkt sollte der literaturbekannte Homopipercolinsäureester **203**^[36a,131] darstellen, der bereits 2001 von M. Steiner im Multigramm-Maßstab hergestellt werden konnte (Schema 60).^[132] Im ersten Schritt wurde das Dihydropyran **201** säurekatalytisch geöffnet, der entstandene Alkohol anschließend mesyliert und letztendlich der stereoselektive Ringschluss durchgeführt. Das Amin *N*-Benzyl-(*S*)-phenylethylamin diente dabei als Nucleophil, welches zunächst die OMs-Gruppe substituiert und dann am Michaelssystem in einer 1,4-Addition intramolekular angreift. Die Trennung der beiden entstandenen Diastereomere **203** und *2-epi*-**203** wurde mittels fraktionierter Kristallisation mit (+)-CSA (**204**) durchgeführt.

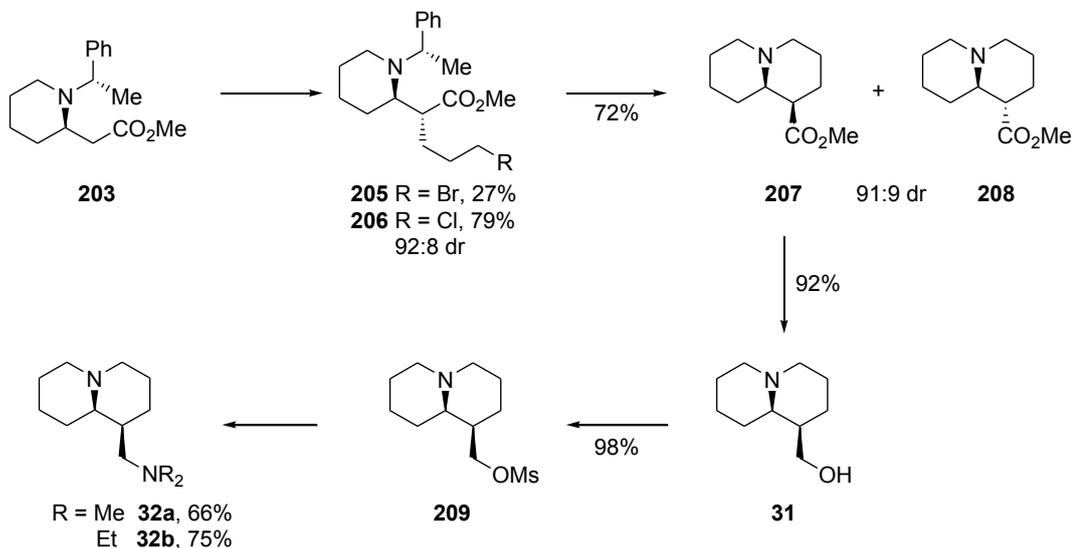


Schema 60. Enantioselective Synthese der Homopipercolinester **203** und *2-epi-203* und deren Trennung durch fraktionierte Kristallisation.^[132]

a) HCl, H₂O, 0 °C, dann (MeO)₂P(O)CH₂CO₂Me, K₂CO₃, DMSO, 50 °C. b) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C. c) *N*-Benzyl-(*S*)-phenylethylamin, NEt₃, 50 °C. d) fraktionierte Kristallisation mit **204**, EtOH/Et₂O.

4.3.2 Eigene Ergebnisse: Aufbau der Chinolizidine

Zunächst wurde am Homopipercolinsäureester **203** einer α -Deprotonierung unterzogen und eine C3-Einheit eingeführt (Schema 61). Der erste Test mit Dibrompropan führte neben einer geringen Ausbeute (27%) an **205** auch zur Bildung eines Eliminierungsproduktes. Auch die Umsetzung mit Acrylsäuremethylester, die über eine Michael-Addition zu einer gewünschten Verbindung führen sollte, scheiterte (Details siehe Ref.^[130]). Ein Erfolg stellte sich erst mit Verwendung des Elektrophils 1-Chlor-3-iodpropan ein. Dabei wurde **206** in 79% mit einem Diastereomerenverhältnis 92:8 (*R/S*, aufgrund sterischer Abschirmung der Molekülvorderseite) erhalten. Im Anschluss daran wurde die Phenylethylschutzgruppe vom Amin hydrogenolytisch abgespalten, wobei sich durch basische Aufarbeitung in 72% ein Ringschluss zu **207/208** vollzog. Die beiden Produkte wurden getrennt und der *syn*-Aminoester (*R,R*)-**207** (65%) mit LiAlH₄ zum Aminoalkohol **31** [(–)-Lupinin] reduziert (92%). Durch eine Mesylgruppe **209** (98%) konnte dann der Aminoalkohol aktiviert und mit verschiedenen Aminen (Dimethyl- und Diethylamin) in die Dimethylverbindung **32a** (66%) und das Diethylamin **32b** (75%) überführt werden. Es gelang, in 5 Stufen und 28% bzw. 32% Ausbeute die beiden Diamine herzustellen. Diese sollten Anwendung in enantioselectiven Deprotonierungen an *N*-Boc-Pyrrolidin bzw. in Henry-Reaktionen finden (siehe Kapitel 5).

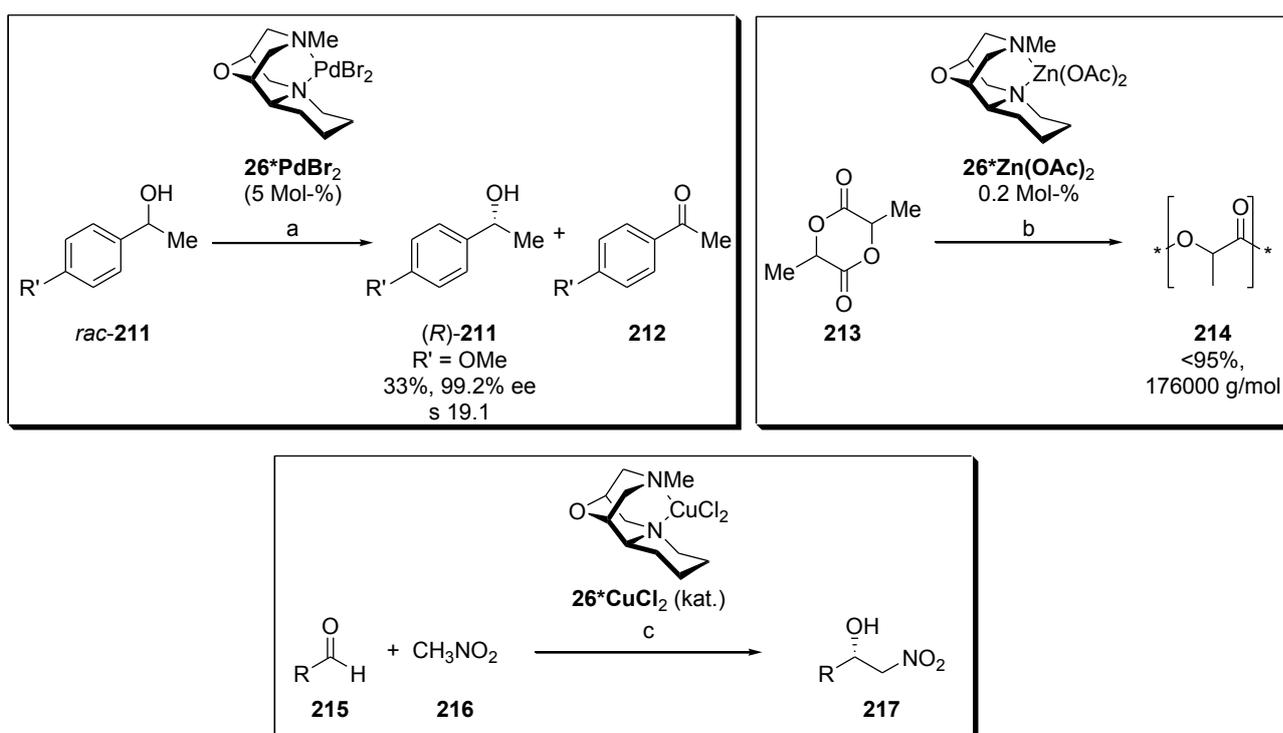


Schema 61. Darstellung des Aminoalkohols **31**^[91,133] sowie der Diamine **32a** und **32b** aus dem Homopipicolinsäureester **203**.

a) LDA, 1,3-Dibrompropan oder 1-Chlor-3-iodopropan, THF, -30 °C → RT. b) H_2 (8 bar), Pd/C, MeOH, 40 °C, basische Aufarbeitung. c) LiAlH_4 , THF, -15 °C → RT, basische Aufarbeitung. d) NEt_3 , MsCl, CH_2Cl_2 , 0 °C → RT. d). e) HNMe_2 bzw. HNEt_2 , EtOH, 70 °C, basische Aufarbeitung.

5 ANWENDUNGEN

Die synthetisierten bi- und trizyklischen Oxabispidine wurden bereits erfolgreich als Liganden in Zinkkomplexen zur Polymerisation von Lactid eingesetzt, wobei mittlere Molmassen von 176000 g/mol erzielt wurden (Schema 62).^[134] Gute bis exzellente Selektivitätsfaktoren von bis zu $s = 19$ konnten mit dem Komplex $[26 \cdot \text{PdBr}_2]$ bei der oxidativen kinetischen Racematspaltung von sekundären Alkoholen erreicht werden.^[55] Letztere Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit M. Steiner durchgeführt und wurden in deren Doktorarbeit^[52] ausführlich beschrieben, weshalb auf eine Diskussion dieser Ergebnisse hier verzichtet werden soll. Im Folgenden sind zunächst die eigenen Studien zur Eignung der 9-Oxabispidine als chirale Liganden in kupferkatalysierten enantioselektiven Henry-Reaktionen (Nitro-Aldol-Reaktionen) vorgestellt.^[60]



Schema 62. Verschiedene Einsatzmöglichkeiten für das 9-Oxabispidin **26**.^[52, 55, 60, 134]

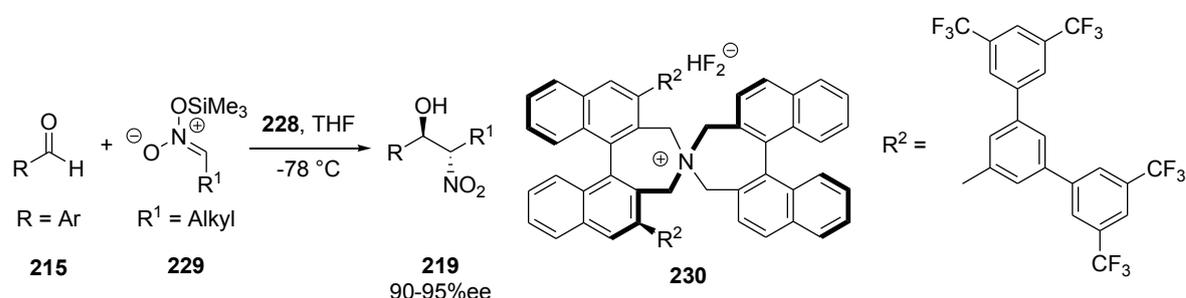
a) O_2 (1 bar), Cs_2CO_3 , Molsieb 3 Å, CHCl_3 , RT.^[52] b) 150 °C.^[134] c) NEt_3 , MeOH, 0 °C.^[60]

5.1 Henry-Reaktionen

5.1.1 Nitroaldol-Additionen in der Literatur

Nitroaldol-Additionen, auch Henry-Reaktionen genannt, sind wichtige C-C-Knüpfungsreaktionen.^[135] Nitroalkane reagieren mit Aldehyden unter basischen Bedingungen zu β -Nitroalkoholen (Schema 63), welche als Grundlage für diverse wichtige organische Synthesebausteine dienen, wie z.B. Aminoalkohole oder Aminosäuren und auch Nitroalkene. Henry-Reaktionen, bei denen bis zu zwei neue Stereozentren gebildet werden können, lassen sich in organokatalytische und metall-

Des Weiteren stellen auch Silylnitronate gute Reaktionspartner für Aldehyde dar, da hierbei auf eine Hilfsbase verzichtet werden kann. Jørgensen *et al.* erzielten in Gegenwart einer Kupfer-Bisoxazolin(BOX)-Verbindung und der achiralen Fluoridquelle Tetrabutylammoniumtriphenylsilyldifluorosilikat (TBAT) nur mäßige optische Ausbeuten (65% ee). Dass Fluoridionen und tertiäre Ammoniumsalze (**230**) die Nitroaldolreaktion unterstützen, zeigte die Arbeitsgruppe Maruoka (Schema 64).^[145] Sie nutzen eine „chirale Fluoridquelle“ und addierten Trimethylsilylnitronate **229** an aromatische Aldehyde mit über 90% ee.



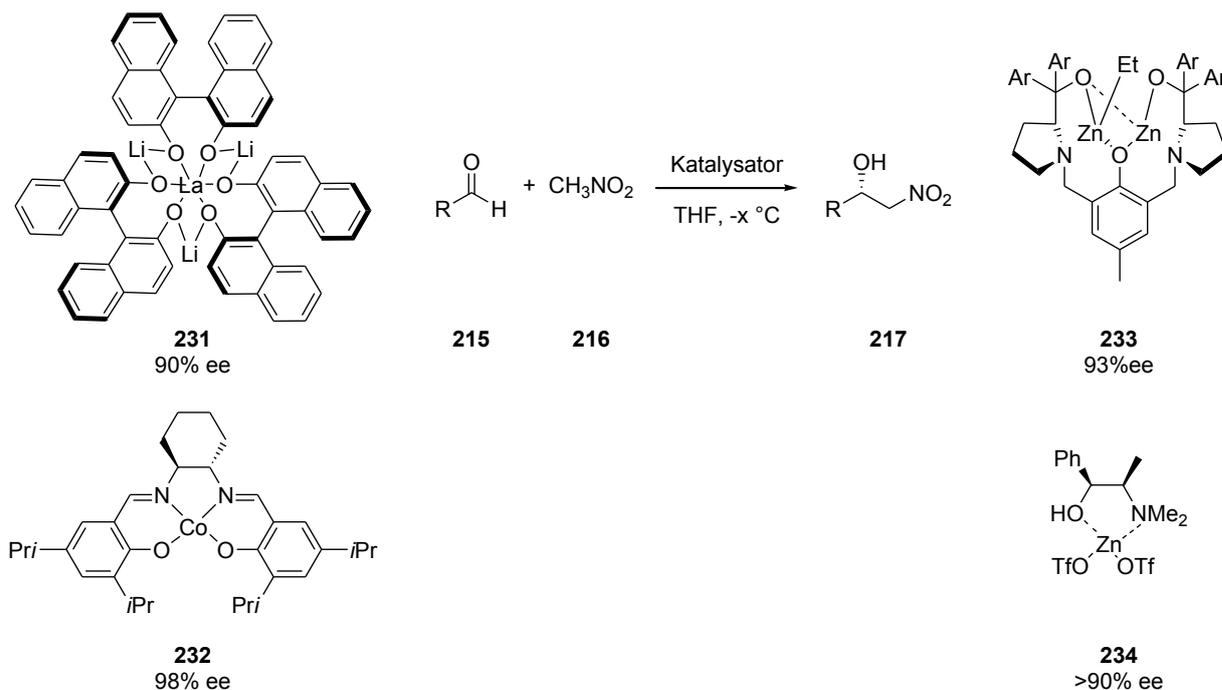
Schema 64. Organokatalyse nach Maruoka.^[145]

Interessanter für diese Arbeit sind jedoch die metallkatalysierten Nitroaldolreaktionen. Es gibt bereits zahlreiche Literaturbeispiele mit diversen Metallen. Vor 20 Jahren wurden seltene Erdenalkoxide mit BINOL als sogenannte REMB-Katalysatoren (Rare Earth Metal BINOLs, **231** Schema 65) eingesetzt, womit sich vor allem die Arbeitsgruppe um Shibasaki beschäftigte.^[146] Mit La₃(O*t*Bu)₉-BINOL konnten optische Ausbeuten bis 90% ee an aliphatischen Aldehyden erzielt werden. Auch Saá bzw. Matsunaga arbeiteten mit Binaphthol/Lanthan-Katalysatorsystemen, allerdings an Ketonen, und veröffentlichten Optimierungen in diesem Bereich.^[147] Um die Aufarbeitung zu vereinfachen und den Katalysator ohne großen Aktivitätsverlust mehrmals einsetzen zu können, wurde eine Festphasensynthese durch Abadi^[148] entwickelt (chirales BINOL an Silica oder Mesopor MCM-41). Hierbei konnten ee-Werte bis 84% erreicht werden.

Auch Cobalt wurde in Form von Salenkomplexen für asymmetrische Henry-Reaktionen eingesetzt. Yamada^[149] nutzte diese Art von Komplexen (**232**) und Hünigbase zur Deprotonierung der Nitroverbindung, um *o*-Chloraldehyde in die entsprechenden Nitroalkohole zu überführen, was in 84%-98% ee gut gelang.

Eine weitaus günstigere Alternative für die Katalyse bietet das Metall Zink. Der Arbeitskreis Trost^[150] nutzte zweikernige Zink-Semiazacrown-Komplexe (**233**) und bildete aus aliphatischen (mit bis zu 90% ee), α -verzweigten (bis zu 93% ee) sowie auch aromatischen Aldehyden die entsprechenden Nitroalkohole. Dabei werden sowohl der Aldehyd als auch das Nitromethan durch Zink aktiviert. Weitere zinkbasierte Ligandensysteme gibt es von Reiser *et al.*^[151] (ZnEt₂, Diamin oder Aminoalkohol, 40-91% ee), der Arbeitsgruppe um Lin^[152] (ZnEt₂, Bicyclo-[3.3.0]octan- β -Aminoalkohol \rightarrow moderate Enantiomerenüberschüsse) und von Martell und Mitarbeitern^[153] (ZnEt₂, trimerer makrozyklischer Thioazaligand, 75% ee). Palomo und Mitarbeiter verwendeten

chirale Aminoalkohole, z. B. (+)-NME (**234**), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und Hünig-Basis und erreichten neben 90% Ausbeute auch >90% ee.^[154] Aliphatische Aldehyde reagierten hierbei gut, aromatische eher schlecht.



Schema 65. Henry Reaktion mit den Katalysatoren von Shibasaki (**231**)^[146], Yamada (**232**)^[149] und den Zinkkomplexen von Trost (**233**)^[150] und Palomo (**234**)^[154].

Die besten und interessantesten Ergebnisse wurden mit Kupfer-Komplexen erzielt (Abb. 7). Hierbei konnte bei RT gearbeitet werden. Sowohl mit den Bisoxazolin(BOX)-Liganden von Jørgensen^[155] (**235**, NEt_3 , Umsetzung von α -Ketoestern (Pyruvaten) zu (*R*)- β -Nitro- α -hydroxyestern in 95% und 92% ee) als auch mit denen von Evans^[156] (**236**, ohne externe Base Aldehyde bis 94% ee) wurden gute Enantiomerenüberschüsse erzielt.

Auch Sedlak^[157] nutzte Kupferkatalysatoren (**237** mit CuCl_2 , Abb. 7) mit *N,N*-bidentaten Liganden (sowohl Monomer als auch Dimer) um 4- NO_2 -Benzaldehyd mit mäßigem Erfolg (19% ee) zum Alkohol umzusetzen.

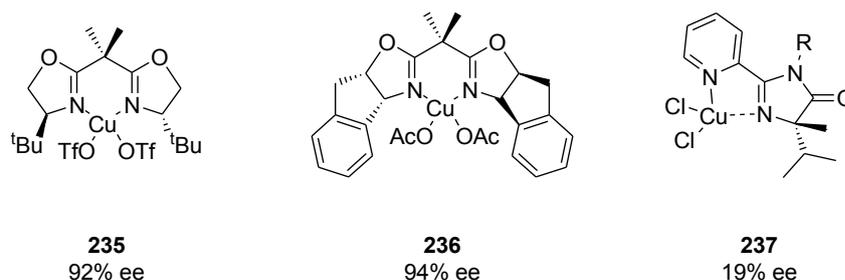
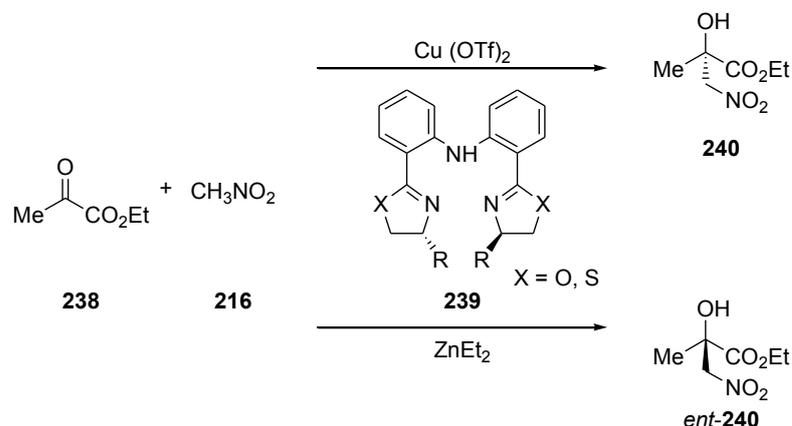


Abb. 7. Diaminliganden von Jørgensen **235**^[155], Evans **236**^[156] und Sedlak **237**.^[157]

Auch die Katalyse-Systeme **239** von Xu^[158] (C₂-tridentate BOX-Liganden (X=O) oder Bisthiazolidine (X=S), 60-70% ee an Ethylpyruvat **238**, allerdings geringe Ausbeuten) zeigen recht gute Enantiomerenüberschüsse. Je nach Wahl des Metalls kann man bei letzteren die Stereoinduktion steuern (Schema 66): Cu(OTf)₂ führt zu einer *S*-Konfiguration und ZnEt₂ zum *R*-konfigurierten Produkt.



Schema 66. Entgegengesetzte Enantioselektivität mit den Liganden **239** von Xu *et al.* durch Verwendung verschiedener Metalle.^[158]

Weitere kupferbasierte Henrykatalysatoren gibt es von Zhou^[159], Pedro^[160] und Singh^[161] (Abb. 8). Der als Dimer eingesetzte chirale Iminoalkoholkomplex **241** von Zhou erreichte in der Henry-Reaktion mäßig-gute 64% ee. Die Arbeitsgruppe um Pedro verwendete einen Cu(OAc)₂-Katalysator mit einem Campheriminopyridin (**242**), der in 86% ee Henry-Reaktionen zu katalysieren vermag. Als noch etwas besser stellte sich 2009 der Komplex **243** aus dem trizyklischen Diamin von Singh und Cu(OAc)₂ heraus, mit dem Benzaldehyd in 92% ee und 75% Ausbeute mit Nitromethan kondensiert werden kann. Die hier verwendeten Reaktionsbedingungen waren Triethylamin als Hilfsbase, das Lösungsmittel Ethanol und eine Temperatur von -40 °C.

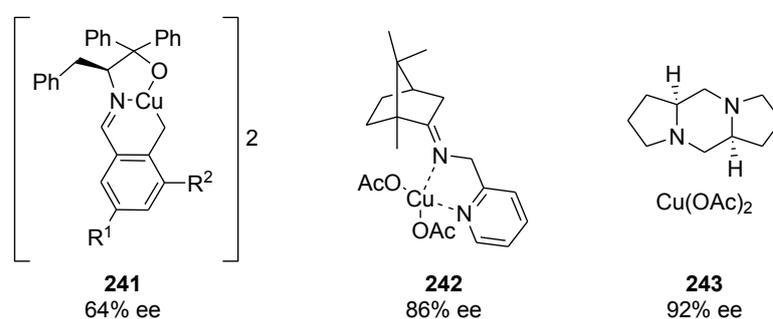
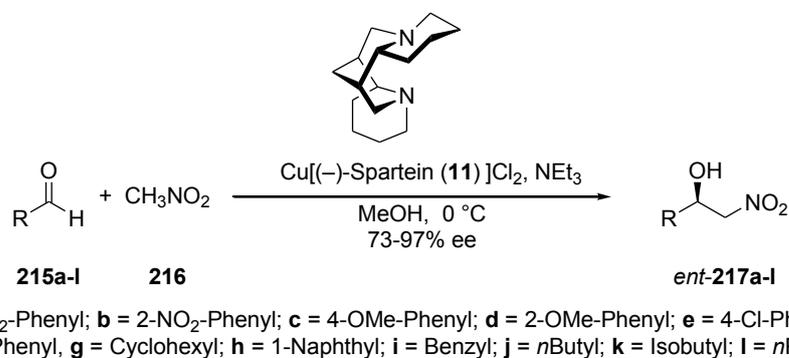


Abb. 8. Kupfer-Katalysatoren von Zhou (**241**)^[159], Pedro (**242**)^[160] und Singh (**243**)^[161]

Maheswaran *et al.*^[8b] beschäftigten sich mit (-)-Sparteine-Kupfer-Komplexen und deren Einsatz in enantioselektiven Henry-Reaktionen (Schema 67). Es wurde anhand der Reaktion von Nitro-methan und 4-Nitrobenzaldehyd der Einfluss der Temperatur und des Lösungsmittels auf den ee untersucht. Verwendet wurden die Kupfersalze Cu(OAc)₂ und CuCl₂,^[162] wobei der Einsatz von Cu[(-)-Sp](OAc)₂ als Katalysator unabhängig vom verwendeten Lösungsmittel in schlechten Enantiomerenüberschüssen resultierte, wengleich die Reaktion auch ohne die Zugabe einer Hilfsbase

schnell und mit sehr hohen Ausbeuten ablief. Mit CuCl_2 gelang es, sehr gute optische Ausbeuten zu erlangen. Ohne Hilfsbase ging die Reaktion allerdings nicht vonstatten. Die Menge dieser Base (3 Mol-%) ist auch sehr entscheidend – zu viel oder zu wenig davon und der Enantiomerenüberschuss sinkt ab. Als bestes Lösungsmittel stellte sich Methanol heraus, Dichlormethan und Dimethylformamid führten zu weniger guten Ergebnissen. Eine Temperaturerniedrigung verbessert die optische Ausbeute, weswegen bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ statt bei Raumtemperatur gearbeitet wurde. Kupfer ist in diesen Spartein-Komplexen von vier Liganden verzerrt tetraedrisch umgeben (nicht wie gewöhnlich quadratisch-planar!).



Schema 67. Nitroaldoladditionen mit (-)-Sparteine (**11**) von Maheswaran *et al.* an verschiedenen Substraten.^[28a]

5.1.2 Eigene Ergebnisse: Testung der synthetisierten Diaminliganden in Henry-Reaktionen

Mit dem Ziel, die Ergebnisse von Maheswaran *et al.* mit (-)-Sparteine (**11**) zu übertreffen, sollten die synthetisierten bi- und trizyklischen 9-Oxabispidine (**26** und **27**) und das Chinolizidin **32a** (Abb. 9) in Henry-Reaktionen getestet werden. Zunächst wurden anhand von Nitroaldoladditionen am Substrat **213a** (4-Nitrobenzaldehyd) die Reaktionsbedingungen optimiert (Tabelle 1). Der Katalysator (20 Mol-%) wurde aus dem 9-Oxabispidin **26** und einem Metallsalz (Cu, Zn) analog Vorschrift^[28a] hergestellt. Die Präparation des Katalysators bestand darin, den Liganden mit z.B. CuCl_2 in Methanol zu rühren und dann umzukristallisieren. Da der hergestellte Katalysator (grüner Feststoff) mit der Zeit in seiner Wirkung nachlässt, liegt die Vermutung nahe, dass er altert.

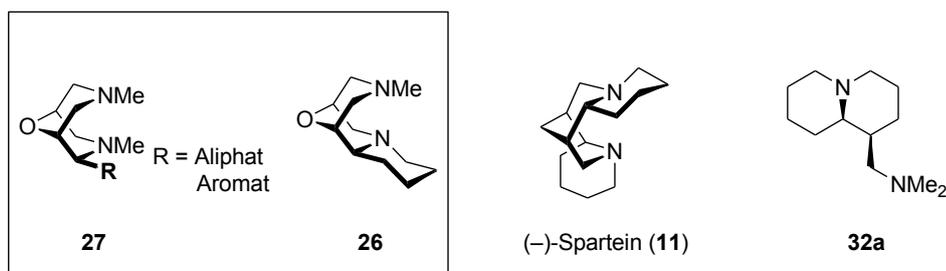
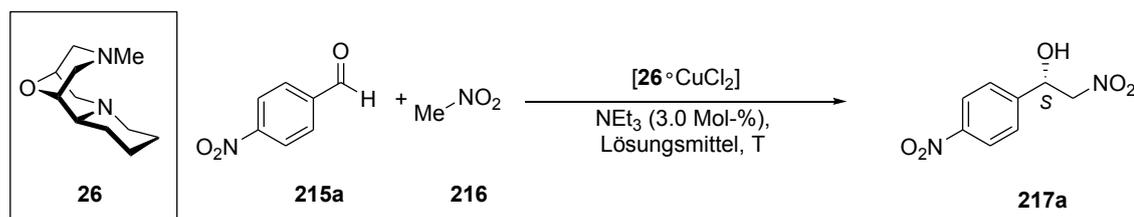


Abb. 9. Bi- und trizyklische 9-Oxabispidine (**27**, **26**, links), (-)-Sparteine (**11**) und das Chinolizidin **32a** (rechts) als Liganden für asymmetrische Henry-Reaktionen.

Im Vergleich zur Literatur^[28a] wurden für die Durchführung der Henry-Reaktion (Schema 68 und Tabelle 1) ein paar Bedingungen geändert. So wurde Nitromethan als Co-Lösungsmittel statt als Reaktand (4 Äquivalente) verwendet. Dies wurde vor allem wegen der besseren Löslichkeit des Katalysators in Nitromethan (Alkohole führen meist zur Bildung von Suspensionen) vorgenommen, was bei Verwendung höherer Nitroalkane aber aus kostentechnischer Sicht Probleme bereiten kann. Eine Temperatursenkung von 0 °C auf -10°C führte zur Steigerung der Enantioselektivität bei ebenfalls guter Ausbeute. Einen eher negativen Einfluss hatte die Variation der Art (1.5 Mol-% Hünig-Base bzw. Cs₂CO₃) oder Menge der Hilfsbase (NEt₃: 1.5 Mol-% oder 6 Mol-%) sowie die Verwendung anderer Metallsalze als CuCl₂ [Cu(OAc)₂, CuOTf, Cu(OTf)₂, Zn(OTf)₂, ZnCl₂] – die Resultate waren schlechte Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Es wurde also mit 3 Mol-% NEt₃ gearbeitet und auch der Katalysator analog Maheswaran aus CuCl₂ präpariert. Der Anteil Methanol wurde mit der Base zusammen zur Nitromethanlösung von Katalysator (20 Mol-%) und Aldehyd zugegeben und bei -10°C gerührt (→ bestes Ergebnis). Auch die Verwendung von 10 oder 5 Mol-% Katalysator führte zu sehr guten Enantiomerenüberschüssen, bei 1 Mol-% wurde ein niedrigerer ee-Wert erhalten.



Schema 68. Enantioselektive Nitroaldolreaktionen mit dem trizyklischen 9-Oxabispidin **26**.

Tabelle 1. Versuche zur Bestimmung geeigneten Reaktionsbedingungen mit [26•CuCl₂] als Katalysator.

Versuch ^a	Katalysatormenge Mol-%	Lösungsmittel	CH ₃ NO ₂ Äquiv.	T [h]	T [°C]	ee [%]	Ausbeute [%]
1	20	MeOH	4.0	48	0	90	88
2	20	MeOH	50.0	20	0	92	88
3	20	MeOH	4.0	36	-5	95	^b
4	20	CH ₃ NO ₂		18	-10	92	99
5	20	EtOH	4.0	15	0	91	^b
6	20	<i>i</i> PrOH	4.0	15	0	92	^b
7	20	MeOH/H ₂ O (10:1)	4.0	15	0	-	0
8	20	MeOH/DMF (10:1)	4.0	15	0	90	^b
9	20	CH ₃ NO ₂ /MeOH (10:1)	Co-Solvens	20	0	90	85
10	20	CH ₃ NO ₂ /MeOH (10:1)	Co-Solvens	36	-5	95	88
11	20	CH ₃ NO ₂ /MeOH (10:1)	Co-Solvens	18	-10	95	95
12	10	CH ₃ NO ₂ /MeOH (10:1)	Co-Solvens	20	-10	95	95
13	5	CH ₃ NO ₂ /MeOH (10:1)	Co-Solvens	20	-10	94	95
14	1	CH ₃ NO ₂ /MeOH (10:1)	Co-Solvens	20	-10	50	99

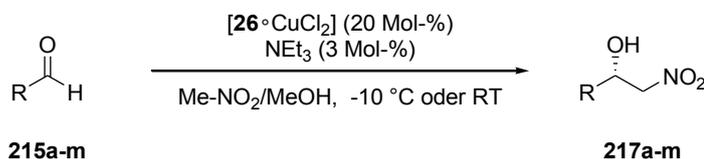
^a Weitere Variationen der Base (Art und Menge) und des Metallsalzes führten zu schwachen Umsetzen und Enantioselektivitäten.

^b Umsatz DC-Abschätzung 50-80%.

Nun sollten die verschiedenen 9-Oxabispidine (**27a-e**, **26**) und das Diamin **32a** als Liganden getestet werden. Die gewählten Reaktionsbedingungen (20 Mol-% Katalysator; 3 Mol-% NEt₃, Lösemittel: Nitromethan/MeOH 10:1, Temperatur -10 °C/RT) waren bei allen Versuchen gleich.

Zunächst wurde das trizyklische 9-Oxabispidin **26** in Kooperation mit M. Steiner an verschiedenen Substraten **213a-m** getestet. Zur Identitätsbestimmung wurden alle Produkte (**215a-m**) auch als racemische Mischungen dargestellt.^[163] Somit konnten per chiraler HPLC (z.B. Chiracel OD-H) beide Enantiomere exakt zugeordnet werden.^[164]

Die Ergebnisse des Substratscreenings (Schema 69) sind in Tabelle 2 aufgelistet und zeigen, dass durch Einsatz des trizyklischen 9-Oxabispidines **26** die Ergebnisse mit (-)-Spartein übertroffen werden (Eintrag 2 vs. 1: 95% ee vs. 90% ee). Ein Grund hierfür sind sicherlich auch die weiter optimierten Reaktionsbedingungen (Temperaturniedrigung und Änderung des Lösungsmittels), aber es ist auch ersichtlich, dass mit einem trizyklische Oxabispidin sehr hohe optische Ausbeuten (wie bei Verwendung des Naturstoffs (-)-Spartein) erreicht werden können. Während die aromatischen Aldehyde mit sehr guten Enantiomerenüberschüssen und in guten Ausbeuten reagieren, sind die aliphatischen (**213k,l,m**), Furfuryl (**213j**) und auch Benzaldehyd (**213i**) eher träge, erreichen aber auch hohe ee-Werte. Elektronenarme Aldehyde (**213a-c**) reagieren schneller (-I-Effekt) als elektronenreiche (**213d,e**), ebenso auch die ortho-substituierten Aldehyde (**213f,h**).



a = 4-NO₂-Phenyl; **b** = 3-NO₂-Phenyl; **c** = 2-NO₂-Phenyl; **d** = 4-OMe-Phenyl; **e** = 3-OMe-Phenyl; **f** = 2-OMe-Phenyl, **g** = 4-Cl-Phenyl; **h** = 2-Cl-Phenyl; **i** = Benzyl; **j** = Furan-2-yl; **k** = Phenylpropyl; **l** = Isovaleryl; **m** = Nonanyl

Schema 69. Enantioselektive Henry-Reaktion in Gegenwart des Komplexes [26•CuCl₂] mit diversen Substraten.

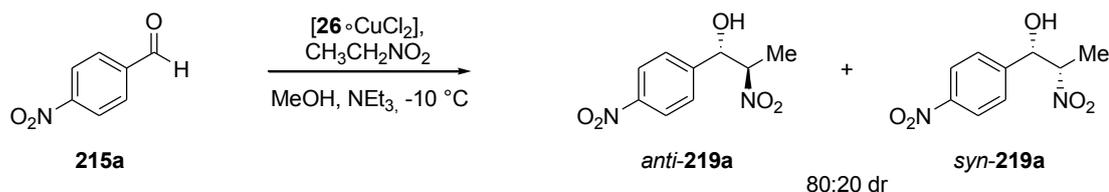
Tabelle 2. Vergleich des trizyklischen 9-Oxabispidins **26** mit (-)-Sparteïn (**11**) und Anwendungsbreite.

Versuch	Katalysator [Diamin •CuCl ₂]	Substrat	Produkt	t [h]	T [°C]	ee [%]	Konfi- guration	Ausbeute [%]
1	[11 •CuCl ₂]	215a	217a	24	-10	86	<i>R</i>	90
2	[26 •CuCl ₂]	215a	217a	18	-10	95	<i>S</i>	95
3	[26 •CuCl ₂]	215b	217b	18	-10	92	<i>S</i>	95
4	[26 •CuCl ₂]	215c	217c	18	-10	97	<i>S</i>	94
5	[26 •CuCl ₂]	215d	217d	99	-10	91	<i>S</i>	81
6	[26 •CuCl ₂]	215e	217e	99	-10	96	<i>S</i>	92
7	[26 •CuCl ₂]	215f	217f	18	-10	97	<i>S</i>	91
8	[26 •CuCl ₂]	215g	217g	99	-10	95	<i>S</i>	81
9	[26 •CuCl ₂]	215h	217h	18	-10	98	<i>S</i>	92
10	[26 •CuCl ₂]	215i	217i	144	RT	95	<i>S</i>	82
11	[26 •CuCl ₂]	215j	217j	168	-10	93	<i>R</i> ^b	85
12	[26 •CuCl ₂]	215k	217k ^a	144	RT	94	<i>S</i>	81
13	[26 •CuCl ₂]	215l	217l ^a	168	RT	92	<i>S</i>	45
14	[26 •CuCl ₂]	215m	217m ^a	168	RT	96	<i>S</i>	44

^a HPLC (OJ-H, AS). ^b Die Umkehr des Stereodeskriptors von *S* (**217a-i**, **217k-m**) auf *R* für **217j** { $\alpha_D^{21}=+34.1^\circ$ ($c = 0,233$; CH₂Cl₂) 93% *R*; [Lit: $\alpha_D^{25}=-37.1^\circ$ ($c = 0,24$; CH₂Cl₂) 98% *S*]} ist eine formale Folge der CIP-Notation.

Auch die diastereoselektive Variante der Henryreaktion wurde getestet (Schema 70). Hierzu wurde das Substrat **215a** (4-Nitrobenzaldehyd) mit Nitroethan umgesetzt. In 95% Ausbeute konnten beide Diastereomere (*anti*- und *syn*-**219**) im Verhältnis 4:1 dargestellt werden. Die Bestimmung der optischen Reinheit wurde durch eine Kombination von ¹H-NMR (relative Konfiguration), HPLC und Drehwertmessung (absolute Konfiguration) sowie Vergleich mit Literaturdaten^[165] realisiert.

Auf diese Weise gelang die Zuordnung der vier möglichen Isomere von **219**. Das Hauptenantiomer (*S,R*) des Hauptdiastereomeren (*anti*-**219**) entstand mit 94% Enantiomeren-überschuss. Die Bestimmung des ee erfolgte durch chirale HPLC auf einer Chiracel OJ-H-Phase. Das Enantiomerenverhältnis der *syn*-Isomeren (*S,S*) und (*R,R*) konnte nicht bestimmt werden, da sich die einzelnen Komponenten nicht über HPLC trennen ließen.

Schema 70. Diastereoselektive Henry-Reaktion mit dem trizyklischen 9-Oxabispidin **26** als Ligand.

Als nächstes sollten Variationen des Liganden untersucht werden (Abb. 10). Hierzu wurden die beiden besten Testsubstrate 4-Nitrobenzaldehyd (**213a**, häufiges Literaturbeispiel) und 2-Methoxy-

benzaldehyd (**213f**, hohe Enantiomerenüberschüsse, schnelle Reaktion) gewählt. Die Ergebnisse der bicyklischen 2-*endo*-substituierten Oxabispidine variierten und zeigten eine deutliche Tendenz (Tabelle 3). Mit zunehmender Sterik des Rests in 2-Position (**27a** → **27b** → **27c** → **27e**) erhöht sich auch der ee-Wert (Der Enantiomerenüberschuss des Ethyl-Oxabispidins ist vermutlich etwas höher, weil umkristallisierter Katalysator verwendet wurde.). Das beste Ergebnis lieferte die Phenyl-substituierte Verbindung, was auf den aromatischen Ring zurückzuführen ist, der entweder mit den Wasserstoffatomen oder mit der Elektronenwolke in die Koordinationssphäre des Kupfers ragt.

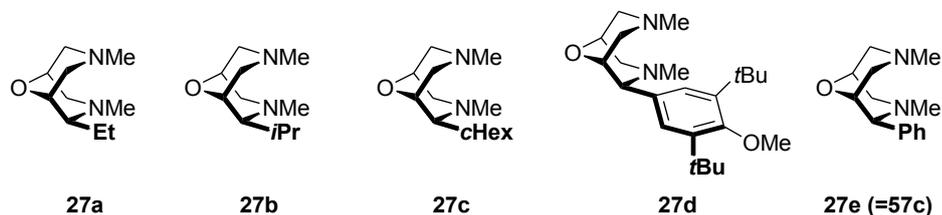


Abb. 10. Bicyklische 9-Oxabispidinliganden **27a-e**.

Die Steroselektivität (Abb.11) führte bei den bicyklischen Bispidinen zur *R*-Konfiguration – ebenso wie mit (-)-Sparteïn – obwohl es sich hierbei um (+)-Sparteïn-Ersatzstoffe handelt. Es findet also eine Konfigurationsumkehr statt, was auch aus den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Kozłowski^[37a] bereits ersichtlich war.

Es ist zu erkennen, dass bei den bicyklischen 9-Oxabispidinen wohl das Wasserstoffatom in 3-Position die *R*-Konfiguration bewirkt, während beim trizyklischen 9-Oxabispidin das Proton in 5-Position zu einer *S*-Konfiguration führt.

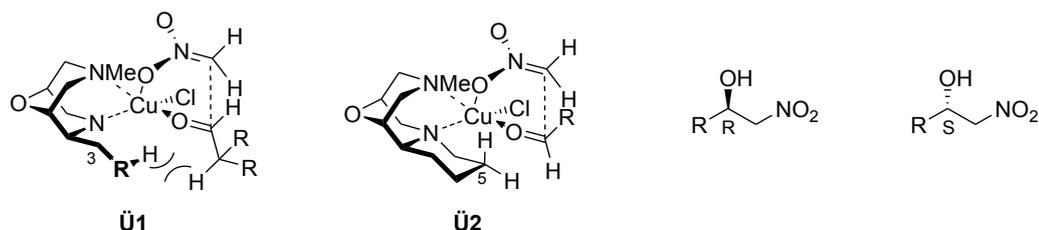


Abb. 11 Übergangszustände: bicyklische Oxabispidine : Ü1 – Si-Angriff → *R*, trizyklisches Oxabispidin **26**: Ü2 – Re-Angriff → *S*.

Der nächste Ansatz war, die Sterik am Phenylring noch weiter zu steigern, um den Enantiomerenüberschuss weiter zu erhöhen oder zusätzliche Effekte auf die Konfiguration zu sehen. Hierzu wurde das bicyklische 9-Oxabispidin **27d** eingesetzt, das am Phenylring zwei sterisch anspruchsvolle *tert*Butylgruppen trägt. Letztendlich gingen die ee-Werte in den Produkten **215a** und **215f** wieder zurück, wobei eine vollständige Umkehr hin zur *S*-Konfiguration stattfand, so dass mit dem Bicyklus **27d** das gleiche Produkt erhalten werden konnte wie mit dem (+)-Sparteïn Ersatzstoff **26**.

Der Einsatz von bicyklischen Chinolizidinen (**32a**) lieferte keinerlei Stereoselektivität. Es entstand das Racemat.

Tabelle 3. Vergleich der dargestellten Liganden **27a-e**, **26** und **32a** mit Spartein in enantioselektiven Henry-Reaktionen

Versuch ^a	Katalysator [Diamin •CuCl ₂]	Substrat	Produkt	t [h]	ee [%]	Konfi- guration	Ausbeute [%]
1	[11 •CuCl ₂]	213a	215a	24	86	<i>R</i>	90
2	[26 •CuCl ₂]	213a	215a	18	95	<i>S</i>	95
3	[27a •CuCl ₂]	215a	217a	18	36	<i>R</i>	96
4	[27b •CuCl ₂]	215a	217a	36	33	<i>R</i>	91
5	[27c •CuCl ₂]	215a	217a	39	39	<i>R</i>	91
6	[27e •CuCl ₂]	215a	217a	22	56	<i>R</i>	93
7	[27d •CuCl ₂]	215a	217a	160	39	<i>S</i>	95
8	[32a •CuCl ₂]	215a	217a	41	1	<i>R</i>	60
9	[11 •CuCl ₂]	215f	217f	24	97	<i>R</i>	95
10	[27a •CuCl ₂]	215f	217f	18	97	<i>S</i>	91
11	[27b •CuCl ₂]	215f	217f	36	38	<i>R</i>	86
12	[27c •CuCl ₂]	215f	217f	42	46	<i>R</i>	88
13	[27e •CuCl ₂]	215f	217f	24	57	<i>R</i>	90
14	[27d •CuCl ₂] ^b	215f	217f	160	38	<i>S</i>	88
15	[32a •CuCl ₂]	215f	217f	41	1	<i>R</i>	60

^a Reaktionsbedingungen siehe Schema.69.

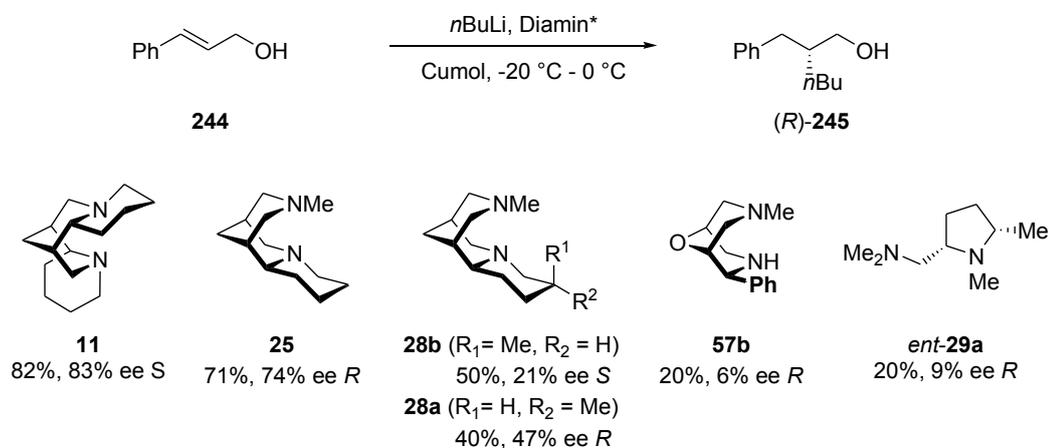
5.1.3 Zusammenfassung

Die Resultate aus den Henry-Reaktionen lassen Vermutungen über den Mechanismus zu, der wie folgt aussehen könnte. Da die Anordnung des Substituenten in 2-*endo*-Position (**27a-e**) sich danach richtet, wie die geringste Wechselwirkung zum Metallatom (Cu) entsteht, stehen die beiden benachbarten Protonen in 2- und 3-Position antiperiplanar zueinander. So entsteht eine leichte stereochemische Induktion, die die geringeren Enantiomerenüberschüsse (zugunsten der *R*-konfigurierten Produkte) der bizyklischen Bispidine **27a-c** erklärt. Die leicht verbesserte Enantioselektivität mit dem 2-Phenyl-substituierten 9-Oxabispidin **27e** liegt in der größeren Reichweite des Aromaten begründet, bei dem der Einfluss auf die Ligandensphäre des Kupfers stärker ist. Im Komplex des trizyklischen 9-Oxabispidins **26** existiert ein zusätzlicher Effekt des 5-H_{ax}, der eine sehr starke stereochemische Induktion von der anderen Seite liefert und zum *S*-Produkt führt.

5.2 Enantioselektive Deprotonierungen – Stannylierungen am Dihydrozimtsäurecarbammat **246**

5.2.1 Literatur zu Deprotonierungsreaktionen

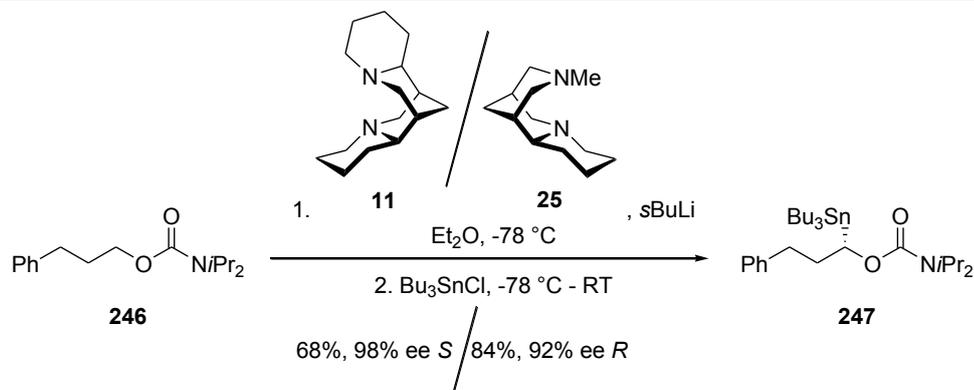
Das größte Einsatzgebiet von Spartein stellen die enantioselektiven Deprotonierungen C-H-acider Verbindungen dar. Daneben gibt es noch Carbolithierungen,^[25,96] also stereoselektive Additionen z. B. an Zimtalkohol **244**, mit denen sich u.a. K. Feichtner in seiner Bachelorarbeit^[166] beschäftigte und in denen auch einige der hier dargestellten Liganden getestet wurden (Schema 71): **28a** und **b** lieferten als chirale Additive bei der Addition von *n*BuLi an **244** zu **245** nur geringe optische Ausbeuten von 21 bzw. 47% ee. Eine axiale Methylgruppe, die tiefer in die Koordinationssphäre reicht, senkt den ee-Wert und liefert das *S*-konfigurierte Produkt, während ein axiales Proton (in **25** und **28a**) die *R*-Konfiguration begünstigt. Sowohl das 9-Oxabispidin **57b** als auch das Pyrrolidin *ent*-**29a** zeigen schwache Enantiomerenüberschüsse >10%.



Schema 71. Ergebnisse verschiedener Diaminliganden in Carbolithierungen am Zimtalkohol **244**.

5.2.2 Eigene Ergebnisse: Einsatz der Bispidine, Pyrrolidine und Chinolizidine in enantioselektiven Stannylierungen

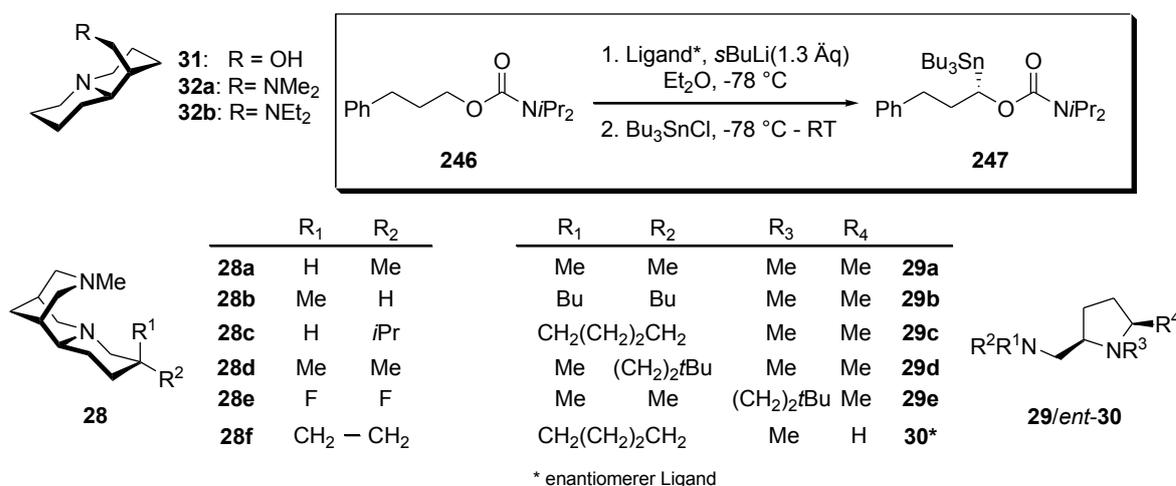
Eine Modellreaktion für enantioselektive Deprotonierungsreaktionen mit anschließendem elektrophilen Abfang ist die Lithiierung/Stannylierung des Carbamats **246** zu **247** (Schema 72). Als chirale Liganden dienen wieder der Naturstoff (–)-Sparteine (**11**, 68%, 98% ee) und das O'Brien-Bispidin **25** (84%, 92% ee).^[167]



Schema 72. Etablierte Liganden für enantioselektiven Deprotonierungen mit anschließendem elektrophilen Abfang.

Der Einsatz von chiralen Diaminliganden für die enantioselektive Deprotonierung von Carbamaten (Schema 73) wurde bereits studiert^[23]. Bislang gibt es jedoch noch kein chirales Auxilliar, das bessere Ergebnisse als Spartein erreicht. Auch das trizyklische Bispidin von O'Brien kam an diese Werte nur annähernd heran.^[35b] Aus diesem Grund sollten die am *endo*-Ring modifizierten Bispidine (**28a-f**) untersucht werden. Auch andere Diaminliganden wie die Pyrolidine **29a-e** und **30** sowie die Chinolizine **31-32** wurden getestet (Tabelle 4). Um die Resultate besser bewerten zu können, wurde jeweils die bekannte Umsetzung mit (–)-Sparteine als Ligand parallel angesetzt. Da das Ergebnis (68%, 98% ee *S*) mit den Literaturdaten^[23] im Einklang stand, sollten auch die anderen Ergebnisse korrekt sein.

Durchgeführt wurde die Reaktion analog der Literatur^[35b]: Nach Vorlegen des Liganden in Diethylether wurde zunächst die chirale Base mit *s*BuLi gebildet, zu der anschließend das Substrat **246** gegeben wurde. Der elektrophile Abfang mit Tributylzinnchlorid führte zum Produkt **247**. Die optische Reinheit wurde mit chiraler HPLC (Chiracel) bestimmt.



Schema 73. Enantioselektive Stannylierung am Dihydrozimsäurecarbamate **246** durch *s*BuLi/Ligand*.

Die Ausbeuten sind bei all diesen Deprotonierungsreaktionen eher mäßig (62-72%). In der Reihe der trizyklischen Bispidine war ein eindeutiger Trend bei den Enantiomerenüberschüssen erkennbar. Äquatorial substituierte Verbindungen wie **28a** geben höhere optische Ausbeuten als axial substituierte wie **28b** (92% ee vs. 79% ee), wobei die Größe des Substituenten (vgl. *i*Pr **28c**: 51% ee) ebenfalls einen Einfluss hat. Hierbei hat sich gezeigt, dass kleinere besser geeignet sind. Im Vergleich mit dem O'Brien-Bispidin ist bei **28a** der ee-Wert zwar gleich, aber die Ausbeute leicht geringer. Ein Grund hierfür könnte ein störender Einfluss des äquatorialen Substituenten sein. Während ein äquatoriales Wasserstoffatom klein genug ist, ist eine äquatoriale Methyl- (**28a**) oder Isopropylgruppe (**28c**) so groß, dass sie die Geometrie verzerrt und so die chirale Induktion beeinträchtigt (ähnlich wie die axiale Methylgruppe in **28b**).

Auch bei in 5-Position disubstituierten Verbindungen nimmt mit zunehmender Größe des Substituenten [F (**28e**): 65% ee → CH₂ (**28f**): 40% ee → CH₃ (**28d**): 34% ee] der ee-Wert ab.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass höhere Sterik in 5-Position einen negativen Effekt auf die Enantioselektivität besitzt. Aus diesem Grund sind weiterführende Untersuchungen hierzu wenig Erfolg versprechend.

Tabelle 4. Ergebnisse zur enantioselektiven Stannylierung von **246**.

Versuch	Kat.*	t [h]	Produkt	ee [%]	Ausbeute [%]	Konfi- guration
1	11	16	247	98	68	<i>S</i>
2	25	16	247	92	84	<i>R</i>
3	28a	13	247	92	66	<i>R</i>
4	28b	13	247	79	70	<i>R</i>
5	28d	16	247	34	71	<i>R</i>
6	28e	15	247	65	68	<i>R</i>
7	28f	19	247	40	66	<i>R</i>
8	28c	19	247	51	64	<i>R</i>
9	29a	18	247	40	72	<i>S</i>
10	29b	14	247	32	64	<i>S</i>
11	29c	14	247	12	70	<i>S</i>
12	29d	15	247	28	69	<i>S</i>
13	29e	15	247	31	62	<i>S</i>
14	30	15	247	16	71	<i>S</i> ^a
15	31	17	247	1	61	<i>S</i>
16	32a	16	247	2	72	<i>S</i>
17	32b	17	247	1	64	<i>S</i>

^a *S*-Produkt: Katalysator-Enantiomer **30** führt zur gleichen Produktstereochemie wie Katalysator **29**, da Me-Gruppe eine Stereoumkehr verursacht (s. Schema 73).^[116]

Die Pyrrolidine zeigen mit 12-40% ee schlechtere asymmetrische Induktionen als die Bispidine. Das beste Ergebnis lieferte die Verbindung **29a** (NMe₂, 40% ee *S*), wobei größere Gruppen an den

Stickstoffen in 1-Position (**29e** - 31% ee *S*) und an der Aminomethylgruppe (**29b** - 32% ee *S*, **29d** - 28% ee *S*) den Enantiomerenüberschuss verringern. Die Pyrrolidyl-substituierten Pyrrolidine (**29c**, **30**) schnitten mit 12% (*S*) und 16% ee (*S**) am schlechtesten ab. Eine α -Methylgruppe hat einen unerwarteten Einfluss auf die stereochemische Induktion, denn sie führt zum enantio-komplementären Produkt. Aus diesem Grund erhält man auch mit **30** die *S*-konfigurierte Verbindung, obwohl der Ligand eine enantiomere Konfiguration zu **29c** hat und somit eigentlich das *R*-Produkt liefern sollte. Um den Einfluss des Substituenten in 5-Position zu untersuchen, sollten andere (größere α -) Substituenten (*i*Pr, *t*Bu) eingeführt und getestet werden (siehe hierzu die Arbeiten von T. Herdmann und B. Fröhlich).^[168]

Die Chinolizidine **31**, **32a-b** wurden ebenfalls getestet. Diese zeigten allerdings keine Enantio-selektivität, was ihren Einsatz als chirale Liganden in enantioselektiven Deprotonierungen ausschließt.

6 EXPERIMENTALTEIL

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Verwendete Messgeräte

Schmelzpunkte (Schmp.): Kofler-Heiztisch-Mikroskop der Firma Reichert. Sämtliche Werte sind unkorrigiert.

Drehwerte ($\alpha_D^{Temp.}$): Jasco P-1020 Polarimeter (10 cm Zelle).

Kernresonanzspektren ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$): Die Aufnahme der Spektren erfolgte bei Umgebungstemperatur an den Spektrometern Avance 400 (400 MHz) und DMX 600 (600 MHz) der Firma Bruker. Die chemische Verschiebung ist in Einheiten der δ -Skala angegeben und bezieht sich auf $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm. Als interner Standard diente bei den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren das Resonanzsignal der Restprotonen der verwendeten Lösungsmittel [$\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm und $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3.31$ ppm], bei den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren das ^{13}C -Resonanzsignal [$\delta(\text{CDCl}_3) = 77.0$ ppm und $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 49.0$ ppm]. Zur Beschreibung der Multiplizitäten wurden folgende Symbole verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin. = Quintett, sext = Sextett, m = Multiplett und br = breit. Die Kopplungskonstanten J wurden in Hz angegeben. Alle Signalzuordnungen in den ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren erfolgten auf Basis von 2D-Experimenten (COSY, HMQC, HMBC und NOESY)

Infrarotspektren (IR): Jasco FT-IR-410 Spektrometer. Die Wellenzahl ist gegeben durch $\tilde{\nu}$.

Massenspektren (MS) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS): Finnigan MAT 8200 und Bruker Daltonics micrOTOF focus.

Elementaranalyse: Leco-CHNS-932, durchgeführt am Institut für Anorganische Chemie der Universität Würzburg.

6.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC): Es wurden Kieselgel-DC-Aluminiumfolien F₂₅₄ der Firma Merck benutzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei 254 nm oder durch Anfärben mit KMnO_4 oder I_2 .

Säulenchromatographie (SC) und Säulenfiltration (SF): Als Füllmaterial wurde Kieselgel (0.063–0.2 mm) der Firma Merck oder basisches Aluminiumoxid (50–200 μm) der Firma ICN verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC): Die zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse genutzte Anlage bestand aus einer Knauer HPLC Pump 6, einem Rheodyne 7125 Syringe Loading Sample Injector und einem SunChrom SpectraFlow 600 DAD Detektor. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte mit dem ChromStar 6.3-Programmpaket.

Die verwendeten Säulen der Firma Daicel wurden in der Dimension 250×4.6mm und 5µm gewählt. Die Fließmittelzusammensetzungen für DC, SC, SF und HPLC (Hexan, *iso*-Propanol) sind stets in Volumenprozent angegeben.

6.1.3 Vorbereitung der Versuche

Alle Reaktionen mit abs. Lösungsmitteln und hydrolyse- oder luftempfindlichen Substanzen wurden unter Argon als Schutzgas durchgeführt. *E/Z*- und Diastereomerenverhältnisse wurden ¹H-NMR-spektroskopisch aus den aufgearbeiteten Reaktionslösungen bestimmt.

Lösungsmittel: Soweit nicht anders erwähnt, wurden die folgenden Lösungsmittel nach Standardmethoden gereinigt und getrocknet. Et₂O wurde über CaCl₂ vorgetrocknet und über Na-Draht abdestilliert. CH₂Cl₂, (CH₂Cl)₂, CHCl₃, MeCN und MeNO₂ wurden über P₂O₅ vorgetrocknet und abdestilliert.^[169] MeOH und EtOH wurden mit Mg-Spänen, *t*BuOH mit Na versetzt, zum Sieden erhitzt und abdestilliert. *n*-Pentan und *n*-Hexan wurden über Na-Draht, Pyridin über NaH und Toluol über CaH₂ abdestilliert. Die absolutierten Lösungsmittel wurden unter Argon-Atmosphäre über Molekularsieb 4 Å gelagert. THF wurde nach Vortrocknen über CaH über K unter Rückfluss erhitzt und unmittelbar vor Gebrauch frisch destilliert.

Eingesetzte Substanzen: Soweit nicht anders erwähnt, wurden alle käuflichen Substanzen direkt ohne weitere Reinigung eingesetzt. SOCl₂ wurde vor Gebrauch destilliert. NEt₃, *i*Pr₂NH und Spartein (**11**) wurden über CaH₂ zum Sieden erhitzt und abdestilliert. Bekannte Substanzen wurden entsprechend den angegebenen Literaturvorschriften dargestellt.

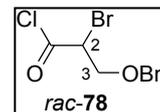
6.2 9-Oxabispidine über das Bispidinlactam 61 als Schlüsselintermediat

6.2.1 Darstellung von 61 aus dem 2,3-Dibrompropionester *rac*-77^[55]

6.2.1.1 3-Benzyloxy-2-brompropionsäurechlorid (*rac*-78)

3-Benzyloxy-2-brompropionsäure (*rac*-73, 10.4 g, 40.1 mmol), dargestellt aus 2,3-Dibrompropionsäureethylester (*rac*-77) gemäß Lit.^[58], wurde bei 0 °C in SOCl₂ (20 mL) gelöst und 5 h lang auf 60 °C erhitzt. Entfernen des überschüssigen SOCl₂ durch Kugelrohrdestillation (0.7 mbar, RT → 60 °C) lieferte *rac*-78 (10.4 g, 37.5 mmol, 93%) als gelbliche Flüssigkeit.

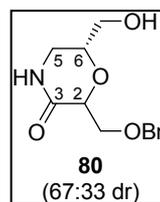
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (dd, *J* = 10.4, 5.1 Hz, 1H, 3-H), 3.99 (dd, *J* = 10.4, 8.4 Hz, 1H, 3-H), 4.61 (m, 3H, 2-H, CH₂Ph), 7.28–7.42 (m, 5H, Ph-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 49.9 (C-2), 70.5 (C-3), 73.9 (CH₂Ph), 127.9, 128.2, 128.6, 136.8 (ArC), 169.0 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3031, 2867, 1778, 1454, 1361, 1104, 1075, 933, 913, 737, 697, 632 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos., MeOH als Solvens): [C₁₀H₁₀BrClO₂ – HCl + MeOH + Na = C₁₁H₁₃BrO₃ + Na]⁺: ber. 294.9946; gef. 294.9942.



6.2.1.2 (6*R*)-2-Benzyloxymethyl-3-oxomorpholin-6-methanol (80)

(*R*)-3-Aminopropan-1,2-diol (72, 3.22 g, 35.3 mmol) wurde in abs. MeOH (100 mL) gelöst und mit MeCN (400 mL) verdünnt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden sukzessive NEt₃ (5.20 mL, 3.75 g, 37.1 mmol) und eine Lösung von *rac*-78 (10.3 g, 37.1 mmol) in MeCN (100 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C und 3 h bei RT gerührt. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt und das resultierende gelb-braune Öl (79) in *t*BuOH (400 mL) und Toluol (100 mL) aufgenommen. Bei 0 °C wurde KO^tBu (9.16 g, 81.6 mmol) zugegeben und die Suspension über Nacht auf RT kommen gelassen. Festes NH₄Cl (4.00 g, 74.8 mmol) wurde zugesetzt und die Reaktionsmischung mittels Säulenfiltration [Celite, 10 cm, EtOAc (750 mL)] vorgereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (EtOAc/MeOH 9:1 → 7:3) wurde 80 (4.61 g, 18.3 mmol, 52%, farbloses Öl) als 67:33-Gemisch der Epimeren an C-2 erhalten (**A**: Hauptepimer, **B**: Minderepimer).

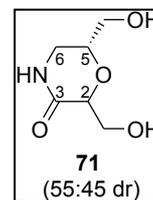
$\alpha_D^{22} = +14.5$ (*c* = 0.20, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 3.24–3.34 (m, 2H **A**, 2H **B**, 5-H), 3.59 (dd, *J* = 11.7, 5.0 Hz, 1H **B**, 6-CHH), 3.61 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H **A**, 6-CHH), 3.62–3.67 (m, overlapped, 1H **B**, 6-CHH), 3.66 (dd, *J* = 11.6, 5.7 Hz, 1H **A**, 6-CHH), 3.80 (dd, *J* = 10.6, 2.4 Hz, 1H **B**, 2-CHH), 3.82–3.89 (m, 2H **A**, 6-H, 2-CHH), 3.92 (dd, *J* = 10.6, 4.5 Hz, 1H **A**, 2-CHH), 4.01 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H **B**, 2-CHH), 4.29 (m, 1H **B**, 6-H), 4.33 (m, 1H **A**, 2-H), 4.36 (dd, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 1H **B**, 2-H), 4.56 (s, 2H **B**, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H **A**, CH₂Ph), 7.24–7.40 (m, 5H **A**, 5H **B**, Ph-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 44.17 (C-5, **B**), 44.23 (C-5, **A**), 63.3 (6-CH₂, **B**), 63.5 (6-CH₂, **A**), 71.3 (2-CH₂, **A**), 71.7 (C-6, **B**), 72.8 (2-CH₂, **B**), 74.6 (CH₂Ph, **B**), 74.7 (CH₂Ph, **A**), 75.0 (C-6, **A**), 76.5 (C-2, **B**), 78.6 (C-2, **A**), 128.7, 128.8, 128.9, 129.38, 129.41 (2 ×), 139.4, 139.5 (C-Ph, **A**, **B**), 171.0 (C=O, **A**), 171.1 (C=O, **B**). — IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3329, 2927, 2871, 1666, 1494, 1453, 1362, 1115, 1040, 739, 699 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₁₇NO₄ + Na]⁺: ber. 274.1050, gef. 274.1050.



6.2.1.3 (6*R*)-3-Oxomorpholin-2,6-dimethanol (**71**)

Eine Lösung von **80** (4.55 g, 18.1 mmol) in MeOH (120 mL) wurde in Gegenwart von Pd/C (10 Gew.-%, 400 mg) bei 50 °C unter 4 bar Wasserstoffdruck 3.5 h hydriert. Der Katalysator wurde über Celite [10 cm, MeOH (700 mL)] abfiltriert und gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels unter reduzierten Druck lieferte ein 55:45-Gemisch (2.81 g, 17.4 mmol, 96%, farbloses Öl) der C-2-Epimeren **71** (**A**: Hauptepimer, **B**: Minderepimer).

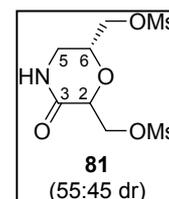
$\alpha_D^{22} = +18.9$ ($c = 0.23$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 3.23\text{--}3.38$ (m, 2H **A**, 2H **B**, 5-H), 3.55–3.71 (m, 1H **A**, 6-CHH, 2H **B**, 6-CH₂), 3.80 (dd, $J = 11.9$, 3.0 Hz, 1H **B**, 2-CHH), 3.80–3.92 (m, 3H **A**, 6-H, 6-CHH, 2-CHH), 3.91 (dd, $J = 11.8$, 4.2 Hz, 1H **A**, 2-CHH), 4.01 (dd, $J = 11.9$, 6.3 Hz, 1H **B**, 2-CHH), 4.13–4.20 (m, 1H **A**, 2-H, 1H **B**, 6-H), 4.24 (dd, $J = 6.3$, 2.9 Hz, 1H **B**, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 43.9$ (C-5, **B**), 44.1 (C-5, **A**), 63.2 (CH₂OH, **B**), 63.3 (CH₂OH, **A**), 63.4 (CH₂OH, **B**), 63.5 (CH₂OH, **A**), 71.1 (C-6, **B**), 74.6 (C-6, **A**), 77.9 (C-2, **B**), 79.5 (C-2, **A**), 171.2 (C=O, **B**), 171.4 (C=O, **A**). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3385, 2940, 2886, 1652, 1495, 1417, 1384, 1124, 1065, 1036\text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: ber. 184.0580; gef. 184.0581.



6.2.1.4 (6*R*)-2,6-Bis(methansulfonyloxymethyl)morpholin-3-on (**81**)

Das 55:45-Gemisch der Diole **71** (2.75 g, 17.1 mmol) wurde in DMF (35 mL) gelöst und mit MeCN (340 mL) verdünnt. Bei 0 °C wurden NEt_3 (7.91 mL, 5.69 g, 56.3 mmol) und MsCl (3.91 mL, 5.78 g, 50.5 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf RT kommen gelassen, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (350 mL) versetzt und mit EtOAc ($6 \times 250\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. (400 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH 1:0 \rightarrow 4:1) ergab ein 1:2.1-Gemisch aus **81** und DMF [6.40 g, darin enthalten **81**: 4.29 g, 13.5 mmol, 79%, 55:45-Gemisch der Epimeren an C-2 (**A**: Hauptepimer, **B**: Minderepimer)] als gelbes Öl. Das so erhaltene Produktgemisch wurde ohne weitere Aufreinigung im nachfolgenden Versuch umgesetzt. Analysenreines Material für die Charakterisierung wurde durch wiederholte Chromatographie erhalten.

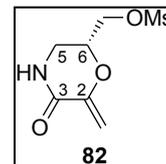
$\alpha_D^{22} = +18.0$ ($c = 0.27$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 3.10$ (s, 3H **A**, MeSO_2), 3.13 (s, 3H **B**, MeSO_2), 3.14 (s, 3H **A**, MeSO_2 , 3H **B**, MeSO_2), 3.32–3.45 (m, 2H **A**, 2H **B**, 5-CH₂), 4.23 (m, 1H **A**, 6-H), 4.32 (m, 1H **B**, 6-CHH), 4.33–4.43 (m, 2H **A**, 6-CH₂, 1H **B**, 6-H), 4.47 (dd, $J = 11.1$, 2.5 Hz, 1H **B**, 2-CHH), 4.51–4.65 (m, 3H **A**, 2-H, 2-CH₂, 2H **B**, 2-H, 6-CHH), 4.72 (dd, $J = 11.1$, 5.3 Hz, 1H **B**, 2-CHH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 37.5$ (MeSO_2 , **B**), 37.56 (MeSO_2 , **B**), 37.59 (MeSO_2 , **A**), 37.60 (MeSO_2 , **A**), 43.2 (C-5, **B**), 43.3 (C-5, **A**), 69.6 (C-6, **B**), 70.1 (CH₂OMs, **B**), 70.4 (CH₂OMs, **A**), 70.8 (CH₂OMs, **A**), 71.5 (CH₂OMs, **B**), 72.2 (C-6, **A**), 74.9 (C-2, **B**), 76.8 (C-2, **A**), 168.6 (C=O, **B**), 168.7 (C=O, **A**). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2936, 1673, 1339, 1168, 1138, 965, 906, 801\text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: ber. 340.0131; gef. 340.0133.



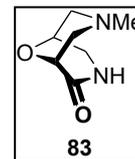
**6.2.1.5 (1*R*,5*R*)-7-Methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2-on (83) und
(*R*)-6-Methansulfonyloxymethyl-2-methylenmorpholin-3-on (82)**

Ein 1:2.1-Gemisch aus **81** und DMF (6.34 g, darin enthalten **81**: 4.25 g, 13.4 mmol) wurde mit einer Lösung von MeNH₂ in abs. THF (2.0 M, 100 mL, 200 mmol) versetzt und 40 h bei 50 °C gerührt. Entfernen des Lösungsmittels ergab ein 45:55-Gemisch aus dem Eliminierungsprodukt **82** und dem Bispidin-2-on **83**. Nach säulenchromatographischer Auftrennung (Kieselgel, EtOAc/MeOH 1:0 → 4:1) wurde in der Reihenfolge der Elution **82** (1.01 g, 4.57 mmol, 34%) als gelbliches Öl und **83** (691 mg, 4.42 mmol, 33%) als weißer Feststoff erhalten.

82: $\alpha_D^{22} = +8.2$ ($c = 1.3$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 3.14$ (s, 3H, MeSO₂), 3.50 (m, 2H, 5-H), 4.40 (m, 3H, 6-H, 6-CH₂), 4.89 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, CHH=C), 5.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, CHH=C). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 37.5$ (MeSO₂), 42.7 (C-5), 69.7 (6-CH₂), 73.1 (C-6), 100.2 (CH₂=C), 151.7 (C=CH₂), 162.1 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3357, 3013, 2929, 1667, 1627, 1476, 1391, 1348, 1168, 1128, 1072, 974, 937$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₇H₁₁NO₅S+Na⁺]: ber. 244.0250; gef. 244.0250.



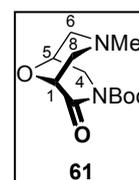
83: Schmp.: 123–125 °C. — $\alpha_D^{22} = -28.4$ ($c = 0.10$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.25$ (s, 3H, NMe), 2.31 (dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H, 8-H_{exo}), 2.48 (dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz, 1H, 6-H_{exo}), 2.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 6-H_{endo}), 2.98 (dt, $J = 11.4, 1.7$ Hz, 1H, 8-H_{endo}), 3.33 (dd, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H, 4-H_{endo}), 3.82 (ddt, $J = 11.8, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, 4-H_{exo}), 4.14 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.24 (dd, $J = 2.7, 2.0$ Hz, 1H, 1-H), 6.62 (br s, 1H, NH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 44.8$ (C-4), 46.1 (NMe), 56.1 (C-8), 59.7 (C-6), 65.3 (C-5), 72.7 (C-1), 170.8 (C-2). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3341, 2925, 2852, 2798, 1673, 1460, 1356, 1259, 1156, 1103, 1046, 735$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₇H₁₂N₂O₂ + Na⁺]: ber. 179.0791; gef. 170.0793.



6.2.1.6 (1*R*,5*S*)-7-Methyl-2-oxo-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert-butylester (61)

DMAP (26.6 mg, 218 μmol) und Boc₂O (4.76 g, 21.8 mmol) wurden bei RT sukzessive zu einer Lösung von **83** (680 mg, 4.35 mmol) in abs. Pyridin (35 mL) gegeben. Nach 12 h bei RT wurde erneut Boc₂O (2.38 g, 10.9 mmol) zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 2:1 → 0:1) aufgetrennt. Hierbei wurde unverbrauchtes Startmaterial **83** (122 mg, 781 μmol, 18%) sowie das Produkt **61** [647 mg, 2.52 mmol, 58% (71% unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Edukts)] als bräunliches Öl erhalten.

$\alpha_D^{22} = -3.9$ ($c = 1.00$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.53$ (s, 9H, CMe₃), 2.19 (s, 3H, NMe), 2.27 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H, 8-H_{exo}), 2.44 (dd, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H, 6-H_{exo}), 2.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 6-H_{endo}), 2.98 (dt, $J = 11.3, 1.8$ Hz, 1H, 8-H_{endo}),



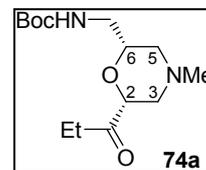
3.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, 4-H_{endo}), 3.95 (ddd, $J = 12.5, 7.6, 0.9$ Hz, 1H, 4-H_{exo}), 4.23 (dd, $J = 7.5, 2.8$ Hz, 1H, 5-H), 4.27 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.0$ (CMe₃), 45.9 (NMe), 48.2 (C-4), 56.9 (C-8), 59.3 (C-6), 66.3 (C-5), 73.7 (C-1), 83.3 (CMe₃), 151.4 (CO₂), 170.5 (C-2). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2922, 2851, 2796, 1773, 1720, 1460, 1369, 1284, 1252, 1151, 1113$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₂H₂₀N₂O₄ + H]⁺: ber. 257.1496; gef. 257.1496.

6.2.2 Bicyklische 9-Oxabispidine aus dem Imid 61

6.2.2.1 (2R,6R)-6-tert-Butoxycarbonylaminomethyl-4-methyl-2-propionylmorpholin (74a)

Zu einer Lösung von **61** (300 mg, 1.17 mmol) in abs. THF (20 mL) wurde bei -78 °C EtMgBr (466 μ L, 1.4 mmol, 3.0 M in Et₂O) gegeben. Nach 12 h bei -78 °C wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) und H₂O (80 mL) versetzt. Nach Extraktion mit EtOAc (4 \times 60 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/MeOH 1:0 \rightarrow 9:1) gereinigt. **74a** (288 mg, 1.01 mmol, 86%) wurde als gelbliches Öl erhalten.

$\alpha_D^{22} = +41.4$ ($c = 0.15$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.02$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₂Me), 1.44 (s, 9H, CMe₃), 1.79 (td, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 2H, 3-H_{ax}, 5-H_{ax}), 2.29 (s, 3H, NMe), 2.60 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂Me), 2.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 5-H_{eq}), 2.98 (br d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 3-H_{eq}), 3.16 (m, 1H, 6-CHH), 3.34 (m, 1H, 6-CHH), 3.65 (m, 1H, 6-H), 4.04 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.88 (br s, 1H, NH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.9$ (CH₂Me), 28.4 (CMe₃), 31.8 (CH₂Me), 43.0 (6-CH₂), 46.0 (NMe₃), 55.7 (C-3), 56.9 (C-5), 75.3 (C-6), 79.5 (CMe₃), 80.8 (C-2), 155.9 (CO₂), 209.5 (COEt). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3361, 2978, 2939, 2800, 1715, 1523, 1467, 1366, 1252, 1173, 1117$ cm⁻¹. HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₆N₂O₄ + H]⁺: ber. 287.1965; gef. 287.1966.

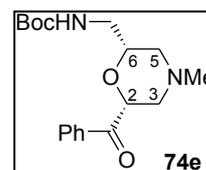


Für eine alternative Syntheseroute zu **74a** siehe Versuch 6.3.2.1.1

6.2.2.2 (2R,6R)-2-Benzoyl-6-tert-butoxycarbonylaminomethyl-4-methylmorpholin (74e)

PhMgBr (1.40 mL, 1.40 mmol, 1.0 M in THF) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von **61** (300 mg, 1.17 mmol) in abs. THF (10 mL) getropft. Nach 4 h bei -78 °C wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) versetzt, mit H₂O (150 mL) verdünnt und mit EtOAc (2 \times 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Das Keton **74e** (387 mg, 1.16 mmol, 99%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 89–93 °C. — $\alpha_D^{22} = +14.5$ ($c = 0.32$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43$ (s, 9H, CMe₃), 1.89 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, 5-H_{ax}), 2.10 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, 3-H_{ax}), 2.31 (s, 3H, NMe), 2.77 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 3-H_{eq}), 3.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 5-H_{eq}), 3.15 (ddd, $J = 14.1, 7.1, 5.2$ Hz, 1H, 6-CHH), 3.40 (m, 1H, 6-CHH), 3.84 (m, 1H, 6-H), 4.94 (dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 1H, 2-H), 5.01 (br s, 1H, NH), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph-H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph-H), 7.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ph-H). —



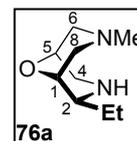
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (CMe_3), 42.8 (6- CH_2), 46.0 (NMe), 56.0 (C-3), 56.7 (C-5), 75.7 (C-6), 77.8 (C-2), 79.3 (CMe_3), 128.6, 128.9, 133.5, 134.9 (C-Ph), 155.9 (CO_2), 196.0 (COPh). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3371, 2932, 2807, 1494, 1516, 1450, 1366, 1252, 1172, 1118, 698 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: ber. 335.1965; gef. 335.1966.

Für eine alternative Syntheseroute zu **74e** siehe Versuch 6.3.2.1.5.

6.2.2.3 (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Ethyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (76a)

Das Morpholin **74a** (260 mg, 908 μmol) wurde bei 0 °C mit TFA (1.80 mL) versetzt und für 4.5 h gerührt. 11 N NaOH (90 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 15 min auf RT kommen gelassen. Es wurde mit Et_2O ($3 \times 150 \text{ mL}$) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in EtOH (30 mL) aufgenommen, mit konz. HCl (3.00 mL) versetzt und bei RT für 20 h über $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 Gew.-%, 120 mg) bei 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde über Celite [2 cm, MeOH (150 mL)] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zum Rückstand wurde H_2O (30 mL) gegeben und der pH mit 1 N NaOH (ca. 60 mL) auf 11 eingestellt. Nach Extraktion mit CHCl_3 ($5 \times 60 \text{ mL}$) wurden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Einengen unter reduziertem Druck lieferte **76a** (122 mg, 717 μmol , 79%) als bräunliches Öl.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = -1.4$ ($c = 0.27$, MeOH). — ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2Me), 1.41 (m, 2H, CH_2Me), 2.15 (s, 3H, NMe), 2.36 (ddd, $J = 11.9, 3.6, 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 2.45 (m, 1H, 6-H), 2.95 (m, 4H, 2-H, 4-H, 6-H, 8-H), 3.15 (ddd, $J = 13.8, 3.9, 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.56 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, 1-H), 3.64 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, 5-H). — ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.9$ (CH_2Me), 27.0 (CH_2Me), 47.1 (NMe), 50.9 (C-4), 56.1 (C-8), 60.6 (C-6), 60.7 (C-2), 68.6 (C-5), 71.4 (C-1). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3300, 2933, 2789, 1460, 1269, 1210, 1078, 846 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 171.1492; gef. 171.1494.

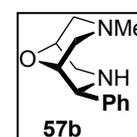


Für eine alternative Syntheseroute zu **76a** siehe Versuch 6.3.2.3.1, für die *N*-Methylierung von **76a** siehe Versuch 6.3.2.4.

6.2.2.4 (1*R*,2*S*,5*R*)-7-Methyl-2-phenyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (57b)

Analog dem Versuch 6.2.2.3 wurde das Morpholin **74e** (360 mg, 1.08 mmol) mit TFA (3.0 mL) entschützt, durch Zugabe von 11 N NaOH (50 mL) zum Imin **75e** zyklisiert und im sauren Milieu über $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 Gew.-%, 120 mg) zum 9-Oxabispidin **57b** hydriert. Nach Aufarbeitung wurde **57b** (122 mg, 559 μmol , 52%) als farbloser, niedrig schmelzender Feststoff erhalten.

Schmp.: 35 °C. — $\alpha_{\text{D}}^{20} = +42.3$ ($c = 0.17$, MeOH). — ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.10$ (s, 3H, NMe), 2.24 (ddd, $J = 11.8, 3.8, 1.6$ Hz, 1H, NCHH), 2.57 (ddd, $J = 11.3, 3.4, 2.8$ Hz, 1H, NCHH), 2.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, NCHH), 2.94 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, NCHH), 3.24 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, NCHH), 3.48 (ddd, $J = 13.8, 3.9, 2.5$ Hz, 1H, NCHH), 3.72 (br t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H oder 5-H), 3.79 (br t, $J = 3.6$ Hz, 1H, 1-H oder 5-H),



4.43 (br d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.23–7.29 (m, 3H, Ph-H), 7.33–7.37 (m, 2H, Ph-H). — ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 46.9$ (NMe), 51.1, 54.7, 59.7, 62.6, 67.2, 72.3, 126.3 (Ph), 127.0(Ph), 128.6 (Ph), 140.2 (Ph). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3296, 2931, 2793, 1484, 1458, 836\text{ cm}^{-1}$. — MS (ESI, pos): m/z (%): 219 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 219.1497; gef. 219.1488. — $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (218.29): ber. C 71.53, H 8.31, N 12.83; gef. C 70.87, H 8.27, N 12.78.

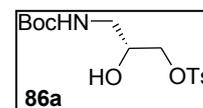
Für die *N*-Methylierung von **27e** siehe Versuch 6.3.2.4.2.

6.3 9-Oxabispidine über das Morpholin-2-carbonitril **84** als Schlüsselintermediat

6.3.1 Darstellung von **84**

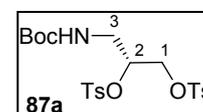
6.3.1.1 (*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(toluol-4-sulfonyloxy)propan-2-ol (**86a**) und (*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1,2-di(toluol-4-sulfonyloxy)propan (**87a**)

Entsprechend Lit.^[62] wurde das *N*-Boc-geschützte Aminodiol **85** (51.5 g, 269 mmol), dargestellt aus **72** gemäß Lit.^[61], in abs. Pyridin (300 mL) gelöst und auf -10 °C abgekühlt. TsCl (53.9 g, 283 mmol) wurde portionsweise innerhalb 1 h zugegeben. Die gelbliche Suspension wurde weitere 30 min bei -5 °C und 2 h bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit EtOAc (800 mL) wurde die Mischung mit 2 N HCl (2 × 500 mL), H_2O (2 × 500 mL), ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 × 500 mL) und ges. NaCl-Lsg. (500 mL) gewaschen. Das Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab ein 90:10-Gemisch aus **86a** und der ditosylierten Verbindung **87a**. Säulenchromatographische Trennung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 3:1 → 1:1) lieferte in der Reihenfolge ihrer Elution **87a** (2.32 g, 4.65 mmol, 2%) als weißen Feststoff und **86a** (58.7 g, 170 mmol, 59%) als farbloses Öl.



Die spektroskopischen und analytischen Daten von **86a** entsprachen denen in Lit.^[62]

87a: Schmp.: 80 °C. — $\alpha_D^{22} = +17.9$ ($c = 0.32$, CH_2Cl_2). — ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.40$ (s, 9H, CMe_3), 2.46 (s, 6H, ArMe), 3.30 (dt, $J = 14.9, 6.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.40 (m, 1H, 3-H), 4.07 (m, 2H, 1-H), 4.69 (m, 1H, 2-H), 4.76 (br s, 1H, NH), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, Ar-H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H). — ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.66$ (ArMe), 21.70 (ArMe), 28.2 (CMe_3), 41.1 (C-3), 67.9 (C-1), 77.5 (C-2), 80.0 (CMe_3), 127.97, 127.99, 130.0, 132.2, 145.3 (C-Ar), 155.7 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3381, 2987, 2945, 1686, 1523, 1366, 1352, 1283, 1177, 1034, 928, 553\text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{Na}]^+$: ber. 522.1227; gef. 522.1228.

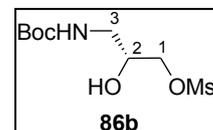


6.3.1.2 (*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)propan-2-ol (**86b**) und (*R*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-1,2-di(2,4,6-trimethylbenzolsulfonyloxy)propan (**87b**)

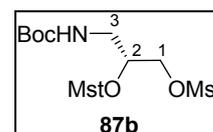
Bei -10 °C wurde 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäurechlorid (MstCl, 598 mg, 2.73 mmol) portionsweise innerhalb von 50 min zu einer Lösung von **85** (500 mg, 2.61 mmol) in abs. Pyridin (3.0 mL)

gegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT kommen gelassen und dann für 24 h gerührt. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert und mit EtOAc (10 mL) nachgewaschen. Die Mutterlauge wurde mit 2 N HCl (2 × 6 mL), H₂O (2 × 6.0 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 6.0 mL) und ges. NaCl-Lsg. (6.0 mL) gewaschen. Einengen im Vakuum ergab ein 91:9-Gemisch aus **86b** und **87b**, dessen säulenchromatographische Trennung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 5:1 → 3:1) in der Reihenfolge ihrer Elution **87b** (49.0 mg, 88.3 μmol, 3%) und **86b** (471 mg, 1.26 mmol, 48%) als farblose Öle lieferte.

86b: $\alpha_D^{22} = +4.4$ ($c = 0.20$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (s, 9H, CMe₃), 2.32 (s, 3H, ArMe), 2.63 (s, 6H, ArMe) 3.19 (m, 1H, 3-H), 3.38 (m, 1H, 3-H), 3.85–4.00 (m, 3H, 2-H, 1-H), 4.91 (br s, 1H, NH), 6.99 (s, 2H, Ar-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.0$ (ArMe), 22.6 (ArMe), 28.2 (CMe₃), 43.1 (C-3), 69.3 (C-2), 69.7 (C-1), 80.2 (CMe₃), 130.0, 131.8, 140.0, 143.6 (C-Ar), 157.5 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3385, 2977, 2938, 1685, 1515, 1454, 1352, 1171, 974, 812, 661$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₇H₂₇NO₆S + Na]⁺: ber. 396.1451; gef. 396.1451.

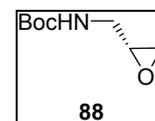


87b: $\alpha_D^{23} = -5.2$ ($c = 0.20$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ (s, 9H, CMe₃), 2.30 (s, 3H, ArMe), 2.31 (s, 3H, ArMe), 2.51 (s, 6H, ArMe), 2.57 (s, 6H, ArMe), 3.39 (m, 2H, 3-H), 3.95 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H, 1-H), 4.04 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.65 (m, 1H, 2-H), 4.79 (br s, 1H, NH), 6.94 (s, 4H, Ar-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.03$ (ArMe), 21.05 (ArMe), 22.4 (ArMe), 22.6 (ArMe), 28.2 (CMe₃), 41.2 (C-3), 67.1 (C-1), 76.7 (C-2), 79.9 (CMe₃), 129.7, 130.7, 131.7, 131.8, 131.9, 139.9, 140.0, 143.6 (C-Ar), 155.7 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3406, 2978, 2937, 1709, 1604, 1509, 1358, 1252, 1190, 1173, 911, 776, 660$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₆H₃₇NO₈S₂ + Na]⁺: ber. 578.1853; gef. 578.1853.



6.3.1.3 (R)-2-tert-Butoxycarbonylaminomethyloxiran (**88**)

Analog zu Lit.^[62] wurde NaOMe (6.09 g, 113 mmol) bei RT zu einer Lösung von **86a** (30.0 g, 86.9 mmol) in abs. MeOH (600 mL) gegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wurde NH₄Cl (1.81 g, 34.8 mol) zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wurde mit H₂O (300 mL) versetzt und mit EtOAc (6 × 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (300 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Solvens unter vermindertem Druck lieferte das Epoxid **88** (13.5 g, 77.9 mmol, 90%) als farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallisierte.



Die spektroskopischen und analytischen Daten von **88** entsprachen denen in Lit.^[61-62]

6.3.1.4 Darstellung von **88** aus **85** ohne Aufreinigung von **86a** – Epoxidbildung mit NaOMe in MeOH

Analog zu Versuch 6.3.1.1 wurde **85** (54.7 g, 286 mmol) in abs. Pyridin (300 mL) mit TsCl (57.3 g, 300 mmol) umgesetzt und wässrig aufgearbeitet. Das erhaltene 90:10-Gemisch aus **86a** und **87a** wurde in abs. MeOH (1.5 L) gelöst und mit NaOMe (16.9 g, 314 mmol) versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT wurde NH₄Cl (4.56 g, 86.1 mmol) zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in H₂O (700 mL) aufgenommen und mit EtOAc (4 × 700 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (600 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und darauf folgende fraktionierte Destillation (80 °C, 0.4 mbar) lieferten das Epoxid **88** (23.3 g, 135 mmol, 47%) als weißen Feststoff.

Die spektroskopischen und analytischen Daten von **88** entsprachen denen in Lit.^[61-62]

6.3.1.5 Darstellung von **88** aus **85** ohne Aufreinigung von **86a** – Epoxidbildung mit NaH in THF

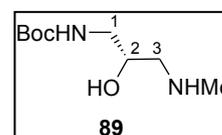
Das *N*-Boc-geschützte Aminodiol **85** (50.5 g, 264 mmol) wurde in abs. Pyridin (300 mL) gelöst und bei -10 °C über 2.5 h portionsweise mit TsCl (52.7 g, 276 mmol) versetzt. Nach 17 h Rühren bei RT wurde EtOAc (800 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung mit 2 N HCl (7 × 400 mL), H₂O (2 × 500 mL), NaHCO₃ (2 × 500 mL) und ges. NaCl-Lsg. (500 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels ergab ein 92:8-Gemisch aus **86a** und **87a** (78.5 g, davon **86a**: 69.7 g, 202 μmol), das in abs. THF (1.7 L) gelöst wurde. Bei 0 °C wurde portionsweise NaH (60 Gew.-% in Mineralöl, 28.3 g, 707 mmol) zugefügt. Nach 2 d Rühren bei RT wurde vorsichtig (*Achtung*: schäumt stark!) ges. NH₄Cl-Lsg. (1.4 L) zugegeben und das Gemisch mit EtOAc (7 × 500 mL) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (700 mL), Trocknen über MgSO₄ und Einengen im Vakuum lieferten ein 90:10-Gemisch aus **88** und **87a**, aus dem nach Destillation (80–100 °C, 0.35 mbar) **88** (31.3 g, 181 mmol, 68%) als farblose Kristalle erhalten wurde.

Die spektroskopischen und analytischen Daten von **88** entsprachen denen in Lit.^[61-62]

6.3.1.6 (*S*)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methylaminopropan-2-ol (**89**)

Das Epoxid **88** (10.5 g, 60.6 mmol) wurde in Ethanol (240 mL) gelöst und mit MeNH₂ (40 Gew.-% in H₂O, 240 mL) versetzt. Nach 4 h Rühren bei RT und Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde **89** (12.4 g, 60.5 mmol, 99%) als farbloses Öl gewonnen.

$\alpha_D^{22} = -5.3$ ($c = 0.16$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.42$ (s, 9H, CMe₃), 2.42 (s, 3H, NMe), 2.53 (dd, $J = 12.1, 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.63 (dd, $J = 12.2, 3.8$ Hz, 1H, 3-H), 2.78 (br s, 2H, OH, NH), 3.06 (m, 1H, 1-H), 3.28 (m, 1H, 1-H), 3.74 (m, 1H, 2-H), 5.14 (br s, 1H, NHBoc). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.4$ (CMe₃), 36.2 (NMe), 44.4 (C-1), 54.4 (C-3), 68.6 (C-2), 79.5 (CMe₃), 156.6 (CO₂). — IR

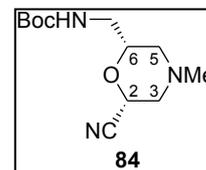


(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3381, 2976, 2929, 1691, 1523, 1366, 1277, 1252, 1171, 888 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: ber. 205.1547; gef. 205.1547.

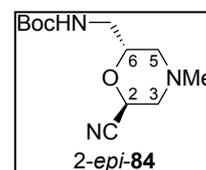
6.3.1.7 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl-4-methylmorpholin-2-carbonitril (**84**) und (2*S*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl-4-methylmorpholin-2-carbonitril (2-*epi*-**84**)

Zu einer Lösung von **89** (12.4 g, 60.5 mmol) in abs. THF (80 mL) wurde bei RT 2-Chloracrylnitril (**90**, 5.46 g, 4.98 mL, 62.4 mmol) gegeben. Nach 16 h bei RT wurde auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und langsam eine Lösung von KO t Bu (7.47 g, 66.6 mmol) in abs. THF (250 mL) zugegeben. Es wurde 1 h bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH_4Cl -Lsg. (750 mL) versetzt und mit EtOAc ($3 \times 500\text{ mL}$) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL), Trocknen über MgSO_4 und Einengen im Vakuum lieferten ein 58:42-Gemisch der Diastereomeren **84** und 2-*epi*-**84**. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:1 \rightarrow 0:1) ergab in der Reihenfolge ihrer Elution 2-*epi*-**84** (6.02 g, 23.6 mmol, 39%) und **84** (6.95 g, 27.2 mmol, 45%) als bräunliche Öle. Das Nitril 2-*epi*-**84** kristallisierte nach einiger Zeit.

84: $\alpha_{\text{D}}^{22} = +41.0$ ($c = 0.20$, CH_2Cl_2). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H, CMe_3), 1.86 (dd, $J = 11.5, 10.4\text{ Hz}$, 1H, 5- H_{ax}), 2.24 (t, $J = 11.2\text{ Hz}$, 1H, 3- H_{ax}), 2.27 (s, 3H, NMe), 2.66 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H, 5- H_{eq}), 2.88 (d, $J = 10.6\text{ Hz}$, 1H, 3- H_{eq}), 3.10 (ddd, $J = 14.3, 6.8, 5.4\text{ Hz}$, 1H, 6- CHH), 3.33 (m, 1H, 6- CHH), 3.61 (m, 1H, 6-H), 4.41 (dd, $J = 10.9, 2.7\text{ Hz}$, 1H, 2- H_{ax}), 5.00 (br s, 1H, NH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (CMe_3), 42.6 (6- CH_2), 45.6 (NMe), 56.0 (C-5), 56.5 (C-3), 64.3 (C-2), 75.9 (C-6), 79.7 (CMe_3), 116.4 (CN), 155.9 (CO_2). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3360, 2978, 2941, 2810, 2252, 1710, 1519, 1459, 1366, 1253, 1172, 1113\text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: ber. 278.1475; gef. 278.1474. — $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (255.31): C 56.45, H 8.29, N 16.46; gef. C 56.13, H 8.25, N, 16.17.



2-*epi*-**84**: Schmp.: $75\text{ }^\circ\text{C}$. — $\alpha_{\text{D}}^{22} = +23.8$ ($c = 0.15$, CH_2Cl_2). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 9H, CMe_3), 1.90 (t, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H, 5- H_{ax}), 2.30 (dd, $J = 11.9, 3.7\text{ Hz}$, 1H, 3- H_{ax}), 2.31 (s, 3H, NMe), 2.78 (d, $J = 11.6\text{ Hz}$, 1H, 5- H_{eq}), 2.84 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H, 3- H_{eq}), 3.16 (dt, $J = 14.2, 6.1\text{ Hz}$, 1H, 6- CHH), 3.35 (m, 1H, 6- CHH), 4.00 (m, 1H, 6-H), 4.74 (dd, $J = 3.5, 1.4\text{ Hz}$, 1H, 2- H_{eq}), 4.76 (br s, 1H, NH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (CMe_3), 42.4 (6- CH_2), 45.8 (NMe), 55.7 (C-3), 56.6 (C-5), 64.1 (C-2), 72.8 (C-6), 79.5 (CMe_3), 117.2 (CN), 155.8 (CO_2). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3360, 2978, 2944, 2807, 2246, 1705, 1518, 1458, 1366, 1272, 1252, 1171, 1115, 737\text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$: ber. 256.1656; gef. 256.1652. — $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (255.31): C 56.45, H 8.29, N 16.46; gef. C 56.10, H 8.06, N 16.75.

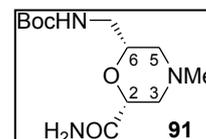


6.3.1.8 Isomerisierung von 2-*epi*-**84** zu **84**

6.3.1.8.1 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-4-methylmorpholin-2-carbonsäureamid (**91**)

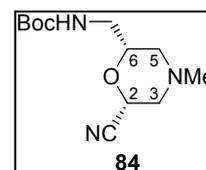
Das Nitril 2-*epi*-**84** (8.77 g, 34.4 mmol) wurde in abs. *t*BuOH (750 mL) gelöst und mit KO*t*Bu (3.86 g, 34.4 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei 55 °C wurde ges. NH₄Cl-Lsg. (600 mL) zugegeben und mit EtOAc (4 × 200 mL) extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL), Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels lieferten das Amid **91** (5.92 g, 21.7 mmol, 63%) als farbloses Öl.

Schmp.: 54 °C. — $\alpha_D^{21} = +8.75$ ($c = 0.09$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ (s, 9H, CMe₃), 1.80 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, 5-H_{ax}), 1.88 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, 3-H_{ax}), 2.30 (s, 1H, NMe), 2.71 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 5-H_{eq}), 3.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 3-H_{eq}), 3.20–3.37 (m, 2H, 6-CH₂), 3.69 (m, 1H, 6-H), 4.10 (dd, $J = 10.8, 2.7$ Hz, 1H, 2-H_{ax}), 4.89 (br s, 1H, BocNH), 5.82 (br s, 1H, NHH), 6.64 (br s, 1H, NHH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.3$ (CMe₃), 43.0 (6-CH₂), 45.9 (NMe), 56.3 (C-3), 56.7 (C-5), 75.3 (C-2), 75.4 (C-6), 79.6 (CMe₃), 156.0 (CO₂), 172.5 (CONH₂). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3384, 2978, 2941, 2877, 2802, 1694, 1533, 1366, 1253, 1173, 1118$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₂H₂₃N₃O₄ + H]⁺: ber. 274.1761; gef. 274.1761.



6.3.1.8.2 Dehydratisierung von **91** zu **84**

Eine Lösung von **91** (3.86 g, 14.1 mmol) in abs. THF (280 mL) wurde auf -20 °C gekühlt und mit NEt₃ (3.96 mL, 2.85 g, 28.2 mmol) versetzt. TFAA (1.96 mL, 2.97 g, 14.1 mmol) wurde langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf RT kommen gelassen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ EtOAc 1:1 → 0:1) lieferte das Nitril **84** (3.57 g, 14.0 mmol, 99%) als bräunliches Öl.



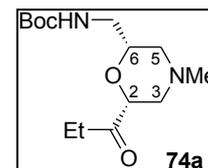
6.3.2 Bicyklische 9-Oxabispidine

6.3.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Addition von Grignard-Verbindungen an **84**

Das Nitril **84** wurde in abs. THF (20 mL/mmol **84**) gelöst und bei 0 °C mit dem Grignard-Reagenz (3.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 0 °C und 3–7 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL/mmol **84**) wurde mit EtOAc (3 × 110 mL/mmol **84**) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (40 mL/mmol **84**) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Solvens im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 1:3 → 0:1) ergaben die Ketone **74a-e**.

6.3.2.1.1 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl-4-methyl-2-propionylmorpholin (74a)

Entsprechend der AAV 6.3.2.1 wurde **214** (2.00 g, 7.83 mmol) mit EtMgBr (3.0 M in Et₂O, 7.83 mL, 23.5 mmol) in **74a** (2.15 g, 7.53 mmol, 96%, bräunliches Öl) überführt.

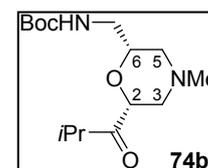


Zur Charakterisierung von **74a** siehe Versuch 6.2.2.1.

6.3.2.1.2 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl-2-isobutyryl-4-methylmorpholin (74b)

Das Keton **74b** (2.05 g, 6.84 mmol, 68%, farbloses Öl) wurde gemäß der AAV 6.3.2.1 aus **84** (2.58 g, 10.1 mmol) und *i*PrMgCl (2.2 M in THF, 14.0 mL, 30.3 mmol) präpariert.

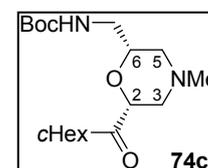
$\alpha_D^{22} = +36.1$ ($c = 0.13$, CH₂Cl₂). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHMe), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CHMe), 1.41 (s, 9H, CMe₃), 1.77 (t_{überlagert}, $J = 11.5$ Hz, 1H, 5-H_{ax}), 1.80 (t_{überlagert}, $J = 11.7$ Hz, 1H, 3-H_{ax}), 2.26 (s, 3H, NMe), 2.69 (dt, $J = 11.4, 1.8$ Hz, 1H, 5-H_{eq}), 2.97 (ddd, $J = 11.5, 2.5, 1.6$ Hz, 1H, 3-H_{eq}), 3.03 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H, CHMe₂), 3.16 (m, 1H, 6-CHH), 3.32 (m, 1H, 6-CHH), 3.65 (m, 1H, 6-H), 4.12 (dd, $J = 10.8, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.79 (br s, 1H, NH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.7$ (CHMe), 18.0 (CHMe), 28.3 (CMe₃), 36.0 (Me₂CH), 42.9 (6-CH₂), 45.9 (NMe), 55.7 (C-3), 56.8 (C-5), 75.2 (C-6), 79.4 (CMe₃), 79.7 (C-2), 155.9 (CO₂), 212.1 (CO*i*Pr). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3252, 2975, 2944, 2805, 1710, 1549, 1468, 1367, 1281, 1159, 1127, 1069, 971$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₈N₂O₄ + H]⁺: ber. 301.2122; gef. 301.2117. — C₁₅H₂₈N₂O₄ (300.39): C 59.97, H 9.40, N 9.33; gef. C 59.93, H 9.16, N 9.28.



6.3.2.1.3 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl-2-cyclohexancarboxyl-4-methylmorpholin (74c)

Gemäß AAV 6.3.2.1 wurde **84** (675 mg, 2.64 mmol) mit *c*HexMgCl (1.5 M in Toluol/THF, 5.18 mL, 7.93 mmol) zu **74c** (507 mg, 1.49 mmol, 56%, farbloses Öl) umgesetzt.

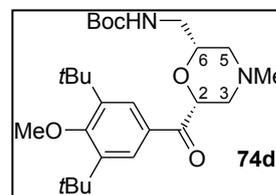
$\alpha_D^{20} = +20.1$ ($c = 0.20$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.14$ – 1.40 (m, 5H, *c*Hex-H), 1.45 (s, 9H, CMe₃), 1.67 (m, 1H, *c*Hex-H), 1.75– 1.90 (m, 6H, *c*Hex-H, 5-H_{ax}, 3-H_{ax}), 2.30 (s, 3H, NMe), 2.71 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 5-H_{eq}), 2.82 (m, 1H, *c*Hex-H), 2.99 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 3-H_{eq}), 3.18 (m, 1H, 6-CHH), 3.35 (m, 1H, 6-CHH), 3.67 (m, 1H, 6-H), 4.13 (dd, $J = 10.8, 2.6$ Hz, 1H, 2-H), 4.83 (br s, 1H, NH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.5$ (C-*c*Hex), 25.7 (C-*c*Hex), 25.8 (C-*c*Hex), 27.9 (C-*c*Hex), 28.3 (C-*c*Hex), 28.4 (CMe₃), 43.0 (6-CH₂), 46.0 (NMe), 46.1 (C-*c*Hex), 55.7 (C-3), 56.9 (C-5), 75.2 (C-6), 79.4 (CMe₃), 79.8 (C-2), 155.9 (CO₂), 211.1 (CO*c*Hex). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3382, 2918, 2853, 2792, 1706, 1684, 1528, 1456, 1364, 1247, 1167, 1122, 1080, 1001, 862$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₈H₃₂N₂O₄ + H]⁺: ber. 341.2435; gef. 341.2436. — C₁₈H₃₂N₂O₄ (340.46): C 63.50, H 9.47, N 8.23; gef. C 63.33, H 9.17, N 8.21.



6.3.2.1.4 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-2-(2,6-ditertbutyl-1-methoxybenzoyl)-4-methylmorpholin (74d)

Gemäß AAV 6.3.2.1 wurde **84** (426 mg, 1.67 mmol) unter Argon bei 0 °C in abs. THF (15 mL) mit frisch dargestellten **92c** [Rückfluss-Erhitzen über Nacht; aus Mg (130 mg, 5.35 mmol) und 2,6-Ditertbutyl-1-methoxybenzoylbromid (**92b**; dargestellt nach Lit^[65](98% (Lit: 93%), 1.5 g, 5.01 mmol)] in abs. THF (15 mL) zu **74d** (513 mg, 1.08 mmol, 65%, farbloses Öl) umgesetzt.

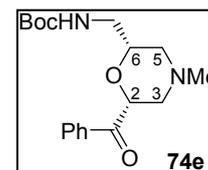
Schmp.: 54 °C. — $\alpha_D^{18} = +11.9$ ($c = 0.25$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.43$ (s, 9H, CMe₃), 1.45 (s, 18H, ArCMe₃), 1.92 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H, 5-H_{ax}), 2.19 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, 3-H_{ax}), 2.34 (s, 3H, NMe), 2.78 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 5-H_{eq}), 2.99 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 3-H_{eq}), 3.15 (m, 1H, 6-CHH), 3.45 (m, 1H, 6-CHH), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.86 (m, 1H, 6-H), 4.88 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.90 (br s, 1H, NH), 7.24 (s, 2H, ArH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.4$ (CMe₃), 31.9 (ArCMe₃), 35.9 (ArCMe₃), 43.1 (6-CH₂), 46.2 (NMe), 56.1 (C-3), 56.9 (C-5), 64.4 (OMe), 75.9 (C-6), 77.8 (C-2), 79.4 (CMe₃), 128.0 (ArCH), 129.6 (CC=O), 144.2 (C^tBu), 155.9 (CO₂), 164.5 (COMe), 195.4 (COAr). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3379, 2961, 2871, 1714, 1685, 1505, 1455, 1364, 1227, 1169, 1112, 1008, 887$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₇H₄₄N₂O₅ + H]⁺: ber. 477.3323; gef. 477.3331.



6.3.2.1.5 (2*R*,6*R*)-6-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-2-benzoyl-4-methylmorpholin (74e)

Das Keton **74e** (1.07 g, 3.19 mmol; 81%; gelbliches Öl, welches nach einiger Zeit kristallisierte) wurde entsprechend AAV 6.3.2.1 aus **84** (1.00 g, 3.91 mmol) und PhMgBr (1.0 M in THF, 11.8 mL, 11.8 mmol) erhalten.

Zur Charakterisierung von **74e** siehe Versuch 6.2.2.2.



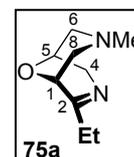
6.3.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Überführung von 74 in die Imine 75

Das *N*-Boc-geschützte Aminoketon **74** wurde bei 0 °C mit TFA (72 Äquiv.) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal in CH₂Cl₂ (4.0 mL/mmol **74**) und einmal in MeOH (4.0 mL/mmol **74**) aufgenommen und im Vakuum wieder eingengt. Säulenchromatographie [Al₂O₃ (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 → 0:1] unter basischen Bedingungen ergab das Imin **75**.

6.3.2.2.1 (1*R*,5*S*)-2-Ethyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-en (75a)

Entsprechend AAV 6.3.2.2 wurde **74a** (1.98 g, 6.91 mmol) mit TFA (37.1 mL, 56.9 g, 497 mmol) umgesetzt. Nach Chromatographie erhielt man das Imin **75a** (1.15 g, 6.84 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$\alpha_D^{21} = -48.4$ ($c = 0.19$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.11$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂Me), 2.17 (s, 3H, NMe), 2.24 (m, 3H, CH₂Me, 6-H), 2.37 (dd, $J = 11.6, 3.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.75 (dt, $J = 11.6, 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.82 (dt, $J = 11.8, 1.6$ Hz, 1H, 6-H),

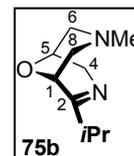


3.49 (dt, $J = 17.7, 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 3.87 (m, 1H, 4-H), 3.95 (m, 1H, 1-H), 4.16 (m, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.6$ (CH_2Me), 30.5 (CH_2Me), 46.5 (NMe), 52.2 (C-4), 56.4 (C-6), 61.4 (C-8), 67.6 (C-1), 70.0 (C-5), 175.7 (C=N). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2940, 2800, 1676, 1460, 1203, 1176, 1130, 1092, 879, 801, 722$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 169.1335; gef. 169.1340.

6.3.2.2.2 (1*R*,5*S*)-2-Isopropyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-en (75b)

Das Imin **75b** (1.12 g, 6.10 mmol, 99%, farbloses Öl) wurde gemäß AAV 6.3.2.2 aus **74b** (1.85 g, 6.16 mmol) durch Entschützen mit TFA (32.9 mL, 50.6 g, 443 mmol) und Zyklisierung unter basischen Bedingungen synthetisiert.

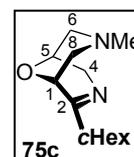
$\alpha_{\text{D}}^{22} = -66.3$ ($c = 0.20$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.10$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHMe), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CHMe), 2.17 (s, 3H, NMe), 2.27 (dd, $J = 11.8, 3.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.35 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H, 8-H), 2.43 (sept, $J = 7.0$ Hz, 1H, CHMe_2), 2.74 (d, $J = 11.4$, 1H, 8-H), 2.81 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 6-H), 3.50 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.86 (dd, $J = 17.8, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.95 (m, 1H, 1-H), 4.19 (m, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 19.7$ (CHMe), 21.0 (CHMe), 35.8 (CHMe_2), 46.5 (NMe), 52.3 (C-4), 56.7 (C-6), 61.5 (C-8), 67.8 (C-1), 69.4 (C-5), 179.1 (C=N). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 2787, 1675, 1458, 1271, 1247, 1083, 1045, 881, 829, 777$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 183.1492; gef. 183.1495.



6.3.2.2.3 (1*R*,5*S*)-2-Cyclohexyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-en (75c)

Gemäß AAV 6.3.2.2 wurde **74c** (422 mg, 1.24 mmol) mit TFA (6.63 mL, 10.2 g, 89.3 mmol) zu **75c** (258 mg, 1.16 mmol, 94%, bräunliches Öl) umgesetzt.

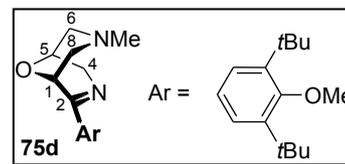
$\alpha_{\text{D}}^{22} = -97.0$ ($c = 0.36$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.30$ (m, 4H, Cy-H), 1.47 (m, 1H, $c\text{Hex-H}$), 1.70 (m, 2H, $c\text{Hex-H}$), 1.85 (m, 3H, $c\text{Hex-H}$), 2.10 (m, 1H, $c\text{Hex-H}$), 2.17 (s, 3H, NMe), 2.26 (dd, $J = 11.8, 3.6$ Hz, 3H, 6-H), 2.35 (dd, $J = 11.6, 3.4$ Hz, 1H, 8-H), 2.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 8-H), 2.81 (dt, $J = 11.8, 1.6$ Hz, 1H, 6-H), 3.49 (dd, $J = 17.8, 0.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.85 (dd, $J = 17.8, 6.9$ Hz, 1H, 4-H), 3.95 (m, 1H, 1-H), 4.18 (m, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 27.1$ (C- $c\text{Hex}$), 27.2 (C- $c\text{Hex}$), 27.6 (C- $c\text{Hex}$), 30.7 (C- $c\text{Hex}$), 32.2 (C- $c\text{Hex}$), 46.4 (C- $c\text{Hex}$), 46.5 (NMe), 52.3 (C-4), 56.7 (C-6), 61.5 (C-8), 67.9 (C-1), 69.6 (C-5), 178.4 (C=N). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 2847, 2788, 1673, 1447, 1246, 1149, 1081, 1046, 1004, 870, 813$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 223.1805; gef. 223.1805.



6.3.2.2.4 (1*R*,5*S*)-7-Methyl-2-(2,6-ditertbutyl-1-methoxyphenyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-en (75d)

Gemäß AAV 6.3.2.2 wurde **74d** (500 mg, 1.05 mmol) mit TFA (5.92 mL, 9.09 g, 79.8 mmol) zu **75d** (375 mg, 1.04 mmol, 99%, bräunliches Öl) umgesetzt.

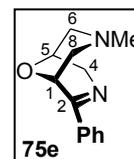
$\alpha_D^{22} = -43.8$ ($c = 0.52$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.45$ (s, 18H, ArCMe_3), 2.14 (s, 3H, NMe), 2.36 (dd, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.43 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.67 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.81 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 6-*HH*), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.71 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, 4-*HH*), 4.05 (m, 1H, 5-H), 4.13 (dd, $J = 18.3, 6.9$ Hz, 1H, 4-*HH*), 4.95 (m, 1H, 1-H), 7.62 (s, 2H, ArH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 32.5$ (CMe_3), 37.0 (CMe_3), 46.6 (NMe), 52.8 (C-4), 56.9 (C-8), 61.5 (C-6), 65.1 (OMe), 67.5 (C-5), 68.5 (C-1), 126.2 (ArCH), 132.0 (CC=N), 145.2 (C^tBu), 163.1 (COMe), 170.3 (C=N). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2788, 1722, 1641, 1456, 1223, 1160, 1113, 1091, 1008, 878, 830, 777, 644$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: ber. 359.2693; gef. 359.2696.



6.3.2.2.5 (1*R*,5*S*)-7-Methyl-2-phenyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-en (75e)

Das Imin **75e** (607 mg, 2.81 mmol, 99%, bräunliches Öl) wurde entsprechend AAV 6.3.2.2 aus **74e** (950 mg, 2.84 mmol) und TFA (15.2 mL, 23.4 g, 205 mmol) erhalten.

$\alpha_D^{22} = -83.20$ ($c = 1.21$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.16$ (s, 3H, NMe), 2.40 (dd, $J = 11.8, 3.7$ Hz, 1H, 8-H), 2.48 (ddd, $J = 11.6, 3.5, 0.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 8-H), 2.85 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 6-H), 3.74 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.08 (m, 1H, 5-H), 4.16 (dd, $J = 18.4, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 5.01 (m, 1H, 1-H), 7.45 (m, 3H, Ph-H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H, Ph-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 46.4$ (NMe), 52.7 (C-4), 56.7 (C-8), 61.3 (C-6), 67.4 (C-5), 68.6 (C-1), 127.7, 129.8, 131.9, 137.4 (C-Ph), 170.6 (C=N). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935, 2788, 1642, 1446, 1342, 1258, 1088, 1008, 877, 829, 778, 692$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 217.1335; gef. 217.1335.

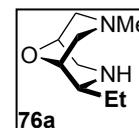


6.3.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Reduktion der Imine 75

Eine Lösung des Imins **75** in abs. MeOH (10 mL/mmol **75**) wurde bei 0 °C portionsweise mit NaBH_4 (1.3 Äquiv.) versetzt. Nach 3–8 h bei 0 °C wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in MeOH (10 mL/mmol **75**) aufgenommen und im Vakuum wieder eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Al_2O_3 (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 → 2:1] lieferte das gesuchte 9-Oxabispidin **76** bzw. **57b**.

6.3.2.3.1 (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Ethyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (76a)

Entsprechend der AAV 6.3.2.3 ergab die Reduktion des Imins **75a** (580 mg, 3.45 mmol) mit NaBH_4 (170 mg, 4.48 mmol) das 9-Oxabispidin **76a** (482 mg, 2.83 mmol, 82%) als leicht bräunliches Öl.

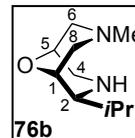


Die Charakterisierung von **76a** ist unter Versuch 6.2.2.3 beschrieben.

6.3.2.3.2 (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (76b)

Das Imin **75b** (220 mg, 1.21 mmol) wurde gemäß AAV 6.3.2.3 mit NaBH₄ (59.3 mg, 1.57 mmol) reduziert. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das 9-Oxabispidin **76b** (149 mg, 811 μmol, 67%) als leicht bräunliches Öl.

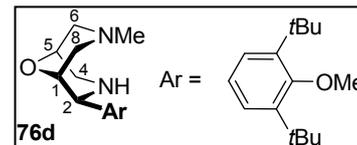
$\alpha_D^{22} = -7.5$ ($c = 0.35$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.91$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHMe), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHMe), 1.53 (m, 1H, CHMe₂), 2.14 (s, 3H, NMe), 2.37 (ddd, $J = 11.9, 3.7, 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.44 (ddd, $J = 11.5, 3.6, 2.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.65 (ddd, $J = 9.3, 3.4, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 2.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 6-H), 3.02 (m, 2H, 4-H, 8-H), 3.13 (ddd, $J = 13.8, 4.0, 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 3.63 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, 5-H), 3.67 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, 1-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 19.9$ (CHMe), 20.7 (CHMe), 31.9 (CHMe₂), 47.2 (NMe), 51.2 (C-4), 56.6 (C-8), 60.6 (C-6), 65.3 (C-2), 68.4 (C-5), 70.8 (C-1). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 3413, 2939, 2791, 1683, 1444, 1208, 1137, 1069, 939$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₀H₂₀N₂O + H]⁺: ber. 185.1648; gef. 185.1651.



6.3.2.3.3 (1*R*,2*S*,5*R*)-7-Methyl-2-(2,6-ditertbutyl-1-methoxy-phenyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (76d)

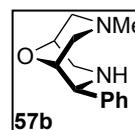
Das Imin **75d** (350 mg, 976 μmol) wurde gemäß AAV 6.3.2.3 mit NaBH₄ (48.0 mg, 1.27 mmol) reduziert. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das 9-Oxabispidin **76d** (327 mg, 907 μmol, 93%) als leicht bräunliches Öl.

$\alpha_D^{22} = +4.4$ ($c = 0.41$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.43$ (s, 18H, CMe₃), 2.17 (s, 3H, NMe), 2.23 (m, 1H, 8-HH), 2.53 (ddd, $J = 11.4, 3.6, 2.5$ Hz, 1H, 6-HH), 2.75 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 8-HH), 3.05 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 6-HH), 3.21 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H, 4-HH), 3.31 (m, 1H, 4-HH), 3.64 (br t, $J = 3.4$ Hz, 1H, 5-H), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.72 (br t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.24 (m, 1H, 2-H), 7.20 (s, 2H, ArH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 32.7$ (CMe₃), 36.8 (CMe₃), 47.1 (NMe), 51.3 (C-4), 56.0 (C-8), 60.5 (C-6), 64.0 (C-2), 65.0 (OMe), 68.2 (C-5), 73.5 (C-1), 126.2 (ArCH), 135.1 (2-C), 145.0 (C^tBu), 160.0 (COMe). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3279, 2938, 2790, 1459, 1414, 1224, 1071, 1011, 846, 768$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₂₂H₃₆N₂O₂ + H]⁺: ber. 361.2850; gef. 361.2850.



6.3.2.3.4 (1*R*,2*S*,5*R*)-7-Methyl-2-phenyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (57b)

Gemäß AAV 6.3.2.3 führte die Reduktion des Imins **75e** (514 mg, 2.38 mmol) mit NaBH₄ (117 mg, 3.09 mmol) zum 9-Oxabispidin **57b** (415 mg, 1.90 mmol, 80%) als leicht bräunliches Öl.



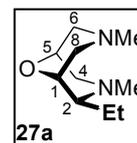
Die Charakterisierung von **57b** ist unter Versuch 6.2.4.4 beschrieben.

6.3.2.4 N-Methylierung der Amine **76a**, **57b** und **76d**

6.3.2.4.1 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-Ethyl-3,7-dimethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**27a**)

Das 9-Oxabispidin **76a** (440 mg, 2.58 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (40 mL) gelöst und mit K₂CO₃ (714 mg, 5.16 mmol) und MeI (161 μ L, 366 mg, 2.58 mmol) versetzt. Nach 6 h bei RT wurde ein 1:1-Gemisch aus 1 N NaOH und ges. NaCl-Lsg. (400 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit CHCl₃ (3 \times 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie [Al₂O₃ (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 \rightarrow 2:1] lieferten **27a** (304 mg, 1.65 mmol, 64%) als farbloses Öl. Alternativ lässt sich **27a** auch durch Destillation (80 °C, 0.4 mbar) aufreinigen.

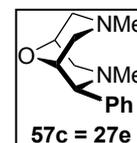
$\alpha_D^{22} = +32.1$ ($c = 0.27$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₂Me), 1.28 (m, 1H, CHHMe), 1.91 (m, 1H, CHHMe), 2.15 (s, 3H, NMe), 2.18 (s, 3H, NMe), 2.23 (m, 2H, 8-H, 2-H), 2.38 (dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.55 (dd, $J = 11.8, 4.2$ Hz, 1H, 4-H), 2.84 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H, 4-H, 6-H), 2.95 (d, $J = 12$ Hz, 1H, 8-H), 3.72 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), 3.82 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, 5-H). — ³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 10.6$ (CH₂Me), 23.3 (CH₂Me), 44.4 (3-Me), 47.1 (7-Me), 54.8 (C-8), 59.5 (C-6), 60.4 (C-4), 68.5 (C-2), 69.7 (C-5), 71.1 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2940, 2800, 1676, 1460, 1176, 1130, 1092, 801$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₀H₂₀N₂O + H]⁺: ber. 185.1648; gef. 185.1648.



6.3.2.4.2 (1*R*,2*S*,5*S*)-3,7-Dimethyl-2-phenyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**57c=27e**)

K₂CO₃ (778 mg, 5.63 mmol) und MeI (351 μ L, 799 mg, 5.63 mmol) wurden zu einer Lösung von **57b** (878 mg, 4.02 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (12 mL) gegeben. Nach 3 h bei RT wurde die Reaktion mit H₂O (50 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (4 \times 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Entfernen des Solvens unter vermindertem Druck lieferte **57c=27e** (859 mg, 3.70 mmol, 92%) in Form farbloser Nadeln

Schmp.: 65 °C. — $\alpha_D^{20} = +154.4$ ($c = 1.15$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.01$ (dd, $J = 11.9, 3.8$ Hz, 1H, 8-H_{exo}), 2.08 (s, 3H, 3-Me), 2.20 (s, 3H, 7-Me), 2.45 (ddd, $J = 11.4, 3.9, 1.6$ Hz, 1H, 6-H_{exo}), 2.70 (ddd, $J = 11.8, 4.5, 1.7$ Hz, 1H, 4-H_{exo}), 2.72 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 8-H_{endo}), 3.03 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 4-H_{endo}), 3.14 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 2-H_{endo}), 3.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, 2-H), 3.67 (br t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), 3.95 (br t, $J = 4.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.23–7.41 (m, 4H, Ph-H), 7.44 (br s, 1H, Ph-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 45.9$ (3-Me), 47.3 (7-Me), 53.9 (C-8), 58.5 (C-6), 58.9 (C-4), 68.9 (C-5), 72.3 (C-2), 73.2 (C-1), 127.3 (ArCH), 128.37 (ArCH), 128.44 (ArCH), 129.4 (ArC), 140.1 (ArC). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2937, 2780, 1451, 1266, 1088, 832$ cm⁻¹. — MS (ESI, pos.): m/z (%): 233 (100) [M + H]⁺. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₀N₂O + H]⁺: ber. 233.1654; gef. 233.1648. — C₁₄H₂₀N₂O (232.32): ber. C 72.38, H 8.68, N 12.06; gef. C 71.75, H 8.61, N 11.88.



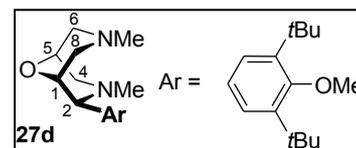
6.3.2.4.3 (1*R*,2*S*,5*S*)-3,7-Dimethyl-2-(2,6-ditertbutyl-1-methoxyphenyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**27d**)

Das 9-Oxabispidin **76d** (334 mg, 926 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (17 mL) gelöst und mit K_2CO_3 (256 mg, 1.85 mmol) und MeI (57.7 μL , 132 mg, 926 μmol) versetzt. Nach 6 h bei RT wurde ein 1:1-Gemisch aus 1 N NaOH und ges. NaCl-Lsg. (100 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit CHCl_3 (4×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie [Al_2O_3 (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 \rightarrow 2:1] lieferten **27d** (307 mg, 820 μmol , 88%) als farbloses Öl. Alternativ lässt sich **27d** auch durch Destillation (80 $^\circ\text{C}$, 0.4 mbar) aufreinigen.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = +14.7$ ($c = 0.16$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

$\delta = 1.55$ (s, 18H, CMe_3), 2.01 (m, 1H, 8-*HH*), 2.02 (s, 3H, 3-Me), 2.15 (s, 3H, 7-Me), 2.41 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.64 (br dd, $J = 12.2$, 3.3 Hz, 1H, 4-*HH*), 2.74 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.97 (br d,

$J = 11.4$ Hz, 1H, 6-*HH*), 3.08 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 4-*HH*), 3.37 (m, 1H, 2-H), 3.57 (br s, 1H, 1-H), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.92 (br s, 1H, 5-H), 7.25 (br s, 2H, ArH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 32.8$ (CMe_3), 36.8 (CMe_3), 45.8 (3-Me), 47.4 (7-Me), 54.9 (C-8), 59.4 (C-6), 60.1 (C-4), 64.9 (OMe), 70.2 (C-5), 73.8 (C-2), 74.7 (C-1), 127.8 (ArCH), 134.7 (2-C), 144.8 (C*t*Bu), 159.9 (COMe). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2943, 2783, 1724, 1450, 1259, 1217, 1088, 1012, 827, 754$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): [$\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$: ber. 375.3006; gef. 375.3013.

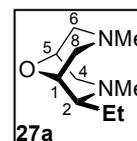


6.3.2.5 Reduktion und *N*-Methylierung von **75a** zu **27a**

Eine Lösung des Imins **75a** (502 mg, 2.99 mmol) in abs. MeOH (35 mL) wurde bei 0 $^\circ\text{C}$ portionsweise mit NaBH_4 (147 mg, 3.89 mmol) versetzt und 2 h bei 0 $^\circ\text{C}$ gerührt. Das Solvens wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH (35 mL) aufgenommen und unter reduziertem Druck wieder eingengt. Das gebildete monomethylierte 9-Oxabispidin **76a** wurde ohne weitere Aufreinigung in CH_2Cl_2 (60 mL) gelöst

und mit K_2CO_3 (826 mg, 5.98 mmol) und MeI (186 μL , 424 mg, 2.99 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei RT gerührt. Nach Zugabe eines 1:1-Gemisches aus 1 N NaOH und ges. NaCl-Lsg. (120 mL) wurde mit Chloroform (3×120 mL) extrahiert. Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie [Al_2O_3 (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 \rightarrow 2:1] lieferten **27a** (322 mg, 174 μmol , 58%) als farbloses Öl.

Die Charakterisierung von **27a** ist unter Versuch 6.3.2.4.1 beschrieben.



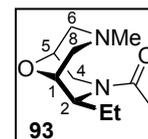
6.3.2.6 *N*-Acylierung von **76a**, **76b** und **176c** zu **93**, **95b** und **95c**

6.3.2.6.1 (1*R*,2*S*,5*S*)-3-Acetyl-2-ethyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**93**)

Das 9-Oxabispidin **76a** (100 mg, 587 μmol) wurde in abs. CH_2Cl_2 (12 mL) gelöst und mit NEt_3 (90.8 μL , 65.4 mg, 646 μmol), einer Spatelspitze DMAP und AcCl (46.1 μL , 50.7 mg, 646 μmol) versetzt. Nach 17 h bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch [Kieselgel, deaktiviert mit konz. NH_3 (7.5 Gew.-%), *n*-Pentan/EtOAc 1:2 \rightarrow 1:5] aufgereinigt. Das Produkt **93** (113 mg, 532 μmol , 90%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Aufgrund der gehinderten Rotation der *N*-Acetylgruppe zeigte das ^1H -NMR-Spektrum von **93** nur breite Signale ohne Feinkopplungen für 1-H, 2-H, 4-H, 5-H und CH_2Me . Im ^{13}C -NMR-Spektrum waren die Signale für C-2 und CH_2Me verbreitert.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = +25.4$ ($c = 0.35$, MeOH). — ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.90$ (br s, 3H, CHCH_3), 1.68 (m, 1H, CHHCH_3), 2.08 (m, 1H, CHHCH_3), 2.15 (s, 3H, NMe), 2.21 (s, 3H, NCOMe), 2.22 (m, 2H, 6-H, 8-H), 2.52 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 8-H), 2.85 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, 6-H), 3.46–3.68 (br s, 1H, 2-H), 4.02 (br s, 2H, 1-H, 5-H), 4.11–4.80 (br s, 2H, 4-H). — ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD): $\delta = 11.9$ (CH_2Me), 21.9 (CH_2Me), 22.4 (NCOMe), 44.2 (C-2), 46.1 (3-Me), 49.6 (C-4), 55.8 (C-6), 58.9 (C-8), 67.4 (C-1), 69.0 (C-5), 174.2 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2934, 2788, 1633, 1426, 1363, 1263, 1160, 1091, 1038, 896, 811$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: ber. 235.1417; gef. 235.1413.

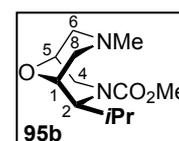


6.3.2.6.2 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropyl-3-methoxycarbonyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**95b**)

Eine Lösung des 9-Oxabispidins **76b** (151 mg, 820 μmol) in abs. CH_2Cl_2 (18 mL) wurde mit NEt_3 (246 μL , 182 mg, 1.80 mmol) und Chlorameisensäuremethylester (138 μL , 170 mg, 1.80 mmol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie [Kieselgel, deaktiviert mit konz. NH_3 (7.5 Gew.-%), *n*-Pentan/EtOAc 1:2] lieferten das Carbamat **95b** (139 mg, 574 μmol , 70%) als farbloses Öl.

Aufgrund der gehinderten Rotation der *N*-Carbonyloxymethyl-Gruppe zeigte das ^1H -NMR-Spektrum von **95b** nur breite Signale ohne Feinkopplungen für 1-H, 2-H, 4-H und CHMe_2 . Im ^{13}C -NMR-Spektrum waren die Signale für C-1, C-2, C-5, CHMe und C=O verbreitert.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = -10.2$ ($c = 0.25$, MeOH). — ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.93$ (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, CHMe), 0.94 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, CHMe), 2.15 (s, 3H, NMe), 2.24–2.33 (m, 2H, 6-H, 8-H), 2.52 (br s, 1H, CHMe_2), 2.62 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 8-H), 2.92 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, 6-H), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 3.68–3.88 (m, 4H, 4-H, 1-H, 2-H), 3.96 (m, 1H, 5-H). — ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD): $\delta = 21.4$ (CHMe), 21.6 (CHMe), 28.5 (CHMe_2), 46.3 (3-Me), 46.9 (C-2), 49.6 (C-4), 53.1 (CO_2Me), 55.1 (C-6), 58.7 (C-8), 67.9 (C-1), 69.3 (C-5), 159.5 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2955, 2789, 1696, 1455, 1351, 1251, 1160, 1103, 1092, 1077, 1035, 745$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: ber. 243.1703; gef. 243.1702.

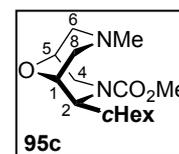


6.3.2.7 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-Cyclohexyl-3-methoxycarbonyl-7-methyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**95c**) aus **75c** durch Reduktion und Acylierung

Das Imin **75c** (190 mg, 855 μmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in abs. MeOH (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit NaBH₄ (42.0 mg, 1.11 mmol) versetzt. Nach 3 h wurde im Vakuum das Solvens entfernt und das Zwischenprodukt dreimal in MeOH (10 mL) aufgenommen und wieder unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Lösen in abs. CH₂Cl₂ (24 mL) wurden NEt₃ (263 μL , 190 mg, 1.87 mmol) und Chlorameisensäuremethylester (145 μL , 177 mg, 1.87 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h bei RT gerührt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, deaktiviert mit konz. NH₃ (7.5 Gew.-%), *n*-Pentan/EtOAc 1:2] lieferten das Carbamat **95c** (204 mg, 722 μmol , 85%) als farbloses Öl.

Aufgrund der gehinderten Rotation der *N*-Carbonyloxymethyl-Gruppe zeigte das ¹H-NMR-Spektrum von **95c** nur breite Signale ohne Feinkopplungen für 1-H, 2-H und 4-H. Im ¹³C-NMR-Spektrum waren die Signale für C-1, C-2, C-4, C-5, C=O und einige C-*c*Hex verbreitert.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = -5.9$ ($c = 0.28$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.89\text{--}1.08$ (m, 2H, *c*Hex-H), 1.14–1.37 (m, 3H, Cy-H), 1.64–1.84 (m, 5H, *c*Hex-H), 2.16 (s, 3H, NMe), 2.19–2.36 (m, 3H, *c*Hex-H, 6-H, 8-H), 2.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 8-H), 2.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 6-H), 3.65 (s, 3H, CO₂Me), 3.68–3.90 (br s, 4H, 4-H, 1-H, 2-H), 3.96 (m, 1H, 5-H). — ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): $\delta = 27.1$ (C-*c*Hex), 27.2 (C-*c*Hex), 27.7 (C-*c*Hex), 32.0 (C-*c*Hex), 33.0 (C-*c*Hex), 38.3 (C-*c*Hex), 46.3 (3-Me), 47.3 (C-2), 49.6 (C-4), 53.1 (CO₂Me), 55.2 (C-6), 58.7 (C-8), 68.0 (C-1), 69.0 (C-5), 159.4 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2924$, 2849, 2788, 1696, 1446, 1346, 1252, 1214, 1161, 1090, 815, 745 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₆N₂O₃ + H]⁺: ber. 283.2016; gef. 283.2018.



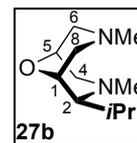
6.3.2.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Reduktion der *N*-acylierten 9-Oxabispidine **93** und **95b–c**

Das *N*-acylierte 9-Oxabispidin **93/95** wurde in abs. THF (6.0 mL/mmol **93/95**) gelöst und bei 0 °C mit LiAlH₄ (6.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 1 h auf RT kommen gelassen und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Bei 0 °C wurde tropfenweise ges. Na₂SO₄-Lsg. zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr auftrat. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite (4 cm) filtriert und mit MeOH (120 mL/mmol **93/95**) nachgewaschen. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenfiltration [Al₂O₃ (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 → 2:1] ergaben das gesuchte Produkt.

6.3.2.8.1 (1*R*,2*S*,5*S*)-2-Isopropyl-3,7-dimethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**27b**)

Die Reduktion des Carbamats **95b** (100 mg, 413 μmol) mit LiAlH₄ (94.0 mg, 2.48 mmol) gemäß AAV 6.3.2.8 lieferte das 9-Oxabispidin **27b** (49.2 mg, 248 μmol , 60%) als farbloses Öl.

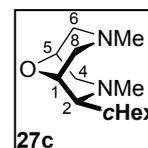
$\alpha_D^{22} = +11.0$ ($c = 0.37$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.00$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHMe), 1.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHMe), 2.09 (m, 1H, CHMe), 2.12 (s, 3H, NMe), 2.14 (s, 3H, NMe), 2.28 (m, 2H, 8-H, 2-H), 2.34 (ddd, $J = 11.5, 4.0, 1.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.52 (ddd, $J = 11.6, 4.3, 1.8$ Hz, 1H, 4-H), 2.84 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 6-H), 2.87 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 4-H), 2.95 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.66 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, 1-H), 3.79 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 18.2$ (CHMe), 18.9 (CHMe), 28.5 (CHMe₂), 45.2 (3-Me), 47.2 (7-Me), 58.0 (C-8), 59.5 (C-6), 61.1 (C-4), 69.8 (C-5), 71.4 (C-1), 71.5 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933, 2787, 1738, 1457, 1364, 1267, 1241, 1085, 1049, 974, 841, 829, 761$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 199.1805; gef. 199.1803.



6.3.2.8.2 (1R,2S,5S)-2-Cyclohexyl-3,7-dimethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (27c)

Entsprechend der AAV 6.3.2.8 wurde **95c** (150 mg, 531 μmol) einer Reduktion mit LiAlH_4 (121 mg, 3.19 mmol) unterworfen. Nach Aufarbeitung und Chromatographie erhielt man das 9-Oxabispidin **27c** (112 mg, 472 μmol , 89%) als farbloses Öl.

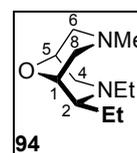
$\alpha_D^{21} = +38.2$ ($c = 0.46$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.11$ – 1.37 (m, 5H, cHex-H), 1.61– 1.93 (m, 6H, cHex-H), 2.13 (s, 3H, 7-Me), 2.14 (s, 3H, 3-Me), 2.24– 2.36 (m, 3H, 2-H, 6-H, 8-H), 2.49 (ddd, $J = 11.6, 4.3, 1.8$ Hz, 1H, 4-H), 2.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 6-H), 2.86 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.01 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 8-H), 3.62 (br s, 1H, 1-H), 3.78 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 28.1$ (C-cHex), 28.5 ($2 \times$ C-cHex), 30.0 (C-cHex), 30.5 (C-cHex), 40.4 (C-cHex), 45.4 (3-Me), 47.3 (7-Me), 58.1 (C-8), 59.6 (C-6), 61.2 (C-4), 69.8 (C-5), 71.6 (C-2), 71.9 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 2847, 2780, 1446, 1371, 1269, 1135, 1091, 1048, 974, 915, 829, 763$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 239.2118; gef. 239.2117.



6.3.2.9 (1R,2S,5S)-2-Ethyl-3,7-dimethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (94)

Die Umsetzung von **93** (68.0 mg, 320 μmol) mit LiAlH_4 (72.9 mg, 1.92 mmol) gemäß der AAV 6.3.2.8 lieferte das 9-Oxabispidin **94** (38.1 mg, 192 μmol , 60%) als farbloses Öl.

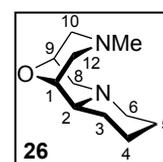
$\alpha_D^{21} = +40.9$ ($c = 0.16$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.89$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 2- CH_2Me), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3- CH_2Me), 1.25 (m, 1H, 2-CHHMe), 1.90 (m, 1H, 2-CHHMe), 2.15 (s, 3H, 7-Me), 2.24 (m, 2H, 8-H, 3-CHHMe), 2.38 (ddd, $J = 11.4, 4.0, 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 2.54 (m, 1H, 2-H), 2.58 (ddd, $J = 11.6, 4.3, 1.8$ Hz, 1H, 6-H), 2.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 4-H), 2.91 (m, 3H, 6-H, 8-H, 3-CHHMe), 3.72 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, 1-H), 3.85 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 9.2$ (3- CH_2Me), 10.9 (2- CH_2Me), 23.0 (2- CH_2Me), 47.3 (7-Me), 49.3 (3- CH_2Me), 54.7 (C-8), 55.4 (C-6), 59.5 (C-4), 65.1 (C-2), 69.8 (C-5), 71.1 (C-1). — IR (Film): $\tilde{\nu} = 2935, 2789, 1457, 1376, 1272, 1091, 896, 830$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: ber. 199.1805; gef. 199.1805.



6.3.2.10 (1*R*,2*S*,9*S*)-11-Methyl-13-oxa-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecan (26)

Analog Lit.^[52] Eine Lösung von 1-Chlor-4-iodbutan (5.81 mL, 10.4 g, 47.5 mmol) in abs. Et₂O (60 mL) wurde auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit *t*BuLi (60.5 mL, 1.7 M in *n*-Pentan, 103 mmol) versetzt. Nach 2.5 h bei -78 °C wurde MgBr₂·OEt₂ (12.8 g, 49.7 mmol) zugegeben. Es wurde 1 h bei -78 °C und 1 h bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von **84** (4.04 g, 15.8 mmol) in abs. THF (50 mL) wurde innerhalb von 1 h zugetropft. Nach 7.5 h bei 0 °C wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit ges. NH₄Cl-Lsg. (250 mL) versetzt und mit EtOAc (5 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Solvens befreit. Das erste Zwischenprodukt wurde nach chromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc/MeOH 2:1:0 → 0:0:1) als gelbliches Öl (3.92 g, 11.2 mmol, 71%) erhalten und ein Teil (3.24 g, 9.25 mmol) weiter mit TFA (95 mL) bei -15 °C in abs. CH₂Cl₂ (75 mL) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 16 h auf RT kommen gelassen. Nach dreimaliger Zugabe von CH₂Cl₂ (jeweils 15 mL) und Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum erhielt man das nächste Intermediat als gelbliches Öl. Bei der Chromatographie [Al₂O₃ (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 1:0 → 9:1] trat eine zweifache Zyklisierung zum Iminiumsalz (1.96 g, 8.50 mmol, 92%, violetteres Öl) ein, das in abs. MeOH (170 mL) bei -10 °C portionsweise mit NaBH₄ (345 mg, 9.15 mmol) versetzt wurde. Nach 4 h bei 0 °C wurde im Vakuum eingeeengt, MeOH (25 mL) hinzugefügt und nochmals alle flüchtigen Bestandteile unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 1 N HCl (250 mL) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 × 120 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 6 N NaOH (70 mL) ins alkalische Milieu (pH > 10) gebracht und erschöpfend mit CHCl₃ (12 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten CHCl₃-Lösungen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (400 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Dabei fiel **26** (1.63 g, 8.30 mmol, 98%) als bräunliches Öl mit >90% Reinheit an. Säulenchromatographie [Al₂O₃ (bas., Akt. V), *n*-Pentan/EtOAc 6:1 → 1:1] lieferte **26** (1.33 g, 6.75 mmol, 79%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 36–38 °C. — $\alpha_D^{22} = +19.0$ ($c = 1.2$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.36$ (m, 3H, 3-H, 4-H), 1.56 (m, 1H, 5-H), 1.69–1.85 (m, 3H, 4-H, 5-H, 6-H), 2.19 (s, 3H, NMe), 2.25 (dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 1H, 12-H_{exo}), 2.27 (m, 1H, 2-H), 2.40 (ddd, $J = 11.5, 4.2, 1.7$ Hz, 1H, 10-H_{exo}), 2.56 (ddd, $J = 11.6, 4.4, 1.7$ Hz, 1H, 8-H_{exo}), 2.82 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 8-H_{endo}), 2.89 (m, 1H, 6-H), 2.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H, 10-H_{endo}, 12-H_{endo}), 3.47 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, 1-H), 3.85 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, 9-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.8$ (C-4), 25.3 (C-5), 28.4 (C-3), 47.6 (NMe), 54.6 (C-12), 57.3 (C-6), 58.0 (C-8), 58.5 (C-10), 65.0 (C-2), 68.9 (C-9), 72.1 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929, 2780, 2754, 1459, 1438, 1361, 1282, 144, 1123, 1092, 1043, 979, 879, 816, 742, 721$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₂₀N₂O + H]⁺: ber. 197.1648; gef. 197.1650.

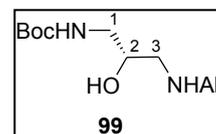


6.4 9-Oxabispidine über das Morpholinnitril **98** als Schlüsselintermediat

6.4.1.1 7.11.1 (*S*)-3-Allylamino-1-*tert*-butoxycarbonylaminopropan-2-ol (**99**)

Das Epoxid **88** (1.00 g, 5.77 mmol) wurde in Ethanol (100 mL) gelöst und mit Allylamin (6.50 mL, 4.94 g, 86.6 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 15 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Trocknen im Vakuum lieferte **99** (1.32 g, 5.72 mmol, 99%) als farbloses Öl.

$\alpha_D^{21} = -8.7$ ($c = 0.84$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (s, 9H, CMe_3), 2.30–2.50 (br s, 2H, NH, OH), 2.54 (dd, $J = 12.3, 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 2.74 (dd, $J = 12.3, 3.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.09 (dt, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H, 1-H), 3.20–3.35 (m, 3H, 1-H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.70 (m, 1H, 2-H), 4.97 (s, 1H, NHBoc), 5.10 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.17 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.86 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.4$ (CMe_3), 44.3 (C-1), 51.4 (C-3), 51.8 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 68.7 (C-2), 79.6 (CMe_3), 117.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 156.7 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3440, 2977, 2915, 1706, 1508, 1364, 1277, 1250, 1161, 1087, 917, 879, 854$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: ber. 231.1703; gef. 231.1703.

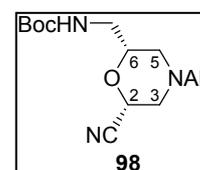


6.4.1.2 (2*R*,6*R*)-4-Allyl-6-*tert*-butoxycarbonylaminomethylmorpholin-2-carbonitril (**98**) und (2*S*,6*R*)-4-Allyl-6-*tert*-butoxycarbonylamino-methylmorpholin-2-carbonitril (2-*epi*-**98**)

2-Chloracrylnitril (**90**, 948 mg, 866 μL , 10.8 mmol) wurde zu einer Lösung von **99** (1.25 g, 5.42 mmol) in abs. THF (8.0 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 3.5 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in abs. THF (150 mL) aufgenommen. Bei -15 $^\circ\text{C}$ wurde langsam eine Lösung von $\text{KO}t\text{Bu}$ (647 mg, 5.76 mmol) in abs. THF (100 mL) zutropft. Die Reaktionsmischung wurde innerhalb von 2 h auf RT kommen gelassen, mit ges. NH_4Cl -Lsg. (200 mL) versetzt und mit EtOAc (4×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das erhaltene 70:30-Gemisch aus **98** und 2-*epi*-**98** lieferte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ EtOAc 5:1 \rightarrow 1:1) in der Reihenfolge ihrer Elution 2-*epi*-**98** (307 mg, 1.09 mmol, 21%) und **98** (704 mg, 2.50 mmol, 48%) als bräunliche Öle.

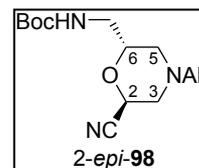
Das Nitril 2-*epi*-**98** beginnt nach einiger Zeit zu kristallisieren.

98: $\alpha_D^{22} = +12.5$ ($c = 0.30$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.45$ (s, 9H, CMe_3), 1.92 (dd, $J = 11.6, 10.4$ Hz, 1H, 5- H_{ax}), 2.27 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, 3- H_{ax}), 2.76 (dt, $J = 11.6, 1.9$ Hz, 1H, 5- $\text{H}_{\text{äq}}$), 3.00 (m, 3H, 3- $\text{H}_{\text{äq}}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.11 (m, 1H, 6- CHH), 3.37 (m, 1H, 6- CHH), 3.64 (m, 1H, 6-H), 4.43 (dd, $J = 10.9, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.88 (br s, 1H, NH), 5.21 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (ddt, $J = 17.7, 9.6, 6.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$ (CMe_3), 42.6 (6- CH_2), 54.1 (C-5), 54.7 (C-3), 61.0 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 64.5 (C-2), 76.1 (C-6), 79.7 (CMe_3), 116.5 (CN), 119.2



(CH=CH₂), 133.4 (CH=CH₂), 155.9 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3361, 2977, 2932, 2817, 1704, 1513, 1365, 1249, 1166, 1098, 1059, 996, 928 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₃N₃O₃ + Na]⁺: ber. 304.1632; gef: 304.1632.

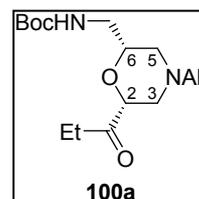
2-*epi*-98: Schmp.: 49 °C. — α_D^{22} = +16.9 (*c* = 0.46, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9H, CMe₃), 1.96 (dd, *J* = 11.6, 10.4 Hz, 1H, 3-H_{ax}), 2.32 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H, 5-H_{ax}), 2.85 (dt, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H, 3-H_{äq}), 2.94 (dt, *J* = 12.0, 1.6 Hz, 1H, 5-H_{äq}), 3.04 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.17 (dt, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H, 6-CHH), 3.35 (m, 1H, 6-CHH), 4.02 (m, 1H, 6-H), 4.75 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H, 2-H_{äq}), 4.76 (br s, 1H, NH), 5.22 (m, 2H, CH=CH₂), 5.82 (m, 1H, CH=CH₂). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (CMe₃), 42.5 (6-CH₂), 53.7 (C-5), 54.7 (C-3), 61.0 (CH₂CH=CH₂), 64.3 (C-2), 73.1 (C-6), 79.6 (CMe₃), 117.3 (CN), 118.8 (CH=CH₂), 133.7 (CH=CH₂), 155.9 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3336, 2975, 2941, 2811, 1687, 1523, 1280, 1254, 1172, 1095, 941, 881 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₃N₃O₃ + H]⁺: ber. 282.1812; gef: 282.1812.



6.4.1.3 (2*R*,6*R*)-4-Allyl-6-*tert*-butoxycarbonylaminomethyl-2-propionylmorpholin (100a)

Eine Lösung des Nitrils **98** (500 mg, 1.78 mmol) in abs. THF (30 mL) wurde bei 0 °C mit EtMgBr (3.0 M in Et₂O, 1.78 mL, 5.33 mmol) versetzt und 1 h bei 0 °C und 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) wurde mit EtOAc (4 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 3:1 → 1:1) ergaben das Keton **100a** (346 mg, 1.11 mmol, 62%) als farbloses Öl.

α_D^{21} = +20.7 (*c* = 0.29, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂Me), 1.45 (s, 9H, CMe₃), 1.79 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 5-H), 1.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, 3-H), 2.62 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂Me), 2.77 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 5-H), 3.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂C=CH), 3.06 (dt, *J* = 10.7, 2.4 Hz, 1H, 3-H), 3.17 (m, 1H, 6-CHH), 3.36 (m, 1H, 6-CHH), 3.67 (m, 1H, 6-H), 4.06 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 1H, 2-H), 4.83 (br s, 1H, NH), 5.18 (m, 2H, CH=CH₂), 5.81 (m, 1H, CH=CH₂). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 6.9 (CH₂Me), 28.4 (CMe₃), 31.8 (CH₂Me), 43.0 (6-CH₂), 53.8 (C-3), 54.9 (C-5), 61.6 (CH₂CH=CH₂), 75.3 (C-6), 79.5 (CMe₃), 80.9 (C-2), 118.7 (CH=CH₂), 134.0 (CH=CH₂), 155.9 (CO₂), 209.6 (COEt). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3354, 2976, 1712, 1515, 1365, 1249, 1168, 1120, 1074, 993, 922, 777 cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₆H₂₈N₂O₄ + Na]⁺: 335.1941; gef: 335.1934.



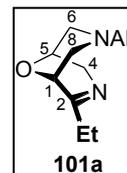
6.4.1.4 (1*R*,5*S*)-7-Allyl-2-ethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-en (101a)

Das Keton **100a** (315 mg, 1.01 mmol) wurde in abs. CH₂Cl₂ (5.0 mL) gelöst, bei 0 °C mit TFA (5.39 mL, 8.28 g, 72.6 mmol) versetzt und über Nacht auf RT kommen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und zweimal mit CH₂Cl₂ (10 mL) und einmal mit MeOH

(10 mL) versetzt und wieder das Lösungsmittel entfernt. Nach Chromatographie [Al_2O_3 (bas., Akt. V), EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 85:15] wurde **101a** (181 mg, 932 μmol , 92%) als farbloses Öl erhalten.

Die Signale der aciden Methylenprotonen und des Methylenkohlenstoffatoms der Ethylgruppe sind in den ^1H - und ^{13}C NMR-Spektren aufgrund von H/D-Austausch nur sehr schwach.

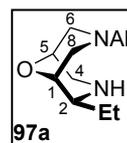
$\alpha_{\text{D}}^{21} = -71.5$ ($c = 0.20$, MeOH). — ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.10$ (m, 3H, CH_2Me), 1.32 (m, 1H, CHHMe), 2.20 (m, 1H, CHHMe), 2.26 (dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H, 6-H), 2.40 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H, 8-H), 2.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 8-H), 2.92 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, 6-H), 3.46 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.85 (dd, $J = 17.6, 6.8$ Hz, 1H, 4-H), 3.95 (m, 1H, 1-H), 4.16 (s, 1H, 5-H), 5.18 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.75 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). — ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.8$ (CH_2Me), 30.5 (CH_2Me), 52.3 (C-4), 54.5 (C-6), 59.6 (C-8), 62.3 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 67.9 (C-1), 70.3 (C-5), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 135.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 175.9 (C=N). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 2791, 2159, 2032, 1675, 1458, 1208, 1091, 994, 921, 877, 793$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 195.1492; gef: 195.1492.



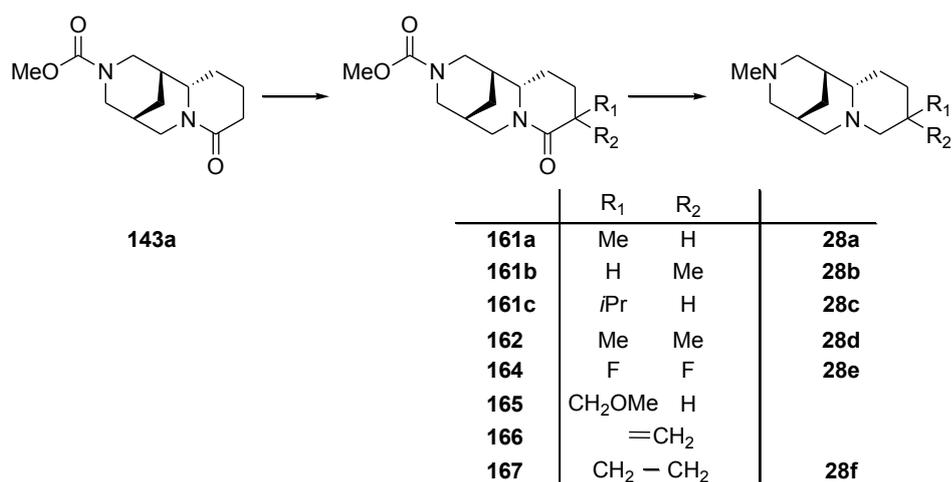
6.4.1.5 (1R,2S,5R)-7-Allyl-2-ethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**97a**)

Eine Lösung des Imins **101a** (160 mg, 824 μmol) in abs. MeOH (10 mL) wurde bei 0 °C mit NaBH_4 (40.5 mg, 1.07 mmol) versetzt und 2.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt erneut mit MeOH (10 mL) versetzt und unter vermindertem Druck wieder eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung [Al_2O_3 (bas., Akt. V), EtOAc] lieferte das 9-Oxabispidin **97a** (106 mg, 540 μmol , 66%) als farbloses Öl.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = -4.8$ ($c = 0.60$, MeOH). — ^1H -NMR [400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 1:1]: $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2Me), 1.38 (m, 2H, CH_2Me), 2.36 (ddd, $J = 11.9, 3.6, 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 2.50 (ddd, $J = 11.4, 3.6, 2.6$ Hz, 1H, 6-H), 2.80 (ddd, $J = 13.2, 6.7, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CHHCH}=\text{CH}_2$), 2.91 (m, 1H, $\text{CHHCH}=\text{CH}_2$), 2.94 (m, 1H, 2-H), 3.00 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H, 4-H, 6-H), 3.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 8-H), 3.17 (ddd, $J = 13.8, 3.9, 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.57 (br s, 1H, 1-H), 3.66 (br s, 1H, 5-H), 5.19 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.87 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). — ^{13}C -NMR [100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ 1:1]: $\delta = 11.0$ (CH_2Me), 27.0 (CH_2Me), 50.9 (C-4), 54.0 (C-8), 58.9 (C-6), 60.6 (C-2), 63.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 68.5 (C-5), 71.4 (C-1), 118.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 2792, 1644, 1459, 1211, 1108, 1075, 921, 845$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 197.1648; gef: 197.1649.



6.5 Cytisin-abgeleitete Bispidine

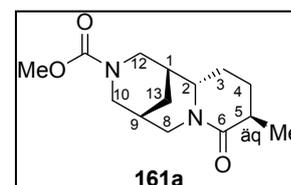


Schema 74. Synthese der Cytisin-abgeleiteten Diamine.

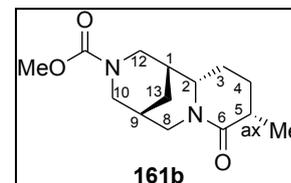
6.5.1 (1*R*,2*S*,9*S*)-5*R*-methyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**161a**) und (1*R*,2*S*,9*S*)-5*S*-methyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**161b**)

Unter Argon wurde das Lactam **143a** (1.30 g, 5.15 mmol) in abs. THF (65 mL) gelöst und bei -78 °C mit LDA (1.8 M, 7.15 mL, 12.9 mmol) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei -78 °C bis -40 °C wurde MeI (962 µL, 2.19 g, 15.5 mmol) zugegeben. Nach 16 h Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) versetzt und mit EtOAc (5 × 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulechromatographische Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 → 90:10) lieferte in der Reihenfolge der Elution die Monomethylamide **161a** (795 mg, 2.98 mmol, 58%) und **161b** (192 mg, 720 µmol, 14%) als gelbliche Öle.

161a: Schmp.: 69 °C. — $\alpha_D^{21} = -114.2$ ($c = 0.27$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.15$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-Me), 1.41 (ddd, $J = 26.2, 13.1, 2.7$ Hz, 1H, 4-*HH*), 1.64 (m, 1H, 1-H), 1.77 (m, 1H, 3-*HH*), 1.81-1.99 (m, 4H, 13-*HH*, 9-H, 4-*HH*), 2.23 (ddd, $J = 25.3, 13.4, 3.2$ Hz, 1H, 3-*HH*), 2.39 (m, 1H, 5-H), 2.79 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.86 (br dd, $J = 14.0, 2.1$ Hz, 1H, 12-*HH*), 3.07 (td, $J = 13.3, 2.1$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.47 (br d, $J = 12$ Hz, 1H, 2-H), 3.59 (s, 3H, OMe), 4.19 (br dd, $J = 13.4, 1.6$ Hz, 1H, 10-*HH*), 4.62 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 12-*HH*), 4.75 (br d, $J = 13.8$ Hz, 1H, 8-*HH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.0$ (5-Me), 27.5 (C-3), 27.7 (C-9), 28.8 (C-4), 33.03 (C-13), 33.05 (C-1), 36.6 (C-5), 44.1 (C-12), 46.0 (C-8), 48.9 (C-10), 52.4 (OMe), 59.9 (C-2), 155.9 (CO₂), 172.8 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933, 2856, 1687, 1631, 1470, 1434, 1309, 1259, 1227, 1076, 1011, 973, 933, 811, 764, 734, 625$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₂N₂O₃ + Na]⁺: 289.1523; gef: 289.1523.



161b: Schmp.: 73 °C. — $\alpha_D^{21} = -96.9$ ($c = 0.26$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 5-Me), 1.56-1.69 (m, 3H, 1-H, 3-HH, 4-HH), 1.72-1.93 (m, 4H, 13-HH, 4-HH, 9-H), 2.16 (m, 1H, 3-HH), 2.45 (m, 1H, 5-H), 2.77 (td, $J = 13.8, 2.7$ Hz, 1H, 8-HH), 2.82 (m, 1H, 12-HH), 3.02 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H, 10-HH), 3.40 (br d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 2-



H), 3.57 (s, 3H, OMe), 4.11 (br d, $J = 13.4$, 1H, 10-HH), 4.53 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 12-HH), 4.65 (br d, $J = 13.8$ Hz, 1H, 8-HH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.8$ (5-Me), 23.6 (C-3), 26.7 (C-4), 27.7 (C-9), 32.7 (C-13), 33.2 (C-1), 36.2 (C-5), 44.1 (C-12), 46.3 (C-8), 48.7 (C-10), 52.5 (OMe), 59.4 (C-2), 155.4 (CO_2), 173.9 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2862, 1689, 1608, 1429, 1412, 1311, 1251, 1231, 1146, 961, 935, 762, 743, 622$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 289.1523; gef: 289.1521.

6.5.2 Isomerisierung von 161a zu 161b

Unter Schutzgasatmosphäre wurde $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (2.37 mL, 1.71 g, 16.9 mmol) in abs. THF (20 mL) gelöst und bei -78 °C $n\text{Buli}$ (1.44 M, 10.8 mL, 15.5 mmol) zutropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde kurz aufgetaut und anschließend bei -78 °C das Lactam **161a** (1.80 g, 6.76 mmol) gelöst in abs. THF (40 mL) zugegeben. Nach 2 h Rühren wurde der Reaktionsmischung BHT (3.72 g, 16.9 mmol) zugesetzt und innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (150 mL) versetzt und mit EtOAc (6×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde destillativ entfernt und durch säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 95:5) wurden die Produkte als gelbliche Öle erhalten. Es entstanden **161a** (42%, 756 mg, 2.84 mmol) und **161b** (47%, 846 mg, 3.18 mmol).

6.5.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Derivatisierung von Lactam 143a

Das Lactam **143a** wurde unter Schutzgasatmosphäre in abs. THF (6.5 mL/mmol) gelöst und bei -78 °C mit LDA (1.7 Äquiv.) versetzt. Nach 3 h Rühren bei -78 °C wurde das entsprechende Abfangreagenz zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von H_2O oder 1 N NaOH (20 mL/mmol) und anschließender Extraktion mit EtOAc oder CH_2Cl_2 (4×25 mL/mmol). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL/mmol) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die derivatisierten Lactame in guten Ausbeuten erhalten.

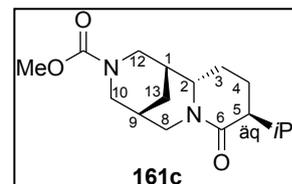
6.5.3.1 (1*R*,2*S*,9*S*)-5*S*-isopropyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**161c**)

Analog AAV 6.5.3 wurde das Lactam **143a** (500 mg, 1.98 mmol) mit LDA deprotoniert und mit *i*PrI (595 μ L, 1.01 g, 5.95 mmol) abgefangen. Aufarbeitung mit H₂O und CH₂Cl₂. Säulenchromatographie: Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10.

Ausbeute **161c**: 279 mg, 948 μ mol, 48% (Dia 2: 87 mg, 296 μ mol, 15%, 52 mg, 206 μ mol, Edukt: 10%) Auf die Charakterisierung des axialen Diastereomers wurde verzichtet.

Äquatorial, farbloses Öl.

$\alpha_D^{21} = -124.0$ ($c = 0.52$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.75$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHMe), 0.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CHMe), 1.42 (m, 1H, 4-HH), 1.64 (m, 1H, 1-H), 1.76 (m, 5H, 13-HH, 3-HH, 4-HH, 9-H), 2.16 (m, 1H, 3-HH), 2.26 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 5-H), 2.55 (m, 1H, CHMe₂), 2.78 (br d, $J = 13.8$ Hz, 1H, 8-HH), 2.85 (br dd, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 1H, 12-HH), 3.07 (br d, $J = 13.4$ Hz, 1H, 10-HH), 3.44 (br dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.59 (s, 3H, OMe), 4.19 (br dd, $J = 13.3, 1.4$ Hz, 1H, 10-HH), 4.59 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 12-HH), 4.79 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 8-HH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.8$ (CHMe), 19.7 (C-4), 20.3 (CHMe), 27.5 (C-3), 27.86 (CHMe₂), 27.90 (C-9), 33.1 (C-13), 33.3 (C-1), 44.3 (C-12), 45.9 (C-8), 47.3 (C-5), 49.1 (C-10), 52.7 (OMe), 59.5 (C-2), 156.1 (CO₂), 171.7 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2866, 1691, 1628, 1443, 1310, 1261, 1234, 1105, 977, 765$ cm⁻¹. HRMS (ESI, pos.): [C₁₆H₂₆N₂O₃ + Na]⁺: 317.1836; gef: 317.1835.

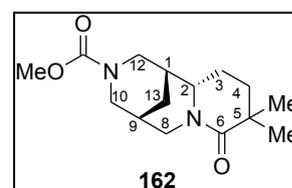


6.5.3.2 (1*R*,2*S*,9*S*)-5,5-dimethyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**162**)

Entsprechend AAV 6.5.3 wurde Lactam **161a** (730 mg, 2.74 μ mol) in THF (6.5 mL/0.5 mmol!) mit LDA (3.0 Äquiv.) deprotoniert und mit MeI (683 μ L, 1.55 g, 10.9 mmol) versetzt. Aufarbeitung mit H₂O und EtOAc. Säulenchromatographie: Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10.

Ausbeute **162**: 647 mg, 2.31 mmol, 84 %. gelbliches Öl.

$\alpha_D^{21} = -77.3$ ($c = 0.60$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.16$ (s, 3H, 5-Me), 1.20 (s, 3H, 5-Me), 1.58-1.75 (m, 4H, 1-H, 4-HH, 3-HH), 1.79-2.05 (m, 3H, 13-HH, 9-H), 2.22 (m, 1H, 3-HH), 2.80 (ddd, $J = 13.8, 3.5, 2.2$ Hz, 8-HH), 2.85 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 12-HH), 3.05 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H, 10-HH), 3.44 (td, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.60 (s, 3H, OMe), 4.13 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H, 10-HH), 4.58 (br d, $J = 14.2$ Hz, 1H, 12-HH), 4.66 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8-HH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.4$ (C-3), 27.3 (5-Me), 27.9 (C-9), 28.3 (5-Me), 32.5 (C-13), 33.2 (C-1), 35.0 (C-4), 38.4 (C-5), 44.2 (C-12), 46.6 (C-8), 48.8 (C-10), 52.5 (OMe), 59.8 (C-2), 155.6 (CO₂), 176.3 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 2860, 1691, 1626, 1445, 1312, 1235, 1141, 1011, 766$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₄N₂O₃ + H]⁺: 281.1860; gef: 281.1860.

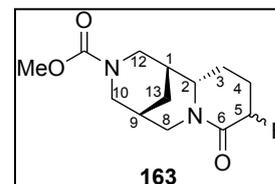


6.5.3.3 (1*R*,2*S*,9*S*)-5-fluoro-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**163**)

Entsprechend AAV 6.5.3 wurde Lactam **143a** (1.00 g, 3.96 mmol) mit LDA (2.5 Äquiv.) deprotoniert und mit *N*-Fluor-Dibenzensulfonimid^[113] (2.50 g, 7.93 mmol) versetzt. Aufarbeitung mit 1 N NaOH und CH₂Cl₂. Säulenchromatographie: Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 → 90:10.

Ausbeute **163**: 850 mg, 3.14 mmol, 79% gelblicher Feststoff.

Schmp.: 132 °C. — $\alpha_D^{21} = -103.6$ ($c = 0.25$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.59$ (br s, 1H, 1-H), 1.66-1.99 (m, 5H, 9-H, 3-*HH*, 13-*HH*, 4-*HH*), 2.10-2.38 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.83 (br d, $J = 14.0$ Hz, 2H, 8-*HH*, 12-*HH*), 3.03 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.45 (br d, $J = 10.9$ Hz, 1H, 2-H), 3.54 (s, 3H, OMe), 4.14 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 10-*HH*), 4.50



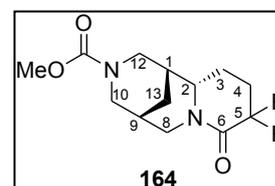
(br d, $J = 14.3$ Hz, 1H, 12-*HH*), 4.58 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8-*HH*), 4.86 (m, 1H, 12-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.8$ (d, $J = 11.8$ Hz, C-3), 26.8 (d, $J = 19.8$ Hz, C-4), 27.3 (C-9), 32.8 (C-1), 32.9 (C-13), 44.1 (C-12), 46.0 (C-8), 49.1 (C-10), 52.6 (OMe), 59.2 (C-2), 85.8 (d, $J = 178.5$ Hz, C-5), 156.1 (CO₂), 166.9 (d, $J = 19.8$ Hz, C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928, 2863, 2518, 2158, 2032, 1679, 1643, 1443, 1318, 1238, 1074, 1002, 904, 760$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₁₉FN₂O₃ + Na]⁺: 293.1272; gef: 293.1272.

6.5.3.4 (1*R*,2*S*,9*S*)-5,5-difluoro-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**164**)

Entsprechend AAV 6.5.3 wurde Lactam **163** (700 mg, 2.59 mmol) mit LDA (4.5 Äquiv.) deprotoniert und mit *N*-Fluor-Dibenzensulfonimid (1.63 g, 5.18 mmol) versetzt. Aufarbeitung mit NaOH und CH₂Cl₂. Säulenchromatographie: Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 → 90:10.

Ausbeute **164**: 464 mg, 1.61 mmol, 62% gelblicher Feststoff.

Schmp.: 105 °C. — $\alpha_D^{21} = -83.6$ ($c = 0.25$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.71$ (m, 1H, 1-H), 1.79-2.00 (m, 4H, 9-H, 13-*HH*, 3-*HH*), 2.09 (m, 1H, 4-*HH*), 2.17 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.86 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 12-*HH*), 2.93 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H, 8-*HH*), 3.07 (br d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.54 (m, 1H, 2-H), 3.61 (br s, 3H, OMe), 4.17 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H, 10-*HH*), 4.55 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 12-*HH*), 4.61 (br d, $J = 13.8$ Hz, 1H, 8-*HH*).



— ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.5$ (d, $J = 9.3$ Hz, C-3), 27.5 (C-9), 30.8 (t, $J = 22.9$ Hz, C-4), 32.5 (C-13), 33.1 (C-1), 44.3 (C-12), 46.8 (C-8), 48.7 (C-10), 52.8 (OMe), 58.9 (C-2), 112.2 (t, $J = 242.8$ Hz, C-5), 155.5 (CO₂), 161.7 (t, $J = 29.7$ Hz, C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2923, 2865, 2494, 2159, 2033, 1976, 1692, 1660, 1445, 1236, 1125, 1084, 970, 909, 751, 727$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₁₈F₂N₂O₃ + Na]⁺: 311.1178; gef: 311.1178.

6.5.3.5 (1*R*,2*S*,9*S*)-5-methoxymethyl-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**165**)

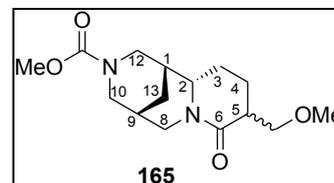
Entsprechend AAV 6.5.3 wurde Lactam **143a** (1.50 g, 5.94 mmol) mit LDA (2.3 Äquiv.) deprotoniert und mit Methoxymethylchlorid^[35b,c,36aA] (1.13 mL, 1.20 g, 14.9 mmol) versetzt. Aufarbeitung mit H₂O und EtOAc. Säulenchromatographie: Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 → 90:10.

Ausbeute **165**: 1.28 g, 4.32 mmol, 73%. gelbliches Öl. Rotamerenmix 76:24

$\alpha_D^{21} = -108.7$ ($c = 0.26$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.56$ -1.76 (m, 2H, 1-H, 4-*HH*), 1.78-2.08 (m, 5H, 4-*HH*, 3-*HH*, 9-H, 13-*HH*), 2.21 (ddd, $J = 25.1, 13.4, 2.9$ Hz, 1H, 3-*HH*), 2.53 (m, 0.76H, 5-H_{Rot1}), 2.70 (m, 0.24H, 5-H_{Rot2}), 2.76-2.97 (m, 2H, 12-*HH*, 8-*HH*), 3.06 (br d, $J = 13.4$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.32 (s, 2.28H, CH₂OMe_{Rot1}), 3.36

(s, 0.72H, CH₂OMe_{Rot2}), 3.48 (br d, $J = 12.2$ Hz, 1H, 2-H), 3.54-3.68 (m, 4H, CO₂Me, CHHOMe), 3.71 (dd, $J = 8.9, 6.3$ Hz, 1H, CHHOMe), 4.19 (br d, $J = 14.7$ Hz, 1H, 10-*HH*), 4.54 (br d, $J = 14.5$ Hz, 0.24H, 12-*HH*_{Rot2}), 4.60 (br d, $J = 14.0$ Hz, 0.76H, 12-*HH*_{Rot1}), 4.69 (br d, $J = 13.2$ Hz, 0.24H, (8-*HH*_{Rot2}), 4.76 (br d, $J = 13.9$ Hz, 0.76H, (8-*HH*_{Rot1}). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.7$ (C-4), 27.3 (C-3), 27.9 (C-9), 33.2 (C-13), 33.3 (C-1), 42.3 (C-5), 44.3 (C-12), 45.9 (C-8), 49.2 (C-10), 52.6 (CO₂Me), 58.9 (CH₂OMe), 59.6 (C-2), 73.0 (OCH₂), 156.1 (CO₂), 170.0 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2862, 1689, 1622, 1443, 1310, 1262, 1235, 1103, 1006, 765$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₂₄N₂O₄ + Na]⁺: 319.1628; gef: 319.1628.



6.5.3.6 (1*R*,2*S*,9*S*)-5-methylen-6-oxo-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan-11-methylcarboxylat (**166**)

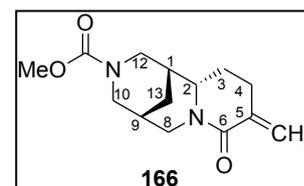
Das Methoxylactam **165** (600 mg, 2.02 mmol) wurde in abs. THF (8.0 mL) gelöst und bei -78 °C mit KO^tBu^[170] (274 mg, 2.43 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 → 90:10) aufgereinigt.

Ausbeute **166**: 385 mg, 1.46 mmol, 72%. gelber Feststoff

Schmp.: 100 °C. — $\alpha_D^{23} = -103.6$ ($c = 0.29$, MeOH). — ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.63$ (br s, 0.25H, 1-H_{Rot2}), 1.68 (br s, 0.75H, 1-H_{Rot1}), 1.77-2.09 (m, 4H, 9-H, 13-*HH*, 4-*HH*), 2.22 (m, 1H, 4-*HH*), 2.36 (m, 1H, 3-*HH*), 2.63 (dt, $J = 14.0, 3.2$ Hz, 1H, 3-*HH*), 2.83 (dd, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 1H, 12-*HH*), 2.88 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.99 (br d,

$J = 13.9$ Hz, 0.25H, 10*HH*_{Rot2}), 3.06 (br d, $J = 13.3$ Hz, 0.75H, 10-*HH*_{Rot1}), 3.55 (m, 1H, 2-H), 3.56 (s, 3H, OMe), 4.18 (br d, $J = 13.4$ Hz, 0.75H, 10-*HH*_{Rot1}), 4.33 (br d, $J = 13.8$ Hz, 0.5H, 10-*HH*_{Rot2}, 12-*HH*_{Rot2}), 4.53 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.75H, 12-*HH*_{Rot1}), 4.80 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 8-*HH*), 5.20 (s, 1H, C=CHH), 6.05 (s, 1H, C=CHH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.7$ (C-4), 27.9 (C-9), 29.0 (C-3), 32.8 (C-13), 33.5 (C-1), 44.4 (C-12), 46.3 (C-8), 49.0 (C-10), 52.6 (OMe), 59.4 (C-2), 120.5 (CCH₂), 138.2 (CCH₂), 155.9 (CO₂), 164.2 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2911, 2855,$



1690, 1654, 1605, 1429, 1310, 1231, 1107, 1061, 958, 934, 807, 761, 685, 632 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 287.1366; gef: 287.1366.

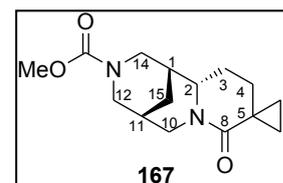
6.5.3.7 (1*R*,2*S*,11*S*)-Spiro[2.12]-8-oxo-9,13-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,9}]pentadecan-11-methylcarboxylat (**167**)

Unter Schutzgasatmosphäre wurde das Acrylamid **166** (195 mg, 738 μmol) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und bei 0 °C mit ZnEt_2 (1.0 M in *n*-Hexan, 2.21 mL, 2.21 mmol) und CH_2I_2 (298 μL , 988 mg, 3.69 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt.^[115] Anschließend wurde erneut bei 0 °C mit ZnEt_2 (1.0 M in *n*-Hexan, 2.21 mL, 2.21 mmol) und CH_2I_2 (298 μL , 988 mg, 3.69 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Da Edukt und Produkt nicht getrennt werden konnten, wurde die Reaktionsmischung zunächst mit 1 N HCl versetzt und anschließend mit 1 N NaOH ein basischer pH-Wert eingestellt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL) wurde das Reaktionsgemisch mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet. Säulenchromatographische Aufreinigung (EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10) lieferte nur ein Gemisch, weshalb dieses noch einmal bei 0 °C mit ZnEt_2 (1.0 M in *n*-Hexan, 2.21 mL, 2.21 mmol) und CH_2I_2 (298 μL , 988 mg, 3.69 mmol) versetzt und erneut analog wie gerade beschrieben aufgearbeitet wurde.

Nach zweimaliger Wiederholung dieser Prozedur wurde ein eduktfreies Produkt als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute **167**: 92.4 mg, 332 μmol , 45 %.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = -31.1$ ($c = 0.25$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.44-0.52$ (m, 1H, 6-*HH*), 0.52-0.63 (m, 1H, 7-*HH*), 0.87-0.99 (m, 1H, 7-*HH*), 1.24 (m, 1H, 4-*HH*), 1.43 (m, 1H, 6-*HH*), 1.70 (br s, 1H, 1-H), 1.79 (m, 1H, 3-*HH*), 1.83-1.99 (m, 3H, 15-*HH*, 11-H), 2.07 (m, 1H, 4-*HH*), 2.37 (m, 1H, 3-*HH*), 2.84 (m, 2H, 10-*HH*, 14-*HH*), 3.07 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H, 12-*HH*), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.64 (m, 1H, 2-H), 4.18 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 12-*HH*), 4.61 (br d, $J = 13.7$ Hz, 14-*HH*), 4.78 (td, $J = 13.7, 2.0$ Hz, 10-*HH*). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.6$ (C-6), 18.6 (C-7), 21.3 (C-5), 27.4 (C-4), 27.9 (C-15), 30.2 (C-3), 33.0 (C-11), 33.4 (C-1), 44.3 (C-14), 46.4 (C-10), 48.9 (C-12), 52.5 (OMe), 59.9 (C-2), 155.6 (CO_2), 172.4 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2862, 1694, 1626, 1444, 1348, 1312, 1236, 1134, 1006, 766, 741, 622$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 279.1703; gef: 279.1703.



6.5.3.8 Cyclopropanierung durch Reaktion mit Me_3SOI

Me_3SOI (83.3 mg, 378 μmol) und NaH (9 mg, 378 μmol) wurden in DMSO (500 μL) gemischt. Nach 1 h wurde **166** (50 mg, 189 μmol) zugegeben und 15 h RT weitergerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von NH_4Cl (10 mL), Extraktion mit CH_2Cl_2 (4 \times 15 mL) und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 . Säulenchromatographische Aufreinigung brachte **167** in 17% (9 mg, 32 μmol) Ausbeute.

6.5.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) Reduktion Lactame zu Diaminen

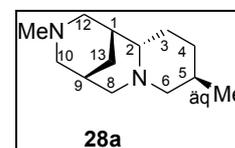
Das Lactam **161-167** in abs. THF (6.5 mL/mmol) wurde unter Argon bei 0 °C zu einer Lösung von LiAlH₄ (6.0 Äquiv.) in abs. THF (6.5 mL/mmol) hinzugegotropft. Anschließend wurde bei 0 °C und Raumtemperatur jeweils 1 h gerührt, und für 10-16 h unter Rückfluss erhitzt. Bei 0 °C wurden Et₂O und ges. Na₂SO₄-Lsg. zugegeben bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen war. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite (3 cm) filtriert und mit CH₂Cl₂/MeOH (90:10, 200 mL) gewaschen. Die Diamine **28a-e** wurden in guten Ausbeuten als farblose Flüssigkeiten erhalten, die destillativ aufgereinigt werden können.

6.5.4.1 (1*R*,2*S*,9*S*)-5*R*-methyl-11-methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan (**28a**) und (1*R*,2*S*,9*S*)-5*S*-methyl-11-methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan (**28b**)

Entsprechend AAV 6.5.4 wurde das Lactam **161a** (600 mg, 2.25 mmol) mit LiAlH₄ (512 mg, 13.5 mmol) versetzt. Da die Verbindung Verunreinigungen aufwies, musste sie zusätzlich über bas. Al₂O₃ (Akt.-Stufe V) säulenchromatographisch gereinigt werden. Destillation: 0.8 mbar, 130 °C.

Ausbeute **28a** (äquatorial) vor Destillation: 239 mg, 1.15 mmol, 51%.

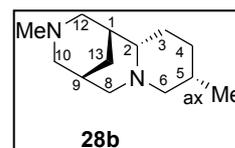
$\alpha_D^{23} = +10.6$ ($c = 0.21$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.84$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 5-Me), 0.98 (m, 1H, 4-*HH*), 1.42 (m, 1H, 3-*HH*), 1.47 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H, 6-*HH*), 1.54-1.67 (m, 4H, 13-*HH*, 1-H, 3-*HH*), 1.74-1.88 (m, 3H, 9-H, 5-H, 4-*HH*), 1.97 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 2-H), 2.09 (dd, $J = 11.4$, 2.7 Hz, 1H, 12-*HH*), 2.14 (s, 3H, 11-Me), 2.27 (m, 2H, 8-*HH*, 10-*HH*), 2.73 (m, 1H, 6-*HH*), 2.87 (td, $J = 11.2$, 2.0 Hz, 1H, 8-*HH*), 2.94 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.07 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 12-*HH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 20.1$ (5-Me), 31.5 (C-9), 31.6 (C-3), 31.9 (C-5), 34.88 (C-13), 34.90 (C-4), 36.2 (C-1), 47.4 (11-Me), 57.2 (C-12), 61.5 (C-10), 61.7 (C-8), 66.3 (C-6), 67.0 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2917, 1659, 1443, 1266, 1142, 1047, 891, 785, 743$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₂₄N₂ + H]⁺: 209.2012; gef: 209.2012.



Gemäß AAV 6.5.4 wurde das Lactam **161b** (1.20 g, 4.51 mmol) mit LiAlH₄ (1.03 g, 27.0 mmol) versetzt. Destillation: 0.8 mbar, 130 °C.

Ausbeute **28b** (axial) vor Destillation: 741 mg, 3.56 mmol, 79%.

$\alpha_D^{23} = -4.7$ ($c = 0.59$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.14$ (m, 1H, 3-*HH*), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 5-Me), 1.47 (m, 1H, 13-*HH*), 1.51-1.66 (m, 3H, 4-*HH*, 1-H), 1.72 (m, 1H, 13-*HH*), 1.74-1.95 (m, 4H, 2-H, 9-H, 5-H, 3-*HH*), 2.05 (dd, $J = 11.1, 3.6$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.16 (m, 1H, 8-*HH*), 2.17 (s, 3H, 11-Me), 2.28 (dd, $J = 11.4, 5.2$ Hz, 1H, 12-*HH*), 2.42 (dd, $J = 11.0, 4.8$, 1H, 10-*HH*), 2.57 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.73 (br d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.77 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 10-*HH*), 2.93 (br d, $J = 11.8$ Hz, 1H, 12-*HH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 18.7$ (5-Me), 26.1 (C-3), 29.8 (C-5), 31.4 (C-9), 31.6 (C-4), 33.4 (C-13), 36.0 (C-1), 47.1 (11-Me), 56.7 (C-12), 60.8



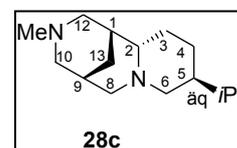
(C-10), 62.3 (C-8), 63.4 (C-6), 68.4 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2935, 1654, 1447, 1328, 1268, 1148, 1039, 922, 739, 653 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 209.2012; gef: 209.2012.

6.5.4.2 (1R,2S,9S)-5S-isopropyl-11-methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan (28c)

Das Lactam **161** (260 mg, 883 μmol) wurde entsprechend AAV 6.5.4 mit LiAlH_4 (201 mg, 5.30 mmol) versetzt. Destillation: 0.8 mbar, 100 $^\circ\text{C}$.

Ausbeute **28c** vor Destillation: 194 mg, 821 μmol , 93%.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = +13.7$ ($c = 0.23$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CHMe_2), 1.05 (ddd, $J = 24.4, 12.7, 4.0$ Hz, 1H, 4-*HH*), 1.38 (sext, $J = 13.4$ Hz, 1H, CHMe_2), 1.44-1.67 (m, 7H, 13-*HH*, 3-*HH*, 1-H, 5-H, 6-*HH*), 1.81-1.90 (m, 2H, 9-H, 4-*HH*), 2.0 (m, 1H, 2-H), 2.11 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H, 12-*HH*), 2.14 (s, 3H, 11-Me), 2.27 (ddd, $J = 11.1, 3.5, 1.9$ Hz, 1H, 10-*HH*), 2.34 (ddd, $J = 11.2, 3.2, 1.9$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.85 (ddd, $J = 10.6, 3.2, 2.1$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.90 (dt, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.94 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 10-*HH*), 3.05 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 12-*HH*). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 20.3$ (CHMe), 20.6 (CHMe), 29.6 (C-4), 31.4 (C-3), 31.8 (C-9), 32.6 (CHMe_2), 34.7 (C-13), 36.1 (C-1), 42.9 (C-5), 47.2 (11-Me), 57.1 (C-12), 61.5 (C-10), 61.9 (C-8), 62.3 (C-6), 67.3 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2871, 2772, 1660, 1443, 1385, 1117, 1039, 913, 740 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 237.2325; gef: 237.2326.



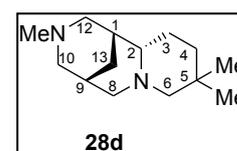
6.5.4.3 (1R,2S,9S)-5,5-dimethyl-11-methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan (28d)

Entsprechend AAV 6.5.4 wurde das Lactam **162** (640 mg, 2.28 mmol) mit LiAlH_4 (520 mg, 13.7 mmol) versetzt. Destillation: 0.8 mbar, 150 $^\circ\text{C}$.

Ausbeute **28d** vor Destillation: 457 mg, 2.05 mmol, 90%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (s, 3H, 5-Me), 1.06 (s, 3H, 5-Me), 1.15 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 1.39 (m, 2H, 13-*HH*, 4-*HH*), 1.60 (m, 1H, 1-H, 6-*HH*), 1.69 (m, 2H, 13-*HH*, 3-*HH*), 1.74-1.84 (m, 1H, 2-H), 1.87 (m, 1H, 9-H), 2.11 (dd, $J = 10.7, 2.2$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.16 (s, 3H, OMe), 2.21 (dd, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H, 12-*HH*), 2.31 (dd, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.36 (dd, $J = 10.8, 5.3$ Hz, 1H, 10-*HH*), 2.72 (m, 2H, 8-*HH*, 10-*HH*), 2.83 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, 12-*HH*).

$\alpha_{\text{D}}^{21} = -12.8$ ($c = 0.46$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (s, 3H, 5-Me), 1.08 (s, 3H, 5-Me), 1.22 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 1.46 (m, 2H, 13-*HH*, 4-*HH*), 1.68 (m, 2H, 6-*HH*, 1-H), 1.76 (m, 2H, 13-*HH*, 3-*HH*), 1.91 (m, 2H, 2-H, 9-H), 2.19 (m, 1H, 8-*HH*), 2.20 (s, 3H, 11-Me), 2.34 (dd, $J = 11.5, 5.3$ Hz, 1H, 12-*HH*), 2.39 (dd, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 1H, 6-*HH*), 2.46 (dd, $J = 11.2, 5.1$ Hz, 1H, 10-*HH*), 2.79 (m, 2H, 8-*HH*, 10-*HH*), 2.96 (br d, $J = 11.6$ Hz, 1 H, 12-*HH*). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 25.5$ (5-Me), 27.7 (5-Me), 30.5 (C-3), 31.2 (C-9), 31.6 (C-5), 33.2 (C-4), 35.5 (C-13), 39.0 (C-1), 46.8 (11-Me), 56.7 (C-12), 60.8 (C-10), 62.2 (C-8), 67.9 (C-6), 69.6 (C-2). — IR

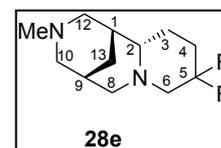


(ATR): $\tilde{\nu} = 2930, 2677, 1654, 1445, 1121, 1032, 914, 659, 613 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 223.2169; gef: 223.2173.

6.5.4.4 (1*R*,2*S*,9*S*)-5,5-difluoro-11-methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]triundecan (28e)

Die Umsetzung des Lactams **164** (342 mg, 1.19 mmol) mit LiAlH_4 (270 mg, 7.12 mmol) gemäß AAV 6.5.4 lieferte **28e** vor Destillation in 64% (175 mg, 760 μmol) Ausbeute. Die anschließende Destillation (0.8 mbar, 120 °C) diente der weiteren Aufreinigung und Befreiung von Wasser.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = -17.9$ ($c = 0.10$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.55$ (m, 1H, 4-*HH*), 1.60-1.85 (m, 5H, 13-*HH*, 4-*HH*, 3-*HH*, 1-H,), 1.89 (m, 1H, 9-H), 2.02-2.14 (m, 3H, 13-*HH*, 2-H, 6-*HH*), 2.15 (s, 3H, 11-Me), 2.20 (m, 1H, 12-*HH*), 2.26 (m, 1H, 8-*HH*), 2.31 (m, 1H, 10-*HH*), 2.86 (m, 2H, 8-*HH*, 10-*HH*), 3.01 (m, 2H, 6-*HH*, 12-*HH*). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 28.0$ (d, $J = 10.5$ Hz, C-4), 31.4 (C-9), 33.4 (C-3), 34.3 (C-13), 35.4 (C-1), 47.3 (11-Me), 56.8 (C-12), 60.1 (C-10), 61.1 (C-8), 62.3 (dd, $J = 30.9, 24.2$ Hz, C-6), 65.6 (C-2) 118.9 (C-5). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2917, 1660, 1442, 1284, 1099, 1052, 1000, 681 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 231.1667; gef: 231.1667.

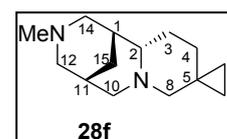


6.5.4.5 (1*R*,2*S*,9*S*)-Spiro[2.12]-9,13-Diazatricyclo[7.3.1.0^{2,9}]pentadecan (28f)

Entsprechend AAV 6.5.4 wurde das Lactam **167** (205 mg, 736 μmol) mit LiAlH_4 (168 mg, 4.42 mmol) versetzt. Destillation: 0.5 mbar, 100 °C.

Ausbeute **28f** vor Destillation: 137 mg, 622 μmol , 84%.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = +8.3$ ($c = 0.25$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.25$ (m, 1H, 6-*HH*), 0.38 (m, 0.5H, 7-*HH*), 0.58 (m, 0.5H, 7-*HH*), 1.00 (m, 1H, 4-*HH*), 1.43 (m, 1H, 3-*HH*), 1.50-1.70 (m, 3H, 1-H, 15-*HH*), 1.70-1.90 (m, 3H, 4-*HH*, 3-*HH*, 11-H), 1.96 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H, 8-*HH*), 2.10 (m, 2H, 2-H, 14-*HH*), 2.19 (s, 3H, 13-Me), 2.29 (m, 3H, 10-*HH* 12-*HH*, 8-*HH*), 2.84 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H, 10-*HH*), 2.92 (br d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 12-*HH*), 3.09 (br d, $J = 11.7$ Hz, 1H, 14-*HH*). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 10.0$ (C-6), 14.9 (C-7), 18.7 (C-5), 30.9 (C-3), 31.5 (C-11), 34.4 (C-15), 35.2 (C-4), 36.0 (C-1), 47.1 (13-Me), 57.2 (C-14), 61.3 (C-12), 61.5 (C-10), 66.0 (C-8), 67.4 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2923, 2770, 1441, 1110, 1038, 859, 712 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 221.2012; gef: 221.2014.

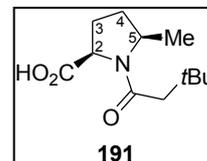


6.6.1.3 (2*R*,5*R*)-1-(3,3-dimethylbutanoyl)-5-methylpyrrolidin-2-carbonsäure (191)

Das Salz der Aminosäure **190** (206 mg, 847 μmol) wurde in CH_2Cl_2 (4.0 mL) gelöst und bei 0 °C wurden NEt_3 (476 μL , 343 mg, 3.39 mmol) und *tert*-Butylacetylchlorid (129 μL , 125 mg, 932 μmol) zugegeben. Nach 23 h Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung mit 5%iger H_3PO_4 (30 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (4×30 mL) extrahiert. Anschließend wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10) aufgereinigt. Als Produkt **191** wurde ein farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 191 mg, 838 μmol , 99%.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = +28.0$ ($c = 0.13$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.08$ (s, 9H, CMe_3), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 5-Me), 1.79 (m, 1H, 4-*HH*), 1.98-2.30 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.25 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, CHHCMe_3), 2.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, CHHCMe_3), 2.60 (m, 1H, 3-*HH*), 4.17 (m, 1H, 5-H), 4.59 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (5-Me), 24.8 (C-3), 29.9 (CMe_3), 31.66 (C-4), 31.70 (C-4), 45.9 (CH_2CMe_3), 55.8 (C-5), 59.9 (C-2), 173.2 (C=O), 174.6 (CO_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2870, 1687, 1577, 1464, 1427, 1184, 1138, 1038, 839, 800, 721, 675$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: 250.1414; gef: 250.1414.

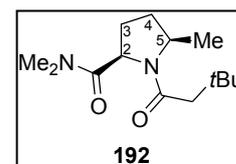


6.6.1.4 (2*R*,5*R*)-1-(3,3-dimethylbutanoyl)-*N,N*,5-trimethylpyrrolidin-2-carbonsäureamid (192)

Unter Argon wurde die geschützte Aminosäure **191** (185 mg, 814 μmol) in abs. CH_2Cl_2 (5.0 mL) gelöst und bei 0 °C mit NEt_3 (251 μL , 181 mg, 1.79 mmol) und PivCl (100 μL , 98.1 mg, 814 μmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurden nochmals NEt_3 (126 μL , 91 mg, 900 μmol) und $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (72.9 mg, 895 μmol) zugesetzt und das Gemisch weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Zitronensäure (5.0 mL), ges. NaCl -Lsg. (5.0 mL) und ges. NaHCO_3 -Lsg. (5.0 mL) gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden jeweils mit CH_2Cl_2 (5.0 mL) extrahiert. Anschließende Trocknung der vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels und Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH 100:0 \rightarrow 90:10) führten zum Produkt **192**, einem farblosem Öl.

Ausbeute: 168 mg, 660 μmol , 81%.

$\alpha_{\text{D}}^{21} = +9.5$ ($c = 0.1$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 9H, CMe_3), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 5-Me), 1.77 (m, 1H, 4-*HH*), 1.88-2.24 (m, 3H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.16 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, CHHC=O), 2.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CHHC=O), 2.97 (s, 3H, NMe), 3.15 (s, 3H, NMe), 4.12 (m, 1H, 5-H), 4.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.7$ (5-Me), 27.1 (C-3), 30.0 (CMe_3), 31.3 (CMe_3), 32.8 (C-4), 36.1 (NMe), 37.2 (NMe), 45.7 ($\text{CH}_2\text{C=O}$), 54.7 (C-5), 57.0 (C-2), 170.2 (NC=O), 172.3 ($\text{Me}_2\text{NC=O}$). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2924, 2853, 1695, 1617, 1446, 1348, 1313, 1237, 1126, 1107, 1073, 767$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 277.1887; gef: 277.1887.

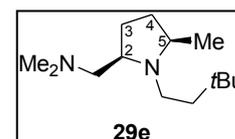


6.6.1.5 1-[(2*R*,5*R*)-1-(3,3-dimethylbutyl)-5-methylpyrrolidin-2-yl]-*N,N*-dimethylmethanamid (**29e**)

Das Diamid **192** (160 mg, 629 μmol) wurde in abs. THF (7.0 mL) gelöst und bei 0 °C LiAlH_4 (143 mg, 3.77 mmol) zugegeben. Nach jeweils 30 Minuten Rühren bei 0 °C und Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden zunächst bei 0 °C Et_2O (2.0 mL) und bis zum Ende der Gasentwicklung ges. Na_2SO_4 -Lsg. zugegeben. Dann wurde über Celite (3 cm) filtriert und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1, 30 mL) gewaschen. Entfernen des Lösungsmittels ergab **29e** als farblose Flüssigkeit [die auch destillativ (Kugelrohrdistille, 0.4 mbar, 120 °C) noch weiter aufgereinigt werden konnte].

Ausbeute (vor Destillation): 130 mg, 574 μmol , 91%.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = +44.1$ ($c = 0.22$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.93$ (s, 9H, CMe_3), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 5-Me), 1.31-1.44 (m, 3H, 4-*HH*, *t*Bu CH_2), 1.49-1.61 (m, 1H, 3-*HH*), 1.81-1.91 (m, 1H, 4-*HH*), 1.91-2.00 (m, 1H, 3-*HH*), 2.25 (s, 6H, NMe_2), 2.28 (dd, $J = 12.4, 9.5$ Hz, 1H, 2-*CHH*), 2.40 (dd, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H, 2-*CHH*), 2.61-2.74 (m, 3H, 1- CH_2 , 5-H), 2.75-2.84 (m, 1H, 2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 20.0$ (5-Me), 29.9 (CMe_3), 30.1 (C-3), 30.7 (CMe_3), 32.8 (C-4), 40.6 (*t*Bu CH_2), 46.5 (NMe_2), 48.6 (1- CH_2), 60.8 (C-5), 62.9 (C-2), 66.6 (2- CH_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2924, 2854, 1541, 1415, 1259, 1086, 1018, 862, 798$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 227.2482; gef: 227.2482.

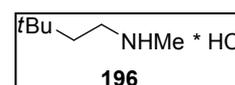


6.6.2 Variation der Aminomethylseitenkette an C-2

6.6.2.1 *N*,3,3-trimethylbutan-1-amin-Hydrochlorid (**196**)

Das Amid **195**^[171] (700 mg, 5.42 mmol) wurde in abs. THF (45 mL) gelöst und mit LiAlH_4 (1.23 g, 32.5 mmol) versetzt nach je 30 min Rühren bei 0 °C und Raumtemperatur wurde weitere 27 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Et_2O (10 mL) und ges. Na_2SO_4 -Lsg (bis Ende der Gasentwicklung) bei 0 °C wurde über Celite (5 cm) filtriert und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1; 100 mL) gewaschen. Nach Ausfällen des HCl-Salzes durch Zugabe von Salzsäure (1.1 M in Et_2O) und 15 min Rühren wurde **196** als weißer Feststoff erhalten (630 mg, 4.15 mmol, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 0.98$ (s, 9H, CMe_3), 1.59 (m, 2H, CH_2CMe_3), 2.70 (s, 3H, NMe), 3.00 (m, 2H, NCH_2). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 29.5$ (CMe_3), 30.6 (CMe_3), 33.6 (NMe), 40.6 (CMe_3CH_2), 47.4 (NCH_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2757, 2454, 2159, 2021, 1598, 1478, 1427, 1366, 1318, 1252, 1157, 1038, 947, 908, 785, 632, 614$ cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2 + \text{H}]^+$: 116.1434; gef: 116.1434.



6.6.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Überführung von 5-Methyl-D-Prolin **171** in die Amide **193a-d**

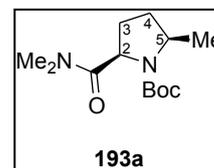
5-Methyl-*N*-Boc-D-Prolin (**171**) wurde in abs. CH₂Cl₂ (7.2 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C wurden NEt₃ [1.1 Äquiv. (2.2 Äquiv. bei Verwendung der HCl-Salzen der Amine)] und PivCl (1.0 Äquiv.) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurden das Amin (1.1 Äquiv.) und erneut NEt₃ (1.1 Äquiv.) zugesetzt und die Reaktion über 15-18 h auf Raumtemperatur kommen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde mit Zitronensäure, ges. NaCl-Lsg und ges. NaHCO₃-Lsg (je 7.0 mL/mmol) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Destillatives Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 5:1 → 2:1) lieferte die Amide **193a-d** in guten Ausbeuten.

6.6.2.2.1 (2*R*,5*R*)-*tert*-butyl-2-(dimethylcarbamoyl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (**193a**)

Entsprechend AAV 6.6.2.2 wurde **171** (960 mg, 4.19 mmol) mit NEt₃ (1.94 mL, 1.40 g, 13.82 mmol), PivCl (516 µL, 505 mg, 4.19 mmol) und Me₂NH·HCl (375 g, 4.61 mmol) in **193a** (869 mg, 3.39 mmol, 81%, farbloses Öl) überführt.

Verbindung **193a** liegt als Rotamerengemisch vor, was sich anhand der breiten Signale im ¹H-Spektrum erkennen lässt.

$\alpha_D^{22} = +12.8$ ($c = 0.48$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.34$ (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 5-Me), 1.40 (s, 4H, CMe₃ Rot1), 1.45 (s, 5H, CMe₃ Rot2), 1.50 (m, 1H, 4-HH), 1.80-2.13 (m, 3H, 3-HH, 4-HH), 2.96 (s, 3H, NMe), 3.06 (s, 1.4H, NMe Rot1), 3.10 (s, 1.6H, NMe Rot2), 3.99 (m, 1H, 5-H), 4.62 (m, 1H, 2-H).



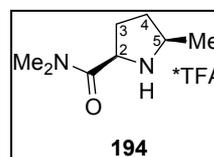
— ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (5-Me Rot1), 20.5 (5-Me Rot2), 28.1 (C-3), 28.4 (CMe₃ Rot1), 28.5 (CMe₃ Rot2), 31.8 (C-4 Rot1), 32.5 (C-4 Rot2), 35.98 (NMe Rot1), 36.04 (NMe Rot1), 36.9 (NMe Rot2), 37.0 (NMe Rot2), 54.1 (C-5 Rot1), 54.3 (C-5 Rot2), 57.4 (C-2 Rot1), 57.6 (C-2 Rot2), 79.2 (CMe₃ Rot1), 79.3 (CMe₃ Rot2), 153.3 (CO₂ Rot1), 154.4 (CO₂ Rot2), 172.5 (C=O Rot1), 172.9 (C=O Rot2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2964, 2929, 2873, 1689, 1653, 1456, 1389, 1254, 1213, 1167, 1120, 1080, 953, 860, 733$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₃H₂₄N₂O₃ + Na]⁺: 279.1679; gef: 279.1679.

6.6.2.2.2 (2*R*,5*R*)-*N,N*,5-trimethylpyrrolidin-2-carbonsäureamid (**194**)

Das Amid **193a** (15 mg, 58.5 µmol) wurde in abs CH₂Cl₂ (1.0 mL) gelöst und bei 0 °C mit TFA (800 µL) versetzt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde zweimal MeOH (2.0 mL) zugesetzt und das Lösungsmittel entfernt. Als Produkt entstand **194** als ein farbloses Öl.

Ausbeute: 14.1 mg, 52.2 µmol, 89%.

$\alpha_D^{21} = +49.4$ ($c = 0.30$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.47$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5-Me), 1.62-1.75 (m, 1H, 4-HH), 1.99-2.11 (m, 1H, 3-HH), 2.18-2.27 (m, 1H, 4-HH), 2.44-2.56 (m, 1H, 3HH), 3.01 (s, 3H, NMe), 3.06 (s, 3H, NMe), 3.70-3.81 (m, 1H, 5-H), 4.69 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H, 2-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 17.1$ (5-Me), 29.5 (C-3), 32.3 (C-4), 36.3 (NMe) 37.1 (NMe), 58.5 (C-5),



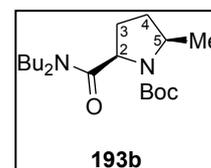
60.1 (C-2), 169.5 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2549, 1660, 1373, 1182, 1115, 1055, 831, 796, 717, 650 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 157.1335; gef: 157.1336.

6.6.2.2.3 (2*R*,5*R*)-*tert*-butyl-2-(dibutylcarbamoyl)-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (193b)

Gemäß AAV 6.6.2.2 wurde **171** (640 mg, 2.79 mmol) mit NEt_3 (863 μL , 621 mg, 6.14 mmol), PivCl (344 μL , 337 mg, 2.79 mmol) und Bu_2NH (517 μL , 397 mg, 3.07 mmol) über 16 h in **193b** (674 mg, 1.98 mmol, 71%, farbloses Öl) überführt.

Verbindung **193b** liegt als Rotamerengemisch vor, was sich anhand der breiten Signale im ^1H -Spektrum erkennen lässt. Butylgruppen A/B

$\alpha_{\text{D}}^{21} = +5.1$ ($c = 0.23$, MeOH) — ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (m, 6H, CH_2Me), 1.25-1.39 (m, 7H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$, 5-Me), 1.41 (s, 5H, CMe_3 Rot1), 1.45 (s, 4H, CMe_3 Rot2), 1.48-1.79 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 4-HH), 1.84-2.19 (m, 3H, 3-HH, 4-HH), 3.10-3.57 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2$), 3.97 (m, 1H, 5-H), 4.53 (m, 1H, 2-H).



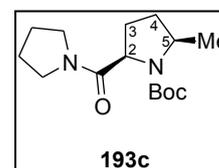
— ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 [CH_3CH_2 (A)], 13.9 [CH_3CH_2 (B)], 19.6 (5-Me), 20.2 [$2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2$ (A/B)], 28.6 (CMe_3), 29.1 (C-3 Rot1), 29.7 (C-3 Rot2), 29.8 [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ARot1)], 30.0 [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ARot2)], 31.7 [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (B)], 32.6 (C-4), 46.7 [NCH_2 (ARot1)], 46.8 [NCH_2 (ARot2)], 47.7 [NCH_2 (B)], 54.5 (C-5), 57.6 (C-2), 79.5 (CMe_3), 153.5 (CO_2), 172.2 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2964, 2929, 2873, 1689, 1653, 1454, 1389, 1211, 1167, 1119, 1080, 860, 733 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 363.2618; gef: 363.2618.

6.6.2.2.4 (2*R*,5*R*)-*tert*-butyl-2-methyl-5-(pyrrolidin-1-carbonyl)pyrrolidin-1-carboxylat (193c)

Das Prolinderivat **171** (640 mg, 2.79 mmol) wurde entsprechend AAV 6.6.2.2 mit NEt_3 (863 μL , 621 mg, 6.14 mmol), PivCl (344 μL , 337 mg, 2.79 mmol) und Pyrrolidin (251 μL , 218 mg, 3.07 mmol) über 16 h in **193c** (599 mg, 2.12 mmol, 76%, farbloses Öl) überführt.

Verbindung **193c** liegt als Rotamerengemisch vor, was sich anhand der breiten Signale im ^1H -Spektrum erkennen lässt.

$\alpha_{\text{D}}^{22} = -1.3$ ($c = 0.45$, MeOH). — ^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 5-Me), 1.39 (s, 4H, CMe_3 Rot1), 1.45 (s, 5H, CMe_3 Rot2), 1.65-2.16 (m, 8H, CH_2CH_2 , 4-HH, 3-HH), 3.31-3.66 (m, 4H, NCH_2), 3.99 (m, 1H, 5-H), 4.43 (m, 1H, 2-H).



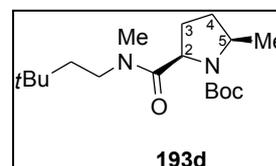
— ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 19.6 (5-Me Rot1), 20.5 (5-Me Rot2), 24.1 (CH_2CH_2), 26.3 (CH_2CH_2), 28.1 (C-3), 28.4 (CMe_3 Rot1), 28.5 (CMe_3 Rot2), 31.8 (C-4 Rot1), 32.6 (C-4 Rot2), 46.0 (NCH_2 Rot1), 46.1 (NCH_2 Rot2), 54.1 (C-5 Rot1), 54.3 (C-5 Rot2), 59.1 (C-2), 79.3 (CMe_3), 154.0 (NCO_2), 171.3 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2875, 2158, 1975, 1690, 1638, 1437, 1395, 1338, 1255, 1175, 1119, 1082, 987, 862, 768, 699 cm^{-1} . — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 305.1836; gef: 305.1836.

6.6.2.2.5 (2*R*,5*R*)-*tert*-butyl-2-[(3,3-dimethylbutyl)(methyl)carbamoyl]-5-methylpyrrolidin-1-carboxylat (**193d**)

Entsprechend AAV 6.6.2.2 wurde **171** (590 mg, 2.57 mmol) mit NEt₃ (1.19 mL, 859 mg, 8.49 mmol), PivCl (317 μL, 310 mg, 2.57 mmol) und Methyl-3,3-Dimethylbutanamin-Hydrochlorid (**196**, 429 mg, 2.83 mmol) über 19 h in **193d** (573 mg, 1.76 mmol, 68%, farbloses Öl) überführt.

Verbindung **193d** liegt als Rotamerengemisch vor, was sich anhand der breiten Signale im ¹H-Spektrum erkennen lässt.

$\alpha_D^{21} = +3.2$ ($c = 0.17$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.94$ (s, 9H, CMe₃), 1.35 (br d, $J = 5.8$ Hz, 3H, 5-Me), 1.40 (s, 5H, OCMe₃ Rot1), 1.42 (m, 1H, *t*BuCHH), 1.45 (s, 4H, OCMe₃ Rot2), 1.54-1.80 (m, 2H, *t*BuCHH, 4-HH), 1.81-2.13 (m, 3H, 3-HH, 4-HH), 2.93 (s, 1.5H, NMe), 3.03



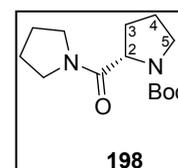
(br d, $J = 16.3$ Hz, 1.5H, NMe), 3.15-3.65 (m, 2H, NCH₂), 3.97 (m, 1H, 5-H), 4.55 (m, 1H, 2-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 19.6$ (5-Me Rot1), 20.5 (5-Me Rot2), 28.4 (OCMe₃ Rot1), 28.6 (OCMe₃ Rot2), 29.2 (CMe₃ Rot1), 29.3 (CMe₃ Rot2), 29.4 (C-3 Rot1), 29.5 (C-3 Rot2), 29.7 (OCMe₃), 31.7 (C-4 Rot1), 32.5 (C-4 Rot2), 34.0 (NMe Rot1), 34.9 (NMe Rot2), 40.2 (*t*BuCH₂ Rot1), 42.1 (*t*BuCH₂ Rot2), 45.2 (NCH₂ Rot1), 46.1 (NCH₂ Rot2), 54.3 (C-5), 57.6 (C-2), 79.3 (OCMe₃), 153.4 (CO₂ Rot1), 154.4 (CO₂ Rot2), 172.3 (C=O). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 1694, 1658, 1478, 1389, 1364, 1246, 1167, 1126, 1084, 1011, 859, 772, 745, 620$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₈H₃₄N₂O₃ + Na]⁺: 349.2462; gef: 349.2462.

6.6.2.2.6 (*S*)-*tert*-butyl-2-(pyrrolidin-1-carbonyl)pyrrolidin-1-carboxylat (**198**)

Die Umsetzung von *N*-Boc-geschützten L-Prolin (**182**, 500 mg, 2.32 mmol) mit NEt₃ (718 μL, 517 mg, 5.11 mmol), PivCl (286 μL, 280 mg, 2.32 mmol) und Pyrrolidin (209 μL, 182 mg, 2.55 mmol) entsprechend AAV 6.6.2.2 führte nach 2,5 h Rühren zum Diamin **198** (542 mg, 2.02 mmol, 87%, farbloses Öl).

Verbindung **198** liegt als Rotamerengemisch vor, was sich anhand der breiten Signale im ¹H-Spektrum erkennen lässt.

$\alpha_D^{21} = -33.9$ ($c = 0.58$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.39$ (s, 5H, CMe₃ Rot1), 1.45 (s, 4H, CMe₃ Rot2), 1.76-1.91 (m, 4H, 3-HH, 4-HH, CH₂CH₂), 1.91-2.03 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.03-2.22 (m, 2H, 3-HH, 4-HH), 3.34-3.78 (m, 6H, 2×NCH₂, 5-HH), 4.41 (m, 1H, 2-H). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.7$



(C-3 Rot1), 24.0 (C-3 Rot2), 24.1 (CH₂CH₂ Rot1), 24.2 (CH₂CH₂ Rot2), 26.2 (CH₂CH₂ Rot1), 26.3 (CH₂CH₂Rot2), 28.4 (CMe₃ Rot1), 28.5 (CMe₃ Rot2), 29.5 (C-4 Rot1), 30.3 (C-4 Rot2), 45.9 (NCH₂ Rot1), 46.0 (NCH₂ Rot2), 46.1 (C-5), 46.6 (NCH₂ Rot1), 46.9 (NCH₂ Rot2), 57.7 (C-2 Rot1), 58.0 (C-2 Rot2), 79.3 (CMe₃ Rot1), 79.4 (CMe₃ Rot2), 153.8 (CO₂ Rot1), 154.5 (CO₂ Rot2), 171.0 (C=O Rot1), 171.3 (C=O Rot2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2954, 2879, 1694, 1643, 1476, 1437, 1391, 1364, 1338, 1252, 1158, 1118, 1085, 991, 915, 883, 777, 759, 687$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₄N₂O₃ + Na]⁺: 291.1679; gef: 291.1679.

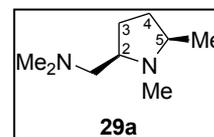
6.6.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Überführung der Amide 193a-d in die Amine 29a-d

Das Amid **193a-d** wurde in abs. THF (12 mL/mmol) gelöst und bei 0 °C mit LiAlH₄ (6.0 Äquiv.) versetzt. Nach je 1 h Rühren bei 0 °C und bei Raumtemperatur wurde weitere 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Et₂O (3.0 mL/mmol) und ges. Na₂SO₄-Lsg (bis Ende der Gasentwicklung) bei 0 °C wurde über Celite (5 cm) filtriert und mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1, 146 mL/mmol) gewaschen. Die Amine **29a-d** konnten in guten Ausbeuten dargestellt und durch Kugelrohrdestillation weiter aufgereinigt werden.

6.6.2.3.1 1-[(2*R*,5*R*)-1,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]-*N,N*-dimethylmethanamin (29a)

Gemäß AAV 6.6.2.3 wurde **193a** (780 mg, 3.04 mmol) mit LiAlH₄ (18.3 mL, 1.0 M in THF, 18.3 mmol) in **29a** (319 mg, 2.04 mmol, 67%, farblose Flüssigkeit) überführt. Da die Verbindung flüchtig ist, wurde eine Destillation (15 mbar, 50 °C) durchgeführt, anstatt einer Trocknung an der Pumpe.

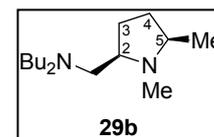
$\alpha_D^{21} = +1.4$ ($c = 0.21$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.12$ (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 5-Me), 1.32-1.43 (m, 1H, 4-*HH*), 1.44-1.55 (m, 1H, 3-*HH*), 1.85-1.94 (m, 1H, 4-*HH*), 1.96-2.09 (m, 1H, 3-*HH*), 2.25 (s, 3H, NMe₂), 2.26-2.33 (m, 2H, 2-*CHH*, 5-H), 2.31 (s, 3H, 1-Me), 2.41 (ddd, $J = 15.7, 8.4, 3.4$ Hz, 1H, 2-H), 2.57 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H, 2-*CHH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 18.6$ (5-Me), 29.9 (C-3), 31.3 (1-Me), 32.3 (C-4), 39.6 (NMe), 46.4 (NMe), 64.3 (C-5), 65.6 (2-CH₂), 66.4 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2922, 1453, 1119, 1028, 977, 860, 806$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₉H₂₀N₂ + H]⁺: 157.1699; gef: 157.1699.



6.6.2.3.2 *N*-butyl-*N*-{[(2*R*,5*R*)-1,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methyl}butan-1-amin (29b)

Entsprechend AAV 6.6.2.3 wurde **193b** (650 mg, 1.91 mmol) mit LiAlH₄ (11.5 mL, 1.0 M in THF, 11.5 mmol) in **29b** (370 mg, 1.54 mmol, 81%, farblose Flüssigkeit) überführt. Destillation (4.5 mbar, 95 °C).

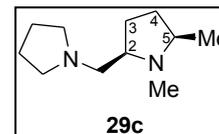
$\alpha_D^{21} = +17.3$ ($c = 0.26$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, CH₂Me), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 5-Me), 1.26-1.55 (m, 10H, 3-*HH*, 4-*HH*, 4×CH₂), 1.82-2.03 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.21-2.30 (m, 1H, 5-H), 2.31 (s, 3H, 1-Me), 2.33 (m, 6H, 2-*CHH*, 2-H, 2×NCH₂), 2.60 (m, 1H, 2-*CHH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 14.4$ (2×CH₃), 18.2 (2-Me), 21.7 (2×CH₃CH₂), 29.7 (C-3), 30.0 (2×CH₂CH₂CH₂), 32.0 (C-4), 39.6 (1-Me), 55.7 (2×NCH₂), 59.9 (2-CH₂), 64.9 (C-5), 67.0 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930, 2825, 1458, 1120, 1028, 981$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₅H₃₂N₂ + H]⁺: 241.2638; gef: 241.2638.



6.6.2.3.3 (2*R*,5*R*)-1,5-dimethyl-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (29c)

Das Amid **193c** (580 mg, 2.05 mmol) wurde entsprechend AAV 6.6.2.3 mit LiAlH₄ (12.3 mL, 1.0 M in THF, 12.3 mmol) in **29c** (307 mg, 1.68 mmol, 82%, farblose Flüssigkeit) überführt. Destillation (7 mbar, 75 °C).

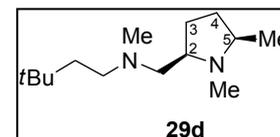
$\alpha_D^{21} = +47.3$ ($c = 0.36$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.12$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, Me), 1.30-1.62 (m, 2H, 3-*HH*, 4-*HH*), 1.74-1.84 (m, 4H, CH₂), 1.85-1.95 (m, 1H, 4-*HH*), 1.97-2.09 (m, 1H, 3-*HH*), 2.23-2.34 (m, 1H, 5-H), 2.32 (s, 3H, NMe), 2.37-2.47 (m, 2H, 2-H, 2-*CHH*), 2.49-2.62 (m, 4H, 2×NCH₂), 2.68-2.78 (m, 1H, 2-*CHH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 18.5$ (5-Me), 24.2 (2×CH₂), 30.0 (C-3), 32.3 (C-4), 39.6 (1-Me), 55.9 (2×NCH₂), 62.3 (2-CH₂), 64.2 (C-5), 67.5 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960, 2775, 1459, 1338, 1203, 1108, 1057, 878, 806$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₂₂N₂ + H]⁺: 183.1856; gef: 183.1858.



6.6.2.3.4 *N*-{[(2*R*,5*R*)-1,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methyl}-*N*,3,3-trimethylbutan-1-amin (29d)

Gemäß AAV 6.6.2.3 wurde **193d** (510 mg, 1.56 mmol) mit LiAlH₄ (356 mg, 9.37 mmol) in **29d** (308 mg, 1.36 mmol, 87%, farblose Flüssigkeit) überführt. Destillation (0.6 mbar, 80 °C).

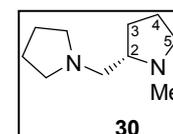
$\alpha_D^{21} = +46.1$ ($c = 0.24$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 0.96$ (s, 9H, CMe₃), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 5-Me), 1.32-1.45 (m, 3H, 4-*HH*, CH₂Me₃), 1.45-1.55 (m, 1H, 3-*HH*), 1.84-1.94 (m, 1H, 4-*HH*), 1.96-2.08 (m, 1H, 3-*HH*), 2.25 (s, 3H, NMe), 2.26-2.234 (m, 1H, 5-H), 2.32 (s, 3H, 1-Me), 2.34-2.49 (m, 4H, 2-*CHH*, NCH₂, 2-H), 2.57 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H, 2-*CHH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 18.5$ (5-Me), 29.9 (CMe₃), 30.1 (C-3), 30.6 (CMe₃), 32.3 [C-4 (CH₂)¹], 39.6 (CHNMe), 41.3 (CH₂*t*Bu), 43.5 (CH₂NMe), 55.6 (CH₂NMe), 63.5 (NMeCH₂CH), 64.3 (C-5), 66.5 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2769, 1457, 1363, 1205, 1030, 861, 808, 614$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₃₀N₂ + H]⁺: 227.2482; gef: 227.2482.



6.6.2.3.5 (*S*)-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin (30)

Entsprechend AAV 6.6.2.3 wurde **198** (400 mg, 1.49 mmol) mit LiAlH₄ (339 mg, 8.94 mmol) in **30** (233 mg, 1.38 mmol, 93%, farblose Flüssigkeit) überführt. Destillation (0.8 mbar, 65 °C).

$\alpha_D^{21} = -87.1$ ($c = 0.38$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.52$ -1.82 (m, 7H, 3'-*HH*, 4'*HH*, 4-*HH*, 3-*HH*), 2.01 (dddd, $J = 12.5, 9.4, 7.9, 6.7$ Hz, 1H, 3-*HH*), 2.15 (m, 1H, 5-*HH*), 2.24 (ddd, $J = 15.7, 7.9, 4.0$ Hz, 1H, 2-H), 2.34 (dd, $J = 11.7, 8.3$ Hz, 1H, 2-*CHH*), 2.38 (s, 3H, 1-Me), 2.50 (m, 4H, 2'-*HH*, 5'-*HH*), 2.64 (dd, $J = 11.7, 4.1$ Hz, 2-*CHH*), 3.03 (ddd, $J = 9.3, 7.4, 2.1$ Hz, 1H, 5-*HH*). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.5$ (C-4), 23.4 (2×CH₂), 31.0 (C-3), 41.4 (1-Me), 54.9 (2×NCH₂), 57.6 (C-5), 61.6 (2-CH₂), 64.9 (C-2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2960, 2769, 1457, 1347, 1210, 1149, 1080, 1044, 872, 632, 619$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₀H₂₀N₂ + H]⁺: 169.1699; gef: 169.1699.



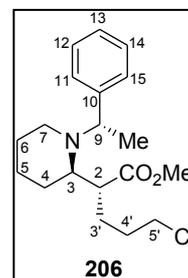
6.7 Vom Homopipicolinsäureester-abgeleitete Diamine und Aminoalkohole

6.7.1 (*R*)-methyl-5-chloro-2-*[(R)*-1*[(S)*-1-phenylethyl]piperidin-2-yl]penta- noat (**206**)

(*R,S*)-Homopipicolinsäureester **203** (10.6 g, 40.6 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in abs. THF (100 mL) gelöst und auf -30 °C abgekühlt. Anschließend wurde zur Reaktionslösung LDA (1.8 M in THF, 33.8 mL, 60.8 mmol) zugetropft und für 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 1-Chlor-3-iodpropan (8.56 mL, 81.2 mmol) wurde erst für 10 Minuten bei -30 °C und anschließend für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) hydrolysiert, mit EtOAc (3 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das MgSO₄ wurde abgefiltert und die Lösungsmittel mittels Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan/Et₂O 100:0 → 10:1) wurde als Produkt (*R,R,S/S,R,S*)-**206** im Diastereomerenverhältnis 92:8 als farblose ölige Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 10.9 g, 32.4 mmol, 79%.

(*R,R,S/S,R,S*)-**206**: $\alpha_D^{21} = -7.4$ ($c = 1.04$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.19$ - 1.71 (br m, 6H, 4-HH, 5-HH, 6-HH), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 9-Me), 1.60- 1.85 (br m, 4H, 4'-HH, 3'-HH), 2.47 (m, 1H, 7-HH), 2.69 (m, 1H, 7-HH), 2.83 (m, 1H, 3-H), 2.98 (m, 1H, 2-H), 3.47 (m, 2H, 5'-HH), 3.68 (s, 3H, OMe), 4.08 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, 9-H), 7.18-7.39 (m, 5H, Ph). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.2$ (9-Me), 23.0 (C-5), 23.9 (C-6), 24.2 (C-3'), 24.7 (C-4), 31.7 (C-4'), 44.1 (C-7), 45.1 (C-5'), 46.5 (C-2), 51.8 (OMe), 56.2 (C-9), 58.8 (C-3), 126.8 (C-13), 127.9 (C-11, C-15), 128.3 (C-12, C-14), 145.0 (C-10), 175.2 (CO₂). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935, 2858, 1732, 1492, 1446, 1199, 1152, 776, 723, 699$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₉H₂₈NO₂Cl + H]⁺: 338.1881; gef: 338.1881.

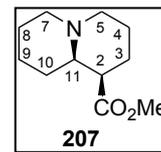


6.7.2 (*1R,9aR*)-Methyloctahydro-1H-chinolizin-1-carboxylat (**207**)

Die Diastereomerenmischung (*R,R,S/S,R,S*)-**206** (dr 92:8, 10.9 g, 32.4 mmol) wurde in abs. MeOH (70 mL) gelöst, Pd/C (1.00 g) hinzugefügt und anschließend für 60 h bei 40 °C und einem Wasserstoffdruck von 8 bar hydriert. Der entstandene Feststoff wurde über Celite abfiltriert, mit MeOH (70 mL) nachgewaschen und das Filtrat mittels Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. (80 mL) sowie THF (80 mL) versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (20 mL) wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (6 × 70 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Dieses wurde anschließend abgefiltert und alle flüchtigen Bestandteile mittels Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*-Pentan/EtOAc 100:0 → 1:1) über deaktiviertes Kieselgel (7.5% NH₃) wurden (*R,R*)-**207** und (*S,R*)-**208** als farblose Flüssigkeiten erhalten.

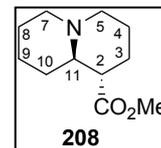
Ausbeute: 4.47 g, 22.7 mmol, 65%. Die spektroskopischen und analytischen Daten von **86a** entsprachen denen in Lit.^[91]

(*R,R*)-**207**: $\alpha_D^{22} = -22.0$ ($c = 0.33$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.25$ (m, 1H, 10-*HH*), 1.41-1.60 (m, 4H, 8-*HH*, 9-*HH*), 1.55 (m, 2H, 4-*HH* 3-*HH*), 1.72 (m, 1H, 10-*HH*), 1.87 (m, 1H, 3-*HH*), 2.08 (m, 3H, 4-*HH* 5-*HH* 7-*HH*), 2.29 (m, 1H, 11-H), 2.64 (br s, 1H, 2-H), 2.91 (m, 2H, 5-*HH* 7-*HH*), 3.54 (s, 3H, OMe). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0$ (C-4), 23.5 (C-9), 24.6 (C-10), 25.5 (C-3), 28.0 (C-8), 44.3 (C-2), 51.2 (OMe), 53.9 (C-5), 56.7 (C-7), 62.2 (C-11), 173.5 (CO_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 2855, 2802, 2755, 1732, 1435, 1161, 1145, 1128, 1111 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 198.1489; gef: 198.1488.



Ausbeute 475 mg, 2.41 mmol, 7%.

(*S,R*)-**208**: $\alpha_D^{21} = +48.7^\circ$ ($c = 0.30$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ -1.35 (m, 2H, 8-*HH*, 9-*HH*), 1.44-1.75 (m, 7H, 3-*HH*, 4-*HH*, 8-*HH*, 9-*HH*, 10-*HH*), 1.87-1.95 (m, 1H, 3-*HH*), 1.96-2.03 (m, 1H, 11-H), 2.03-2.12 (s, 2H, 5-*HH*, 7-*HH*), 2.29 (m, 1H, 2-H), 2.84 (m, 2H, 5-*HH*, 7-*HH*), 3.66 (s, 3H, OMe). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.2$ (C-4), 24.5 (C-9), 25.6 (C-10), 28.6 (C-3), 30.9 (C-8), 49.3 (C-2), 51.5 (OMe), 56.0 (C-5), 56.6 (C-7), 63.5 (C-11), 175.2 (CO_2). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2933, 2856, 2800, 2754, 1734, 1437, 1319, 1257, 1146, 1026, 717 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$: 198.1489; gef: 198.1488.



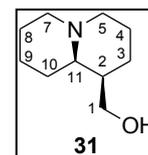
6.7.3 [(1*R*,9*aR*)-Octahydro-1*H*-chinolizin-1-yl]methanol (**31**)

Der Aminoester (*R,R*)-**207** (2.37 g, 12.0 mmol) wurde in THF (30 mL) gelöst und auf -15°C abgekühlt. Anschließend wurde zur Reaktionslösung LiAlH_4 (684 mg, 18.0 mmol) hinzugefügt und für 90 Minuten bei -15°C gerührt. Danach wurde eine wässrige Lösung von 1 M NaOH und NaCl (1:1, 150 mL) zugegeben und mit EtOAc ($5 \times 100 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel destillativ entfernt. Das Produkt (*R,R*)-**31** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.88 g, 11.1 mmol, 92%.

Die spektroskopischen und analytischen Daten von (*R,R*)-**31** entsprachen den Literaturangaben.^[91]

Schmelzpunkt: 58°C . — $\alpha_D^{22} = -13.2$ ($c = 1.15$, MeOH). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (m, 1H, 10-*HH*), 1.41-1.60 (m, 4H, 8-*HH*, 9-*HH*), 1.52 (m, 2H, 4-*HH* 3-*HH*), 1.60-1.83 (m, 4H, 2-H, 3-*HH*, 4-*HH*, 10-*HH*), 1.97 (m, 1H, 11-H), 2.08 (m, 2H, 5-*HH*, 7-*HH*), 2.77 (m, 2H, 5-*HH*, 7-*HH*), 3.64 (dd, $J = 10.6, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 1-*HH*), 4.13 (ddd, $J = 10.7, 4.7, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 1-*HH*). — $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.9$ (C-9), 24.6 (C-10), 25.5 (C-3), 29.6 (C-8), 31.3 (C-4), 38.2 (C-2), 57.0 (C-5), 57.1 (C-7), 65.0 (C-11), 65.8 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3150, 2925, 2873, 2806, 2764, 1445, 1040, 746 \text{ cm}^{-1}$. — HRMS (ESI, pos.): $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO} + \text{H}]^+$: 170.1539; gef: 170.1539.

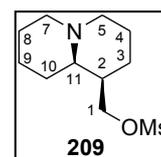


6.7.4 [(1*R*,9*aR*)-Octahydro-1*H*-chinolizin-1-yl]methanmethansulfonat (209)

Der Alkohol (*R,R*)-**31** (1.87 g, 11.1 mmol) wurde in abs. CH₂Cl₂ (130 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden NEt₃ (360 µL, 3.36 g, 33.3 mmol) und MsCl (147 µL, 2.54 g, 22.2 mmol) zugegeben. Erst wurde für 2 h bei 0 °C und anschließend für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Um die Reaktionslösung zu hydrolysieren wurde ges. K₂CO₃-Lsg. (70 mL) zugefügt und anschließend mit EtOAc (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 100:0 → 80:20) über deaktiviertes Kieselgel (7.5% NH₃) wurde das gewünschte Produkt (*R,R*)-**209** als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.70 g, 10.9 mmol, 98%.

Schmelzpunkt 48 °C. — $\alpha_D^{22} = -15.3$ ($c = 1.09$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.0$ -2.0 (br m, 14H, 2-H, 3-HH, 4-HH, 5-HH, 7-HH, 8-HH, 9-HH, 10-HH, 11-H), 2.78 (m, 2H, 5-HH, 7-HH), 2.98 (s, 3H, Me), 4.38 (dd, $J = 9.7, 8.7$ Hz, 1H, 1-HH), 4.48 (dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H, 1-HH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.7, 24.8, 25.4, 26.4, 29.8$ (C-9, C-10, C-3, C-8, C-4), 37.1 (Me), 38.1 (C-2), 56.8 (C-5), 57.2 (C-7), 64.0 (C-11), 69.6 (C-1). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 1858, 2803, 2759, 1466, 1444, 1349, 1169, 946, 818$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₁H₂₂NO₃S + H]⁺: 248.1315; gef: 248.1315.

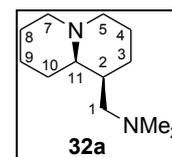


6.7.5 *N,N*-Dimethyl-1-[(1*S*,9*aR*)-octahydro-1*H*-chinolizin-1-yl]methanamin (32a)

Das Methansulfonsäurederivat (*R,R*)-**209** (900 mg, 3.64 mmol) wurde in EtOH (18 mL) gelöst. Anschließend wurde ein großer Überschuss Me₂NH (36 mL, 40%ig, in H₂O) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 60 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand zur Reinigung über bas. Al₂O₃ (Akt.-Stufe V, EtOAc/MeOH 100:0 → 80:20) filtriert. Die entstandene farblose Flüssigkeit wurde zur weiteren Reinigung destilliert (Kugelrohrdestillation: 0.4 mbar, 70 °C, Trockeneiskühlung). Als Produkt ergab sich (*R,S*)-**32a** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 468 mg, 2.40 mmol, 66%.

$\alpha_D^{21} = -27.7$ ($c = 0.66$, MeOH). — ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.0$ -1.75 (br m, 10H, 3-HH, 4-HH, 8-HH, 9-HH, 10-HH, 2-H), 1.79 (m, 1H, 10-HH), 1.92 (m, 3H, 5-HH, 7-HH, 11-H), 2.17 (s, 6H, NMe₂), 2.22 (dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, 1H, 1-HH), 2.51 (dd, $J = 12.2, 9.33$ Hz, 1H, 1-HH), 2.82 (m, 2H, 5-HH, 7-HH). — ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.4, 25.1, 25.4, 27.6, 29.3$ (C-3, C-4, C-8, C-9, C-10), 36.4 (C-2), 45.9 (NMe₂), 56.8 (C-5), 57.5 (C-7), 58.2 (C-1), 65.3 (C-11). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932, 2853, 2811, 2757, 1462, 1442, 1349, 1270, 1175, 1124$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₂H₂₅N₂ + H]⁺: 197.2012; gef: 197.2012.

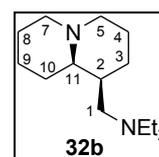


6.7.6 *N*-Ethyl-*N*-{[(1*S*,9*aR*)-octahydro-1*H*-chinolizin-1-yl]methyl}ethanamin (**32b**)

Das Methansulfonsäurederivat (*R,R*)-**209** (500 mg, 2.02 mmol) wurde in EtOH (10 mL) gelöst. Anschließend wurde ein großer Überschuss Et₂NH (15 mL, 2.0 M in H₂O) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 70 h auf 60°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über basisches Al₂O₃ (Akt.-Stufe V, EtOAc/MeOH 100:0 → 90:10) säulenchromatographisch gereinigt. Die entstandene farblose Flüssigkeit wurde zur weiteren Reinigung destilliert (Kugelrohrdestillation: 0.5 mbar, 85 °C, Trockeneiskühlung). Als Produkt (*R,S*)-**32b** wurde eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 339 mg, 1.51 mmol, 75%.

$\alpha_D^{21} = -44.2$ ($c = 0.25$, MeOH). — ¹H-NMR [400 MHz, CDCl₃]: $\delta = 0.99$ (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, 2×CH₂Me), 1.14-1.48 (m, 4H, 4×CHH (3-/4-/8-/9-/10-)), 1.49-1.68 (m, 4H, 2-H, 1×CHH (3-/4-/8-/9-/10-)), 1.75 (m, 2H, 2×CHH (3-/4-/8-/9-/10-)), 1.83-2.06 (m, 4H, 11-H, 7-HH, 5-HH, (3-/4-/8-/9-/10-)CHH), 2.42 (m, 3H, NCH₂Me, 1-HH), 2.53 (m, 3H, NCH₂Me, 1-HH), 2.83 (m, 2H, 5-HH, 7-HH). — ¹³C-NMR [100 MHz, CDCl₃]: $\delta = 11.6$ (NCH₂Me), 21.4, 25.2, 25.4, 27.5, 29.3 (C-3, C-4, C-8, C-9, C-10), 37.0 (C-2), 47.2 (NCH₂Me), 51.0 (C-1), 56.9 (C-5), 57.6 (C-7), 65.4 (C-11). — IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931, 2854, 2798, 2756, 1443, 1287, 1170, 1119, 1055, 1003, 874, 778$ cm⁻¹. — HRMS (ESI, pos.): [C₁₄H₂₈N₂O + H]⁺: 225.2325; gef: 225.2326.

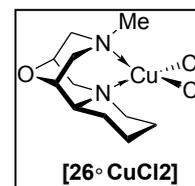


6.8 9-Oxabispidin/CuCl₂-katalysierte enantioselektive Henry-Reaktionen

6.8.1 [26•CuCl₂] katalysierte Umsetzungen

6.8.1.1 Synthese des Katalysators [26•CuCl₂]

Das trizyklische 9-Oxabispidin **26** (400 mg, 2.04 mmol) wurde in abs. MeOH (10 mL) gelöst und mit CuCl₂ (274 mg, 2.04 mmol) 5 h bei RT gerührt. Der gebildete grüne Niederschlag wurde unter Argon abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Umkristallisation aus heißem abs. MeOH (67 mL) ergab den Katalysator [26•CuCl₂] als feine grüne Kristalle (374 mg, 1.13 mmol, 55%).



Von dieser Verbindung konnten Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Die Daten sind in Lit.^[72] niedergelegt.

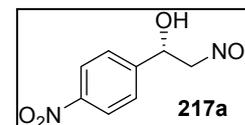
6.8.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) für die durch [26•CuCl₂] katalysierten Henry-Reaktionen (optimierte Bedingungen)

Der Katalysator [26•CuCl₂] (17.9 mg, 54.0 μmol, 20 Mol-%) wurde in abs. MeNO₂ (1.5 mL) gelöst und bei -10 °C oder RT mit dem Aldehyd **215** (271 μmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde NEt₃ (8.13 μmol, 150 μL einer 54.2 mM Lösung in abs. MeOH, 3 Mol-%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -10 °C oder RT über die angegebene Zeitspanne gerührt, mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) versetzt und mit EtOAc (3 × 20 mL) extrahiert. Trocknen über MgSO₄, Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/ EtOAc 100:0 → 5:1) lieferten den gesuchten β-Nitroalkohol **217**, dessen Identität durch ¹H-NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit Literaturdaten geprüft wurde.^[28,165] Der Enantiomerenüberschuss des Produkts wurde durch HPLC an chiraler Phase bestimmt, die absolute Konfiguration ergab sich aus den bekannten Retentionszeiten an chiraler HPLC oder anhand des Vorzeichens des Drehwerts.^[28,165]

Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte mit 4-Nitrobenzaldehyd (**215a**) als Modells substrat. Die einzelnen Variationen der allgemeinen Arbeitsvorschrift sind in Tab 1, Kap. 5.1.2., beschrieben.

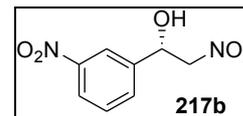
6.8.1.3 (*S*)-2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol (**217a**)

Die Umsetzung von 4-Nitrobenzaldehyd (**215a**, 41.0 mg, 271 μmol) nach AAV 6.8.1.2 lieferte nach 18 h bei -10 °C den β-Nitroalkohol **217a** (54.5 mg, 257 μmol, 95%, 95% ee) als gelbliches Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 85:15, 1.0 mL/min, 215 nm): *t_R* (*R*-Enantiomer) = 22.3 min; *t_R* (*S*-Enantiomer) = 27.0 min.

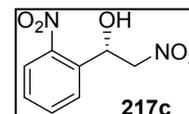


6.8.1.4 (S)-2-Nitro-1-(3-nitrophenyl)ethanol (217b)

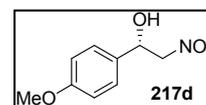
Der β -Nitroalkohol **217b** (54.5 mg, 257 μ mol, 95%, 92% ee, gelbliches Öl) wurde entsprechend AAV 6.8.1.2 nach 18 h bei -10 °C aus 3-Nitrobenzaldehyd (**215b**, 41.0 mg, 271 μ mol) erhalten. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 90:10, 0.7 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 57.8 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 65.4 min.

**6.8.1.5 (S)-2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethanol (217c)**

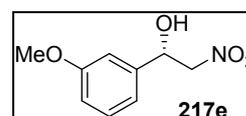
Die Addition von Nitromethan an 2-Nitrobenzaldehyd (**215c**, 41.0 mg, 271 μ mol) bei -10 °C gemäß AAV 6.8.1.2 ergab nach 18 h den β -Nitroalkohol **217c** (54.1 mg, 255 μ mol, 94%, 97% ee) als gelbliches Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 90:10, 0.3 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 71.6 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 78.2 min.

**6.8.1.6 (S)-2-Nitro-1-(4-methoxyphenyl)ethanol (217d)**

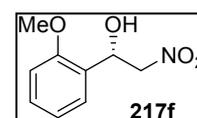
Die Umsetzung von 4-Methoxybenzaldehyd (**215d**, 32.9 μ L, 36.9 mg, 271 μ mol) entsprechend AAV 6.8.1.2 lieferte nach 99 h bei -10 °C den β -Nitroalkohol **217d** (43.0 mg, 218 μ mol, 81%, 91% ee) als gelbliches Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/ *i*PrOH 85:15, 1.0 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 18.8 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 23.5 min.

**6.8.1.7 (S)-2-Nitro-1-(3-methoxyphenyl)ethanol (217e)**

Der β -Nitroalkohol **217e** (49.3 mg, 250 μ mol, 92%, 96% ee, gelbliches Öl) wurde gemäß AAV 6.8.1.2 nach 99 h bei -10 °C aus 3-Methoxybenzaldehyd (**215e**, 32.9 μ L, 36.9 mg, 271 μ mol) erhalten. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 32.0 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 42.2 min.

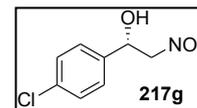
**6.8.1.8 (S)-2-Nitro-1-(2-methoxyphenyl)ethanol (217f)**

Die Addition von Nitromethan an 2-Methoxybenzaldehyd (**215f**, 36.9 mg, 271 μ mol) bei -10 °C nach AAV 6.8.1.2 ergab nach 18 h den β -Nitroalkohol **217f** (49.0 mg, 247 μ mol, 91%, 97% ee) als gelbliches Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/ *i*PrOH 90:10, 0.6 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 26.5 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 31.2 min.



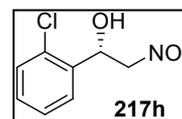
6.8.1.9 (S)-2-Nitro-1-(4-chlorphenyl)ethanol (217g)

Die Umsetzung von 4-Chlorbenzaldehyd (**215g**, 41.0 mg, 271 μ mol) gemäß AAV 6.8.1.2 lieferte nach 99 h bei -10 °C den β -Nitroalkohol **217g** (44.0 mg, 218 μ mol, 81%, 95% ee) als gelbliches Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 85:15, 1.0 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 12.8 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 15.9 min.



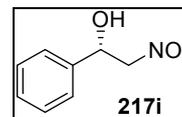
6.8.1.10 (S)-2-Nitro-1-(2-chlorphenyl)ethanol (217h)

Der β -Nitroalkohol **217h** (50.0 mg, 248 μ mol, 92%, 98% ee, gelbliches Öl) wurde nach 18 h bei -10 °C aus 2-Chlorbenzaldehyd (**215h**, 30.5 μ L, 38.1 mg, 271 μ mol) nach AAV 6.8.1.2 erhalten. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 97:3, 0.6 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 36.1 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 37.7 min.



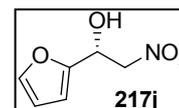
6.8.1.11 (S)-2-Nitro-1-phenylethanol (217i)

Die Addition von Nitromethan an Benzaldehyd (**215i**, 27.5 μ L, 28.8 mg, 271 μ mol) entsprechend AAV 6.8.1.2 ergab nach 144 h bei RT den β -Nitroalkohol **217i** (37.0 mg, 221 μ mol, 82%, 95% ee) als farbloses Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 85:15, 0.7 mL/min, 215 nm): t_R (*R*-Enantiomer) = 13.2 min; t_R (*S*-Enantiomer) = 15.9 min.



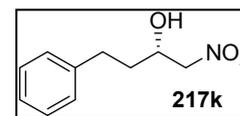
6.8.1.12 (R)-1-Furan-2-yl-2-nitroethanol (217j)

Die Umsetzung von Furfural (**215j**, 22.4 μ L, 26.0 mg, 271 μ mol) nach AAV 6.8.1.2 lieferte nach 168 h bei -10 °C den *R*-konfigurierten* β -Nitroalkohol **217j** (36.1 mg, 229 μ mol, 85%, 93% ee) als gelblicher Feststoff. HPLC-Analytik (Chiralcel OJ-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 215 nm): t_R (*S*-Enantiomer) = 38.9 min; t_R (*R*-Enantiomer) = 47.4 min. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte im Analogieschluss.^[165b,d,172]



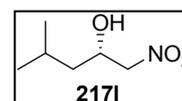
6.8.1.13 (S)-1-Nitro-4-phenylbutan-2-ol (217k)

Der β -Nitroalkohol **217k** (42.7 mg, 219 μ mol, 81%, 94% ee, gelblicher Feststoff) wurde gemäß AAV 6.8.1.2 nach 144 h bei RT aus 3-Phenylpropanal (**215k**, 35.8 μ L, 36.4 mg, 271 μ mol) erhalten. HPLC-Analytik (Chiralcel OD-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 90:10, 0.8 mL/min, 215 nm): t_R (*S*-Enantiomer) = 52.2 min; t_R (*R*-Enantiomer) = 56.9 min.



6.8.1.14 (S)-4-Methyl-1-nitropentan-2-ol (217l)

Die Addition von Nitromethan an Isovaleraldehyd (**215l**, 29.0 μ L, 23.3 mg, 271 μ mol) bei RT ergab entsprechend AAV 6.8.1.2 nach 168 h den β -Nitroalkohol **217l**

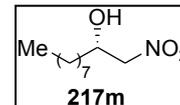


* Die Umkehr des Stereodeskriptors von *S* (**215a–i**, **215k–m**) auf *R* für **215j** ist eine formale Folge der CIP-Notation.

(17.9 mg, 122 μmol , 45%, 92% ee) als gelbliches Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel OJ-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min, 215 nm): t_{R} (*R*-Enantiomer) = 64.5 min; t_{R} (*S*-Enantiomer) = 74.5 min.

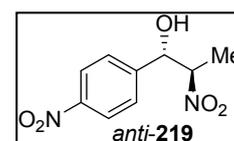
6.8.1.15 (*S*)-1-Nitrodecan-2-ol (**217m**)

Die Umsetzung von Nonanal (**215m**, 46.6 μL , 38.5 mg, 271 μmol) nach AAV 6.8.1.2 lieferte nach 168 h bei RT den β -Nitroalkohol **217m** (24.2 mg, 119 μmol , 44%, 96% ee) als farbloses Öl. HPLC-Analytik (Chiralcel AS, *n*-Hexan/*i*PrOH 99.5:0.5, 1.2 mL/min, 215 nm): t_{R} (*S*-Enantiomer) = 85.0 min; t_{R} (*R*-Enantiomer) = 101 min.



6.8.1.16 (1*S*,2*R*)-2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)propan-1-ol (*anti*-**219**)

Die Umsetzung wurde in Nitroethan als Solvens durchgeführt. Durch Zugabe von 4-Nitrobenzaldehyd (**215a**, 41.0 mg, 271 μmol) wurde gemäß AAV 6.8.1.2 vorgegangen und nach 68 h ein 80:20-Gemisch der β -Nitroalkohole *anti*-**219** (94% ee) und *syn*-**219** (57.9 mg, 256 μmol , 95%) als gelblicher Feststoff erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt.^[173] HPLC-Analytik (Chiralcel OJ-H, *n*-Hexan/*i*PrOH 85:15, 0.7 mL/min, 260 nm): t_{R} (1*S*,2*R*-Enantiomer) = 44.1 min; t_{R} (1*R*,2*S*-Enantiomer) = 49.9 min; die Enantiomere von *syn*-**219** konnten nicht getrennt werden, t_{R} (1*S*,2*S*- und 1*R*,2*R*-Enantiomer) = 71.3 min. Die drei trennbaren HPLC-Peaks wurden aufgefangen und die jeweilige relative Konfiguration des enthaltenen Diastereomers $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Die absolute Konfiguration des Hauptdiastereomers (1*S*,2*R*) wurde über das Vorzeichen des Drehwerts ermittelt, $\alpha_{\text{D}}^{22} = -0.30$ ($c = 0.20$, CH_2Cl_2) [Lit.^[173]: $\alpha_{\text{D}}^{25} = -0.37$ ($c = 0.57$, CH_2Cl_2) für (1*S*,2*R*)-**219** (92% ee)].



syn-(*S,S*) Minderdiastereomer, Hauptenantiomer ist $\alpha_{\text{D}}^{22} = \text{positive}$, ee nicht bekannt.

syn-(*R,R*) Minderdiastereomer, Minderenantiomer (Lit *S,S* $\alpha_{\text{D}}^{22} = +19.6^\circ$ $c = 0.17$, CH_2Cl_2 ; 63% ee)

6.8.2 Weitere [Diamin•CuCl₂]-katalysierte Umsetzungen

6.8.2.1 Synthese der Katalysatoren [Diamin•CuCl₂]

Das bicyklische 9-Oxabispidin (1.0 Äquiv) wurde in abs. MeOH (2 mL/mmol 9-Oxabispidin) gelöst und mit CuCl₂ (1.0 Äquiv.) 4 h bei RT gerührt. Der gebildete grüne Niederschlag wurde unter Argon abgefrittet und im Vakuum getrocknet.

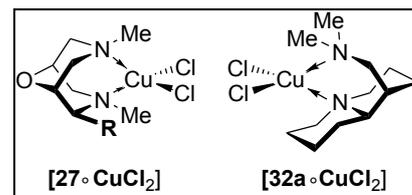


Tabelle 5. Details zur Synthese der Katalysatoren [Diamin•CuCl₂].

Versuch	R	Edukt	Einwaage [mg (μmol)]	CuCl ₂ [mg (μmol)]	Produkt	Auswaage [mg (μmol)]	Ausbeute [%]
1	Et	27a	60.0 (326)	43.8 (326)	[27a •CuCl ₂] ^b	49.1 (154)	47
2	<i>i</i> Pr	27b	60.1 (303)	40.7 (303)	[27b •CuCl ₂]	50.0 (150)	50
3	Cy	27c	80.1 (336)	45.2 (336)	[27c •CuCl ₂]	56.2 (151)	45
4	Ph	27e (=57c)	50.0 (215)	28.9 (215)	[27e •CuCl ₂]	49.3 (134)	62
5 ^a	MeOPh(<i>t</i> Bu) ₂	27d	90.0 (240)	32.3 (240)	[27d •CuCl ₂]	122.3 (240)	99
6	NMe ₂	32a	77.0 (392)	52.7 (392)	[32a •CuCl ₂]	34.2 (103)	26

^a Lösung, keine Kristalle. ^b Produkt umkristallisiert.

6.8.2.2 Durchführung der durch [Diamin•CuCl₂] katalysierten Henry-Reaktionen

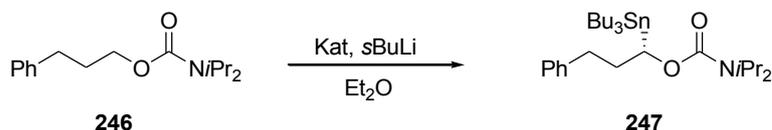
Die durch [Diamin•CuCl₂] katalysierten Henry-Reaktionen erfolgten in Anlehnung an die AAV 6.8.1.2. Der Katalysator [Diamin•CuCl₂] (54.0 μmol, 20 Mol-%) wurde in abs. MeNO₂ (1.5 mL) gelöst und bei -10 °C mit 4-Nitrobenzaldehyd (**215a**, 41.0 mg, 271 μmol, 1.00 Äquiv.) oder 2-Methoxybenzaldehyd (**215f**, 36.9 mg, 271 μmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min wurde NEt₃ (8.13 μmol, 150 μL einer 54.2 mM Lösung in abs. MeOH, 3 Mol-%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei -10 °C über die angegebene Zeitspanne gerührt, wässrig aufgearbeitet, und säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, *n*-Pentan/EtOAc 100:0 → 5:1). Die absolute Konfiguration und der Enantiomerenüberschuss der β-Nitroalkohole **217a** und **217f** wurden mittels HPLC an chiraler Phase bestimmt (siehe Versuche 6.8.1.3 und 6.8.1.3).

Tabelle 6. Details zu den durch **Diamin**·CuCl₂ katalysierten Henry-Reaktionen.

Versuch	Substrat	Kat.	t [h]	Produkt	Auswaage [mg (μmol)]	Ausbeute [%]	ee [%] ^a	Konfiguration
1	215a	[27a ·CuCl ₂] ^b	18	215a	55.2 (260)	96	36	<i>R</i>
2	215a	[27b ·CuCl ₂]	36	215a	52.2 (242)	91	33	<i>R</i>
3	215a	[27c ·CuCl ₂]	39	215a	52.3 (247)	91	39	<i>R</i>
4	215a	[27e ·CuCl ₂]	22	215a	53.2 (251)	93	56	<i>R</i>
5 ^c	215a	[27d ·CuCl ₂]	160	215a	59.2 (280)	95	39	<i>S</i>
6	215a	[32a ·CuCl ₂]	41	215a	29.2 (138)	60	1	<i>R</i>
7	215f	[27b ·CuCl ₂]	36	215f	46.1 (234)	86	38	<i>R</i>
8	215f	[27c ·CuCl ₂]	42	215f	47.0 (238)	88	46	<i>R</i>
9	215f	[27e ·CuCl ₂]	24	215f	48.2 (244)	90	57	<i>R</i>
10 ^c	215f	[27d ·CuCl ₂]	160	215f	51.3 (259)	88	38	<i>S</i>
11	215f	[32ad ·CuCl ₂]	41	215f	27.1 (137)	60	1	<i>R</i>

^a Bestimmt über chirale HPLC (Chiralcel OD-H). ^b Katalysator wurde umkristallisiert. ^c Verwendung der Katalysator-Lösung → Ansatz etwas größer.

6.9 Enantioselektive Deprotonierungen mit Bispidinen, Diaminen und Aminoalkoholen

Schema 75. Stannylierung von **246**.

Analog Vorschrift^[35b] wurde unter Schutzgasatmosphäre der Aminligand (853 μmol) in abs. Et₂O (2.2 mL) gelöst und bei -78 °C mit *s*BuLi (1.4 M, 566 μL, 793 μmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurde das Dihydrozintalkoholcarbamat **246** (161 mg, 610 μmol) hinzugegeben und weitere 5 h lang gerührt. Nach Zugabe von Bu₃SnCl (248 μL, 915 μmol) wurde die Reaktion über Nacht aufgetaut und mit 1.0 N HCl (15 mL) angesäuert. Nach Extraktion mit Et₂O (3 × 15 mL) wurde mit ges. KF-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, *n*-Pentan/Et₂O 40:1 → 30:1) ergab das Produkt **247** als farbose Flüssigkeit.

Tabelle 7. Durch Diamine katalysierte Deprotonierungs-/Stannylierungsreaktionen.

Versuch	Kat.	t [h]	Ausbeute [%]	ee [%] ^a	Konfi- guration
1	11	16	67	96	<i>S</i>
2	25	16	84	92	<i>R</i>
3	29a	18	72	40	<i>S</i>
4	29b	14	64	32	<i>S</i>
5	29c	14	70	12	<i>S</i>
6	29d	15	69	28	<i>S</i>
7 ^b	29e	15	62	31	<i>S</i>
8 ^d	30	15	71	16	<i>S</i>
9	28b	13	70	79	<i>R</i>
10 ^b	28a	13	66	92	<i>R</i>
11	28d	16	71	34	<i>R</i>
12 ^b	28e	15	68	65	<i>R</i>
13 ^c	28f	19	66	40	<i>R</i>
14 ^c	28c	19	64	51	<i>R</i>
15 ^b	31	17	61	1	<i>S</i>
16	32a	16	72	2	<i>S</i>
17	32b	17	64	1	<i>S</i>

^a bestimmt über chirale HPLC (Chiralcel OD-H, Hexan/*i*PrOH 600:1, Flow 0.5 mL/min, $\lambda = 226$ nm.). ^b $\frac{3}{4}$ Ansatz. ^c $\frac{1}{2}$ Ansatz.

^d *S*-Produkt: Katalysator-Enantiomer **30**, führt zur gleichen Produktstereo wie **29**, da Me-Gruppe für Stereoumkehr sorgt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) H. Brunner, "Rechts oder links", Wiley-VCH Verlag Weinheim **1999**.
- [2] U. Meierhenrich, "Amino Acids and the Asymmetry of Life", Springer Verlag, Heidelberg, Berlin **2008**.
- [3] a) A. Gärtner, "LCD-Monitore – Teil 1: Grundlagen und Technologie", *mt-Medizintechnik* **2008**, 2, 54–66. b) T. J. Scheffer, J. Nehring, "A new, highly multipleable liquid crystal display", *App. Physics Lett.* **1984**, 45, 10, 1021–1023.
- [4] H. Murakami, "From Racemates to Single Enantiomers – Chiral Synthetic Drugs over the last 20 Years", *Topics in Current Chemistry* **2007**, 269, 273–299. M. Simonyi, "On Chiral Drug Action", *Med. Res. Rev.* **1984**, 4, 359–413.
- [5] A. Kleemann, J. Engel, "Pharmazeutische Wirkstoffe", 2. Auflage, Thieme-Verlag Stuttgart **1982**.
- [6] G. Kuschinsky, H. Lüllmann, "Pharmakologie", Georg Thieme, Stuttgart - 3. Auflage **1967**, 170–171.
- [7] a) L. Zichner, M. A. Rauschmann, K.-D. Thomann "Die Contergankatastrophe: Eine Bilanz nach 40 Jahren", Gabler Wissenschaftsverlage **2005**. b) K. Roth, "Eine unendliche chemische Geschichte", *Chem. Uns. Zeit* **2005**, 39, 212–217.
- [8] a) G. F. Russel, J. I. Hills, "Odor Differences between Enantiomeric Isomers", *Science* **1971**, 172, 1043–1044. b) Y. Li, J.-P. Feng, W.-H. Wang, J. Chen, X.-P. Cao, "Total Synthesis and Correct Absolute Configuration of Malynamide U", *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2344–2350.
- [9] H. U. Blaser, "The chiral pool as source of enantioselective catalysts and auxiliaries", *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935–952.
- [10] a) S. Kotha, "Opportunities in Asymmetric Synthesis: An Industrial Prospect", *Tetrahedron* **1994**, 50, 3639–3662. b) K. Drauz, H. Waldmann, "Enzyme Catalysis in Asymmetric Synthesis", VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1995**.
- [11] a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, "Classics in Total Synthesis", VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim **1996**. b) S. Hauptmann, G. Mann, "Stereochemie", Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg **1996**. c) I. Ojima, "Catalytic Asymmetric Synthesis", VCH, New York **1993**. d) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", Wiley, New York **1994**. e) R. Noyori, M. Kitamura, "Enantioselective Addition von Organometallreagentien an Carbonylverbindungen: Übertragung, Vervielfältigung und Verstärkung der Chiralität", *Angew. Chem.* **1991**, 103, 34–55.
- [12] a) K. Mashima, K.-H. Kusano, N. Sato, Y.-I. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki; "Cationic BINAP-Ru(II) Halide Complexes: Highly Efficient Catalysts for Stereoselective Asymmetric Hydrogenation of α - and β -Functionalized Ketones", *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 3064–3076. b) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, "Homogeneous asymmetric hydrogenation of functionalized ketones", *Journal of the American Chemical Society*, **1988**, 110, 629–631.
- [13] a) A. Togni, M. Venzani, "Stickstoffdonoren in der Organometallchemie und in der Homogenkatalyse", *Angew. Chem.* **1994**, 83, 517–547; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 497–527. b) M. Lemaire, P. Mangeney, "Chiral Diazaligands for Asymmetric Synthesis", Springer-Verlag, Berlin **2005**. c) J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral; "Non-covalent Immobilization of Catalysts Based on Chiral Diazaligands" in *Chiral Diazaligands for Asymmetric Synthesis*; Eds. M. Lemaire, P. Mangeney, Springer-Verlag, Berlin **2005**.
- [14] a) Y. L. Bennani, S. Hanessian, "Trans-1,2-Diaminocyclohexane Derivatives As Chiral Reagents, Scaffolds, and Ligands for Catalysis: Applications in Asymmetric Synthesis and Molecular Recognition", *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161–3195. b) D. Yang, S. Gu, Y.-L. Yan, H.-W. Zhao, N.-Y. Zhu, "Atom-Transfer Tandem Radical Cyclization Reactions Promoted by Lewis Acids", *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3140–3143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3014–3017.
- [15] A. Romeike, "Hygrin – das Hauptalkaloid in Nicantra-Wurzeln", *Naturwissenschaften* **1965**, 52, 22, 619.
- [16] H. Römpf, J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Lexikon Chemie*, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**.
- [17] X. Wang, C. M. Reisinger, B. List, "Catalytic Asymmetric Epoxidation of Cyclic Enones", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6070–6071.
- [18] a) S. T. Kerrick, P. Beak, "Asymmetric Deprotonations: Enantioselective Syntheses of 2-Substituted (*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidines", *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9708–9710. b) P. Beak, S. T. Kerrick, S. Wu, J. Chu, "Complex Induced Proximity Effects: Enantioselective Syntheses Based on Asymmetric Deprotonations of *N*-Boc-pyrrolidines", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3231–3239. c) P. O'Brien, K. B. Wiberg, W. F. Bailey, J.-P. R. Hermet, M. J. McGrath, "An Experimental and Computational Study of the Enantioselective Lithiation of *N*-Boc-pyrrolidine Using Sparteine-like Chiral Diamines", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15480–15489.
- [19] a) I. Coldham, D. Leonori, "Regioselective and Stereoselective Copper(I)-Promoted Allylation and Conjugate Addition of *N*-Boc-2-lithiopiperidine", *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4069–4077. b) N. Hashimoto, T. Funatomi, T. Misaki, Y. Tanabe, "Practical method for the synthesis of (*R*)-homopipicolinic acid and (*R*)-homoproline esters from ω -chloroalkanoic acids and available chiral diamines", *Tetrahedron* **2006**, 62, 2214–2223.
- [20] a) J. Stenhouse, "Über die Wirkung von Salpetersäure auf verschiedene Vegetabilien, nebst einer näheren Unter-

- suchung von *Spartium Scoparium*, Linn.", *Ann. Chem. Pharm.* **1851**, 78, 1–30. b) E. Mills, "Über Spartein", *Ann. Chem. Pharm.* **1863**, 125, 71–78.
- [21] P. W. Thies, "Spartium and Spartein: Vom Besenginster zum Antiarrhythmicum", *Pharm. unserer Zeit* **2006**, 15, 172–176.
- [22] M. Breuning, M. Steiner, "Chiral Bispidines", *Synthesis*, **2008**, 2841–2867.
- [23] a) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, M. Paetow, H. Ahrens, J. Schwerdtfeger, P. Sommerfeld, J. Haller, W. Guarnieri, S. Kolczewski, T. Hense, I. Hoppe, "Enantioselective synthesis via sparteine-induced asymmetric deprotonation", *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1479–1486. b) D. Hoppe, T. Hense, "Enantioselective Synthese mit Lithium/(–)-Sparteine-Carbanion-Paaren", *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2376–2410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2282–2316. c) J. Clayden, "Organolithiums: Selectivity for Synthesis", Pergamon Press, New York, **2002**. d) D. M. Hodgson, "Topics in Organometallic Chemistry", Band 5, Springer Verlag, Berlin, **2003**. e) R. E. Gawley, I. Coldham in "The Chemistry of Organolithium Compounds" (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**, S. 997–1053. f) D. Hoppe, G. Christoph in "The Chemistry of Organolithium Compounds" (Hrsg.: Z. Rappoport, I. Marek), Wiley, Chichester, **2004**, S. 1055–1164. g) O. Chuzel, O. Riant, in "Topics in Organometallic Chemistry", Band 15 (Hrsg.: M. Lemaire, P. Mangeney), Springer Verlag, Berlin, **2005**, S. 59–92. h) D. Hoppe, F. Hintze, P. Tebben, "Chirale Lithium-1-oxyalkanide durch asymmetrische Deprotonierung; enantioselective Synthese von 2-Hydroxyalkansäuren und sekundären Alkanolen", *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1457–1459, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 102, 1422–1424.
- [24] a) J. L. Stymist, G. Dutheil, A. Mahmood, V. L. Aggarwal, "Lithiated Carbamates: Chiral Carbenoids for Iterative Homologation of Boranes and Boronic Esters", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7491–7494. b) H. Yanai, T. Ichikawa, T. Taguchi, "A rapid and convergent synthesis of α,α -difluoro- β -hydroxyketones through regioselective defluorinative alkylation reaction", *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2625–2628. c) D. Stead, G. Carbone, P. O'Brien, K. R. Campos, I. Coldham, A. Sanderson, "Asymmetric Deprotonation of *N*-Boc Piperidine: React IR Monitoring and Mechanistic Aspects", *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7260–7261.
- [25] intermolekular: a) S. Klein, I. Marek, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, "Asymmetric Carbolithiation of Cinnamyl Derivatives in the Presence of (–)-Sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8853–8854 b) S. Norsikian, I. Marek, S. Klein, J.-F. Poisson, J.-F. Normant, "Enantioselective Carbometalation of Cinnamyl Derivatives: New Access to Chiral Disubstituted Cyclopropanes – Configurational Stability of Benzylic Organozinc Halides", *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2055–2068.
- [26] intramolekular: a) G. S. Gil, U. M. Groth, "Enantioselective Synthesis of 3-Substituted Indolins by Asymmetric Intramolecular Carbolithiation in the Presence of (–)-Sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6789–6790. b) J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz, C. Marcos, "Intramolecular Carbolithiation of Allyl *o*-Lithioaryl Ethers: A New Enantioselective Synthesis of Functionalized 2,3-Dihydrobenzofurans", *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5397–5407.
- [27] H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, "Asymmetric carbinol synthesis by means of (–)-sparteine modified organometallic reagents", *Tetrahedron* **1971**, 27, 905–913.
- [28] a) H. Maheswaran, K. L. Prasanth, G. G. Krishna, K. Ravikumar, B. Sridhar, M. L. Kantam, "Enantioselective nitroaldol (Henry) reactions using copper(II) complexes of (–)-sparteine", *Chem. Commun.* **2006**, 4066–4068. b) k) Y. Zhang, S.-M. Yeung, H. Wu, D. P. Heller, C. Wu, W. D. Wulff, "Highly Enantioselective Deracemization of Linear and Vaulted Biaryl Ligands", *Org. Lett.* **2003**, 5, 1813–1816. c) G. Lesma, C. Cattenatti, T. Pilati, A. Sacchetti, A. Silvani, "Enantioselective copper-catalyzed cyclopropanation of styrene by means of chiral bispidine ligands", *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 659–663.
- [29] M. C. Kozłowski, E. C. Dugan, E. S. DiVirgilio, K. Maksimenka, G. Bringmann, "Asymmetric Total Synthesis of Nigerone and *ent*-Nigerone: Enantioselective Oxidative Biaryl Coupling of Highly Hindered Naphthols", *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 583–594.
- [30] a) M. Guetté, J. Capillon, J.-P. Guetté, "Synthese asymétrique de β -hydroxyesters par réaction de Reformatsky en présence de (–)-sparteine", *Tetrahedron* **1973**, 29, 3659–3667. b) M. Guetté, J.-P. Guetté, J. Capillon, "Synthese asymétrique de β -hydroxyesters par réaction de Reformatsky en présence de (–)-sparteine", *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2863–2866. c) K. Sorger, H. Petersen, J. Stohrer, "Enantioselective reformatsky process for preparing optically active alcohols, amines and derivatives thereof", US Patent 6924386, **2005**. d) M. M. Hansen, P. A. Bartlett, C. H. Heathcock, "Preparation and Reactions of an Alkylzinc Enolate", *Organometallics* **1987**, 6, 2069–2074.
- [31] a) J. Liu, Z. Yang, Z. Wang, X. Chen, Liu, X. Feng, Z. Su, C. Hu, "Asymmetric Direct Aldolreactions of Functionalized Ketones Catalyzed by Amine Organocatalysts Based on Bispidine", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5654–5655. b) Z. Yang, J. Liu, X. Liu, Z. Wang, X. Feng, Z. Su, C. Hu, "Highly Efficient Amine Organocatalysts Based on Bispidines for the Asymmetric Michael Addition of Ketones to Nitroolefines", *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2001–2006. c) A. V. Ivachtchenko, S. E. Tkachenko, Y. B. Sandulenko, V. Y. Vvedensky, A. V. Khvat, "A Parallel Solution-Phase Synthesis of Substituted 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanes", *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 828–834. d) O. Huttenloch, J. Spieler, H. Waldmann, "Chiral bicyclic phosphor-amidites – a new class of ligands for asymmetric catalysis", *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 671–675.
- [32] a) R. Shintani, G. C. Fu, "Highly Enantioselective Desymmetrization of Anhydrides by Carbon Nucleophiles:

- Reactions of Grignard Reagents in the Presence of (–)-Sparteine", *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1099–1101; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1057–1059.
- [33] a) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, "The Palladium-Catalyzed Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with Molecular Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7725–7726. b) J. T. Bagdanoff, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Oxidation of Alcohols: A Dramatic Rate Acceleration by Cs₂CO₃/t-BuOH", *Org. Lett.* **2003**, *5*, 835–837. c) J. T. Bagdanoff, B. M. Stoltz, "Palladium-Catalyzed Oxidative Kinetic Resolution with Ambient Air as the Stoichiometric Oxidation Gas", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 353–357. d) D. D. Caspi, D. C. Ebner, J. T. Bagdanoff, B. M. Stoltz, "The Resolution of Important Pharmaceutical Building Blocks by Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation of Secondary Alcohols", *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 185–189. e) D. R. Jensen, J. S. Pugsley, M. S., Sigman, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Oxidations of Alcohols Using Molecular Oxygen", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7475–7475. f) S. K. Mandal, M. S. Sigman, "Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Alcohols with an Achiral Exogenous Base", *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7535–7537. g) R. J. Nielsen, J. M. Keith, B. M. Stoltz, W. A. Goddard III, "A Computational Model Relating Structure and Reactivity in Enantioselective Oxidations of Secondary Alcohols by (–)-Sparteine–Pd^{II} Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7967–7974. h) D. C. Ebner, R. M. Trend, C. Genet, M. J. McGrath, P. O'Brien, B. M. Stoltz, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Oxidation of Chiral Secondary Alcohols: Access to Both Enantiomeric Series", *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6367–6370. i) R. M. Trend, B. M. Stoltz, "Structural Features and Reactivity of (Sparteine)PdCl: A Model for Selectivity in the Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Alcohols", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15957–15966. j) J. T. Mohr, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, "Catalytic enantioselective stereoblatant reactions: an unexploited approach to enantioselective catalysis", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3571–3576.
- [34] C. Mannich, P. Mohs, "Über Derivate eines aus zwei Piperidinringen kondensierten bicyclischen Systems", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 608–612.
- [35] a) J.-P. R. Hermet, D. W. Porter, M. J. Dearden, J. R. Harrison, T. Koplin, P. O'Brien, J. Parmene, V. Tyurin, A. C. Whitwood, J. Gilday, N. M. Smith, "Synthesis of sparteine-like chiral diamines and evaluation in the enantioselective lithiation-substitution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-pyrrolidine", *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3977–3988. b) M. J. Dearden, C. R. Firkin, J.-P. Hermet, P. O'Brien, "A Readily-Accessible (+)-Sparteine Surrogate", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870–11871. c) A. J. Dixon, M. J. McGrath, P. O'Brien, "Synthesis of (+)-(1*R*,2*S*,9*S*)-11-Methyl-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane, a (+)-Sparteine Surrogate", *Org. Synth.* **2006**, *83*, 141–154. d) P. O'Brien, "Basic instinct: design, synthesis and evaluation of (+)-sparteine surrogates for Asymmetric synthesis", *Chem. Commun.* **2008**, 655–667.
- [36] A) Die beiden bekannten Totalsynthesen zu **11** bzw. *ent*-**11** sind recht aufwendig und nicht rentabel:
a) J.-P. R. Hermet, M. J. McGrath, P. O'Brien, D. W. Porter, J. Gilday, "Concise asymmetric synthesis of (–)-sparteine", *Chem. Commun.* **2004**, 1830–1831. b) B. T. Smith, J. A. Wendt, J. Aubé, "First Asymmetric Total Synthesis of (+)-Sparteine", *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577–2579. B) Partialsynthetisch lässt sich (+)-Sparteine (*ent*-**11**) aus *rac*-Lupanin (*rac*-10-Oxosparteine) herstellen: a) T. Ebner, M. Eichelbaum, P. Fischer, C. O. Meese, "Über die stereospezifische Hydroxylierung von (+)-Sparteine (Pachycarpin) bei der Ratte", *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 399–403. b) N. J. Leonard, R. E. Beyler, "The resolution of sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 757.
- [37] a) P.-W. Phuan, J. C. Ianni, M. C. Kozlowski, "Is the A-Ring of Sparteine Essential for High Enantioselectivity in the Asymmetric Lithiation–Substitution of *N*-Boc-pyrrolidine", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15473–15479. b) K. B. Wiberg, W. F. Bailey, "A Computational Study of the Enantioselective Deprotonation of Bocpyrrolidine with an Alkylolithium in the Presence of a Chiral Diamine", *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8231–8238. c) K. B. Wiberg, W. F. Bailey, "A Transition State for the Enantioselective Deprotonation of *N*-Boc-Pyrrolidine with Isopropylolithium/(–)-Sparteine", *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2211–2213; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2127–2129.
- [38] a) E.-U. Würthwein, D. Hoppe, "Enantioselective Lithiation of *O*-Alkyl- and *O*-Alk-2-enyl Carbamates in the Presence of (–)-Sparteine and (–)- α -Isosparteine. A Theoretical Study", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4443–4451. b) E.-U. Würthwein, K. Behrens, D. Hoppe, "Enantioselective Deprotonation of Alkyl Carbamates by Means of (*R,R*)-Bis-(*N,N*-dimethylamino)cyclohexane/*sec*-Butyllithium–Theory and Experiment", *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3459–3463.
- [39] Berechnungen mit *i*PrLi, nicht mit *s*BuLi.
- [40] B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, P. Piacenti, A. Sacchetti, A. Silvani, A. Virdis, "Synthesis Of enantiopure diamine ligands related to sparteine, via scandium triflate-catalyzed imino Diels-Alder reactions", *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7155–7158.
- [41] J. L. Bilke, P. O'Brien, "On the Two-Ligand Catalytic Asymmetric Deprotonation of *N*-Boc Pyrrolidine: Probing the Effect of the Stoichiometric Ligand", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6452–6454.
- [42] P. Comba, M. Kerscher, W. Schiek, "Bispidine Coordination Chemistry", *Prog. Inorg. Chem.* **2007**, *55*, 613–704.
- [43] a) M. Breuning, A. Paasche, M. Steiner, S. Dilsky, V. H. Gessner, C. Strohmam, B. Engels, "Theoretical and spectroscopic studies on the conformational equilibrium of 9-oxabispidines in solution", *J. Mol. Struct.* **2011**, *1005*, 178–185. b) P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, "Control of the Conformational Equilibria in Aza-*cis*-Decalins:

- Structural Modification, Solvation, and Metal Chelation", *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6339–6346.
- [44] P5, siehe Ref.^[111].
- [45] S. Luru, N. S. Simpkins, D. Gethin, C. Wilson, "Enantioselective synthesis of cyclopropylcarboxamides using *s*-BuLi-sparteine-mediated metallation", *Chem. Commun.* **2008**, 5390–5392.
- [46] D. Cladingboel, "Preparation of oxabispidine chemical intermediates and acid addition salts", PCT Int. Appl. **2004**, International Publication Number WO2004/035592 A1.
- [47] W. W. Paudler, A. G. Zeiler, "3,7-Disubstituted Octahydro-1,5-diazocines. Their conversion into Tetrahydro-1,5-diazocines and into Ring-contracted Products", *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2425–2430.
- [48] H. Stetter, H. J. Meissner, "Synthese des 1,3-Diaza-6-oxa-adamantan", *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2827–3830.
- [49] D. M. Gill, "Process for the preparation of 2- or 9-oxa-3,7-diazabicyclo(3.3.1)nonanes from 2-aminomethyl-2,3-dihydrooxazines, intermediates therefore, and processes for preparing such intermediates", PCT Int. Appl. **2003**, International Publication Number WO03045956 A1.
- [50] D. M. Gill, H. Holness, P. S. Keegan, "Stereo-selective synthesis of sparteine surrogates based on an oxabispidine template", *Abstracts of Papers, 232nd ACS National Meeting*, San Francisco, **2006**.
- [51] H. Brice, D. M. Gill, L. Goldie, P. S. Keegan, W. J. Kerr, P. H. Svensson, "Stereocontrolled access to optically enriched oxabispidines", *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4836–4838.
- [52] M. Steiner, "Chirale 9-Oxabispidine- Design, enantio-selektive Darstellung und Anwendung in der asymmetrischen Synthese", Dissertation **2010**, Universität Würzburg.
- [53] a) M. Breuning, M. Steiner, "Enantioselective synthesis of 2-phenyl-9-oxabispidines", *Synthesis* **2007**, 1702–1706. b) M. Breuning, M. Winnacker, M. Steiner, "Efficient one-pot synthesis of enantiomerically pure 2-(hydroxymethyl)morpholines", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2100–2106.
- [54] M. Breuning, M. Steiner, "Enantioselective total synthesis of the tricyclic 9-oxabispidine (1*R*,2*S*,9*S*)-11-methyl-13-oxa-7,11-diazatricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecane", *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1978–1983.
- [55] [P2] M. Breuning, M. Steiner, C. Mehler, A. Paasche, D. Hein, "A Flexible Route to Chiral, 2-Endo-Substituted 9-Oxabispidines and their Application in the Enantioselective Oxidation of Secondary Alcohols", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1407–1410.
- [56] a) P. R. Blakemore, N. R. Norcross, S. L. Warringer, P. C. Astles, "A Stereocontrolled Synthesis of (±)-β-Isosparteine", *Heterocycles* **2006**, *70*, 609–617. b) N. R. Norcross, J. P. Melbardis, M. F. Solera, M. A. Sephton, C. Kilner, L. N. Zakharov, P. C. Astles, S. L. Warriner, P. R. Blakemore, "Total Synthesis of (±)-α-Isosparteine, (±)-β-Isosparteine, and (±)-Sparteine from a Common Tetraoxobispidine Intermediate", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7939–7951.
- [57] Synthese nicht publiziert, Anwendung in: [P4] M. Breuning, M. Steiner, D. Hein, C. Hörl, P. Maier, "Bridgehead Lithiated 9-Oxabispidines", *Synlett* **2009**, 2749–2754.
- [58] R. S. Ward, A. Pelter, D. Goubet, M. C. Pritchard, "Diastereoselective Synthesis of α-Bromo amides leading to Diastereomerically Enriched α-Amino-, α-Hydroxy- and α-Thiocarboxylic Acid Derivatives", *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 469–498.
- [59] a) F. Bergman, W. Pfleiderer, "Nucleotides. Part XLII. The 2-dansylethoxycarbonyl (= 2-{[5-(dimethylamino)naphthalen-1-yl]sulfonyl}ethoxycarbonyl; dnseoc) group for protection of the 5'-hydroxy function in oligoribonucleotide synthesis", *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 481–501. b) A. G. Myers, D. Y. Gin, D. H. Rogers, "Synthetic Studies of the Tunicamycin Antibiotics. Preparation of (+)-Tunicaminylluracil, (+)-Tunicamycin-V, and 5'-epi-Tunicamycin-V", *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11, 4697–4718.
- [60] [P3] M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner, C. Strohmam, "Chiral 2-endo-Substituted 9-Oxabispidines: Novel Ligands for Enantioselective Copper(II)-Catalyzed Henry Reactions", *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12764–12769.
- [61] J.-P. Reymond, A. Clouet, T. Darbre, "Esterolytic Peptide Dendrimers with a Hydrophobic Core and Catalytic Residue at the Surface", *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1195–1204.
- [62] J. Kitchin, R. C. Bethell, N. Cammack, S. Dolan, D. N. Evans, S. Holman, D. S. Holmes, P. McMeekin, C. L. Mo, N. Nieland, D. C. Orr, J. Saunders, B. E. V. Shenoy, I. D. Starkey, R. Storer, "Activity Relationships of a Series of Penicillin-Derived HIV Proteinase Inhibitors: Heterocyclic Ring Systems Containing PI' and P2' Substituents", *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3707–3716.
- [63] a) H. M. R. Hoffmann, "Die En-Reaktion", *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597–618; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556–577. b) W. Oppolzer, V. Snieckus, "Intramolekulare En-Reaktionen in der organischen Synthese", *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 506–516; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476–486.
- [64] a) B. Crotti, F. Badalassi, V. Di Bussolo, L. Favero, M. Pineschi, "Stereo- and regioselectivity of cyclization reactions in conformationally restricted epoxy ketones: evaluation of *C*- versus *O*-alkylation process", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8559–8572. b) Z. Guo, A. Goswami, V. B. Nanduri, R. N. Patel, "Asymmetric acyloin condensation catalysed by phenylpyruvate decarboxylase. Part 2: Substrate specificity and purification of the enzyme", *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *42*, 571–577.
- [65] Umsetzung mit MeI, K₂CO₃.
- [66] P. Imming, P. Klaperski, M. T. Stubbs, G. Seitz, D. Gündisch, "Syntheses and evaluation of halogenated cytosine

- derivatives and of bioisosteric thiocytisine as potent and selective nAChR ligands", *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 375–388.
- [67] Allylabsplaltung mit MsOH
- [68] M. Sato, Y. Gunji, T. Ikeno, T. Yamada, "Optically pure C₂-symmetrical cyclic amines were efficiently synthesized from the corresponding diols obtained from an enantioselective borohydride reduction of diketones in the presence of a chiral β-ketoiminato cobalt(II) catalyst.", *Synthesis* **2004**, *9*, 1434–1438.
- [69] Alternative: abspaltbare Benzyl-Gruppe [reduktiv durch Hydrierung oder oxidativ durch Cerammoniumnitrat (CAN)], aber Benzylamin zum Öffnen des Epoxids nicht geeignet, da das entstehende sek. Amin zu nucleophil ist (unterliegt einem Doppelangriff)
- [70] a) Y Miyahara, K. Goto, T. Inazu, "Convenient Synthesis of 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane (Bispidine)", *Synthesis* **2001**, *3*, 364–366. b) Huiling Cui, R. Goddard, K.-R. Pörschke, "Synthesis and Coordination Chemistry of N,N-Diallylbispidine", *Organometallics* **2011**, *30*, 6241–6252.
- [71] G. Bombieri, F. Meneghetti, R. Artali, B. Tasso, C. C. Boido, F. Sparatore, "The Influence of the Nitrogen Substitution in Three Cytisine derivatives as Ligands for the Neuronal nAChRs: A Structural and Theoretical Study", *Chemistry Biodiv.* **2008**, *5*, 1867–1878
- [72] M. Breuning, "Enantiomerenreine Bispidine und 9-Oxabispidine –Design und Anwendung", Habilitation, **2009**, Universität Würzburg.
- [73] D. Stead, P. O'Brien, A. Sanderson, "A New Sparteine Surrogate for Asymmetric Deprotonation of *N*-Boc-Pyrrolidin", *Org. Lett.* **2008**, *10*, 7, 1409–1412.
- [74] Zur Synthese von *rac*-Sparteine (*rac*-**11**): a) N. J. Leonard, R. E. Beyler, "The Total Synthesis of Sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2298–2299. b) G. R. Clemo, R. Raper, W. S. Short, "The Lupin Alkaloids. Part XIV.", *J. Chem. Soc.* **1949**, 663–665. c) N. J. Leonard, R. E. Beyler, "The Total Synthesis of Sparteine and α-Isosparteine by Reductive Cyclization", *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1316–1323. d) E. L. F. J. Anet, G. K. Hughes, E. Ritchie, "A synthesis of sparteine and some related substances", *Aust. J. Sci. Res.* **1950**, *3A*, 635–641. e) E. L. F. J. Anet, G. K. Hughes, E. Ritchie, "A Synthesis of Sparteine", *Nature* **1950**, *165*, 35–36. f) E. E. van Tamelen, R. L. Foltz, "The Biogenetic-Type Synthesis of *dl*-Sparteine", *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2400. g) E. E. van Tamelen, R. L. Foltz, "Biogenetic-Type Synthesis of Lupin Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7372–7377. h) F. Bohlmann, H. J. Müller, D. Schumann, "Darstellung und Reaktion cyclischer Enamine und Immoniumsalze", *Chem. Ber.* **1973**, *83*, 3026–3034. i) N. Takatsu, M. Noguchi, S. Ohmiya, H. Otomasu, "A Formal Synthesis of (±)-Sparteine", *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4990–1992. j) M. J. Wanner, G.-J. Koomen, "Oxidative Deamination of Tetrahydroanabasine with *o*-Chinones: An Easy Entry to Lupinine, Sparteine, and Anabasine", *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5581–5586. k) T. Butler, I. Fleming, S. Gonsior, B.-H. Kim, A.-Y. Sung, H.-G. Woo, "A synthesis of (±)-sparteine", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1557–1567. l) F. Sorm, B. Keil, "The synthesis of sparteine and isosparteine", *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1948**, *13*, 544–556. m) M. Carmack, B. Douglas, E. W. Martin, H. Suss, "The Remaining Stereoisomers of the Sparteine Group", *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4435.
- [75] Synthese von *rac*-α-Isosparteine: a) siehe Ref.^[74c,l,m]. b) K. Tsudo, Y. Satoh, "Synthesis of Lupin Alkaloids. I.: Synthesis of a New Isomer of Sparteine", *Chem. Pharm. Bull.* **1954**, *2*, 190–193. c) H. Oinuma, S. Dan, H. Kakisawa, "A stereoselective synthesis of α-isosparteine", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *12*, 654–655. d) H. Oinuma, S. Dan, H. Kakisawa, "Stereoselective Syntheses of α-Isosparteine", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2593–2597. Zur Synthese von racemischem β-Isosparteine: e) siehe Ref.^[74j,m,75b]. f) Ref.^[56]
- [76] G. Lesma, A. Sacchetti, A. Silvani, B. Danieli, "Asymmetric synthesis of molecules containing the bispidine core" in *New Methods for the Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, Eds., Research Signpost, Kerala **2005**, 33–64.
- [77] Darstellung des Naturstoffs (–)-Cytisin (**142**) siehe Review: D. Stead, P. O'Brien, "Total synthesis of the lupin alkaloid cytisine: comparison of synthetic strategies and routes", *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1885–1897.
- [78] J. Liu, Z. Yang, X. Liu, Z. Wang, Y. Liu, S. Bai, L. Lin, X. Feng, "Organocatalyzed highly stereoselective Michael addition of ketones to alkylidene malonates and nitroolefins using chiral primary-secondary diamine catalysts based on bispidine", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4120–4127.
- [79] D. Hein, "Enantioselective Synthese von 2,6-Diphenylbispidinen ausgehend von β-Aminoestern", Diplomarbeit **2006**, Universität Würzburg.
- [80] [P1] M. Breuning, D. Hein, "First asymmetric synthesis of a C₂-symmetric 2-endo,6-endo-disubstituted bispidine", *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1410–1418.
- [81] a) S. G. Davies, I. A. S. Walters, "Asymmetric synthesis of *anti*-α-alkyl-α-amino acids", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1129–1139. b) S. G. Davies, N. M. Garrido, D. Kruchinin, O. Ichihara, L. J. Kotchie, P. D. Price, A. J. P. Mortimer, A. J. Russell, A. D. Smith, "Homochiral lithium amides for the asymmetric synthesis of α-amino acids", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1793–1811. c) J. Monfray, Y. Gelas-Mialhe, J.-C. Gramain, R. Remuson, "A facile enantioselective synthesis of 2-(2-aminoethyl)allylsilanes, new synthons for piperidine synthesis", *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5785–5787.
- [82] E. Ciganek, "2-(Methoxymethyl)- and 2-(Bromomethyl)-3-aryl-2-propenoic Acids from Aromatic Aldehydes", *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4635–4637.

- [83] F. H. V. Chau, E. J. Corey, "Short and simple synthesis of chelating bis-ethers and bis-amines in the bicyclo [3.3.1]nonane series", *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2581–2583.
- [84] B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, A. Silvani, N. Viviani, "An efficient chemoenzymatic access to chiral 3,7 diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives", *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11871–11878.
- [85] Für *endo*-selektive Alkylierungen von Bispidinimiden: a) P. R. Blakemore, C. Kilner, N. R. Norcross, P. C. Astless, "A Practical Synthesis of (\pm)- α -Isosparteine Core", *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4721–4724. b) Ref.^[56].
- [86] B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, A. Silvani, "Highly Enantiopure C1-Symmetric *cis*-Piperidine-3,5-dimethanol Monoacetates by Enzymatic Asymmetrization", *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3492–3496.
- [87] a) H. Stetter, H. Hennig, "Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, VI. Mitteil.: Synthese des 1,3-Diazaadamantans", *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 789–795. b) Ref.^[86]. c) B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, A. Silvani, "An Expeditious Synthesis of Dimethyl 1-Benzyl-*cis*-Piperidine-3,5-Dicarboxylate", *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 69–77.
- [88] A. Müller, "Auf dem Weg zu 2-*endo*-substituierten Bispidinen – Synthese von (1*S*,5*R*)-3-*N*-Boc-Bispidin-2-on als vielseitige Vorstufe", Diplomarbeit **2009**, Universität Würzburg.
- [89] a) M. Eck, "(1*S*,5*R*)-7-Methyl-2-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert-butylester als Schlüsselintermediat für 2-*endo*-substituierte Bispidine", Diplomarbeit **2011**, Universität Würzburg. b) D. Scharnagel, "Enantioselektive Synthese Kern-chiraler Bispidine", Masterarbeit **2012**, Universität Würzburg.
- [90] J. R. Harrison, P. O'Brien, D. W. Porter, N. M. Smith, "Studies towards the preparation of sparteine-like diamines for asymmetric synthesis", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3623–3631.
- [91] a) C. Morley, D. W. Knight, A. C. Share, "Complementary Enantioselective Approaches to the Quinolizidine Alkaloids Lupinine and Epilupinine by Enolate Claisen Rearrangements or Direct Allylation of Piperidin-2-ylacetic Acid Derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 2903–2907. b) P. Slosse, C. Hootelé, "Myrtine and epimyrtine, quinolizidine alkaloids from *vaccinium myrtillus*", *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4287–4294.
- [92] J. R. Harrison, P. O'Brien, D. W. Porter, N. M. Smith, "Evaluation of a sparteine-like diamine for asymmetric synthesis", *Chem. Commun.* **2001**, 1202–1203.
- [93] P. Scheiber, P. Nemes, "Synthesis and Stereochemistry of Some New Diazatricyclic Compounds", *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1033–1036.
- [94] a) A. Partheil, "Über Cytisin und Ulexin. II. Abhandlung", *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1894**, *232*, 161–177. b) H. R. Ing, "Cytisine. Part II.", *J. Chem. Soc.* **1932**, 2778–2780.
- [95] E. Mairre, J. Rouden, V. Tadino, M.-C. Lasne, "Synthesis of Analogues of (–)-Cytisine for in Vivo Studies of Nicotinic Receptors Using Positron Emission Tomography", *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1121–1124.
- [96] M. J. Dearden, M. J. McGrath, P. O'Brien, "Evaluation of (+)-Sparteine-like Diamines for Asymmetric Synthesis", *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5789–5792.
- [97] C. Genet, M. J. McGrath, P. O'Brien, "Evaluation of sparteine-like chiral diamines in the enantioselective lithiation-electrophilic trapping of an *O*-alkyl carbamate", *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1376–1382.
- [98] a) M. J. Johansson, L. O. Schwartz, M. Amedjkouh, N. C. Kann, "Desymmetrization of Prochiral Phosphanes Using Derivatives of (–)-Cytisine", *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1894–1896. b) M. J. Johansson, L. O. Schwartz, M. Amedjkouh, N. Kann, "New chiral amine ligands in the desymmetrization of prochiral phosphine boranes", *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3531–3538.
- [99] J. A. Wilkinson, S. B. Rossington, S. Ducki, J. Leonard, N. Hussain, "Asymmetric alkylation of diarylmethane derivatives", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1833–1844.
- [100] B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, A. Sacchetti, A. Silvani, "Chiral diamines for asymmetric synthesis: an efficient RCM construction of the ligand core of (–)- and (+)-sparteine", *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7121–7123.
- [101] B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, A. Sacchetti, A. Silvani, A. Virdis, "Total Enantioselective Synthesis of (–) Cytisine", *Org. Lett.* **2004**, *6*, 493–496.
- [102] J.-P. R. Hermet, A. Viterisi, J. M. Wright, M. J. McGrath, P. O'Brien, A. C. Whitwood, J. Gilday, "Stereocontrolled synthesis and alkylation of cyclic β -amino esters: asymmetric synthesis of a (–)-sparteine surrogate", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3614–3622.
- [103] (+)-Sparteine (*ent*-5), auch als Pachycarpin bezeichnet, wurde erstmalig 1933 aus *Sophora pachycarpa* C. A. Mey isoliert: A. Orechhoff, M. Rabinowitch, R. Konowalowa, "Über *Sophora*-Alkaloide, I. Mitteil.: Über die Alkaloide des Krautes von *Sophora pachycarpa*", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 621–625.
- [104] a) T. Ebner, M. Eichelbaum, P. Fischer, C. O. Meese, "Über die stereospezifische Hydroxylierung von (+)-Sparteine (Pachycarpin) bei der Ratte", *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 399–403; b) Ref.^[36b].
- [105] Der Naturstoff α -(–)-Isosparteine (**76**), der auch als Genistein bekannt ist, wurde erstmals 1951 aus *Lupinus caudatus* isoliert: L. Marion, F. Turcotte, J. Quellet, "The Papilionaceous alkaloids: IX. natural occurrence of the alkaloids of the α -isosparteine group", *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 22–29.
- [106] Y. Okamoto, K. Suzuki, T. Kitayama, H. Yuki, H. Kageyama, K. Miki, N. Tanaka, N. Kasai, "Kinetic Resolution of Racemic α -Methylbenzyl Methacrylat: Asymmetric Selective Polymerization Catalyzed by Grignard-Reagent-(–)-Sparteine Derivative Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4618–4624.
- [107] F. Galinovsky, P. Knoth, W. Fischer, "Die Stereochemie der C₁₅-Lupinen-Alkaloide", *Monatsh. Chem.* **1955**, *86*,

- 1014–1023.
- [108] a) Y. Uozumi, S.-Y. Lee, T. Hayashi, "Asymmetric functionalization of bicycloalkenes by catalytic enantioselective hydrosilylation", *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7185–7168; b) T. Hayashi, "Asymmetric Hydrosilylation of Olefins Catalyzed by MOP-Palladium Complexes", *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 259–266; c) A. Weissfloch, R. Azerad, "Chemoenzymatic access to enantiomeric bicyclo[2.2.1]heptan-2,5-diones", *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 493–500.
- [109] Ber. Substituenten am Ring: a) K. B. Wiberg, W. F. Bailey, "Chiral diamines. 1. Relative energies of (–)-sparteine conformers, interconversion barriers, and alkylolithium complexes", *J. Mol. Struct.* **2000**, *556*, 239–244. b) V. Galasso, F. Asaro, F. Berti, B. Kovač, I. Habuš, A. Sacchetti, "On the structure and spectroscopic properties of sparteine and its diastereoisomers", *Chem. Phys.* **2003**, *294*, 155–169. c) P. Bouř, J. McCann, H. Wieser, "Vibrational Circular Dichroism Study of (–)-Sparteine", *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 9783–9790.
- [110] Exp. Substituenten am N: a) A.R. Germain, D. M. Bruggemeyer, J. Zhu, C. Genet, P. O'Brien, J. A. Porco Jr., "Synthesis of the Azaphilones (+)-Sclerotiorin and (+)-8-OMethylsclerotiorinamine Utilizing (+)-Sparteine Surrogates in Copper-Mediated Oxidative Dearomatization", *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2577–2584. b) Ref. [35d] am Ring.
- [111] [P5] M. Breuning, D. Hein, "Novel 5-substituted derivatives of the tricyclic (+)-sparteine surrogate in the enantioselective lithiation–stannylation of an *O*-alkyl carbamate", *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, angenommen.
- [112] a) S. F. Wnuk, J. M. Rios, J. Khan, Y. Hsu, "Stannyl Radical-Mediated Cleavage of π -Deficient Heterocyclic Sulfones. Synthesis of α -Fluoro Esters", *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4169–4174. b) D. Stadler, A. Goepfert, G. Rasul, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, "Chiral Benzylic Carbocations: Low-Temperature NMR-Studies and Theoretical Calculations", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 312–318. c) R. E. Baks, N. J. Lawrence, A. L. Popplewell, "Efficient Electrophilic Fluorination of β -Dicarbonyl Compounds with the Selectfluor Reagent F-TEDA-BF₄ {1-Chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)}", *J. Chem. Soc.* **1994**, 343–344. d) D. Enders, M. R. M. Hüttl, "Direct Organocatalytic α -Fluorination of Aldehydes and Ketones", *Synlett* **2005**, *6*, 991–993.
- [113] a) M. K. Edmonds, F. H. M. Graichen, J. Gardiner, A. D. Abell, "Enantioselective Synthesis of α -Fluorinated β^2 -Amino Acids", *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5, 885–887. b) H. Inagaki, S. Miyauchi, H. C. Kawato, H. Ohki, N. Matsushashi, K. Kawakami, H. Takahashi, M. Takemura, "Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5-Amino-6-fluoro-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropan-1-yl]-8-methylquinolonecarboxylic Acid Antibacterials Having Fluorinated 7-[(3*R*)-3-(1-Aminocyclopropan-1-yl)pyrrolidin-1-yl] Substituents", *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1005–1015.
- [114] a) S. R. Nagarajan, H.-F. Lu, A. F. Gasielki, I. K. Khanna, M. D. Parikh, B.N. Desai, T. E. Rogers, M. Clare, B. B. Chen, M. A. Russell, J. L. Keene, T. Duffin, V. W. Engleman, M. B. Finn, S. K. Freeman, J. A. Klover, G. A. Nickols, M. A. Nickols, K. E. Shannon, C. A. Steininger, W. F. Westlin, M. M. Westlin, M. L. Williams, "Discovery of (+)-(2-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)ethoxy]phenyl}-cyclopropyl)acetic Acid as Potent and Selective $\alpha\beta$ 3 Inhibitor: Design, Synthesis and Optimization", *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3390–3412. b) T. Abellan, B. Mancheno, C. Najera, J. M. Sansano, "Asymmetric synthesis of α -amino acids from α,β -(*Z*)-didehydroamino acid derivatives with 1,2,3,6-tetrahydropyrazin-2-one structure", *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627–6640. c) E. Bunuel, S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, E. D. Savory, A. D. Smith, R. J. Vickers, D. J. Watkin, "Asymmetric synthesis of substituted 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acids via diketopiperazine methodology", *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2531–2542. d) E. M. Doherty, C. Fotsch, Y. Bo, P. P. Chakrabarti, N. Chen, N. Gavva, N. Han, M. G. Kelly, J. Kincaid, L. Klionsky, Q. Liu, V. I. Ognyanov, R. Tamir, X. Wang, J. Zhu, M. H. Norman, J. J. S. Treanor, "Discovery of Potent, Orally Available Vanilloid Receptor-1 Antagonists. Structure-Activity Relationship of *N*-Aryl Cinnamides", *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 71–90. e) K. Takai, T. Ueda, N. Ikeda, T. Ishiyama, H. Matsushita, "Successive Carbon–Carbon Bond Formation by Sequential Generation of Radical and Anionic Species with Manganese and Catalytic Amounts of PbCl₂ and Me₃SiCl", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2, 347–353.
- [115] K. Tanaka, H. Uno, H. Suzuki, "Stereocontrolled Cyclopropanation of α,β -Unsaturated Carboxylamides Derived from Bicyclic Amino Alcohols", *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 7, 1175–1178.
- [116] D. J. Gallagher, S. Wu, N. A. Nikolic, P. Beak, "Chiral Organolithium Complexes: The Effect of Ligand Structure on the Enantioselective Deprotonation of Boc-Pyrrolidine", *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8148–8154.
- [117] a) D. Zhao, J. T. Kuethe, M. Journet, Z. Peng, G. R. Humphrey, "Efficient and practical synthesis of (*R*)-2-methylpyrrolidine", *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 11, 4336–4338. b) Y.-Y. Ku, Y.-M. Pu, T. Grieme, P. Sharma, A. V. Bhatia, M. Cowart, "An efficient and convergent synthesis of the potent and selective H₃ antagonist ABT-239", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4584–4587.
- [118] S. Cho-Schultz, M. J. Patten, B. Huang, J. Elleeraas, K. S. Gajiwala, M. J. Hickey, J. Wang, P. P. Mehta, P. Kang, M. R. Gehring, P.-P. Kung, S. C. Sutton, "Solution-Phase Parallel Synthesis of Hsp90 Inhibitors", *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 5, 860–874.
- [119] Z. Pei, X. Li, K. Longenecker, T. W. v. Geldern, P. E. Wiedeman, T. H. Lubben, B. A. Zinker, K. Stewart, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, A. K. Mika, D. W. A. Beno, M. Long, H. Wells, A. J. Kempf-Grote, D. J. Madar, T. S.

- McDermott, L. Bhagavatula, M. G. Fickes, D. Pireh, L. R. Solomon, M. R. Lake, R. Edalji, E. H. Fry, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, "Discovery, Structure–Activity Relationship, and Pharmacological Evaluation of (5-Substituted-pyrrolidiny-2-carbonyl)-2-cyanopyrrolidines as Potent Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors", *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 12, 3520–3535.
- [120] F. Prause, "Synthese und Evaluierung von neuen Diaminen als chirale Liganden für atropenantionselektive Kupfer-katalysierte oxidative Biarylkupplungen", Bachelorarbeit 2012.
- [121] analog: Glynn, D. Williams, C. E. Wade, G. J. Clarkson, M. Wills "An optimised synthetic approach to a chiral derivatising agent and the utilisation of a dimerisation reaction in the synthesis of a novel C2-symmetric diphosphine ligand", *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 664–670.
- [122] M. G. Moloney, T. Panchal, R. Pike, "trans-2,5-Disubstituted pyrrolidines: rapid stereocontrolled access from sulfones", *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 21, 3894–3897.
- [123] D. J. Madar, H. Kopecka, D. Pireh, H. Yong, Z. Pei, X. Li, P. E. Wiedeman, S. W. Djuric, T. W. von Geldern, M. G. Fickes, L. Bhagavatula, T. McDermott, S. Wittenberger, S. J. Richards, K. L. Longenecker, K. D. Stewart, T. H. Lubben, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, M. A. Long, H. Wells, B. A. Zinker, A. K. Mika, D. W. A. Beno, A. J. Kempf-Grote, J. Polakowski, J. Segreti, G. A. Reinhart, R. M. Fryer, H. L. Sham, J. M. Trevillyan, "Discovery of 2-[4-{{2-(2*S*,5*R*)-2-Cyano-5-ethynyl-1-pyrrolidiny-2-oxoethyl}amino]-4-methyl-1-piperidiny]-4-pyridinecarboxylic Acid (ABT-279): A Very Potent, Selective, Effective, and Well-Tolerated Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase-IV, Useful for the Treatment of Diabetes", *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6416–6420.
- [124] E.-M. Tanzer, L. E. Zimmer, W. B. Schweizer, R. Gilmour, "Fluorinated Organocatalysts for the Enantioselective Epoxidation of Enals: Molecular Preorganisation by the Fluorine-Iminium Ion Gauche Effect", *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 36, 11334–11342.
- [125] L. A. Paquette, J. P. Freeman, S. Maiorana, "Asymmetric Induction in the sulfene-enamine condensation reaction", *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2599–2607.
- [126] a) S. V. Pansare, K. Pandya, "Simple Diamin- and Triamine-Protonic Acid Catalysts for the Enantioselective Michael Addition of Cyclic Ketones to Nitroalkanes", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624–9625. b) M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, "First Enantioselective Catalyst for the Rearrangement of Allylic Imidates to Allylic Amides", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1449–1456.
- [127] a) E.M. Jarho, E. A. A. Wallén, J. A. M. Christiaans, M. M. Forsberg, J. I. Venäläinen, P.T. Männistö, J. Gynther, Poso, "Dicarboxylic Acid Azacycle l-Prolyl-pyrrolidine Amides as Prolyl Oligopeptidase Inhibitors and Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship of the Enzyme–Inhibitor Interactions", *J. Med. Chem.* **2005**, *15*, 48, 4772–4782.
- [128] B. C. J. van Esseveldt, P. W. H. Vervoort, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, "Novel Approach to 5-Substituted Proline Derivatives Using a Silver-Catalyzed Cyclization as the Key Step", *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1791–1795.
- [129] Alternativ zur Amidbildung mit PivCl gibt es auch die DCC-Methode: a) Y. Hayashi, T. Tamura, M. Shoji, "The Chiral Diamine Mediated Asymmetric Baylis–Hillman Reaction", *Adv.Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1106–1110. b) M. Carter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, "First Enantioselective Catalyst for the Rearrangement of Allylic Imidates to Allylic Amides", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1449–1456.
- [130] F. Matz, "Darstellung des bicyclischen Diamins (1*R*,9*aS*)-Octahydro-2*H*-quinolizin-1-methandimethylamin", Forschungspraktikums-Bericht **2008**, Universität Würzburg.
- [131] a) C. Morley, D. W. Knight, A. C. Share, "Complementary enantioselective routes to the quinolizidine alkaloids lupinine and epilupinine", *Tetrahedron:Asymmetry* **1990**, *1*, 147. b) S. Ledoux, E. Marchalant, J.-P. Célérier, G. Lhomme, "Syntheses from chiral heterocyclic β -amino esters. A new versatile access to pyrrolizidine and quinolizidine alkaloids", *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5397–5399.
- [132] M. Breuning, M. Steiner, "Convenient Multigram Synthesis of (*R*)-Homopiperic Acid Methyl Ester", *Synthesis* **2006**, *8*, 1386–1389.
- [133] M. Shengming, N. Bukuo, "Double Ring-Closing Metathesis Reaction of Nitrogen-Containing Tetraenes: Efficient Construction of Bicyclic Alkaloid Skeletons and Synthetic Application to Four Stereoisomers of Lupinine and Their Derivatives", *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286–3300.
- [134] J. Börner, U. Flörke, A. Döring, D. Kuckling, M. D. Jones, M. Steiner, M. Breuning, S. Herres-Pawlis, "Unexpected activity of novel 9-oxabispidine zinc complexes in lactide polymerization", *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 369–371.
- [135] a) G. Rosini, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 321–340. (b) F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945.
- [136] M.-A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L. T. Mar, "Solid-Phase Synthesis of Peptidyl Trifluoromethyl Ketones", *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356–1361.
- [137] a) C. Narayana, N. K. Reddy, G. W. Kabalka, "Sodium Percarbonate: A Mild Reagent for Conversion of Tosylhydrazones and Nitroalkanes to Carbonyl Compounds", *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2587–2592. B) C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, "Novel Transformation of Primary Nitroalkanes and Primary Alkyl Bromides to the Corresponding Carboxylic Acids", *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 234–235.
- [138] R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, "Displacement of Aliphatic Nitro Groups by Carbon and Heteroatom

- Nucleophiles", *Synthesis* **1991**, 6, 423–434.
- [139] hierbei geht allerdings die Stereoinformation verloren.
- [140] M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skranc, H. Griengl, "Hydroxynitrile Lyase-Catalyzed Enzymatic Nitroaldol (Henry) Reaction", *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1445–1450.
- [141] R. Chinchilla, C. Najera, P. Saez-Agullo, "Enantiomerically pure guanidine-catalysed asymmetric nitroaldol reaction", *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1393–1402.
- [142] Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, "Guanidine-Thiourea Bifunctional Organocatalyst for the Asymmetric Henry (Nitroaldol) Reaction", *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643–1648
- [143] M. Marcelli, R. N. S. van der Hass, J. Marseveen, H. Hiemstra, "Cinchona Derivatives as Bifunctional Organocatalysts for the Direct Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction", *Synlett* **2005**, 2817–2819.
- [144] H. Li, B. Wang, L. Deng, "Enantioselective Nitroaldol Reaction of α -Ketoesters Catalyzed by Cinchona Alkaloids", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 732–733.
- [145] T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, "Designer Chiral Quaternary Ammonium Bifluorides as an Efficient Catalyst for Asymmetric Nitroaldol Reaction of Silyl Nitronates with Aromatic Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2054–2055.
- [146] H. Sasai, S. Takeyuki, T. Arai, M. Shibasaki, "Basic Character of Rare Earth Metal Alkoxides. Utilization in Catalytic C–C Bond Forming Reactions and Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418–4420.
- [147] a) J. M. Saá, F. Tur, J. González, M. Vega, "Chiral monometallic lanthanide(III) salt complexes are arrayed acid–base networks for enantioselective catalysis: a direct, nitroaldol (Henry) reaction", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 99–106. b) S. Y. Tosaki, K. Hara, V. Gnanadesikan, H. Morimoto, S. Harada, M. Sugita, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, "Mixed La–Li Heterobimetallic Complexes for Tertiary Nitroaldol Resolution", *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11776–11777.
- [148] A. P. Bhatt, K. Pathak, R. V. Jasra, R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abadi, "Chiral lanthanum–lithium–binaphthol complex covalently bonded to silica and MCM-41 for enantioselective nitroaldol (Henry) reaction", *J. Mol. Catal. A* **2006**, 244, 110–117.
- [149] Y. Kogami, T. Nakajima, T. Ashizawa, S. Kezuka, T. Ikeno, T. Yamada, "Enantioselective Henry Reaction Catalyzed by Optically Active Ketoiminatocobalt Complexes", *Chem Lett.* **2004**, 33, 614–616.
- [150] a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, "A Dinuclear Zn Catalyst for the Asymmetric Nitro-Aldol (Henry) Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 861–863; b) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, H. Ito, N. Bremeyer, "Effect of Ligand Structure on the Zinc-Catalyzed Henry Reaction. Asymmetric Synthesis of (–)-Dopamine and (–)-Arbutamine", *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621–2623.
- [151] G. Klein, S. Pandiaraju, O. Reiser, "Activation of nitroaldol reactions by diethylzinc and amino alcohols or diamines as promoters", *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7503–7506.
- [152] a) T.-U. Zhong, P. Tian, G.-Q. Lin, "New β -amino alcohols with a bicycle[3.3.0]octane scaffold in an asymmetric Henry reaction", *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 771–776. b) U. Köhn, M. Schulz, H. Görls, E. Anders, "Neutral zinc(II) and molybdenum(0) complexes with chiral guanidine ligands: synthesis, characterisation and applications", *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2125–2131.
- [153] J. Gao, A. E. Martell, "Novel chiral N_4S_2 - and N_6S_3 -donor macrocyclic ligands: synthesis, protonation constants, metal-ion binding and asymmetric catalysis in the Henry reaction", *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2801–2806.
- [154] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, "Enantioselective Henry Reactions under Dual Lewis Acid/Amine Catalysis Using Chiral Amino Alcohol Ligands", *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3949–3952; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3881–3884.
- [155] a) C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, "Catalytic asymmetric Henry reactions—a simple approach to optically active β -nitro α -hydroxy esters", *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223; b) C. Christensen, K. Juhl, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, "Copper-Catalyzed Enantioselective Henry Reactions of α -Keto Esters: An Easy Entry to Optically Active β -Nitro- α -hydroxy Esters and β -Amino- α -hydroxy Esters", *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4875–4881.
- [156] D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, "A New Copper Acetate-Bis(oxazoline)-Catalyzed Enantioselective Henry Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692–12693.
- [157] M. Sedlak, P. Drabina, R. Kedar, J. Hanusek, I. Cisarova, A. Ruzirka, "Copper(II) complexes containing chiral substituted 2-(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-one-2-yl)pyridine ligands: Synthesis, X-ray structural studies and asymmetric catalysis", *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2623–2630.
- [158] D.-M. Du, S.-F. Lu, T. Fang, J. Xu, "Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by C_2 -Symmetric Tridentate Bis(oxazoline) and Bis(thiazoline) Complexes: Metal-Controlled Reversal of Enantioselectivity", *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3712–3715.
- [159] C. Gan, G. Lai, Z. Zhang, Z. Wang, M.-M. Zhou, "Efficient and enantioselective nitroaldol reaction catalyzed by copper Schiff-base complexes", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 725–728.
- [160] G. Blay, E. Climent, I. Fernández, V. Hernández-Olmos, J. M. Pedro, "Modular iminopyridine ligands. Application to the enantioselective copper(II)-catalyzed Henry reaction", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2046–2049.

- [161] S. Selvakumar, D. Sivasankaran, V. K. Singh, "Enantioselective Henry reaction catalyzed by C₂-symmetric chiral diamine-copper(II) complex", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3156–3262.
- [162] a) Y.-M. Lee, M.-A. Kwon, S. K. Kang, J. H. Jeong, S.-N. Choi, "Relationships among structure spectroscopic properties in tetrahedrally distorted copper(II) (–)-sparteine dichloride", *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 197–201. b) S. Lopez, I. Muravyov, S. R. Pulley, S. W. Keller, "Dichloro[(–)-sparteine-N,N']copper(II)", *Acta Crystallogr., Section C* **1998**, *113*, 9708–9710.
- [163] Referenz-Versuche, AK Breuning, Bayreuth, Laborjournal DH, Versuch 611ff.
- [164] bei **215j**, **1** und **m** wurde OJ-H verwendet
- [165] a) Y. Xiong, F. Wang, X. Huang, Y. Wen, X. Feng, "A New Copper(I)–Tetrahydro-salen-Catalyzed Asymmetric Henry Reaction and Its Extension to the Synthesis of (*S*)-Norphenylephrine", *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 829–833. b) B. Qin, X. Xiao, X. Liu, J. Huang, Y. Wen, X. Feng, "Highly Enantioselective Henry (Nitroaldol) Reaction of Aldehydes and α -Ketoesters Catalyzed by *N,N'*-Dioxide-Copper(I) Complexes", *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323–9328. c) R. Kowalczyk, Ł. Sidorowicz, J. Skarzewski, "Asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by a chromium (III)–salen system", *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2581–2586. d) A. Bulut, A. Aslan, Ö. Dogan, "A Highly Effective Bis(sulfonamide)–Diamine Ligand: A Unique Chiral Skeleton for the Enantioselective Cu-Catalyzed Henry Reaction", *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7373–7375.
- [166] K.-S. Feichtner, "Neue Diamine für die enantioselective Carbolithierung", Diplomarbeit **2010**, Universität Würzburg.
- [167] G. Barker, J. L. McGrath, A. Klapars, D. Stead, G. Zhou, K. R. Campos, P. O'Brien, "Enantioselective, PalladiumCatalyzed α -Arylation of *N*-Boc Pyrrolidine: *In Situ* React IR Spectroscopic Monitoring, Scope, and Synthetic Applications", *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5936–5953.
- [168] B. Fröhlich, "Synthese pyrrolidinbasierter Diaminliganden und ihre Evaluierung in der enantioselectiven Synthese", Diplomarbeit **2010**, Universität Würzburg.
- [169] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2000**.
- [170] basische Eliminierung, K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore; "Organische Chemie"; Wiley-VCH-Verlag.
- [171] H. Quast, L. Bieber, G. Meichsner, D. Regnat, "[3+2]-Cycloaddition von Methylazid an 5-Alkyliden-1,4-dihydro-1,4-dimethyl-5*H*-tetrazole", *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1285–1290.
- [172] Die Umkehr des Stereodeskriptors von *S* (**217a–i**, **217k–m**) auf *R* für **217j** ist eine formale Folge der CIP-Notation.
- [173] G. Blay, L. R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, "New Highly Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by Cu^{II} and a C₁-Symmetric Aminopyridine Ligand, and Its Application to the Synthesis of Miconazole", *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725–4730.