

JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ

Elaeocarpaceae-Alkaloide:  
flexible Synthesen optisch aktiver  
(-) Elaeokanin C Schlüsselbausteine

Dissertation  
zur Erlangung des Grades

"Doktor der Naturwissenschaften"

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

**Andreas Scherrmann**

geboren in Köln

Mainz 2007

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen genutzt habe.

Andreas Scherrmann

Berlin im Juni 2007

## Liste der Publikationen

- "Ligand Substitution Reaction in Metal Cluster Complexes. Evidence for Unusually Facile Metal-Metal Bond Cleavages in the Reactions of  $\text{Os}_3(\text{CO})_{11}(\text{NCMe})$  and  $\text{Os}_3(\text{CO})_{10}(\text{NCMe})_2$  with  $\text{CNCF}_3$  Including the Isolation and Structural Characterization of Intermediates"  
Richard D. Adams\*, Yun Chi, Darrly D. DesMarteau, Dieter Lentz\*, Robert Marshall and Andreas Scherrmann: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10822-10826
- "Zwitterionic Aza-Claisen Rearrangement: Reaction of Carboxylic Acid Fluorides with *N*-Allyl Amines"  
Stephan Laabs, Andreas Scherrmann, Alexander Sudau, Michel Diederich, Camilla Kierig, Udo Nubbemeyer\*: *Synlett* **1999**, *1*, 25-28
- "Improved Synthesis of Cyanuric Fluorides and Carboxylic Acid Fluorides"  
Steffen Groß, Stephan Laabs, Andreas Scherrmann, Alexander Sudau, Nong Zhang und Udo Nubbemeyer\*: *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711-714



## Liste der Abkürzungen

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	$\alpha,\alpha$ -Azo-bis-isobutyronitril
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOC <sub>2</sub> O	<i>tert</i> -Butyl-dicarbonat
Brine	Gesättigte Natriumchloridlösung
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DC	Dünnschichtchromatographie bzw. Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dest.	destilliert
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
dm	Dezimeter
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
etc.	et cetera (lat.: und die übrigen)
EE	Essigsäureethylester
eq	Molequivalent
Et	Ethyl
et al.	et alteri oder et alii (lat.: und andere)
Ether	Diethylether
FVT	Flash Vacuum Thermolyse
Gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hex	<i>n</i> -Hexan

HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
IR	Infrarot
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
KPG	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
kV	Kilovolt
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar
Me	Methyl
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mmol	Millimol
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid)
NBS	N-Bromsuccinimid
NMP	N-Methyl-pyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOEDS	Nuclear Overhauser effect difference spectroscopy
OAc	Acetoxy-
PCC	Pyridiniumchlorchromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PhO	Phenoxy-, Phenyloxy-
PMB	para-Methoxybenzyl
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin
R <sub>f</sub>	Refraktionswert
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt

TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl
<i>tert</i>	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl- (auch Tetramethylsilan)
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
u.a.	unter anderem
ÜZ	Übergangszustand

## Kurzzusammenfassung

### **Elaeocarpaceae-Alkaloide: flexible Synthesen optisch aktiver (-) Elaeokanin C Schlüsselbausteine**

Im Tier- und Pflanzenreich sind Alkaloide weit verbreitet und werden von der Biogenese her als Produkte des Aminosäure-Stoffwechsels angesehen. Die Elaeocarpaceae-Alkaloide zählen zu den Indolizidinen, welche durch ein Azabicyclo-[4.3.0]-nonan Grundgerüst charakterisiert sind und erstmals Ende der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts aus den Blättern der in Neu Guinea beheimateten Ölbaumgewächse isoliert wurden.

Für verschiedene Vertreter dieses Alkaloid-Typs wurden sowohl racemische als auch asymmetrische Totalsynthesen entwickelt. Während für das (+) Elaeokanin C bereits Totalsynthesen existieren, gibt es für das (-) Elaeokanin C bis heute keine asymmetrische Synthese.

Als Fernziel der vorliegenden Arbeit wurde die erste Totalsynthese von (-) Elaeokanin C ausgewählt. Der Synthesepfad sieht zunächst den diastereoselektiven Aufbau eines optisch aktiven Schlüsselbausteins mit Naturstoff-Stereotriade im Sinne einer konvergenten ex-chiral-pool Synthese vor. Im Rahmen dieser Arbeit konnte dies durch die Aza-Claisen-Umlagerung realisiert werden. Ausgehend von diesem Schlüsselbaustein wurden verschiedene Synthesewege verfolgt um sowohl das Substitutionsmuster der Seitenkette als auch das des Piperidinsegments vielfältig variieren zu können. Die Einführung der Seitenkette erwies sich durch vielfältige Nachbargruppeneffekte wie die unerwünschte 5-exo-trig Cyclisierung zu einem Pyrrolizidin Derivat als große Hürde. Eine geänderte Synthesestrategie mit einem schrittweisen Aufbau der Kette lieferte schließlich den Baustein, aus dem nun in wenigen Stufen das (-) Elaeokanin C sowie vielfältige Analoga herzustellen sein sollten.



## Abstract

### **Elaeocarpaceae-Alkaloids: flexible syntheses of building-blocks for the optical active (-) Elaeokanin C**

In nature alkaloids are widely spread. They are regarded, from the bio genesis, as products of the amino acid metabolism. Elaeocarpaceae-alkaloids are indolizidine-derivatives with a characteristic azabicyclo-[4.3.0]-nonane skeleton. They were first isolated in the 1960's of leaves from the new guinean olea europacea.

Numerous total synthesis of this alkaloid type both racemic and asymmetric ones were developed. While for the (+) Elaeokanin C total synthesis already exists, until today there is no asymmetrical synthesis for the (-) Elaeokanin C.

A distant aim of this thesis the first total synthesis of (-) Elaeokanin C was selected. The synthetic plan first depends on the diastereoselective assembly of an optical active building block as a key element in a natural product stereo-triade like a convergent ex-chiral-pool synthesis. In the context of this thesis this could be realized by Aza-Claisen-rearrangement. On the basis of this key component different synthesis ways were pursued, in order to be able to vary both the substitution pattern of the side chain and that of the piperidine-segment. The introduction of the side chain proved to be a large hurdle due to various neighboring-group effects like the unwanted 5-exo-trig cyclization to a pyrrolizidine-derivative. A modified synthesis strategy with a stepwise development of the side chain finally supplied the key component from which now in few steps the (-) Elaeokanin C as well as analogues should be designable.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Allgemeiner Teil</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einleitung .....	1
1.2 Indolizidin-Alkaloide .....	3
1.2.1 Allgemeines .....	3
1.2.2 Indolizidin-Alkaloide im Pflanzenreich .....	4
1.2.3 Elaeocarpaceae-Alkaloide: Vorkommen, Isolierung und Charakterisierung .....	6
1.2.4 Totalsynthesen von Elaeokanin C in der Literatur .....	8
1.3 Aza-Claisen-Umlagerung .....	13
1.3.1 Stereochemische Aspekte der Claisen-Umlagerung .....	14
1.3.2 Varianten der Claisen-Umlagerung .....	18
1.3.3 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung .....	21
1.4 Einsatz der Aza-Claisen-Umlagerung in der Naturstoffsynthese .....	22
1.5 Aufgabenstellung .....	23
<b>2 Spezieller Teil</b> .....	<b>25</b>
2.1 Retrosynthese .....	25
2.1.1 Weg 1: früher Ringschluß zum Bicyclus .....	25
2.1.2 Weg 2: frühes Einführen der Seitenkette und später Ringschluß .....	28
2.2 Synthesepanung .....	30
2.2.1 Syntheseweg 1: Frühzeitiger Ringschluss .....	33

2.2.2 Syntheseweg 2: Frühes Einführen der Seitenkette.....	37
2.3 Synthese der Allylamine.....	39
2.3.1 Synthese von Allylamin [36].....	39
2.3.2 Synthese von Allylamin [8].....	39
2.3.2.1 Synthese von Allylalkohol [6].....	39
2.3.2.2 Synthese von Allylamin [8].....	47
2.4 Synthese der Carbonsäuren.....	50
2.4.1 Konzept 1: Synthese von Benzyloxyessigsäure [32].....	51
2.4.2 Konzept 2: Synthese von $\alpha$ -substituierten Pentansäuren.....	52
2.4.2.1 Synthese der 2-Brompentansäure [38].....	52
2.4.2.2 Synthese der 2-Benzyloxy-pentansäure [39].....	53
2.5 Synthese der Carbonsäurefluoride.....	54
2.5.1 Synthese von Cyanurfluorid.....	55
2.5.2 Synthese der Carbonsäurefluoride [33], [40] und [41].....	56
2.5.3 Synthese von Dichloressigsäurefluorid [43].....	58
2.6 Aza-Claisen-Umlagerung.....	59
2.6.1 Aza-Claisen-Umlagerungen von Modellallylamin [36].....	60
2.6.2 Aza-Claisen-Umlagerungen von Allylamin [8].....	62
2.6.3 Stereochemische Betrachtungen zur Aza-Claisen-Umlagerung.....	64
2.6.4 Strukturbeweis durch Cyclisierung.....	65
2.7 Weg 1: Frühzeitiger Ringschluß.....	65
2.7.1 Iodlactonisierung.....	65

2.7.2 Versuche zur C1-Verlängerung.....	68
2.7.3 Reduktion zum Iodlactol [61] und Versuch der Ringöffnung .....	69
2.7.4 Alternative zur C1 Verlängerung: <i>cis</i> Olefinierung.....	71
2.8 Weg 2: Frühes Einführen der Seitenkette.....	72
2.8.1 Reduktion von Amid [9] zum Alkohol [10].....	72
2.8.2 Darstellung von Ethylketon [52].....	77
2.8.3 Versuche zur Darstellung von Alkan [12].....	80
2.8.4 Synthese des sekundären Alkohols [11].....	83
2.8.4.1 Reduktion zum sekundären Alkohol [11].....	84
2.8.4.2 Darstellung des sekundären Alkohols [11] via Aldehyd [51] .....	85
2.8.5 Desoxygenierung.....	87
2.8.5.1 Darstellung von Thiocarbonat [53].....	90
2.8.5.2 Zinnhydrid-Reduktion zum Alkan [12].....	91
2.9 Darstellung des Homoallylalkohol .....	94
2.10 Zusammenfassung .....	97
2.11 Ausblick .....	104
<b>3 Experimenteller Teil .....</b>	<b>108</b>
3.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen.....	108
3.1.1 Präparative Methodik: .....	108
3.1.2 Lösungsmittel: .....	108
3.1.3 Chemikalien:.....	109

3.1.4 Chromatographische Verfahren: .....	109
3.1.5 Mikrowellenreaktionen .....	111
3.1.6 Instrumentelle Analytik.....	111
3.1.7 Nomenklatur .....	114
3.2 Allgemeine Synthesevorschriften.....	115
3.3 Synthese von Allylaminen .....	118
3.3.1 (2S)-(N- <i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-(3-pyrrolidinyl-1-( <i>E</i> )-propenyl)-pyrrolidin	118
3.3.2 1-(3-Phenyl-2-propenyl)-1-pyrrolidin.....	126
3.4 Synthese von Carbonsäuren und Carbonsäurefluoriden.....	129
3.5 Aza-Claisen-Umlagerungen.....	136
3.6 Derivatisierung der Pyrrolidinamidfunktion .....	141
3.6.1 Iodlactonisierung.....	141
3.6.2 Lithiumaminoborhydrid-Reduktion .....	145
3.6.3 Amid Alkylierung.....	148
3.7 Aufbau der Propylseitenkette.....	150
3.7.1 (2S)-N- <i>Boc</i> -2-((1R)-ethenyl-(2S)-benzyloxy-pentyl)-pyrrolidin .....	150
3.8 Alternative Methoden zum Einführen der Propylseitenkette .....	160
3.8.1 Via 2-Methyl-1,3-dithian.....	160
3.8.2 Via Hydrazon.....	163
3.9 Cyclisierung zum Indolizidin.....	164
3.9.1 Homoallylalkohol [13] .....	164
3.9.2 Homoallylalkohol [70] .....	166

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung

Eines der wichtigsten Ziele der pharmazeutischen Forschung ist das Auffinden von neuen Wirkstoffen für die Behandlung vielfältiger Krankheiten. Dabei orientiert man sich an den sogenannten *Leitstrukturen*. Als *Leitstruktur* werden Stoffe und deren räumlicher Aufbau genannt, welche bereits die gewünschte Eigenschaft besitzen, aber andere, im Idealfall die Unerwünschten, nicht. Die meisten *Leitstrukturen* leiten sich aus dem Pool von pflanzlichen, tierischen, mikrobiellen oder körpereigenen Naturstoffen ab. Die Isolierung von Substanzen aus biologischen Materialien (Pflanzenteile, Organen, Sekreten etc.) liefern die gewünschten Strukturen oft nur in sehr geringer Menge oder die natürlichen Ressourcen, aus denen sie gewonnen werden, stehen nicht in ausreichender Menge zur Verfügung. Aus diesem Grund ist die Synthese von Naturstoffen und pharmakologisch wirksamen Substanzen in der organischen Chemie von besonderem Interesse.

Diese enthalten in der Regel ein oder mehrere Chiralitätszentren, deren Konfiguration über die physiologische Wirksamkeit entscheiden kann. Um solche Zentren möglichst stereoselektiv aufzubauen, sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Methoden entwickelt worden. Dazu zählen z.B. Alkylierungsreaktionen wie Grignard-Reaktionen und andere metallorganische Reaktionen<sup>1</sup>, Aldolreaktionen, Enolat-Alkylierungen<sup>2</sup>, sowie diverse Cycloadditionen wie die Diels-Alder-Reaktion, die [2+2] und die 1,3 dipolare Cycloaddition.<sup>3</sup> Moleküle mit optischer Aktivität lassen sich unter Verwendung von optisch aktiven Katalysatoren<sup>4</sup> oder durch den Einsatz von chiralen Auxiliaren<sup>5</sup> aufbauen.

Aus der grossen Zahl von stereoselektiv ablaufenden Reaktionen sei die nach ihrem Entdecker Ludwig Claisen benannten *Claisen-Umlagerung*<sup>6</sup> hervorgehoben. Diese Reaktion ist eine etablierte Methode zum Aufbau definiert konfigurierter tertiärer und quartärer Kohlenstoffzentren in cyclischen und acyclischen Systemen.

---

<sup>1</sup> R.M. Devant, H.-E. Radunz: *Houben-Weyl*, Bd E12b, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 1151-1329

<sup>2</sup> M. Braun: *Houben-Weyl*, Bd E12b, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 1603-1636

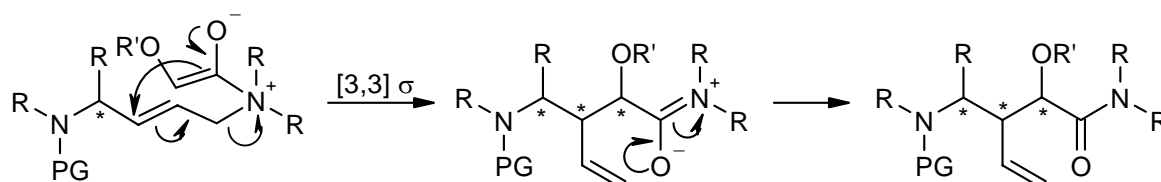
<sup>3</sup> J. Jurczak, T. Bauer, C. Chapuis: *Houben-Weyl*, Bd E12c, *Stereoselektive Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 2735-3179

<sup>4</sup> J.M Brown: *Houben-Weyl*, Bd E12a, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 1119-1126

<sup>5</sup> a) H. Ahlbrecht: *Houben-Weyl*, Bd E12a, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 645ff; b) G. Fráter: *Houben-Weyl*, Bd E12a, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 723ff; c) G. Högberg: *Houben-Weyl*, Bd E12a, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 791ff

<sup>6</sup> L. Claisen: *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166

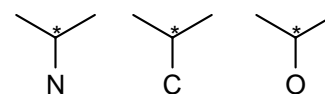
Im Verlauf der Untersuchungen der *Claisen-Umlagerung* zeigte sich, dass die Wahl geeignet substituierter  $\pi$ -Systeme auch den Aufbau mehrerer stereogener Zentren in hoch selektiven Umlagerungen ermöglicht. Einer dieser Varianten, die in einem Schritt aus dem einen, im Ausgangsmaterial befindlichen stereogenen Zentrum drei aufeinander folgende stereogene Zentren im Produkt erzeugt, ist die *zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung*<sup>7</sup>, die eine Schlüsselreaktion der vorliegenden Arbeit darstellt (Schema 1.01).



**Schema 1.01:** Aufbau einer Stereotriade durch die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Gegenstand dieser Arbeit ist der optimierte, diastereoselektive Aufbau einer derartigen Stereotriade und das Nutzen eines solchen Moleküls als Schlüsselbaustein für eine flexible Totalsynthese von Indolizidin-Alkaloiden.

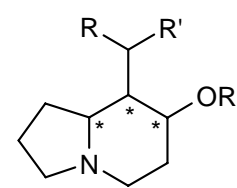
Dabei soll der Schlüsselbaustein, wie in Schema 1.01 gezeigt, mit einer Abfolge von definiert konfigurierten N-C-, C-C- und O-C-Chiralitätszentren (Abb. 1.01) synthetisiert werden. Der so konfigurierte Baustein soll als vielseitig einsetzbares Edukt für eine Reihe von Indolizidin-Alkaloiden dienen, die auf verschiedenen Synthesewegen dargestellt werden können.



**Abb. 1.01**

Im Focus stehen dabei die *Elaeocarpaceae-Alkaloide*, die im Molekül eine Abfolge von N-C-, C-C-, und O-C-Chiralitäten aufweisen (Abb. 1.02).

Ferner soll der Baustein mit Stereotriade in geeigneterweise derivatisiert, cyclisiert und wenn möglich kristallisiert werden, um so die relative Konfiguration und darüber hinaus das Maß an Stereoselektivität der durchgeführten *zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung* zu ermitteln.



**Abb. 1.02**

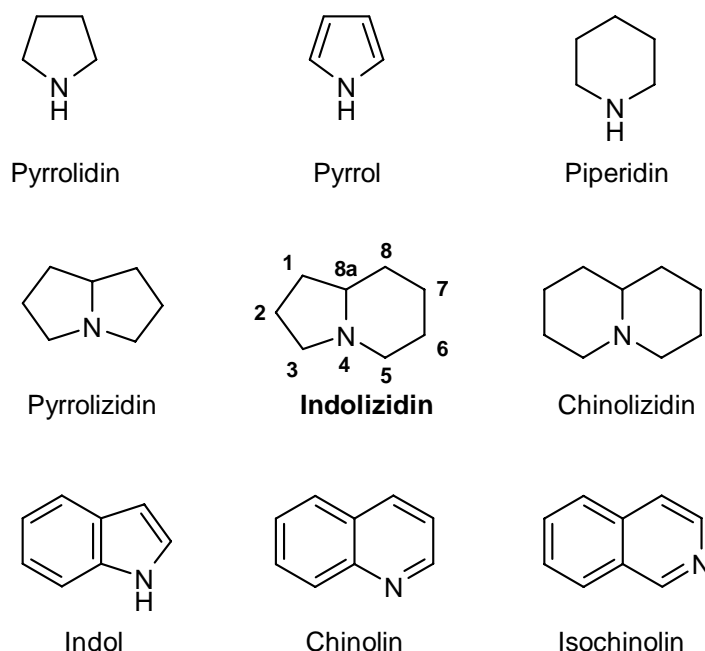
<sup>7</sup> M. Hiersemann, U. Nubbemeyer: *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH 2007

## 1.2 Indolizidin-Alkaloide

### 1.2.1 Allgemeines

*Alkaloide* zählen zu der Gruppe stickstoffhaltiger organischer Verbindungen, die von der Biogenese her als Produkte des Aminosäure-Stoffwechsels angesehen werden können.

Der Begriff Alkaloid geht auf den Apotheker C.F.W. Meissner zurück, der den Begriff 1819 einführte und darunter basisch reagierende (alkaliähnliche) Pflanzenstoffe verstand.<sup>8</sup> Die Einteilung der *Alkaloide* wird im allgemeinen entweder nach Strukturtyp, der Biogenese, der Herkunft oder der pharmazeutischen Wirkung vorgenommen. Die Einteilung nach dem Strukturtyp ist sehr gebräuchlich (Abb. 1.03).



**Abbildung 1.03:** Strukturtypen einiger Alkaloide

Beim Indolizidin Grundgerüst handelt es sich um ein *Azabicyclo-[4.3.0]-nonan*, das nach *IUPAC*, wie in Abb. 1.03 abgebildet, nummeriert wird. Da es sich bei dem Indolizidin Grundgerüst um ein Strukturelement handelt, welches in vielen *Alkaloiden* vorkommt,<sup>9</sup> kann nicht zuletzt durch eine elektronische Substruktursuche über das *Beilstein Informationssystem* belegt werden. Durch eine Suche im Jahr 2007 konnten in der 9693439 Verbindungen umfassenden Datenbank 19986 Strukturen gefunden werden, die das Indolizidin Grundgerüst aufweisen.

<sup>8</sup> P. Nuhn: *Naturstoffchemie*, Hirzel Verlag Stuttgart Leipzig, 3. Aufl. **1997**, Kap. 10, 621ff

<sup>9</sup> *Dictionary of Alkaloids*, Chapman & Hall London **1989**, 37, 462, 505 und 890



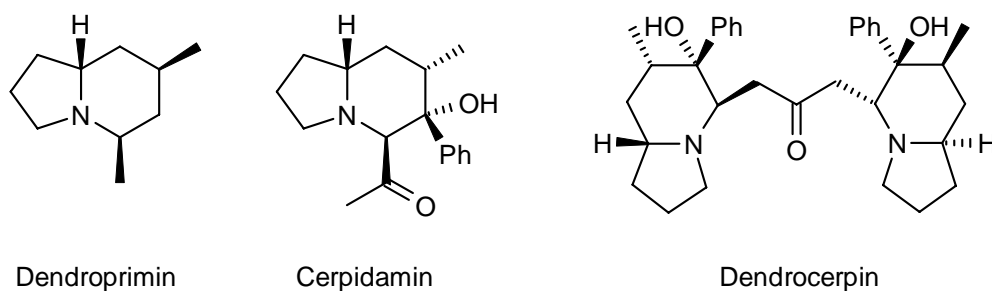
*Indolizidine* sind in der Natur weit verbreitet, wobei sie zum überwiegenden Teil im Pflanzenreich zu finden sind. Das Vorkommen dieser Alkaloide im Tierreich z.B. bei Ameisen, Fröschen oder im menschlichen Körper ist dem gegenüber zu vernachlässigen.

Einige *Indolizidin-Alkaloide*, wie z.B. die *Vinca-Alkaloide* (Vincristin, Vindesin und Vinblastin), haben eine große pharmakologische Bedeutung. So sind die *Vinca-Alkaloide* als Cytostatika in der Therapie gegen Krebs etabliert.<sup>10</sup> *Indolizidin-Alkaloide*, wie die oben genannten, mit einer pharmakologisch nutzbaren Wirkung machen bei der Anzahl von mehreren hundert unterschiedlichst substituierten Alkaloiden dieser Gattung nur einen Bruchteil aus. Eine stark toxische Wirkung zeichnet hingegen die meisten *Indolizidin-Alkaloide* aus.

### 1.2.2 Indolizidin-Alkaloide im Pflanzenreich

Allgemein liegen *Alkaloide* in Pflanzen als wasserlösliche Salze verschiedener Säuren, wie z.B. Essig-, Oxal-, Mich-, Äpfel- oder Citronensäure, vor. Selten werden sie in Form ihrer Glycoside isoliert.<sup>11</sup> *Alkaloide* finden sich in 10 - 15 % aller Gefäßpflanzen und können aus Blättern, Wurzeln, Rinden oder den Früchten der jeweiligen Pflanze durch Extraktion gewonnen werden.

So werden die oben erwähnten *Vinca-Alkaloide* aus den Immergrün Gewächsen *Vinca rosea* isolieren. Die strukturell sehr viel einfacher aufgebauten *Indolizidin-Alkaloide* *Dendroprimin*, *Crepidamin* oder das Dimere *Dendrocrepin* (Abb. 1.04) werden aus einer auf Neu-Guinea beheimateten Orchidenenart (*Dendrobium primulinum*, *Orchidaceae*) gewonnen.<sup>12</sup>



**Abbildung 1.04:** Beispiele für einfache Indolizidin-Alkaloide

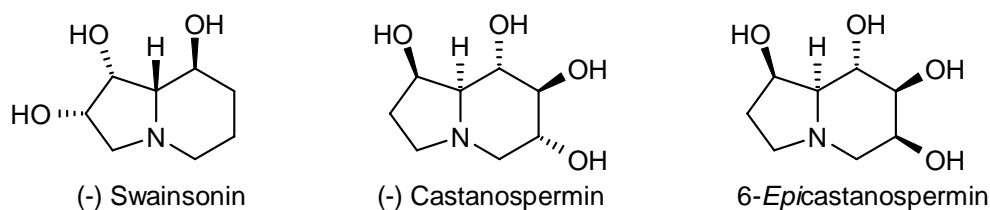
<sup>10</sup> G. Franz: *Pharm. Unserer Zeit* **1990**, *19*, 257-262

<sup>11</sup> E. Breitmaier: *Alkaloide*, Teubner Studienbücher Chemie Stuttgart, Leipzig, Wiesbaden, 2. Aufl. **2002**

<sup>12</sup> M. Diederich: *Disseration* **2000**

Über eine pharmakologisch nutzbare Wirkung dieser Indolizidine ist bislang nichts bekannt. Sowohl für das *Cerpidamin* als auch für das *Dendrocerpin* sind bis heute keine asymmetrische Synthesen bekannt. *Diederich* und *Nubbemeyer* gelang eine asymmetrische Synthese des (-)-8a-*epi-Dendoprimin* über eine zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.<sup>13</sup> Fünf Jahre später wurde von *Gelas-Mialhe et al.*<sup>14</sup> eine enantioselektive Totalsynthese des (-)-*Dendoprimins* veröffentlicht.

Die *Elaeocarpaceae*, *Asclepiaceae* und *Leguminosae* stellen die Gruppe der höheren Pflanzen dar, aus denen eine Reihe von Indolizidin-Alkaloiden gewonnen werden. *Swainsonin*, *Castanospermin* und *6-Epicastanospermin* (Abb. 1.05) kommen in den Blättern, den Samen, der Borke oder dem Stamm verschiedener *Leguminosae* Arten vor und zählen zu den mit am meist untersuchten Indolizidinen.



**Abbildung 1.05:** polyhydroxilierte Indolizidin-Alkaloide

Diese Indolizidine werden zu der Gruppe der *polyhydroxylierten Indolizidin-Alkaloide* gezählt und weisen alle eine hohe biologische Aktivität auf. So stellt *Swainsonin* z.B. einen antineoplastisch wirksamen D-Mannosidase-Inhibitor dar und wird unter anderem in der Krebstherapie eingesetzt. *6-Epicastanospermin* inhibiert die  $\alpha$ -Mannosidasen. Das *Castanospermin* inhibiert selektiv sowohl die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glykosidase und zeigt antivirale Wirkung gegen Retroviren und wird daher u.a. gegen den HI-Virus eingesetzt.<sup>15</sup> Der breite pharmakologische Anwendungsbereich dieser *polyhydroxylierten Indolizidin-Alkaloide* ist einer der Gründe, dass immer neue Totalsynthesen für diese Substanzen entwickelt werden.<sup>16</sup> Der Anteil an Synthesen, bei denen die *Alkaloide* in enantiomerenreiner Form dargestellt werden können, steigt in neuerer Zeit.<sup>17</sup>

<sup>13</sup> M.Diederich, U.Nubbemeyer\*: *Synthesis* **1999**, 286-289

<sup>14</sup> A. de Saboulin Bollena, Y. Gelas-Mialhe\*, J.-C. Gramain, A. Perret, R. Remuson: *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1029-1031

<sup>15</sup> N. Schmidt: *Staatsexamensarbeit* **2006**

<sup>16</sup> J.P. Michael: *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 579-602

<sup>17</sup> a) Swainsonin: K.B. Lindsay, S.G. Pyne\*: *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7774-7780; R. Martin, C. Murruzzu, M.A. Perricàs, A. Riera\*: *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2325-2328; b) Castanospermin und 6-Epicastanospermin: J.H. Kim, W.D. Seo, J.H. Lee, B.W. Lee, K.H. Park\*: *Synthesis* **2003**, 2473-2478; H.-X. Zhang, P. Xia, W.-S. Zhou: *Tetrahedron* **2003**, 59, 2015-2020

### 1.2.3 Elaeocarpaceae-Alkaloide: Vorkommen, Isolierung und Charakterisierung

Zu der im vorausgehenden Kapitel erwähnten Gattung *Elaeocarpaceae* gehören unter anderem die Spezies *Elaeocarpus polydactylus*, *Elaeocarpus sphaericus* und *Elaeocarpus kaninesis*. Von ihrem Genus sind mittlerweile 942 Vertreter bekannt.<sup>18</sup> Bei *E. polydactylus* und *E. kaninesis* handelt es sich um immergrüne ca. 10 - 15 Meter hohe Bäume, die eine weit greifende Krone besitzen und in den Regenwälder von Neu Guinea beheimate sind. Sie besitzen ovale Blätter und haben meist weiße, fransige Blüten. Ihre Früchte haben die Form von Oliven.



**Bild 1.01:** *Elaeocarpaceae*

Aus den Blättern dieser Ölbaumgewächse wurden zwischen 1969 und 1972 von *Johns* und *Hart*<sup>19</sup> verschiedene *Alkaloide* (Abb. 1.06) isoliert und charakterisiert.

Alle diese Naturstoffe gehören zur Gruppe der Indolizidin-Alkaloide, deren Seitenketten vielfältig substituiert sind. Von *Johns et al.*<sup>20</sup> wurden *Elaeocarpin* und *Isoelaecarpin* erstmals aus *E. polydactylus* isoliert und als Vertreter eines neuen Alkaloid-Typs vorgestellt. Auf ihre tetracyclische Struktur lassen sich alle anderen *Elaeocarpaceae-Alkaloide* zurückführen.<sup>19</sup>

<sup>18</sup> The International Plant Index (www.ipni.org)

<sup>19</sup> a) S.R. Johns, J.A. Lamberton, A.A. Sioumis, R.I. Willing: *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 775-792; b) S.R. Johns, J.A. Lamberton, A.A. Sioumis: *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 793-800; c) S.R. Johns, J.A. Lamberton, A.A. Sioumis: *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 801-806; d) N. Hart, S.R. Johns, J.A. Lamberton: *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 817-862

<sup>20</sup> S.R. Johns, J.A. Lamberton, A.A. Sioumis, J.A. Wunderlich: *Chem. Commun.* **1968**, 290-291

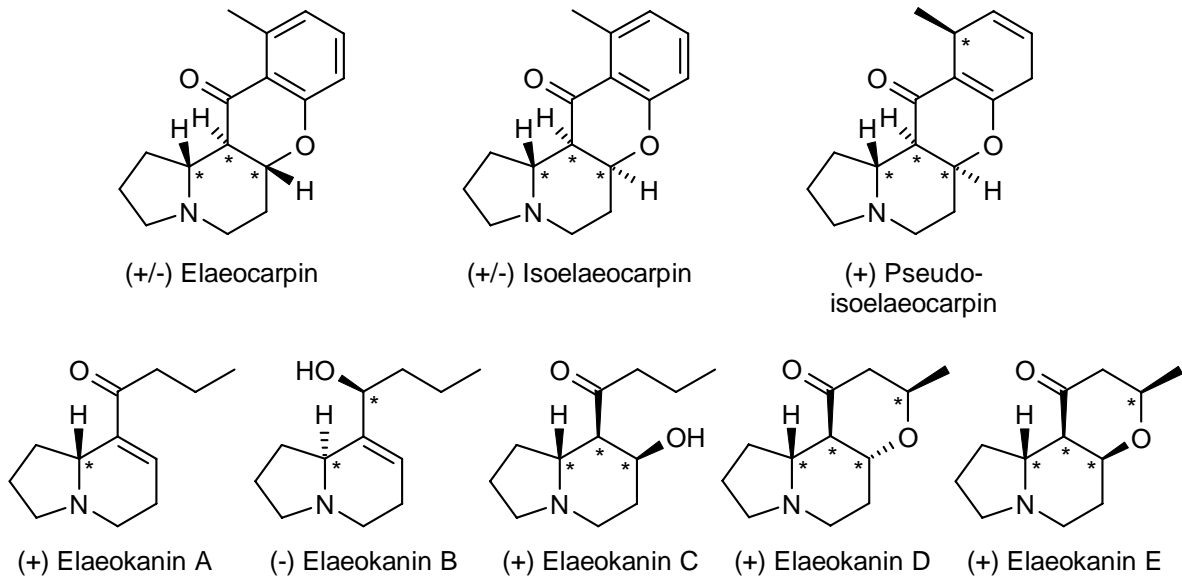


Abbildung 1.06: *Elaeocarpaceae* Alkaloide

Mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse des Elaeocarpinhydrobromids konnte die Konstitution und relative Konfiguration von *Elaeocarpin* aufgeklärt und durch einen Vergleich der NMR-Daten das *Isoelaeocarpin* charakterisiert werden. Da die aus den Blättern von *E. polydactylus* isolierten *Alkaloide* einen sehr niedrigen spezifischen Drehwert aufweisen, ist nicht klar ob es sich bei den Substanzen um die reinen Enantiomere oder das Racemat handelt. Sie werden daher immer als ( $\pm$ ) *Elaeocarpin* bzw. ( $\pm$ ) *Isoelaeocarpin* aufgeführt.

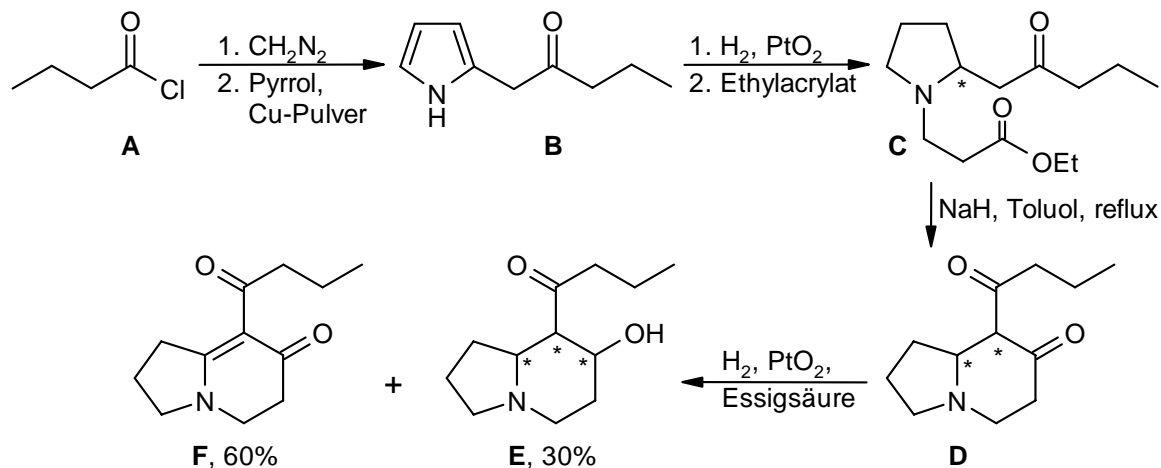
Die Naturstoffe *Elaeokanin A* bis *Elaeokanin E* konnten durch Extraktion der Blätter von *E. kaninesis* isoliert werden.<sup>19</sup> Bis auf das (-) *Elaeokanin B* liegen alle *Elaeokanine* als (+) Enantiomere in der Natur vor. Durch die Kristallstrukturanalyse und Vergleich der NMR-Daten konnten die Konstitutionen und relativen Konfigurationen der isolierten *Elaeokanine* aufgeklärt werden. Diese Indolizidin-Alkaloide fallen insbesondere durch ein Strukturelement auf, bei dem neben der N-C-Funktion noch bis zu drei weitere stereogene Zentren zu finden sind (Kap. 1.1, Abb. 1.01 und 1.02).

Die Bereitstellung solcher *Alkaloide* ist immer noch von Bedeutung, da neben der Aufklärung unbekannter Strukturen und der Bestimmung der absoluten Konfiguration auch die Überprüfung bislang unbekannter biologischer Wirkungen einiger *Elaeokanine* von grossem Interesse sind. Die *Alkaloide* sollten dazu in möglichst enantiomeren- bzw. diastereomerenreiner Form vorliegen.

Da dies durch die Naturstoff-Extraktion nur schwer zu realisieren ist, wurden in den letzten Jahren eine ganze Reihe racemischer, aber auch asymmetrischer Totalsynthesen einiger Verbindungen dieser Alkaloidgruppe entwickelt.

## 1.2.4 Totalsynthesen von Elaeokanin C in der Literatur

Die von *Hart et al.*<sup>19d)</sup> veröffentlichte Synthese von ( $\pm$ ) *Elaeokanin C* basiert auf der von *T. Tanaka* und *I. Iijima*<sup>21</sup> vorgestellte racemische Synthese der *Elaeocarpaceae*-Alkaloide ( $\pm$ ) *Elaeocarpin* und ( $\pm$ ) *Isoelaecarpin*. Als Edukt dient das Buttersäurechlorid [**A**] welches mit Diazomethan ins Diazoketon und anschließend mit einem Überschuß Pyrrol in Gegenwart von Kupferpulver ins Pyrrolderivat [**B**] überführt wird (Schema 1.02).



Schema 1.02: Synthese von ( $\pm$ ) *Elaeokanin C* nach *Hart et al.*

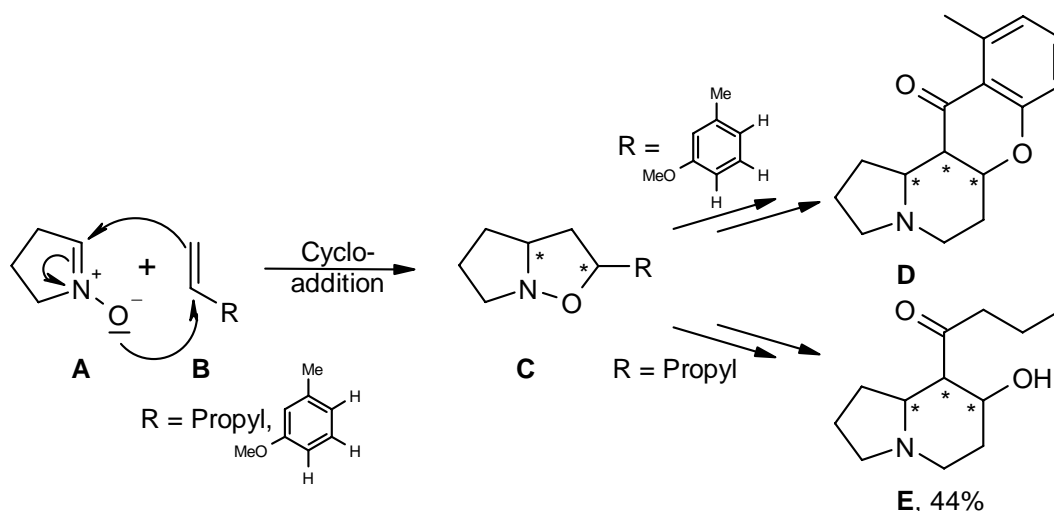
Unter den essigsäuren Bedingungen der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Kupferpulver wird [**B**] zum Pyrrolidinketon reduziert, welches mit Acrylsäureethylester zum Aminoester [**C**] umgesetzt wird. Die mit NaH in kochendem Toluol durchgeführte Dieckmann Kondensation führt zum Pyrrolizidinon [**D**]. Probleme bereitete die Hydrierung von [**D**], denn es konnten lediglich 30% des gewünschten ( $\pm$ ) *Elaeokanin C* isoliert werden. Das ungesättigte Diketon [**F**] macht mit 60% einen doppelt so hohen Anteil aus. [**F**] stellt das Dehydrierungsprodukt dar, was die Vermutung nahe legt, dass diese Reaktion unter zu geringem Wasserstoffdruck durchgeführt wurde.

1979 wurden von *Tuffariello* und *Ali* sowohl racemische Totalsynthesen für ( $\pm$ ) *Elaeocarpin* und ( $\pm$ ) *Isoelaecarpin*<sup>22</sup>, als auch für ( $\pm$ ) *Elaeokanin A* und ( $\pm$ ) *Elaeokanin C*<sup>23</sup> vorgestellt. In beiden Fällen wurde dabei die regio- und stereoselektive *Cycloaddition* von Pyrrolidin-*N*-oxid [**A**] mit einem Olefin [**B**] als Schlüsselschritt für den Aufbau eines Isoxazolidins [**C**] genutzt (Schema 1.03). Je nach dem welches Zielmolekül dargestellt werden soll, wurde der Rest "R" des verwendeten Olefins [**B**] variiert.

<sup>21</sup> T. Tanaka, I. Iijima: *Tetrahedron Lett.* **1970**, *46*, 3963-3966

<sup>22</sup> J.J. Tuffariello\*, S.A. Ali: *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7114-7116

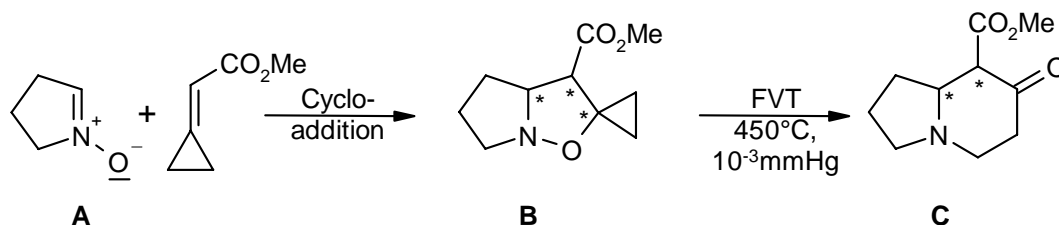
<sup>23</sup> J.J. Tuffariello\*, S.A. Ali: *Tetrahedron Lett.* **1979**, *46*, 4445-4448



**Schema 1.03:** Synthesen von ( $\pm$ ) *Elaeocarpin* und ( $\pm$ ) *Elaeokanin C* nach Tuffariello et al.

Das Isoxazolidin [C] wurde in zwei unterschiedlichen Wegen weiter derivatisiert um die *Alkaloide* [D] und [E] zu erhalten.

Die *Cycloaddition* zwischen dem Pyrrolidin-*N*-oxid [A] und einem Olefin wurde auch von *Brandi et al.*<sup>24</sup> in einer 1993 vorgestellten racemischen Totalsynthese von ( $\pm$ ) *Elaeokanin A* für den Aufbau eines Isoxazolidin [B] genutzt. Allerdings wurde das mehrfach substituierte Isoxazolidin [B] einer "Flash Vacuum Thermolyse" (FVT)<sup>25</sup> unterworfen, um die Ringaufweitung zum Indolizidinon [C] zu bewerkstelligen (Schema 1.04).



**Schema 1.04:** Synthesen von ( $\pm$ ) *Elaeokanin A* nach Brandi et al.

Mit dieser Synthese sollte es auch möglich sein das ( $\pm$ ) *Elaeokanin C* darzustellen.

Für den racemische Darstellung von *Elaeocarpaceae-Alkaloiden* sind in der Literatur überwiegend drei Syntheserouten beschrieben, die über das *Iminium-Ion*, über die *1,3-dipolare Cycloaddition* und über eine *Imino-Diels-Alder Reaktion*.<sup>26</sup>

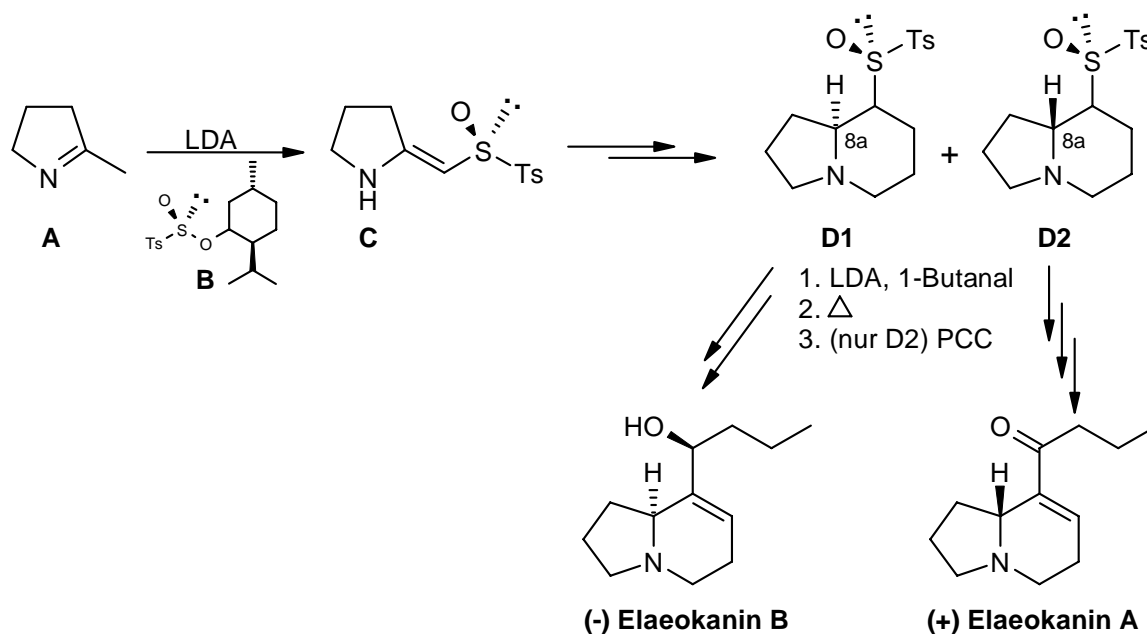
Auf dem Gebiet der asymmetrischen Totalsynthesen der *Elaeocarpaceae-Alkaloide* kommen fast ausschließlich Methoden zum Einsatz, die den Einfluß von *chiralen Auxiliaren* nutzen.<sup>26</sup>

<sup>24</sup> F.M. Cordero, B. Anichini, A. Goti, A. Brandi\*: *Tetrahedron* **1993**, *43*, 9867–9876

<sup>25</sup> A.G. Griesbeck: *J. Prakt. Chem.* **1993**, *335*, 489-502

<sup>26</sup> R.K. Dieter\*, N. Cheng: *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5674-5678

So wurde von *Hua et al.*<sup>27</sup> ein chirales Sulfoxid als Auxiliar zur ersten Totalsynthese von (+) *Elaeokanin A* und (-) *Elaeokanin B* genutzt. Dazu wurde das Pyrrolderivat [A] in Gegenwart von LDA mit dem enantiomerenreinen (-)-(S)-*p*-Toluolsulfinsäure-(1*R*, 2*S*, 4*R*)menthylester [B] zum chiralen Enamin [C] umgesetzt (Schema 1.05).



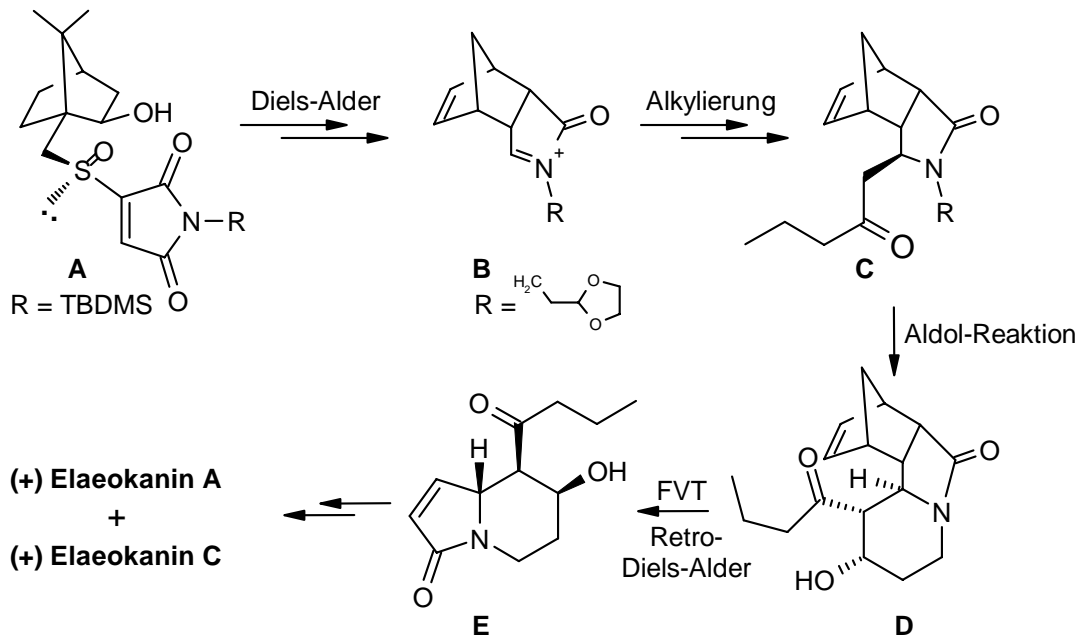
**Schema 1.05:** Synthesen von (+) *Elaeokanin A* und (-) *Elaeokanin B* nach *Hua et al.*

Eine Alkylierung mit 1,3-Diodpropan und anschließender Borhydridreduktion von [C] lieferte das *Indolizidin* Grundgerüst [D1] [D2], welches am C-8a-Atom entweder  $\alpha$ -, oder  $\beta$ -konfiguriert war. Nach der Trennung der *Indolizidinderivate* [D1] und [D2] wurden diese getrennt von einander in zwei bzw. drei Stufen in die gewünschten *Alkaloide* überführt (Schema 1.05).

Ein chirales Sulfoxid [A] wurde auch von *Koizumi et al.*<sup>28</sup> für die asymmetrische Totalsynthesen von (+) *Elaeokanin A* und (+) *Elaeokanin C* genutzt (Schema 1.06). [A] wurde in einer asymmetrischen *Diels-Alder-Reaktion* mit Cyclopentadien zu einem *Acyliminiumkation* [B] umgesetzt, welches anschließend in einer diastereoselektiv verlaufenden Reaktion zu [C] alkyliert wurde. Nach der Alkylierung wurde über eine sauer katalysierte *Aldol-Reaktion* das Lactam [D] gebildet, welches mit Hilfe der bereits vorne erwähnten "Flash Vacuum Thermolyse" (FVT)<sup>25</sup> über eine *Retro-Diels-Alder-Reaktion* in das Pyrrolidon [E] überführt wurde. Aus [E] konnten in wenigen Schritten beide Naturstoffe dargestellt werden.

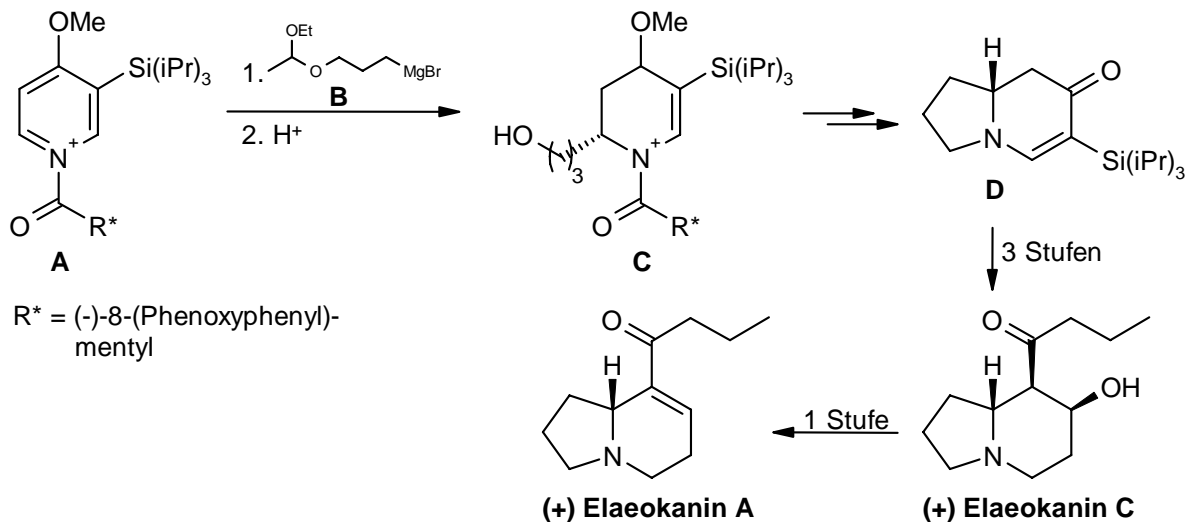
<sup>27</sup> D.H. Hua, S.N. Bharathi, P.D. Robinson, A. Tuszimoto: *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2128-2132

<sup>28</sup> a) Y. Arai, T. Kontani, T. Koizumi\*: *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 535-538; b) Y. Arai, T. Kontani, T. Koizumi\*: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1994**, 15-23



**Scheme 1.06:** Synthese von (+) Elaeokanin A und (+) Elaeokanin C nach Koizumi et al.

In der von Comins und Hong<sup>29</sup> ein Jahr früher veröffentlichten Totalsynthese von (+) Elaeokanin A und (+) Elaeokanin C kam ein chirales Acylammonium-Salz [A] als Auxiliar zum Einsatz. Durch einen regio- und stereoselektiven Angriff vom Grignard-Reagenz [B] wurde Alkohol [C] gebildet, der über mehrere Stufen zum Indolizidinon [D] umgesetzt wurde (Schema 1.07).



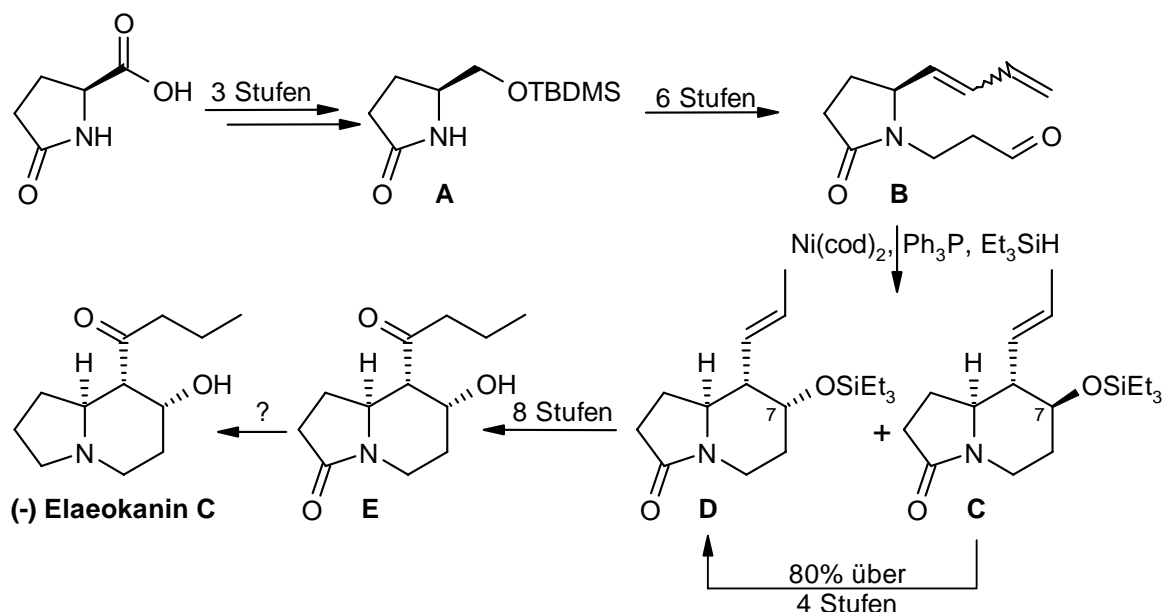
**Scheme 1.07:** Synthese von (+) Elaeokanin A und (+) Elaeokanin C nach Comins et al.

Ausgehend von [D] wurden in drei bzw. 4 Stufen die enantiomerenreinen Indolizidin-Alkaloide synthetisiert.

<sup>29</sup> D.L. Comins\*, H. Hong: *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6672-6673



Bei der Vielzahl von racemischen bzw. asymmetrischen Totalsynthesen zur Darstellung der unterschiedlichsten *Elaeocarpaceae-Alkaloide* ist aber bislang in der Literatur keine asymmetrische Totalsynthese für das (-) *Elaeokanin C* bekannt. Ende der 90er Jahre wurde von Mori *et al.*<sup>30</sup> eine formale Totalsynthese für (-) *Elaeokanin C* vorgestellt. Als Edukt für diese *ex-chiral-pool* Synthese kam die käuflich erhältliche *L-Pyroglutaminsäure* zum Einsatz. Diese wurde in einer Standardsquenz in das TBDMS geschützte Material [A] überführt. In einer Reihe von Alkylierungs-, Entschützungs-, Oxidations- und C-C-Knüpfungsreaktionen (6 Stufen) wurde [A] zum Aldehyd [B] umgesetzt. Dabei entstand das Dien in einem *E/Z* Isomerengemisch im Verhältnis 1:1 (Schema 1.08) über insgesamt 9 Stufen.



**Schema 1.08:** Formale Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* nach Mori *et al.*

In der Schlüsselreaktion, einer Nickel katalysierten intramolekularen Cyclisierung der 1,3-Dieneinheit mit dem Aldehyd, wurden die *Indolizidinderivate* [C] und [D] im Verhältnis 1:1 aufgebaut. Die für den gewünschten Naturstoff entgegengesetzte Konfiguration an C-7 in Molekül [C] wurde in 4 Stufen via *Mitsunobu-Reaktion* invertiert und [D] in weiteren 8 Stufen in das Molekül [E] überführt. Die Totalsynthese des enantiomeren zu [E] wurde von *Koizumi et al.*<sup>28</sup> beschrieben (Schema 1.06) und die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von [E] überein.

Das *Indolizidinon* [E] konnte in dem von Mori beschriebenen Weg über insgesamt 18 bzw. 22 Stufen dargestellt werden.

<sup>30</sup> a) Y. Sato, N. Saito, M. Mori\*: *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3931-3934; b) Y. Sato, N. Saito, M. Mori\*: *Tetrahedron.* **1998**, 54, 1153-1168

### 1.3 Aza-Claisen-Umlagerung

Die *Claisen-Umlagerung* ist eine  $[3.3]$  sigmatrope Umlagerung,<sup>31</sup> bei der in einer konzertierten, pericyclischen Reaktion<sup>32</sup> eine Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung gelöst und eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung unter Erhaltung der Orbitalsymmetrie<sup>33</sup> geknüpft wird. Dies ist nach den Regeln von *Woodward* und *Hoffmann* nur gewähleistet, wenn im Übergangszustand (ÜZ) entweder eine *sesselförmige* oder *bootförmige* Anordnung eingenommen wird. Zu jedem Zeitpunkt der Reaktion sind bindende Orbitalüberlappungen möglich (Abb. 1.07).

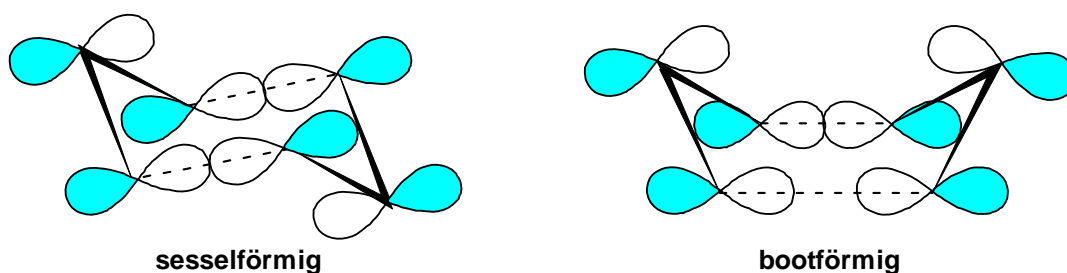


Abbildung 1.07: thermisch erlaubte Übergangszustände der  $[3.3]$  sigmatropen Umlagerung

Die Anordnung der  $\pi$ -Orbitale im ÜZ der  $[3.3]$  sigmatropen Umlagerung ist nach der *Hückel-Molekül-Orbital Theorie*<sup>34</sup> aromatisch. Eine Umlagerung ist nur dann thermisch erlaubt, wenn sie über einen der beiden ÜZ verläuft. Der Transfer stereochemischer Information wird durch den hochgeordneten, im *acyclischen* Fall in der Regel *sesselförmigen*<sup>35</sup> Übergangszustand der Reaktion ermöglicht. Kennzeichnend für solche Reaktionen ist die intramolekulare, konzertierte Wanderung<sup>36</sup> einer Einfachbindung entlang zweier Allylsysteme.

<sup>31</sup> S.D. Kahn, W.J. Hehre: *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 301-305

<sup>32</sup> M.J.S. Dewar: *Angew. Chem.* **1971**, 83, 859-875

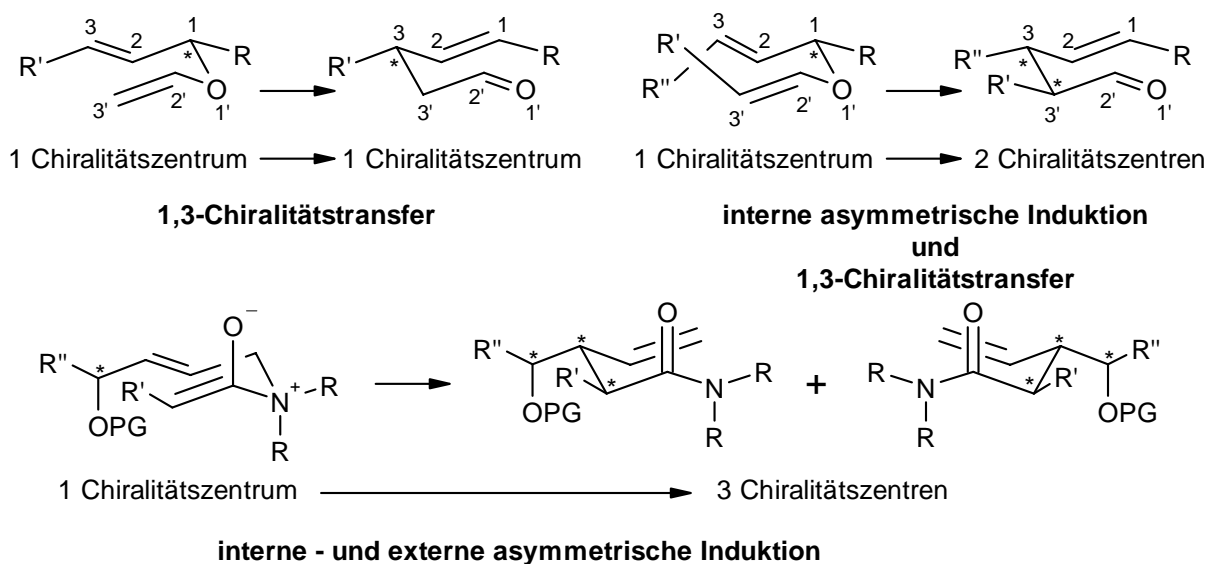
<sup>33</sup> a) R.B. Woodward, R. Hoffmann: *The conservation of orbital symmetry*, Academic Press, New York **1970**; b) R.B. Woodward, R. Hoffmann: *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2511-2513

<sup>34</sup> P. Birner, H.J. Hofmann, C. Weiss: *MO-theoretische Methoden in der organischen Chemie*, Akademie-Verlag, Berlin **1997**

<sup>35</sup> a) H. Frauenrath: *Houben-Weyl*, Bd. E21d, *Stereoselective Synthesis*, Stuttgart, New York **1995**, 3301-3756; b) P. Wipf: *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York **1991**, Bd. 5, 827-873; c) R. Brückner: *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York **1991**, Bd. 6, 873-902

<sup>36</sup> H.T. Lowry, K.S. Richardson: *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3. Ed., Harper & Row, New York **1987**, Kap. 10

Mit dieser grundsätzlichen Annahme kann ein *Vinyl-Allyl-System* so gewählt werden, dass z.B. aus einer leicht zugänglichen chiralen C-O-Bindung eine auf anderem Wege schwer zugängliche chirale C-C-Bindung aufgebaut werden kann. Daraus ergeben sich vielfältige Anwendungen unter Ausnutzung der unterschiedlichsten Möglichkeiten der Stereoselektion (Schema 1.09).



**Schema 1.09:** Möglichkeiten der Stereokontrolle bei der Claisen-Umlagerung

### 1.3.1 Stereochemische Aspekte der Claisen-Umlagerung

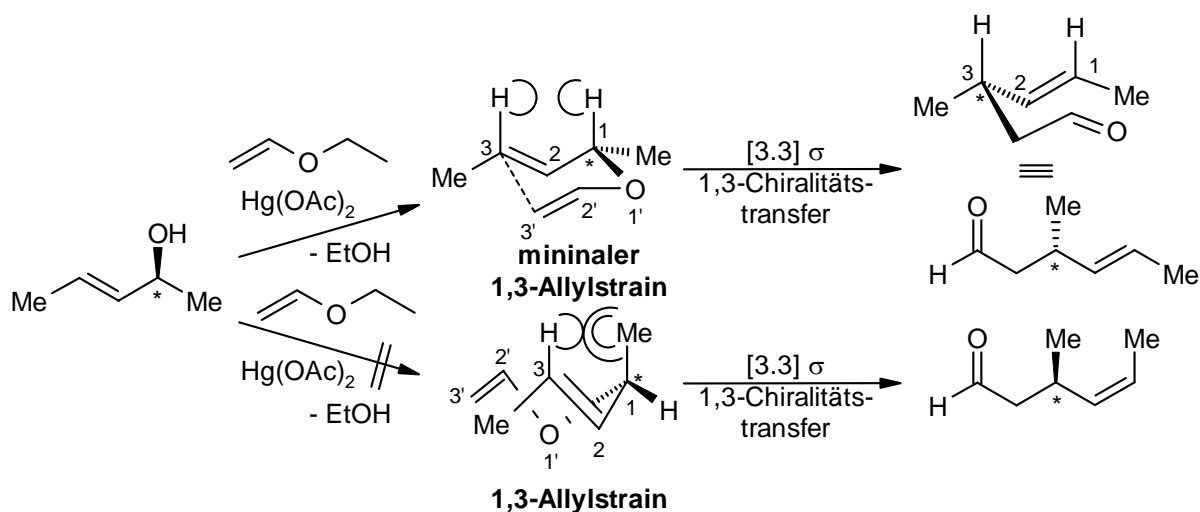
Bei der *Claisen-Umlagerung* sind vier Punkte für die Stereokontrolle zu nennen:

1. Kontrolle der Olefingeometrie im Produkt
2. 1,3-Chiralitätstransfer
3. interne asymmetrische Induktion (= *simple Diastereoselektion*)
4. externe asymmetrische Induktion

Dabei ergeben sich die Punkte 1 und 2 aus der *Olefin-Geometrie* der Reaktanden im *Übergangszustand*, die *Enolatgeometrie* der Vinyleinheit ist für die *simple Diastereoselektion* verantwortlich und das *Houk-Modell* (siehe unten) erklärt die Steuerung der Reaktion durch ein außerhalb des ÜZ liegendes stereogenes Zentrum, die *externe asymmetrische Induktion* (Schema 1.09).

Viele *Claisen-Umlagerungen* verlaufen unter vollständigem *1,3-Chiralitätstransfer* und teils guter *simple Diastereoselektion*. Die Ergebnisse der Stereokontrolle lassen sich mit der Geometrie des ÜZ erklären. Für den acyclischen Fall wird der hochgeordnete sechsgliedrige ÜZ als *sesselförmig* angenommen.<sup>35,37</sup>

In dieser Konformation nehmen die Substituenten bevorzugt eine pseudoäquatoriale Position ein, wodurch die 1,3-nichtbindenden Interaktionen minimal sind (Schema 1.10). Dieser ÜZ ist außerdem 20-25 kJmol<sup>-1</sup> stabiler als die *Boot-Konformation*.<sup>35</sup> In cyclischen Systemen können jedoch konformative Zwänge die Bevorzugung des *bootförmigen* ÜZ<sup>37</sup> bei den Umlagerungen bewirken.



**Schema 1.10:** Claisen-Umlagerung eines Allylvinylothers unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer

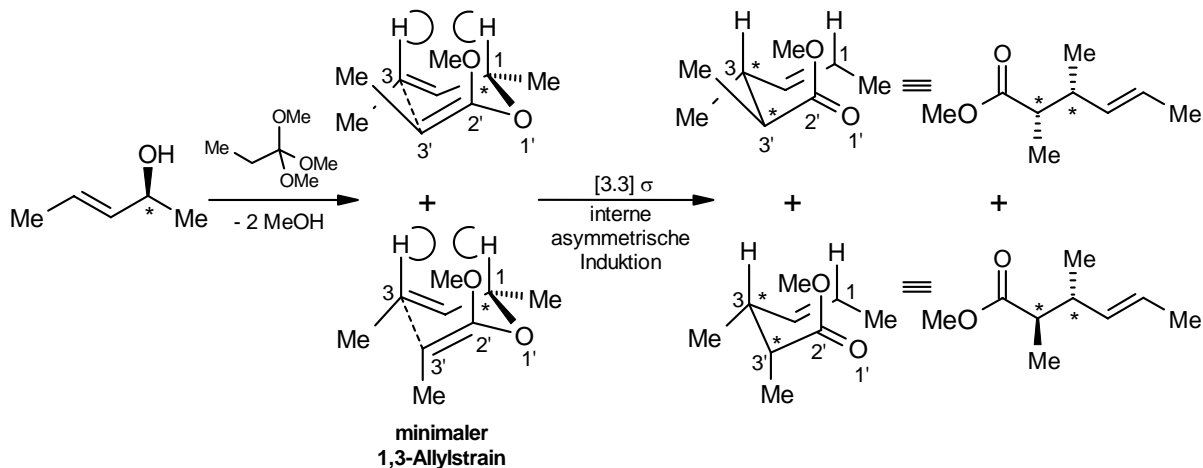
Durch die Minimierung der 1,3-nichtbindenden Interaktionen wird unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer nur ein Produkt gebildet. Ausschlaggebend für die Produkt-Konfiguration ist auch die Doppelbindungsgeometrie. Werden im Edukt die (*Z*)-Isomere anstelle der (*E*)-Isomere (wie in Schema 1.10) eingesetzt, wechselt auch die Konfiguration des Produktes.

Eine zweite Möglichkeit der Steuerung von *Claisen-Umlagerungen* ist die *simple Diastereoselektion (interne asymmetrische Induktion)*. Für diese Art der Stereokontrolle ist die Geometrie der C-2/C3- und der C-2'/C3'-Doppelbindungen von Bedeutung. Dabei gilt es, den Aufbau der Vinyl-doppelbindung zu kontrollieren. Dies kann zum einen bei tiefen Temperaturen geschehen (z.B. *Ireland-Enolat-Modell*)<sup>38</sup> oder durch den unterschiedlichen Raumanspruch der Substituenten an der vinyllischen Doppelbindung. Dabei sollten sich die grössten Substituenten an C-2' und C-3' (Schema 1.11) immer so anordnen, dass sie den maximalen Abstand zueinander einnehmen.

<sup>37</sup> R.E. Ireland, P. Wipf, J.N. Xiang: *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3572-3582

<sup>38</sup> S. Perreira, M. Srebnik: *Aldrichimica Acta* **1993**, 23, 17ff

Diese Anordnung kann durch elektronische Effekte, z.B. Wechselwirkung von  $\pi$ -Elektronen-Donatoren mit  $\pi$ -Elektronen-Akzeptoren entweder verstärkt oder geschwächt werden. Das bei der Umlagerung entstehende zweite stereogene Zentrum wird bei hoher *simpler Diastereoselektion* definiert konfiguriert aufgebaut.



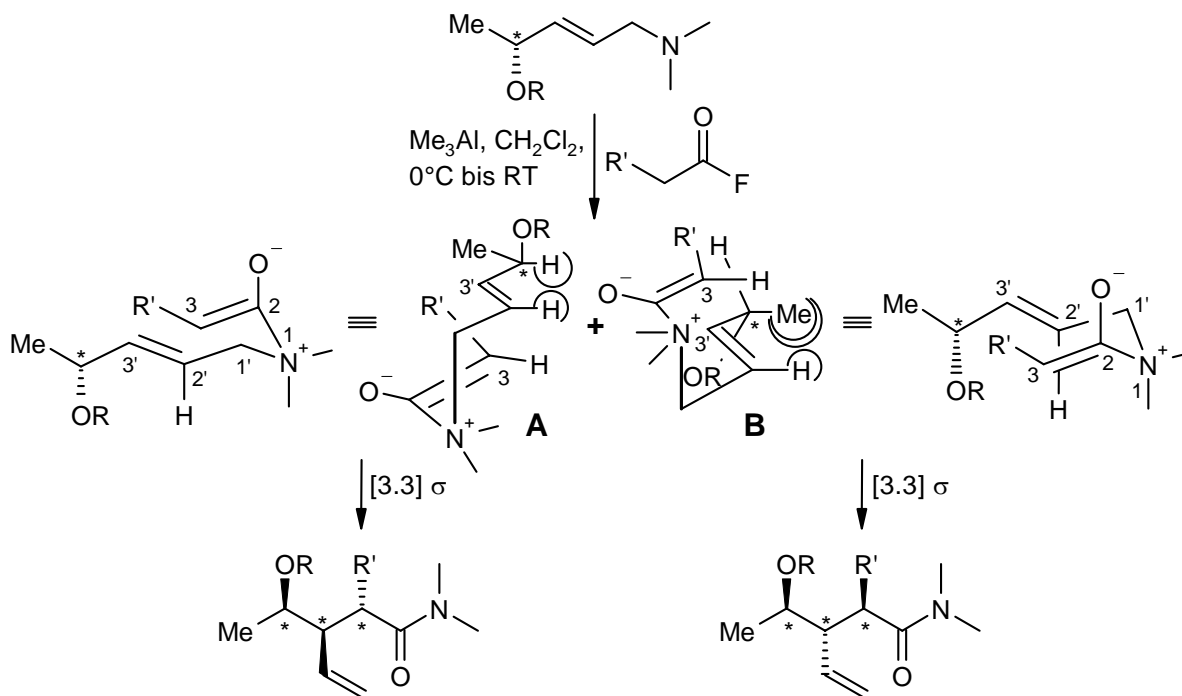
**Schema 1.11:** Orthoester-Umlagerung mit schwacher *simpler Diastereoselektion*

Auch bei den von *Nubbemeyer* und *Diederich* untersuchten *zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen*,<sup>39 40</sup> in deren Verlauf Säurechloride mit optisch aktiven Allylaminen umgesetzt wurden, konnten neben einem kompletten *1,3-Chiralitätstransfer* auch häufig eine hohe *interne asymmetrische Induktion* festgestellt werden.

Die dritte Möglichkeit der Stereokontrolle, die *1,2-asymmetrische Induktion* (externe asymmetrische Induktion), wurde bei *Claisen-Umlagerungen*, mit Ausnahme von Spezialfällen der *Ireland-Variante* bei der von *Nubbemeyer et al.* entwickelten Methode gefunden. Die Leistungsfähigkeit dieser Methode im Rahmen einer asymmetrischen Synthese wird durch die Tatsache untermauert, dass aus einem definiert konfigurierten stereogenen Zentrum im Edukt in nur einem Schritt zwei weitere aufgebaut werden ohne das ursprüngliche aufzuheben. Wenn die Voraussetzungen, *Sessel-Konformation* des ÜZ, minimaler 1,3-Allylstrain und eindeutige Enolatgeometrie, erfüllt sind, gibt es nur zwei Möglichkeiten für die Konformation des ÜZ (Schema 1.12).

<sup>39</sup> U. Nubbemeyer\*: *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677-3686

<sup>40</sup> a) U. Nubbemeyer\*, M. Diederich: *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095-1098; b) U. Nubbemeyer\*, M. Diederich: *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 894-900



**Schema 1.12:** zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit 1,2-asymmetrischer Induktion

Bei niedrigen Temperaturen kann die Anordnung der Substituenten am externen stereogenen C-Atom einen wesentlichen Einfluß auf die Konfiguration des Produktes haben. Im ÜZ sollte sich der elektronenreichste Substituent (in Schema 1.12 die OR-Gruppe) so anordnen, dass er den maximalen Abstand zum angreifenden elektronenreichen Kohlenstoffnucleophil (C-3) aufweist. Diese antiperiplanare Anordnung der Gruppen zueinander minimiert die Elektron/Elektron-Abstoßungskräfte und bewirkt außerdem die synperiplanare Position des leeren  $\sigma^*$ -Orbitals im Allylteil zum besetzten  $\pi$ -Orbital im Vinylteil, die eine gute Überlappungsmöglichkeit bietet. Dieser nach dem *Houk-Modell*<sup>41 42</sup> im Einklang stehende "antiperiplanare Effekt"<sup>41 43</sup> wird für die hohe Stereoselektion der Reaktion verantwortlich gemacht.

Aus der antiperiplanaren Anordnung des OR-Substituenten am stereogenen Zentrum ergeben sich für ÜZ **A** im Gegensatz zu **B** minimale 1,3-nichtbindende Interaktionen und damit eine Vorzugskonformation **A**.

Um in der Umlagerungsreaktion gute Stereoselektionen zu erreichen sollten die oben genannten elektronischen Effekte mit sterischen, z.B. durch voluminösere Substituenten, kombiniert werden.

<sup>41</sup> P. Carmella, N.G. Roudau, M.N. Paddon-Row, K.N. Houk\*: *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2438-2440

<sup>42</sup> a) N.G. Roudau, M.N. Paddon-Row, K.N. Houk\*: *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162-7166 b) Y.D. Wu, K.N. Houk\*: *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 908-910; c) J. Mulzer\*: *Nach. Chem. Tech. Lab.* **1984**, *32*, 16-18

<sup>43</sup> N.T. Ahn\*: *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145-162

## 1.3.2 Varianten der Claisen-Umlagerung

Grundsätzlich kann die *Claisen-Umlagerung* in drei Kategorien bezüglich des Übergangszustandes unterteilt werden.

Zum einen kann für die *Claisen-Umlagerung* ein *neutraler und thermischer ÜZ* formuliert werden. Die Triebkraft solcher Umlagerungen liegt ausschließlich in der Umwandlung einer Vinylethergruppe in eine Carbonylgruppe, wodurch eine Olefinstabilisierung erreicht wird. Zu dieser Gruppe gehört die *simple Claisen-Umlagerung*<sup>6</sup>, die bei Temperaturen über 140 °C abläuft. Die Stereokontrolle erlaubt lediglich den *1,3-Chiralitätstransfer* und die Kontrolle der *Olefingeometrie* (Abb. 1.08).

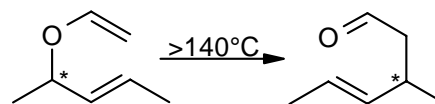


Abb. 1.08

Auch bei der *Johnson-Orthoester-Umlagerung*<sup>44 45</sup> ermöglicht die Stereokontrolle den *1,3-Chiralitätstransfer* und die Kontrolle der *Olefingeometrie*.

Sie wird bei Temperaturen von 130 °C bis 180 °C durchgeführt (Abb. 1.09).

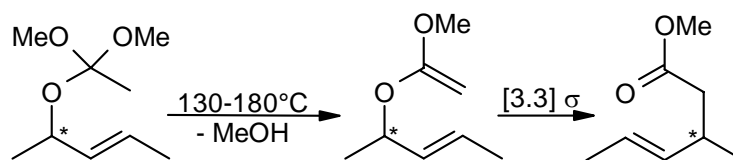


Abb. 1.09

Eine weitere Variante dieser Kategorie ist die *Eschenmoser-Amidacetal-Umlagerung*.<sup>46</sup> Sie verläuft in einem Temperaturbereich von 130 °C bis 200 °C. Bei dieser Reaktion kommt ausser den beiden vorher genannten Aspekten der Stereokontrolle noch die *interne asymmetrische Induktion* hinzu, da eine eindeutige *Enamin-Geometrie* im ÜZ durchlaufen wird, in dem sich der grössere Rest immer *anti* zum grösseren Stickstoffsubstituenten anordnet. Bei dieser Variante der *Claisen-Umlagerung* werden hohe simple Diastereoselektivitäten gefunden.

Eine zweite große Gruppe der *Claisen-Umlagerungen* verläuft über einen *ionischen ÜZ*. Alle Varianten dieser Gruppe werden bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt. Dabei spielen neben der Olefinstabilisierung ( $O-C=C \rightarrow C=O$ ) auch die Ladungsstabilisierung eine Rolle für die Triebkraft der Umlagerungen. Alle folgenden Methoden bis auf einige Spezialfälle der *Ireland-Variante*, zeichnen sich durch *1,3-Chiralitätstransfer* und die *interne asymmetrische Induktion* aus.

<sup>44</sup> W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Barlett, T.J. Broksom, T.-T. Li, D.J. Faulkner, M.R. Petersen: *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741-743

<sup>45</sup> K. Tadano\* et al.: *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, 10, 1ff

<sup>46</sup> A. Eschenmoser\*, D. Felix, K. Geschwend-Steen, A.E. Wick: *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030-1042

In einigen Fällen der *Ireland-Esterenolat-Umlagerung*<sup>47</sup> kann die Reaktion stereochemisch auch durch ein externes asymmetrisches Zentrum kontrolliert werden. Unter milden Bedingungen wird bei -100 °C bis -70 °C ein Enolat gebildet,<sup>38</sup> mit TMSCl abgefangen und beim Erwärmen auf RT umgelagert (Abb. 1.10).

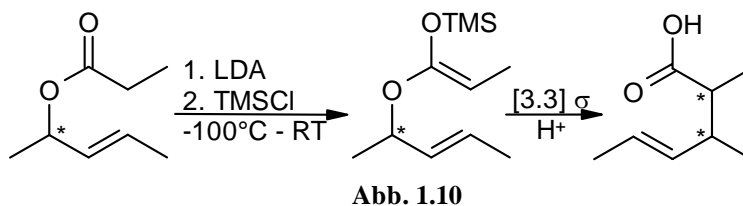


Abb. 1.10

Die *Tsunoda-Amidenolat-Umlagerung*<sup>48</sup> und die *Ammonium-Claisen-Umlagerung*<sup>49</sup> werden beide bei 80 °C bis 140 °C durchgeführt (Abb. 1.11). Die Gefahr bei der Methode nach *Tsunoda* besteht in der nachträglichen  $\alpha$ -Deprotonierung

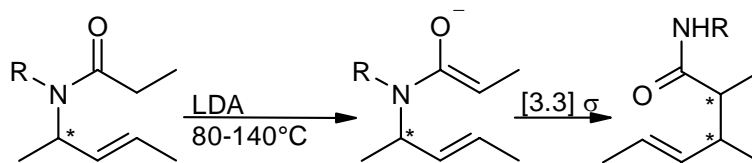


Abb. 1.11

des Produktes durch überschüssiges Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder durch das zunächst entstehende deprotonierte Amid. Damit kann dann ein Verlust stereochemischer Information ( $\alpha$ -Epimerisierung) verbunden sein.

Ein *zwitterionischer ÜZ* ist charakteristisch für die dritte Kategorie der *Claisen-Umlagerungen*. Neben der Olefinstabilisierung erhöht der angestrebte Ladungsausgleich die Triebkraft der Reaktionen.

Die von *Bellus* und *Malherbe* entwickelte *Keten-Claisen-Umlagerung*, meist *Thia-Keten-Claisen-Umlagerung*, findet bei  $T = 0$  °C bis 35 °C statt. Sie erlaubt einen vollständigen *1,3-Chiralitätstransfer* und eine hohe *1,2-asymmetrische Induktion*, aber *keine simple Diastereoselektion*, da dieser

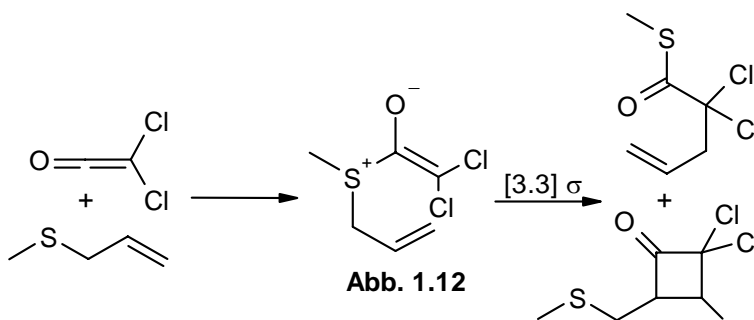


Abb. 1.12

Umlagerungstyp auf Dichlorketen beschränkt ist (Abb. 1.12). Nebenreaktion dieser Methode ist die *[2+2]-Cycloaddition* von Dichlorketen an die Doppelbindung.

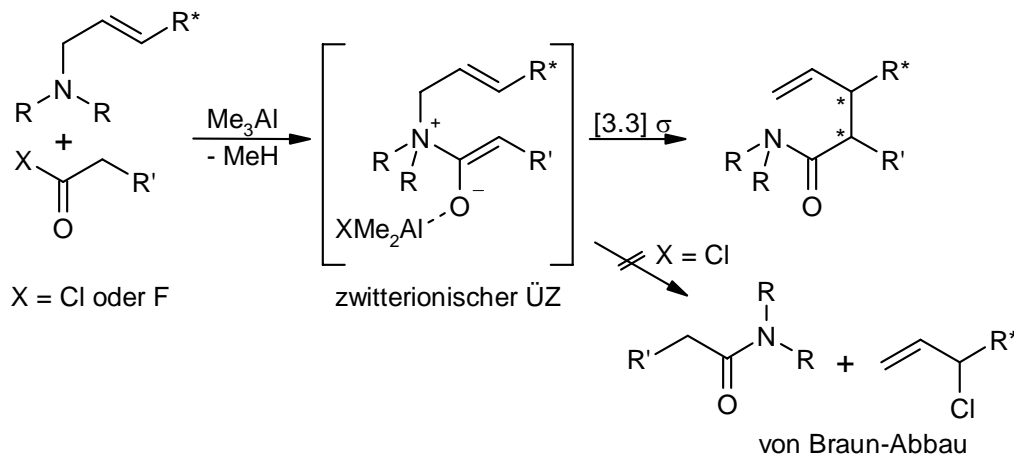
<sup>47</sup> R.E. Ireland\*, R.H. Mueller, A.K. Willard: *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877

<sup>48</sup> a) T. Tsunoda\*, M. Sakai, Y. Sako, Y. Hondo, S. Itô: *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1651-1654; b) T. Tsunoda\*, S. Itô: *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 2071-2074

<sup>49</sup> a) P.S. Mariano, D. Dunyway-Mariano, P. Husemann, R.L. Beamer: *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4299-4302; b) A.L. Schwan, J. Warkentin: *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 2285-2293; c) K.A. Kandeel, J.M. Vernon\*: *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1987**, 2023-2026



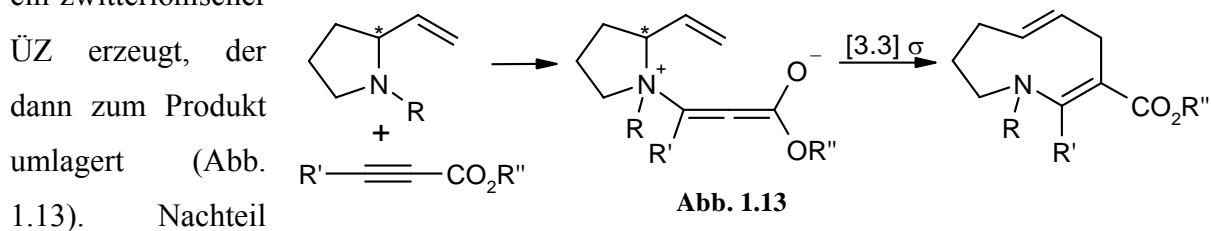
Die *zwitterionische Aza-Keten-Claisen-Umlagerung*<sup>40</sup> verläuft unter sehr milden Bedingungen bei -70 °C bis RT und ist die einzige Umlagerungsvariante, die sowohl den *1,3-Chiralitätstransfer*, die *interne* -, als auch *externe asymmetrische Induktion* mit vorhersagbaren Resultaten ermöglicht (Schema 1.13).



**Schema 1.13:** *zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung*

Bei der Verwendung von Carbonsäurechloriden wird der *von Braun-Abbau*<sup>50</sup> als Nebenreaktion gefunden und macht in einigen Fällen die Umlagerung sogar unmöglich. Intermediär kann ein Acylammoniumchlorid gebildet werden, welches durch nukleophile Substitution vorzugsweise im Allylsegment zu Allylchloriden und Amidinen abgebaut wird.

Eine Variante der *zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung* ist die *Propinylester-Claisen-Umlagerung*.<sup>51</sup> In dieser Variante wird durch die Addition eines Alkinesters an ein Allylamin ein zwitterionischer



dieser Reaktion ist die Instabilität der gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester und der Verlust von stereochemischer Information. Meist ist keine *externe asymmetrische Induktion* möglich.

<sup>50</sup> H.A. Hagemann: *Org. React.* **1953**, 7, 198ff

<sup>51</sup> M.A. Walters\*, A.B. Hoem, C.S. McDonough: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 55-62

### 1.3.3 Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Die von Nubbemeyer und Diederich<sup>40</sup> entwickelte *zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung* stellt eine Art *Keten-Claisen-Umlagerung* dar. Die bis dahin bestehenden Beschränkungen dieses Umlagerungstyps auf reaktive Ketene wurde mit den von ihnen entwickelten neuen Reaktionsbedingungen aufgehoben.

In der *zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung* werden tertiäre Allylamine [**A**] mit Carbonsäurefluoriden [**B**] in Gegenwart des lewissauren Trimethylaluminiums umgesetzt (Schema 1.14).<sup>52</sup> Der beim Einsatz von Carbonsäurechloriden beobachtete und teilweise als Hauptreaktion ablaufende *von Braun-Abbau* wird nach der Verwendung von Säurefluoriden als Acylkomponente nicht mehr beobachtet. Das Trimethylaluminium spielt dabei eine besondere Rolle. Werden das Allylamin [**A**] und das Carbonsäurefluorid [**B**] unter den Standardbedingungen (Kap. 2.3) gemischt, so kann zunächst, wie erwartet,<sup>53</sup> keine Reaktion festgestellt werden. Erst mit der Zugabe von Me<sub>3</sub>Al startet die Reaktion. Eine Umsetzung kann per DC und durch die auftretende Gasentwicklung (Methan) beobachtet werden.

Im Gegensatz zum Chlorid bei der Verwendung von Säurechloriden wird das hier eingesetzte Fluoridanion irreversibel an das Aluminium gebunden, da die Standardbindungsenthalpie eine *Al-F-Bindung* mit - 393 kJmol<sup>-1</sup> ca. doppelt so gross ist wie die einer *Al-Cl-Bindung* mit - 188 kJmol<sup>-1</sup>.<sup>54</sup> Die genauere Analyse des Reaktionsweges erlaubt es, zwei Mechanismen für die Umsetzung von Me<sub>3</sub>Al mit dem Säurefluorid vorzuschlagen, die unter dem Verlust von Methan mit dem *N*-Allylamin zum zwitterionischen Intermediat [**C**] reagieren (Schema 1.13 und 1.14).

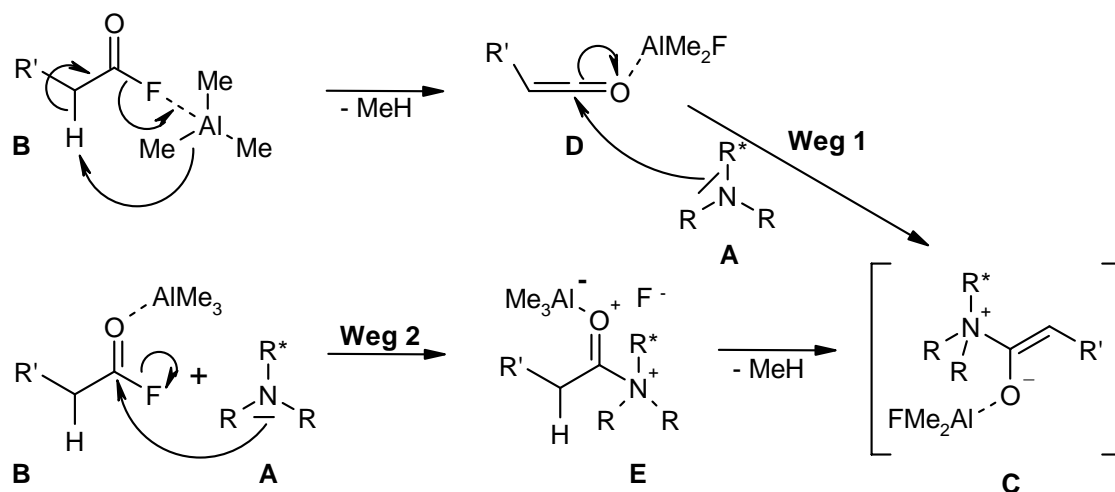
---

<sup>52</sup> S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer\*: *Synlett* **1999**, 25-28

<sup>53</sup> a) D. Granitza, M. Beyermann, H. Wenschuh\*, H. Haber, L.A. Carpino, G.A. Turan, M. Bienert: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2223-2224; b) L.A. Carpino, E.M.E. Mansur: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4162-4164

<sup>54</sup> N.N. Greenwood, A. Earnshaw: *Chemie der Elemente* **1988**, 1. Aufl., Kap. 7.3.2, S. 287-288

Im ersten Fall reagiert das Acylfluorid **[B]** mit der Lewisäure unter Abspaltung von Methan zu einem aktivierten Keten **[D]**, das dann durch den nucleophilen Angriff von *N*-Allylamin **[A]** direkt zum zwitterionischen Intermediat **[C]** führt (Schema 1.14, Weg 1).



Schema 1.14: mögliche Weg zum zwitterionische ÜZ **C**

Es ist außerdem ein direkter Angriff des Allylamins **[A]** auf das durch Me<sub>3</sub>Al komplexierte Carbonsäurefluorid **[B]** denkbar (Weg 2), was eventuell über ein sehr kurzlebiges Acylammoniumfluorid **[E]** dann schließlich auch zum Intermediat **[C]** führt.

Die Existenz von **[E]** konnte bei der Verwendung von Säurefluoriden noch nicht nachgewiesen werden.<sup>55</sup>

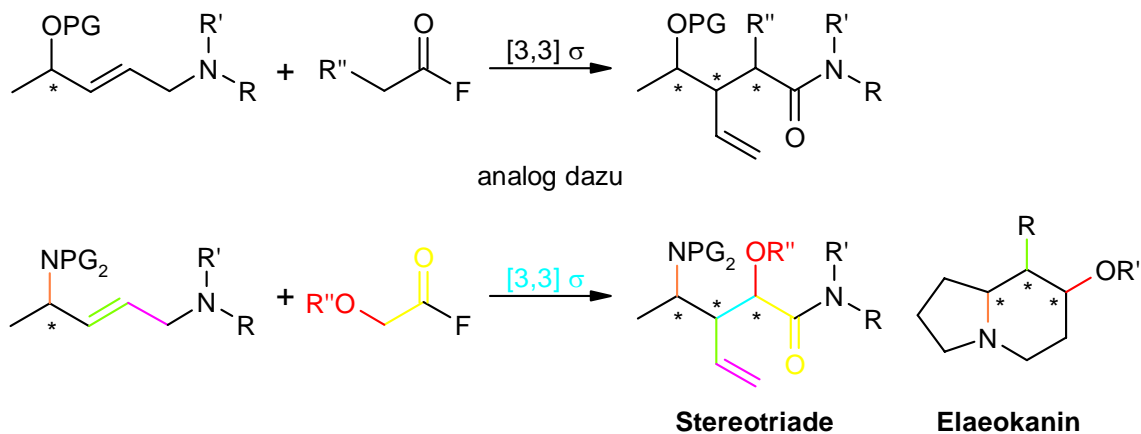
Es konnte bislang noch keine Spaltung von Silylschutzgruppen durch das kurzzeitige Auftreten des Fluorid-Anions beobachtet werden, was einen Verlauf der Reaktion über das aktivierte Keten **[C]** (Weg 1) wahrscheinlich macht.

## 1.4 Einsatz der Aza-Claisen-Umlagerung in der Naturstoffsynthese

Die meisten Untersuchungen zur *externen 1,2-asy-mmetrischen Induktion* wurden an optisch aktiven Allylethern vorgenommen. Werden diese durch eine geeignete Stickstoff-Funktionalität ersetzt, sollte deren erheblich erhöhter Raumanspruch gegenüber der Sauerstoff-Funktionalität nochmals verbesserte 1,2-Induktionen zulassen (Kap. 1.3).

<sup>55</sup> Beim Einsatz von Acetylchloriden konnte die Bildung eines Acylammonium-Salzes von A. Sudau im Rahmen seiner Diplomarbeit NMR spektroskopisch nachgewiesen werden.

Das Strukturelement der *Stereotriade* (Kap 1.1, Abb. 1.01 und 1.02) fällt in der Gruppe der *Elaeocarpaceae-Alkaloide* (Kap. 1.2.3, Abb. 1.06) insbesondere bei den Naturstoffen *Elaeokanin C* bis *E* auf, bei dem sich neben einer N-C-Chiralität noch zwei weitere stereogene Zentren befinden.



**Abbildung 1.14:** *Stereotriaden in der Naturstoffsynthese, Beispiel: Elaeokanin*

Durch die in Kapitel 1.3.1 erwähnte Stereokontrolle der *Aza-Claisen-Umlagerung* sollte diese eine geeignete Methode zum definierten Aufbau solch einer *Stereotriade* darstellen.

## 1.5 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, ausgehend vom (2S)-Prolin die erste asymmetrische Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* anzustreben.

Aufbauend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit<sup>56</sup> soll die *Aza-Claisen-Umlagerung* als ein Schlüsselschritt bei der diastereoselektiven Synthese der *Stereotriade* [9] in Hinsicht auf höhere Ausbeuten und kürzere Reaktionszeiten optimiert werden.

Zunächst gilt es die Darstellung des Allylamin [8] hinsichtlich der Stufenzahl und der herstellbaren Substanzmenge auf eine verlässliche Basis zu stellen (Schema 1.15).

<sup>56</sup> A. Scherrmann: *Diplomarbeit* 1998



## 2 Spezieller Teil

### 2.1 Retrosynthese

Für den Aufbau der in Kap. 1.2. beschriebenen Indolizidin-Alkaloide kann retrosynthetisch zwischen zwei Wegen unterschieden werden, ohne auf Details einzugehen.

Der Weg 1 führt die Seitenkette zu einem späten Zeitpunkt der Synthese (retrosynthetisch zu einem früheren) ein und cyclisiert zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese zum Indolizidingrundgerüst. Über den Weg 2 wird zuerst die Seitenkette der Elaeokanine eingeführt und der Ringschluß relativ gesehen am Schluß der Synthese durchgeführt.

Beide retrosynthetische Ansätze können auf ein und dasselbe Molekül zurück geführt werden. In einer kurzen, konvergenten und diastereoselektiven Synthese<sup>56</sup> kann der Schlüsselbaustein [9] aufgebaut werden. Das Umlagerungsamid [9] weist als herausstechendes strukturelles Merkmal eine Stereotriade auf, die eine Abfolge von definiert konfigurierten N-C, C-C und C-O Chiralitäten (Abb. 2.01) aufweist. Dieses Molekül soll als Edukt für eine enantioselektive Synthese der *Elaeocarpacee*-Alkaloide (Kap. 1.2.3) dienen.

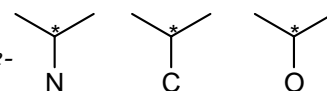


Abb. 2.01

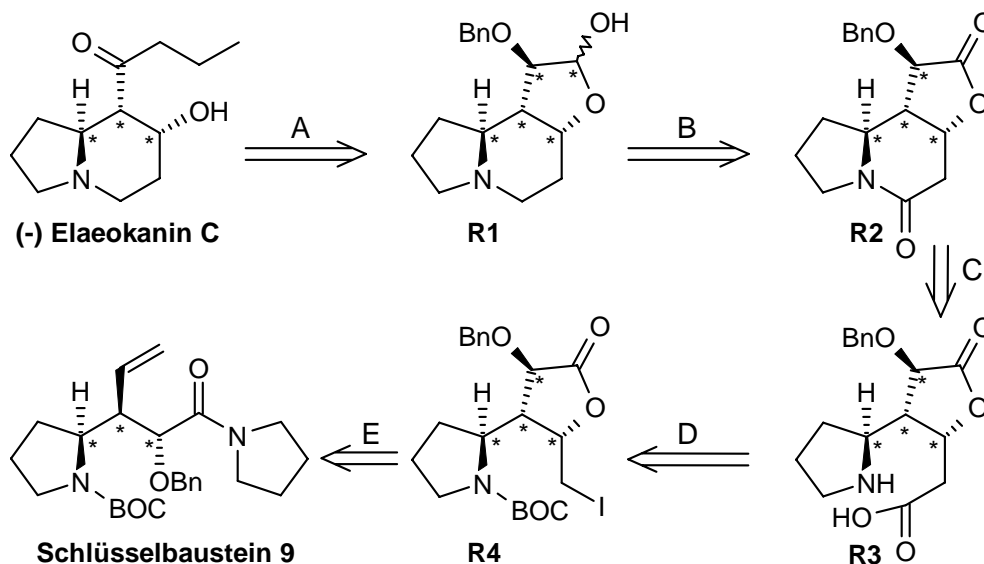
Für den Weg 1 werden im Folgenden zwei Retrosynthesen vorgestellt. Sowohl in der *Retrosynthese 1* als auch in der in der *Retrosynthese 2* wird beispielhaft das (-) Elaeokanine C auf das Umlagerungsamid [9] zurückgeführt. Durch Variation der in den Retrosynthesen vorgeschlagenen Syntheseschritte können prinzipiell auch die anderen zuvor aufgeführten *Elaeocarpacee*-Alkaloide dargestellt werden.

#### 2.1.1 Weg 1: früher Ringschluß zum Bicyclus

(-) Elaeokanine C kann in der *Retrosynthese 1* (Schema 2.01) aus Retrosynthesebaustein **R1** durch eine Wittig-Reaktion<sup>57</sup> dargestellt werden. Unter basischen Bedingungen dieser Reaktion wird dabei zuerst der Lactolring in **R1** zum Hydroxyaldehyd gespalten und dann kettenverlängert. Anschließende Hydrierungs-, Oxidations-, und Schutzgruppenreaktionen

<sup>57</sup> B.E. Maryanoff, A.B. Reitz: *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927

führen zum (-) *Elaeokanin C*. Aus **R2** wird durch eine Umsetzung mit Lawesson-Reagenz<sup>58</sup> leicht das Thioamid gebildet und durch eine Raney-Nickel-Reduktion<sup>59</sup> in das Amin überführt. Die folgende DIBAH-Reduktion<sup>60</sup> reduziert das Lacton zum Lactol unter Bildung von **R1**. Baustein **R2** wird retrosynthetisch auf die acyclische Aminosäure **R3** zurückgeführt (Retrosyntheseschritt C).



Schema 2.01: Retrosynthese 1

Unter Standardbedingungen wird mit DCC und DMAP durch Cyclisierung **R2** gebildet. Die acyclische Aminosäure **R3** kann durch eine C-1 Kettenverlängerung mit NaCN<sup>61</sup> in einem Halogen/Cyanid-Austausch und darauffolgender Nitril-Hydrolyse<sup>62</sup> unter Abspaltung der BOC-Schutzgruppe aus Retrosynthesebaustein **R4** hergestellt werden. In einer Retro-Iodcyclisierung<sup>63</sup> führt der Baustein **R4** zum Schlüsselbaustein [9] mit der Stereotriade.

<sup>58</sup> a) B.S. Pedersen, S. Scheibye, N. Nilsson, S. Lawesson: *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 223; b) M. Jesberger, Th.P. Davis, L. Barner: *Synthesis* **2003**, 1929-1958

<sup>59</sup> a) P. Fouilloux: *Appl. Catal.* **1983**, 8, 1-42; b) H. Hauptmann, W.F. Walter: *Chem. Rev.* **1962**, 62, 347-404

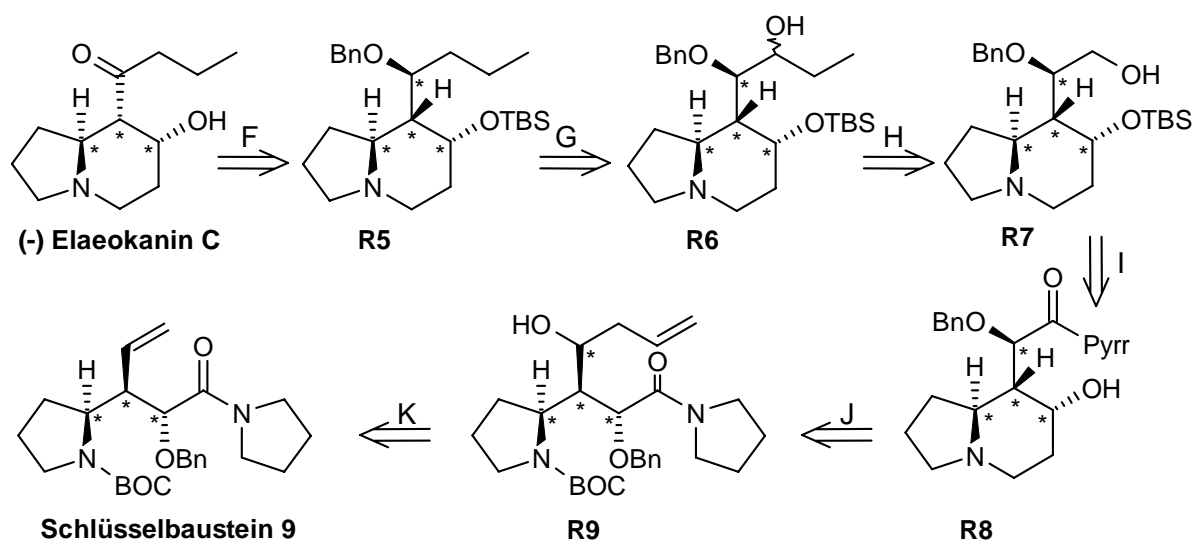
<sup>60</sup> E. Winterfeld: *Synthesis* **1975**, 617-630

<sup>61</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* **2001**, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 561-562

<sup>62</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* **2001**, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 1179-1180

<sup>63</sup> M.A. Ogliaruso, J. F. Wolfe: *Synthesis of Lactones and Lactams*, ed. S. Patai, Z. Rappoport, Wiley, **1993**, 19-30 und 288-291

In der *Retrosynthese 2* (Schema 2.02) wird das Alkaloid durch verschiedene Standardoperationen auf den Baustein **R5** zurückgeführt. Dabei wird die Benzyl-Schutzgruppe in **R5** mit  $H_2/Pd/C$  reaktiv gespalten<sup>64</sup> und die freigesetzte OH-Funktion anschließend oxidiert<sup>65</sup>. Die Spaltung der Schutzgruppe an C-7 führt zum (-) Elaeokanin C. **R5** kann aus Retrosynthesebaustein **R6** durch eine Retro-Barton-McCombie dargestellt werden (Retrosyntheseschritt G). Die sekundäre OH-Funktion in **R6** wird mit Chlorthioameisensäurephenylester in ein Thiocarbonat überführt und nach Barton-McCombie<sup>66</sup> deoxygeniert um **R5** zu erhalten.



Schema 2.02: *Retrosynthese 2*

**R6** wird durch eine Retro-Grignard- und Retro-Oxidations-Reaktion auf den Retrosynthesebaustein **R7** zurückgeführt. Der Baustein **R7** ist durch verschiedene Standardreaktionen auf **R8** zurückzuführen (Retrosyntheseschritt I). Es sollte leicht möglich sein die sekundäre Hydroxylfunktion TBS zu schützen. Durch eine Boran-Reduktion wird die Pyrrolidinamidfunktion in **R8** zum primären Alkohol reduziert um **R7** zu erhalten.

Retrosynthetisch wird **R8** auf den Homoallylalkohol **R9** zurückgeführt (Retrosyntheseschritt J). Unter Standardbedingungen wird die BOC-Schutzgruppe des Alkohols **R9** sauer gespalten und unter den sauren Bedingungen die terminale Doppelbindung ozonolytisch zum Aldehyd oxidiert. Mit Hilfe von  $NaCNBH_3$  bei pH 5.5 sollte die intramolekulare reduktive-Aminierung zum Indolizidin **R8** führen.

<sup>64</sup> Th. W. Green, P.G.M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, ed. S. Patai, Z. Rappoport, Wiley-Interscience, 3. Auflage, **1998**, 79

<sup>65</sup> es sind versch. Oxidationsmethoden möglich z.B. PCC-, PDC-, TEMPO- od. DMP-Oxidation

<sup>66</sup> a) D.H.R. Barton, St.W. McCombie: *J. Chem. Soc. Perkin I* **1975**, 1574-1585; b) W. Hartwig: *Tetrahedron* **1983**, 39, 2609-2645

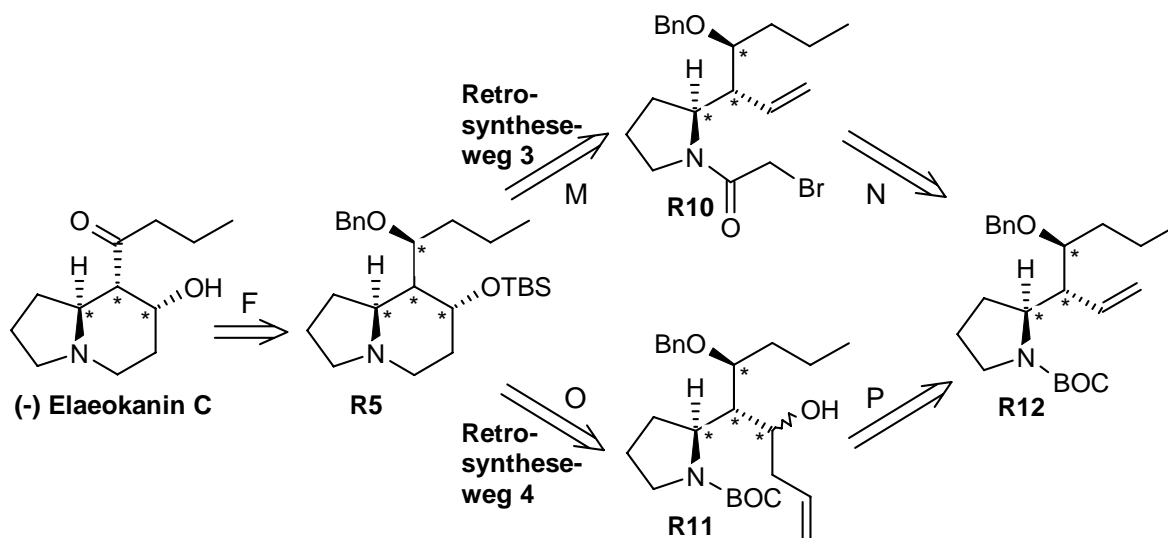


Der Retrosynthesebaustein **R9** wird aus dem Schlüsselbaustein **9** synthetisiert. Die terminale Doppelbindung in **9** soll dazu ozonolytisch zum Aldehyd gespalten werden. Durch eine Grignard-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid sollte der Aldehyd leicht zum Homoallylalkohol **R9** kettenverlängert werden können (Retrosyntheseschritt K).

### 2.1.2 Weg 2: frühes Einführen der Seitenkette und später Ringschluß

Wie oben bereits erwähnt stellt der Weg 2 die alternative Möglichkeit dar, ausgehend von [**9**] das gewünschte *Elaeocarpaceae*-Alkaloid (-) *Elaeokanin C* darzustellen. Auch für diesen Weg 2 werden zwei Retrosynthesen vorgestellt, die es durch eine flexible Reaktionsführung ermöglichen auch die anderen Alkaloide (Kap. 1.2.3) aufzubauen.

Ausgehend vom (-) *Elaeokanin C* führen die *Retrosynthesewege* 3 und 4 (Schema 2.03 und 2.04) beide, wie im Schema 2.02 beschrieben zum Baustein **R5**. Beide Wege lassen sich auf den gemeinsamen Retrosynthesebaustein **R12** zurückführen, unterscheiden sich aber im Cyclisierungsschritt (Retrosyntheseschritte M bzw. O).



Schema 2.03: Retrosynthese 3 und 4

**R5** wird im *Retrosyntheseweg* 3 über eine Retro-LAH-Reduktion,<sup>67</sup> Retro-Reformatski-Reaktion<sup>68</sup> und eine Retro-Ozonolyse auf den monocyclischen Baustein **R10** zurückgeführt (Retrosyntheseschritt M).

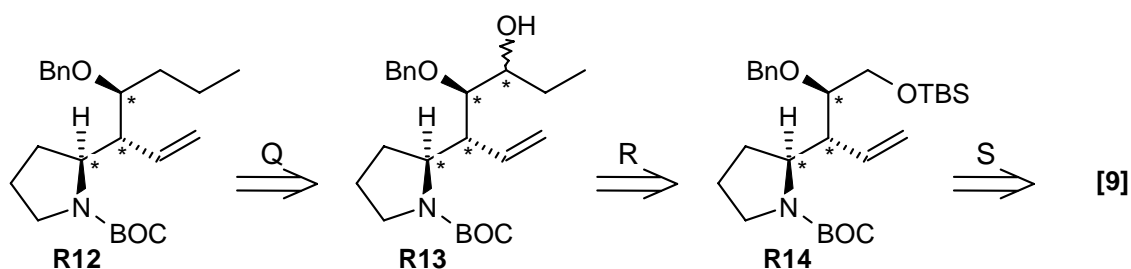
<sup>67</sup> A. Sudau, W. Münch, J.-W. Bats, U. Nubbemeyer\*: *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3315-3325

<sup>68</sup> a) G.A. Morlander, J.B. Etter: *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6556-6558; b) G.A. Molander, J.B. Etter, L.S. Harring, P.-J. Thorel: *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8036-8045

Durch eine Umfunktionalisierung am Stickstoffatom, kann aus dem Baustein **R12** leicht **R10** gebildet werden. Dazu wird die BOC-Schutzgruppe von **R12** gespalten und das entstehende Amin mit Bromessigsäurebromid zu **R10** umgesetzt.

Der *Retrosyntheseweg 4* führt Molekül **R5** auf Baustein **R11** zurück. Eine intramolekulare Leukart-Wallach-Reaktion<sup>69</sup> (reduktive Aminierung) ermöglicht die Cyclisierung zum Indolizidin **R5** (Retrosyntheseschritt O).

Die BOC-Schutzgruppe des acyclischen Homoallylalkohols **R11** wird sauer entfernt, die Doppelbindung im sauren Medium (Schutz des Stickstoffatoms gegen Oxidation) ozonolytisch gespalten und anschließend im gepuffertem Medium unter Einwirkung von NaBH<sub>3</sub>CN zum Indolizidin cyclisiert. Die OH-Funktion an C-7 wird orthogonal zur Zweiten unter Bildung des Retrosynthesebausteins **R5** geschützt. Der Homoallylalkohol **R11** kann leicht aus dem zentralen Retrosynthesebaustein **R12** durch Retro-Grignard-Reaktion und Retro-Ozonolyse gebildet werden.



Schema 2.04: Retrosynthese 3 und 4

An **R12** vereinigen sich die beiden Retrosynthesewege (Schema 2.04). Über eine Retro-Barton-McCombie Desoxygenierung<sup>66</sup> kann **R12**, analog Retrosyntheseschritt G (Schema 2.02), auf Baustein **R13** zurückgeführt werden. Aus dem Retrosynthesebaustein **R14** kann durch eine Oxidation der zuvor entschützten primären OH-Funktion und anschließender Grignard-Reaktion leicht **R13** gebildet werden. **R14** kann in einer Reaktionssequenz aus Retro-Schutzgruppenoparation und einer Retro-Boran-Reduktion leicht auf das Amid **[9]** zurückgeführt werden (Retrosyntheseschritt S).

<sup>69</sup> a) R.O. Hutchins, N. Natale: *Org. Prep. Proced. Int.* **1979**, *11*, 201-236; b) G.W. Gribble, C.F. Nutaitis: *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 317-376; c) R.O. Hutchins, M.K. Hutchins: *Comp. Org. Synth.* **1991**, *Vol 8*, 25-74; d) C.F. Lane: *Synthesis* **1975**, 135-146

## 2.2 Syntheseplanung

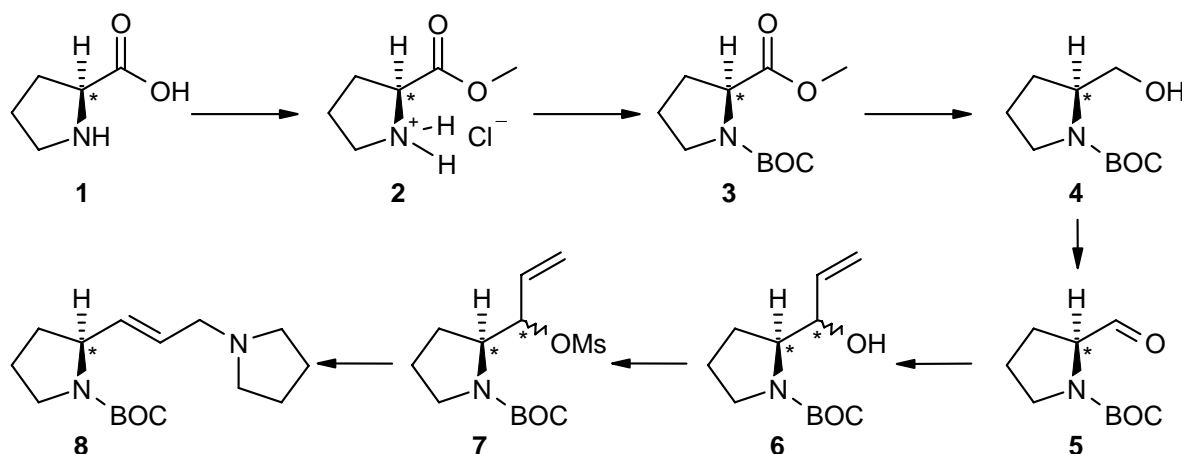
Aus den retrosynthetischen Überlegungen lassen sich zwei unterschiedliche *Synthesestrategien* ableiten.

Im *Syntheseweg 1* wird zu einem frühen Zeitpunkt der Totalsynthese die Cyclisierung zum bicyclischen Indolizidin Grundgerüst vorgenommen. Erst nach dem Ringschluss wird die Seitenkette des Naturstoffs eingeführt. Die Verfahrensweise im *Syntheseweg 2* ist genau umgekehrt. Die Seitenkette wird zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese aufgebaut und erst danach wird zum Indolizidin cyclisiert.

Beide Strategien haben ihre Vor- und Nachteile. Allgemein bedeutet der späte Aufbau eines Strukturelementes ein höheres Maß an Flexibilität in der Synthese: so lassen sich z.B. die Substitutionsmuster des zuletzt aufgebauten Strukturelements nach Belieben variieren. Im Gegensatz dazu ist das zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese eingeführte Strukturelement fix und kaum zu variieren. Eine hohe Flexibilität im Substitutionsmuster heißt: Aufbau zu einem späten Zeitpunkt in der Synthese. Eine hohe Ringschluss Flexibilität hinsichtlich Substitutionsmuster im Ring und Cyclisierung wird durch einen frühen Aufbau der Seitenkette unterstützt.

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben enden alle vorgestellten Retrosynthesewege beim Umlagerungsamid [9]. Damit stellt das Amid [9] den ersten Schlüsselbaustein der Totalsynthese von (-) Elaeokanin C [16] dar. Aus den beschriebenen Retrosynthesen geht auch klar hervor, dass ausgehend von [9] eine flexible Syntheseführung möglich sein müsste.

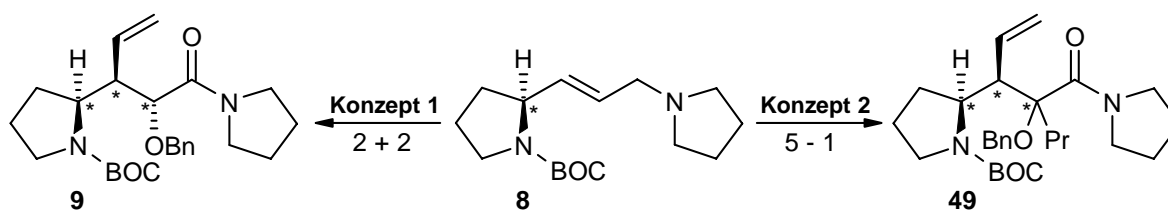
Der Syntheseweg zur Darstellung des chiralen Allylamins [8] und der anschließenden Aza-Claisen-Umlagerung zum Aufbau der Stereotriade [9] ist bereits bekannt.<sup>56</sup> Lediglich einige kleine Details bezüglich der Versuchsdurchführung bzw. der Aufarbeitung wurden verbessert.



Schema 2.05: Synthese des Allylamins 8

Das Allylamin [8] wird in einer 7 stufigen ex-chiral-pool Synthese<sup>70</sup> aus dem (2S)-Prolin [1] hergestellt (Schema 2.05). Dabei wird Prolin [1] zuerst verestert und am Stickstoff mit der BOC-Gruppe geschützt. Über die anschließende Sequenz aus Reduktion, Oxidation und Grignard-Reaktion wird der Allylalkohol [6] dargestellt. Die Aktivierung der Alkoholfunktion führt zum Mesylat [7],<sup>71</sup> welches in einer Pd(0) katalysierten Kupplung mit Pyrrolidin zum Allylamin [8]<sup>72</sup> umgesetzt wird. [8] stellt einen der beiden Bausteine für die *Aza-Claisen-Umlagerung* dar.

Je nach Anforderung kann die für die Umlagerung benötigte zweite Komponente, das Carbonsäurefluorid, unterschiedlich substituiert sein. Es sind zwei unterschiedliche Konzepte denkbar (Schema 2.06).



**Schema 2.06:** Konzepte für den Einsatz verschiedener Säurefluoride

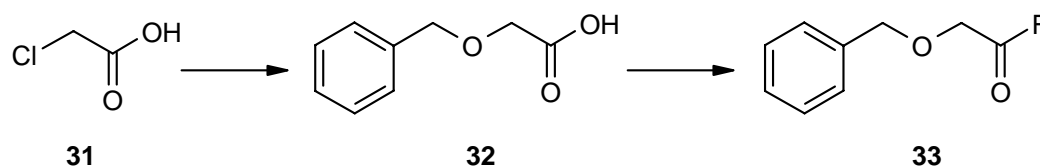
<sup>70</sup> S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer\*: *Synlett* **1999**, 25-28

<sup>71</sup> T. Ibuka, T. Taga, H. Habashita, K. Nakai, H. Tamamura, N. Fujii: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1207-1214

<sup>72</sup> M. Johannsen, K.A. Jorgensen: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689-1708

*Konzept 1:* Dieses Konzept sieht vor, dass durch die Umlagerung zwei neue Kohlenstoffzentren in das Umlagerungsamid eingebaut werden und zu einem späteren Zeitpunkt die fehlenden beiden C-Atome der Naturstoff-Seitenkette separat eingeführt werden (2+2).

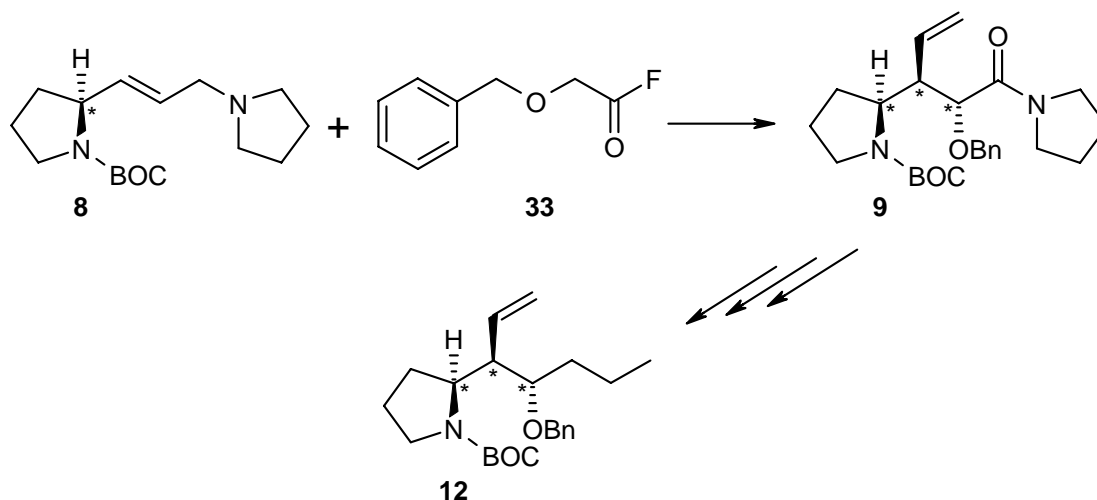
Dafür wird der zweite Synthesebaustein, das Benzyloxyessigsäurefluorid [33], in 2 Stufen aus Chloressigsäure [31] hergestellt (Schema 2.06a).



**Schema 2.06a:** *Synthese von Benzyloxyessigsäurefluorid 33*

Die Chloressigsäure [31] wird im ersten Schritt mit Benzylalkohol zur Benzyloxyessigsäure [32]<sup>73</sup> umgesetzt. Anschließend kann [32] mit Cyanurfluorid direkt in das Carbonsäurefluorid [33]<sup>74</sup> überführt werden.

Um den ersten Schlüsselbaustein [9], die Stereotriade, aufzubauen, werden Allylamin [8] und Säurefluorid [33] in einer *Aza-Claisen-Umlagerung*<sup>74</sup> umgesetzt (Schema 2.07 und Kap. 2.6).



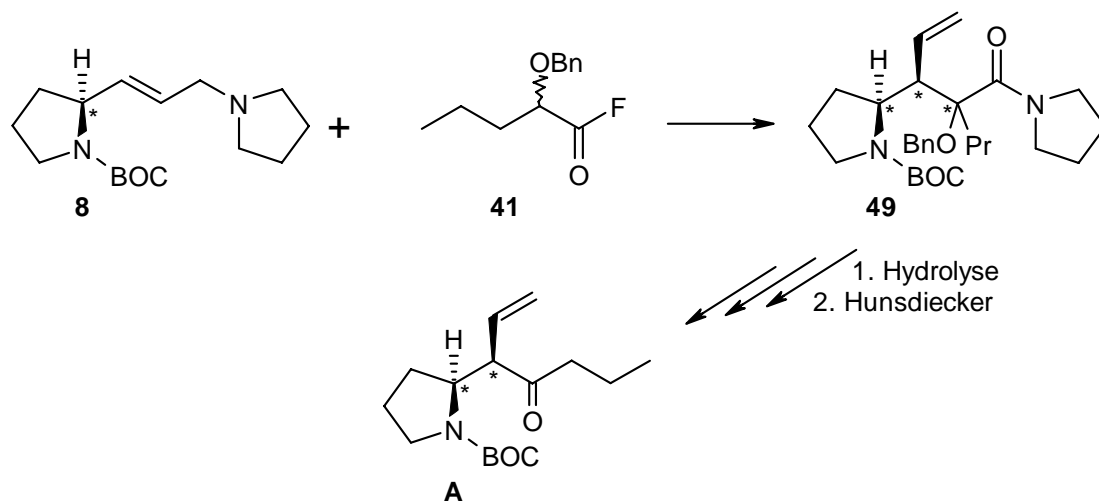
**Schema 2.07:** *Konzept 1: Synthese des Schlüsselbausteins 9 und separates Einführen der Seitenkette*

Ausgehend von [9] muss wie zuvor bereits erwähnt die Seitenkette separat in das Molekül eingeführt werden.

<sup>73</sup> T. Mukaijama\*, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh: *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121-161

<sup>74</sup> S. Groß, S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, N. Zhang, U. Nubbemeyer\*: *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 711-714

*Konzept 2:* Alternativ soll, wie in Schema 2.06 gezeigt, durch die *Aza-Claisen-Umlagerung* mit dem geeigneten Säurefluorid auch die komplette Seitenkette in das Umlagerungsamid eingebaut werden. Damit werden fünf neue C-Atome ins Molekül eingeführt, durch eine *Hunsdiecker* analoge Reaktion kann dann eine geeignete Kettenverkürzung den Baustein [A] ergeben (5-1).



**Schema 2.07a:** *Konzept 2: Einführen der Seitenkette durch die Umlagerungsreaktion*

Da der Aufbau eines quartären Zentrums mittels *Aza-Claisen-Umlagerung* noch nie gelungen ist, soll diese Reaktion zunächst an geeigneten Modellsystemen ausprobiert werden.

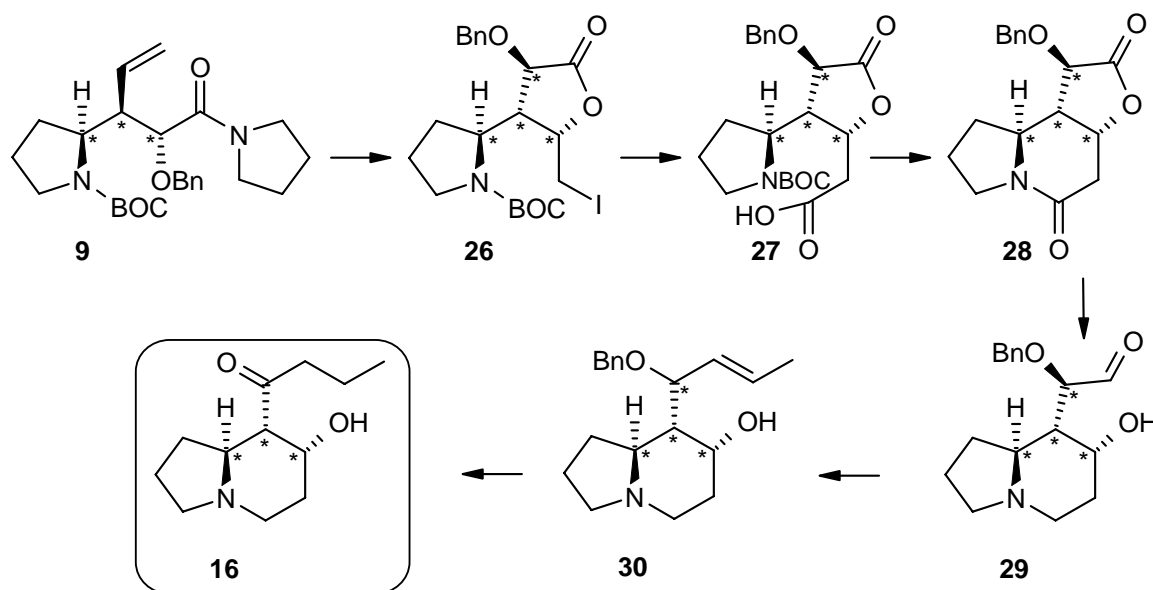
Das *Konzept 2* ist für die Syntheseführung ideal, da durch Umlagerung einerseits die gesamte Kette (*Konvergenz*) auf einmal eingebaut wird und andererseits mit dem Säurederivat ein oxidativ abbaubares C-Atom vorliegt. Voraussetzung ist natürlich das sich das Säurefluorid [41] umlagern lässt. Insgesamt erscheint der Weg über den Abbau (3 Schritte) deutlich kürzer als der über den schrittweisen Aufbau (6-7 Schritte).

### 2.2.1 Syntheseweg 1: Frühzeitiger Ringschluss

Die erste Route des *Synthesewegs 1* (Schema 2.08) sieht vor in einem frühen Stadium der Synthese den Ringschluss zu vollziehen und die Einführung der Seitenkette zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Die Nutzung des stereogenen C-Zentrums erfordert es, die Seitenkette über das Amid und den Ringschluss über das Olefin anzugehen. Umgekehrt würde ein zum Naturstoff epimeres Indolizidin hergestellt.

In einer Iodlactonisierung<sup>63</sup> soll das Amin [9] unter Verlust der Amidfunktion cyclisiert werden um [26] zu erhalten. Dabei ist die Diastereoselektivität zu beachten, da hier das letzte stereogene Zentrum aufgebaut wird.

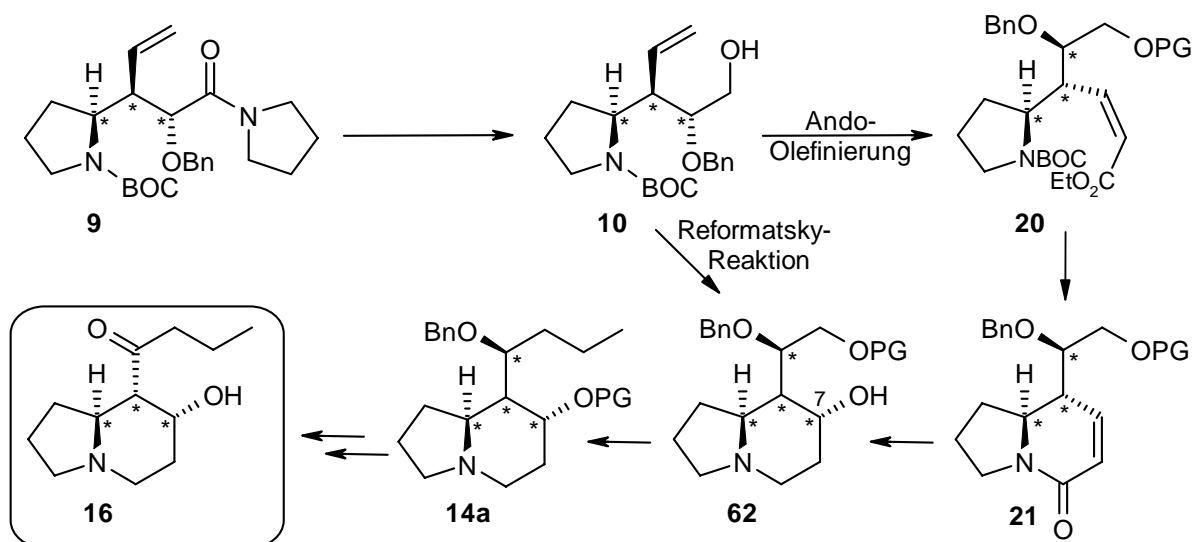
Die C1 Kettenverlängerung sollte mit NaCN unter Bedingungen der Kolbe-Nitrilsynthese<sup>75</sup> möglich sein und die anschließende Hydrolyse des Nitrils<sup>75a</sup> die acyclische Aminosäure [27] liefern. Die Cyclisierung zum Indolizidinon [28] und die weitere Umsetzung bis zum (-) *Elaeokanin C* [16] soll, wie bereits in der *Retrosynthese 1* (Schema 2.01) ausgeführt, durchführbar sein.



Schema 2.08: Syntheseplan 1 zum (-) *Elaeokanin C* 16

<sup>75</sup> a) S. Menghin, H.H Pertz\*, K. Kramer, R. Seifert, W. Schunack, S. Elz\*: *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5458-5470;  
b) C. Heindl, H. Hübner, P. Gmeiner\*: *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 3153-3172

Die Strategie den Ringschluß vor der Einführung der Seitenkette zu bewerkstelligen sieht in der zweiten Route (Schema 2.09) den Weg über Lactam [21] vor. Um das mühsame differenzieren zweier Amide zu vermeiden muss zunächst Amid [9] mit einer geeigneten Methode zum Alkohol [10] reduziert und die OH-Funktion geschützt werden. Anschließend sollte es durch eine Ozonolyse leicht möglich sein, die Doppelbindung oxidativ zu spalten und den entstehenden Aldehyd mit dem *Ando*-Phosphonat<sup>76</sup> zum  $\alpha/\beta$ -ungesättigten Ester [20] umzusetzen.



Schema 2.09: Syntheseplan 2 zum (-) Elaeokanin C 16

Nach Spalten der BOC-Schutzgruppen sollte leicht zum ungesättigten Indolizidin [21] cyclisiert werden können. Die anschließende *Weitz-Scheffer Epoxidierung*<sup>77</sup> führt zum Epoxyketon, die ggf. auch als asymmetrischen Variante<sup>78</sup> ausgelegt werden könnte. Eine LAH-Reduktion soll zum Einen das Amid zum Amin reduzieren und zum Anderen das Epoxid so öffnen das die OH-Funktion an C-7 und damit [62] gebildet wird.

Die neue Hydroxylfunktion an C-7 soll orthogonal zur Anderen geschützt werden,<sup>64</sup> um anschließend durch eine Sequenz aus Schutzgruppen-, Oxidations, C-C-Knüpfungs- und Desoxygenierungs-Reaktionen die Seitenkette fertig zustellen und das Indolizidin [14a] zu erhalten. Nach entschützen der OH-Gruppe an C-7 sollte der Naturstoff [16] leicht zu gewinnen sein (*Retrosynthese 2*, Schema 2.02).

<sup>76</sup> K. Ando: *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934-1939

<sup>77</sup> E. Weitz, A. Scheffler: *Chem. Ber.* **1921**, 54B, 2327-2344

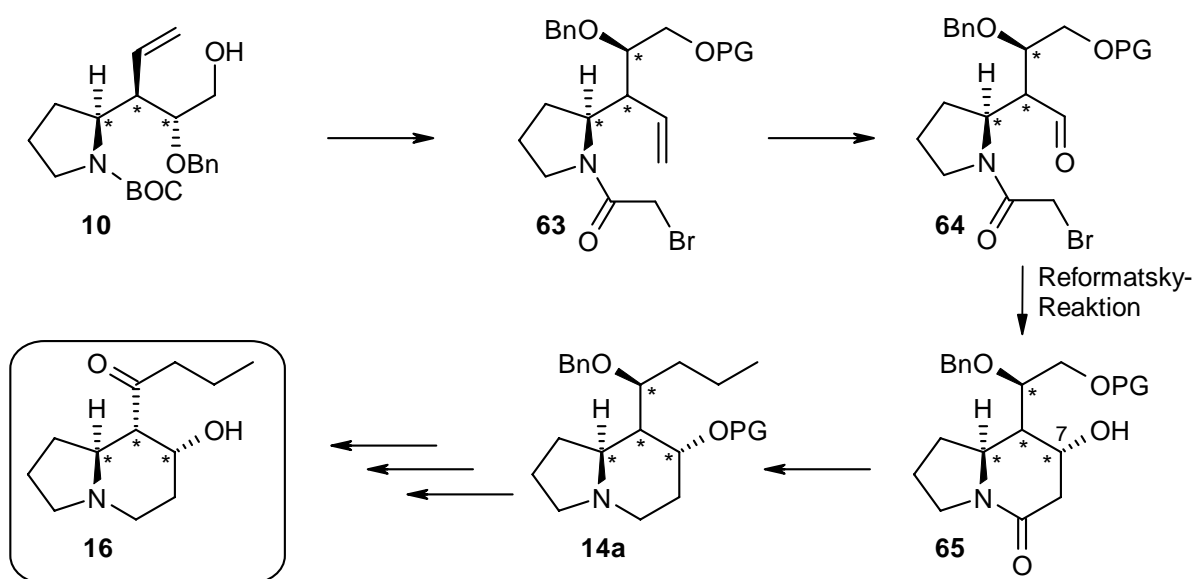
<sup>78</sup> a) D.Y Kim\* et al.: *Synth. Commun.* **2003**, 33, 435-443; b) W. Adam\*, P. Bheema Rao, H.-G. Degen, C. R. Saha-Möllner: *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 630-639



Dass der *Syntheseplan 2* sich durch ein hohes Maß an Flexibilität auszeichnet wird durch die, von Alkohol **[10]** ausgehende, über eine *Reformatsky-Reaktion* verlaufende Alternativ-Route (Schema 10) untermauert.

Dazu sollte die primären OH-Funktion geschützt und die BOC-Schutzgruppe gespalten werden, um anschließend durch die Umsetzung des sekundären Amins mit Bromessigsäurebromid das Amid **[63]** zu erhalten. Durch eine anschließende Ozonolyse sollte es leicht möglich sein, die terminale Doppelbindung oxidativ zu spalten um den Aldehyd **[64]** darstellen zu können.

Durch die folgende *Reformatsky-Reaktion* sollte die Cyclisierung zum Indolizidinon **[65]** gelingen. In **[65]** ist bereits die für den Naturstoff benötigte OH-Funktion an C-7 angelegt.

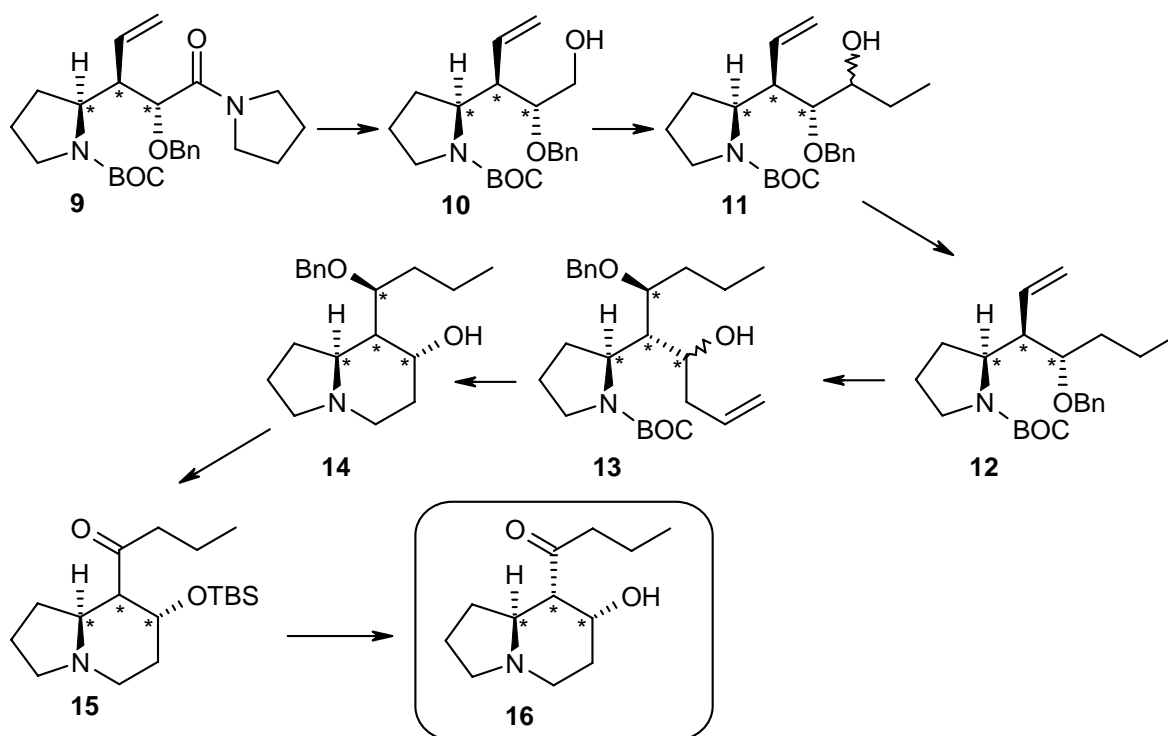


**Schema 2.10:** *Syntheseplan 2: Alternativ-Route über Reformatsky-Reaktion*

Nach orthogonalem Schutz dieser Hydroxylgruppe sollte die bereits oben aufgeführte LAH-Reduktion zum Indolizidin **[14a]** führen und die Synthese, wie in der *Retroynthese 2* (Schema 2.02) bereits beschrieben, zum Zielmolekül **[16]** weitergeführt werden können.

## 2.2.2 Syntheseweg 2: Frühes Einführen der Seitenkette

Gemäß der zweiten Strategie folgend wird auf der *Syntheseroute 3* zuerst die Propylseitenkette des Naturstoffs [16] eingeführt und zu einem späteren Zeitpunkt die Cyclisierung zum Indolizidin-Grundgerüst vorgenommen (Schema 2.11). Dabei soll das Amid [9] zuerst in einer Boran-Reduktion<sup>79</sup> zum Alkohol [10] reduziert werden. Über die bereits in der *Retrosynthese 2* (Schema 2.02) beschriebenen Reaktions-Sequenz sollte es möglich sein die Propylkette einzuführen und den sekundären Alkohol [11] darzustellen. Die Desoxygenierung soll, wie oben in der *Retrosynthese 3 und 4* (Schema 2.04) ausgeführt, via Barton-McCombi Reaktion<sup>66</sup> durchgeführt werden, um das Molekül [12] mit der unsubstituierten Propylseitenkette zu erhalten. Die Cyclisierung zum Indolizidin [14] sollte wie in der *Retrosynthese 4* (Schema 2.03) beschrieben möglich sein.

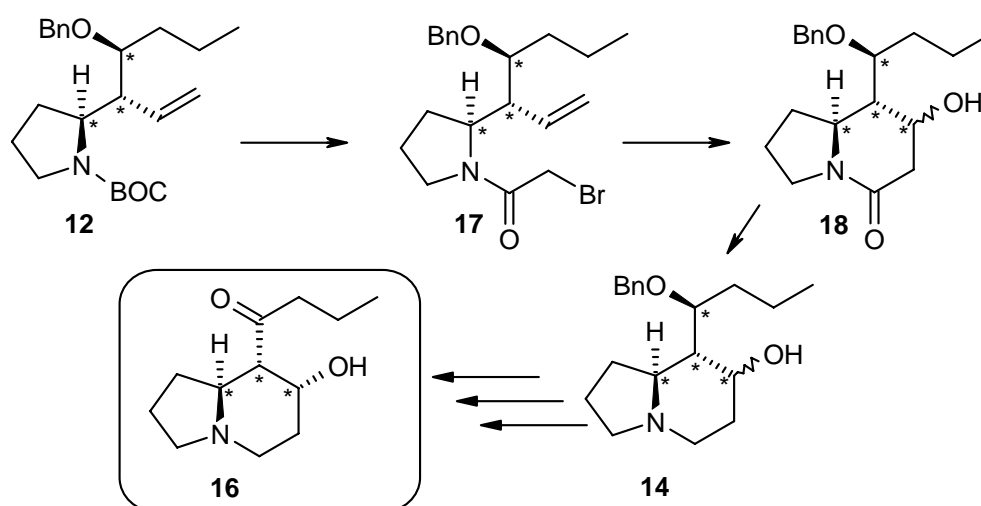


Schema 2.11: Syntheseplan 3 zum (-) Elaeokanin C 16

Die Reaktionen um aus [14] Keton [15] und schließlich das (-) Elaeokanin C [16] zu erhalten sind bereits in *Syntheseplan 2* (Schema 2.09) beschrieben worden.

<sup>79</sup> A.G. Myers\*, B.H. Yang, D.J. Koecky: *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3623-3626

Eine Variation des *Syntheseplans 3* stellt die *Route 4* dar (Schema 2.12). Auch hier wird, wie in Schema 2.11 beschrieben, zuerst die Seitenkette eingeführt. Im Gegensatz zur *Route 3* soll hier nicht die terminale Doppelbindung für eine Cyclisierung umfunktionalisiert werden. Durch einen Wechsel der Acylgruppe am Stickstoff kann der Ringschluß als Reformatsky Reaktion ausgelegt werden.



Schema 2.12: *Syntheseplan 4* zum (-) *Elaeokanin C 16*

Dazu soll der Stickstoff geeignet geschützt werden und durch die Umsetzung mit Bromessigsäurebromid in das Molekül [17] überführt werden. Über eine Reaktionsabfolge Ozonolyse und anschließende intramolekulare *Reformatsky-Reaktion*<sup>68</sup> soll die Cyclisierung zum Indolizidinon [18] realisiert und damit der Sechsring mit der Hydroxylfunktion an C-7 aufgebaut werden. Mit LAH soll [18] zum Indolizidin [14] reduziert werden, um dieses analog *Syntheseplan 2* (Schema 2.09) bzw 3 (Schema 2.11) zum Naturstoff [16] umzusetzen.

## 2.3 Synthese der Allylamine

### 2.3.1 Synthese von Allylamin [36]

Zu Testzwecken diverser Säuerfluoridderivate im Zuge der *Aza-Claisen-Umlagerung* wurde ein einfaches Modellamin hergestellt. Dieses Amin [36] konnte leicht in zwei Literatur bekannten<sup>80, 81</sup> Stufen in guter Ausbeute hergestellt werden. Als Ausgangsstoff für die Synthese dient Zimtalkohol [34].

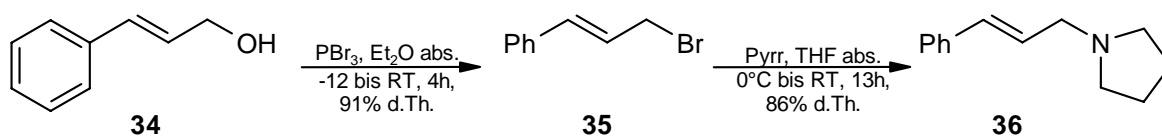


Abbildung 2.02: Synthese des Modellamin 36

Im ersten Schritt entstand durch die Bromierung mit  $\text{PBr}_3$  das Allylbromid [35] in einer Ausbeute von 91 %. Die anschließende Substitution des Bromids nach  $\text{S}_{\text{N}}2$  zum Allylamin [36] verlief mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 86 %.

### 2.3.2 Synthese von Allylamin [8]

#### 2.3.2.1 Synthese von Allylalkohol [6]

Ausgangsmaterial für die Darstellung von Allylamin [8] war der Allylalkohol [6], der in einer fünfstufigen ex-chiral-pool Synthese, gemäß literaturbekannter Standardoperationen, aus der natürlichen Aminosäure (2S)-Prolin [1] gewonnen wird.

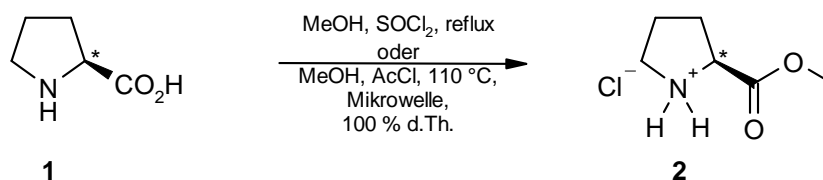


Abbildung 2.03: Synthese von Hydrochlorid 2

Aus dem (2S)-Prolin [1] wurde zunächst durch Veresterung das (2S)-Prolinmethylesterhydrochlorid [2] hergestellt.

<sup>80</sup> A. Khazaei, R.G. Vaghei, E. Karkhanei: *Synth. commun.* **2002**, 32, 2107-2113

<sup>81</sup> A.I. Meyers, P.D. Edwards, W.F. Rieker, Th.R. Bailey: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3270-3276

Als Solvenz diente technisches Methanol (~ 96%), welches zugleich als Reagenz für das Umsetzen des *in situ* mit Thionylchlorid erzeugten Säurechlorids diente.<sup>82</sup> Nach Abdestillieren des Methanols konnte das klare Rohöl direkt weiterverarbeitet werden. Die Ansatzgrößen für diese Veresterung lagen zwischen 10 und 100g (2S)-Prolin [**1**].

Neuere <sup>1</sup>H-NMR spektroskopische Ergebnisse zeigten, dass die Umsetzung zum Hydrochlorid [**2**] möglicherweise nie ganz vollständig ablief.<sup>83</sup> Um diesen unbefriedigenden Sachverhalt auszuräumen, eine besser Umsetzung und kürzere Reaktionszeit zu erzielen, wurden diese Veresterungsreaktionen in einem Druckgefäß in der Mikrowelle (Discover) durchgeführt. Dazu wurden 5g Prolin in ca. 30 ml Methanol gelöst und mit 2 eq Acetylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für drei Stunden bei 150 Watt und 110 °C in der Mikrowelle gerührt. Um die Temperatur auf 110 °C zu begrenzen wurde das Gerät auf Temperatur/Leistungsmodus eingestellt. Das Druckgefäß wurde mit Pressluft gekühlt, um einen maximalen Energieeintrag zu gewährleisten. Der Druck stieg während der Reaktion auf maximal 7 bar an. Das Methanol wurde anschließend unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und das Esterhydrochlorid [**2**] konnte in quantitativer Ausbeute gewonnen und ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

Als einziger Nachteil der Reaktion in der Mikrowelle ist die Beschränkung der Ansatzgröße auf 5g Ausgangsmaterial aufgrund der Größe des Druckgefäßes zu nennen.

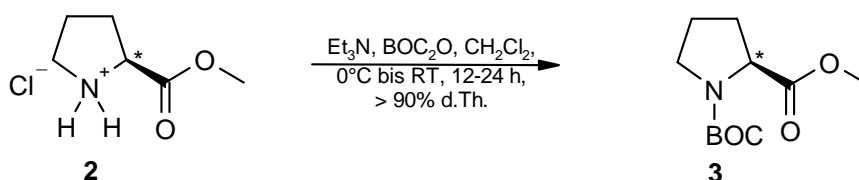


Abbildung 2.04: BOC-Schutz des Aminosäureesterhydrochlorids

Die Einführung der *tert*-Butoxycarbonylgruppe (BOC) als Stickstoffschutzgruppe des Hydrochlorids [**2**] wurde nach einer Standardvorschrift<sup>84</sup> durchgeführt. Die Acylierung des Amins ist mechanistisch nicht bis ins Detail geklärt, es wird aber hauptsächlich ein B<sub>AC</sub>2-Mechanismus<sup>85</sup> formuliert (Schema 2.13).

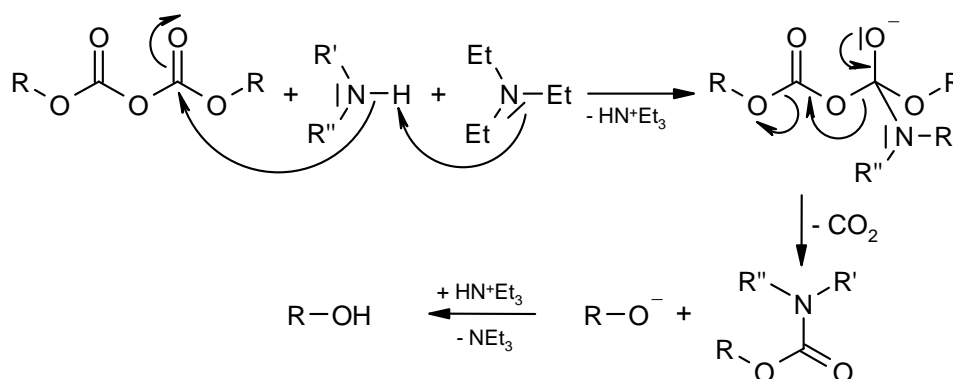
<sup>82</sup> L.F. Tietze, T. Eicher: *Reaktionen und Synthesen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Aufl. **1991**, Kap. H-15, S. 135

<sup>83</sup> a) A. Härter: *Dissertation* **2006**; b) M. Arampoglou: *Staatsexamensarbeit* **2006**

<sup>84</sup> M. Itô, D. Hagiwara, T. Kamiya: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 718-721

<sup>85</sup> T.C. Bruice, A. Donzel, R.W. Huffman, A.R. Butler: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2106-2121

Die Reaktion ist unter den vorliegenden Bedingungen basenkatalysiert. Im Zuge des Angriffs des sekundären Amins auf die Carbonylgruppe wird als geschwindigkeitsbestimmender Schritt das Proton des sich bildenden Ammoniumsalzes auf die Base übertragen.<sup>86</sup>



Schema 2.13:  $B_{AC2}$ -Mechanismus

Um den N-BOC-Prolinmethylester [3] zum (2S)-Prolinol [4] zu reduzieren wurden verschiedene Metallhydride und damit verbunden verschiedene Methoden getestet (siehe Tabelle 1).

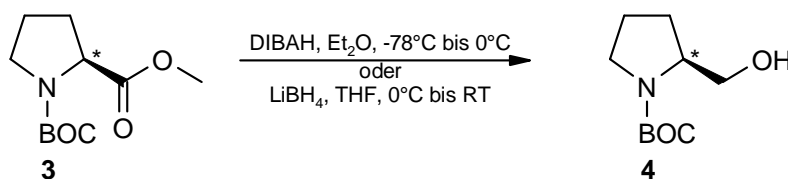


Abbildung 2.05: Reduktion von 3 zum N-BOC-Prolinol 4

Nr.	[3] g (mmol)	Metallhydrid-Reduktion			Rk-Zeit h	Ausbeute %
		Reagenz	eq	Methode <sup>a)</sup>		
1	10.0 (43.6)	DIBAH	4.0	<b>A</b>	40	92 <sup>b)</sup>
2	28.5 (124.3)	DIBAH	2.2	<b>A</b>	23	60 <sup>b)</sup>
3	68.0 (296.5)	DIBAH	2.2	<b>A</b>	12	84 <sup>b)</sup>
4	10.0 (43.6)	LiBH <sub>4</sub>	1.0	<b>B</b>	21	84 <sup>b)</sup>
5	20.0 (87.2)	LiBH <sub>4</sub>	1.0	<b>B</b>	18	97 <sup>c)</sup>
6	18.5 (80.7)	LiBH <sub>4</sub>	1.0	<b>B</b>	68	97 <sup>c)</sup>
7	9.0 (39.2)	LiBH <sub>4</sub>	1.0	<b>B</b>	68	98 <sup>c)</sup>

**Tabelle 1:** <sup>a)</sup> **A:** in Et<sub>2</sub>O abs., DIBAH (1.5 M in Toluol), -78 °C bis RT; **B:** in THF abs., 0 °C bis RT

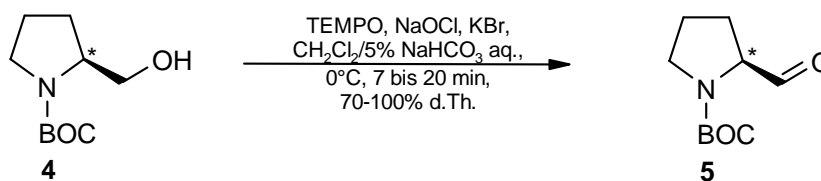
<sup>b)</sup> Reinigung durch HV Destillation; <sup>c)</sup> Rohausbeuten, aber laut NMR Spektren rein

<sup>86</sup> T.C. Bruice, S.M. Felton: *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2799 2780 und 6721-6732

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Methoden zeigen, dass die Reduktion des Methylesters [3] zum N-*BOC*-Prolinol [4] unabhängig vom verwendeten Reduktionsmittel mit sehr guten bis befriedigenden Ausbeuten verlief.

Das bei Ansatz-Nr. 1 4.0 eq DIBAH eingesetzt werden mussten, lag an der teils schlechteren Qualität der DIBAH-Lösung. Die HV-Destillation des Alkohols [4] (Ansatz-Nr. 2-4) war mit einem Ausbeuteverlust verbunden. Möglicherweise wird unter den Destillationsbedingungen die *BOC*-Schutzgruppe teilweise thermisch gespalten.

Die Reduktion mit  $\text{LiBH}_4$ , nach Methode B, hat sich als die Methode der Wahl heraus gestellt. Die Reaktion kann bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gestartet werden, und es ist kein Problem diese über Nacht auf RT zu erwärmen. Die wässrige Aufarbeitung verläuft bei weitem nicht so exotherm wie bei der DIBAH-Reduktion und lässt sich somit leichter handhaben. Der grösste Vorteil liegt aber an der Tatsache das  $^1\text{H-NMR}$  Spektren der erhaltenen Rohalkohole (Ansatz-Nr. 5-7) nur sehr geringe Mengen an Verunreinigungen zeigten, so daß diese ohne Reinigung weiter umgesetzt werden konnten.



**Abbildung 2.06:** TEMPO-Oxidation zum Aldehyd 5

Die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden gehört in der präparativen organischen Chemie zu den fundamentalen Umwandlungen funktioneller Gruppen. An die Oxidationsmethode, die das vorliegende (2S)-Prolinol [4] in den korrespondierenden Aldehyd [5] überführen sollte, wurden eine Reihe von Forderungen gestellt.

Das Proton am stereogenen C-Atom in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff durfte unter keinen Umständen abgespalten werden, um eine Racemisierung und damit den unkontrollierten Verlust der stereochemischen Information zu vermeiden. Die Methode durfte keine Überoxidation zur Carbonsäure erlauben und muss auf der Oxidationsstufe des Aldehyds stehenbleiben. Da es sich bei dieser Reaktion um eine der ersten Stufen der Synthese handelt, mußte die Methode auch Reaktionen im grösseren Maßstab zulassen und das Oxidationsmittel aus ökonomischen Gründen preiswert sein. Weitere Bedingungen waren eine kurze Reaktionszeit sowie eine präparativ einfache Reaktionsführung und Aufarbeitung.

Für die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden, Ketonen und Carbonsäuren stehen verschiedene Methoden und Reagenzien zur Verfügung. Die Oxidation mit Chrom-(VI)-oxid<sup>87</sup> bietet den Vorteil einer nicht wässrigen Aufarbeitung, was für die Gewinnung und Folgereaktion des Aldehyds [5] vorteilhaft wäre. Doch die im großen Maße anfallenden Chromabfälle sind aus ökologischer Sicht problematisch. Im Arbeitskreis Nubbemeyer gehört die *Swern-Oxidation*<sup>88</sup> zur häufig angewendeten Methode, um Alkohole zu Aldehyden zu oxidieren. Sie gehört in die Gruppe der milden Oxidationsmethoden, in der aktiviertes DMSO als Oxidationsmittel wirkt.<sup>89</sup> Die Anwendung auf grosse Eduktmengen ist schwierig, da zum einen bei der Oxidation DMSO zum giftigen und übelriechenden Dimethylsulfid reduziert wird und zum anderen die Reaktion gerade bei grösseren Ansätzen sehr lange dauert.

Attraktive Alternativen stellen die Oxidationen mit Dess-Martin Periodinan (DMP)<sup>90</sup> und Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)<sup>91</sup> dar. Doch sowohl der hohe präparative Aufwand bei der Darstellung von DMP als auch der hohe Preis beider Reagenzien ließ diese Oxidationsmethoden für den angestrebten Einsatz bei grösseren ausscheiden.

Mit der TEMPO-Oxidation<sup>92</sup> wurde eine Methode gewählt, die potentiell die gestellten Anforderungen erfüllt.

Bei dieser Oxidationsmethode wird ein System aus Primär- und Co-Oxidants als Oxidationsmittel eingesetzt. Als Primäroxidans wird 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl Radikal [A] eingesetzt. TEMPO gehört zur Klasse der nichtkonjugierten, stabilen organischen Nitoxylradikalen, die die oxidierte Form des Hydroxylamins mit einem ungepaarten Elektron repräsentieren. Im Molekül ist das Elektron nur über die NO-Bindung delokalisiert und aufgrund des fehlenden  $\alpha$ -Wasserstoffs ist es so stabil, weil damit die sonst typische Disproportionierung nicht stattfindet (Schema 2.14). Weiter verhindern die vier in ortho Position zum Stickstoff befindlichen Methygruppen wirkungsvoll jegliche Dimerisierung.

<sup>87</sup> a) F.A. Luzzio, F.S. Guziec Jr.: *Org. Prep. Proced. Int.* **1988**, 20, 533-584; F.A. Luzzio: *Org. React.* **1998**, 53, 1-221; G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria: *Synthesis* **1982**, 245-258; b) J.C. Collins, W.W. Hess, F.J. Frank: *Tetrahedron Lett.* **1968**, 30, 3363-3366; K.B. Sharpless, K. Akashi: *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5927-5928; c) E.J. Corey, J.W. Suggs: *Tetrahedron Lett.* **1975**, 31, 2647-2650; S. Agarwal, H.P. Tiwari, J.P.Sharma: *Tetrahedron* **1990**, 46, 4417-4420; d) M. Zhao, J. Li, Zh. Song, R. Desmond, D.M. Tschaen, E.J.J. Grabowski, P.J. Reider: *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5323-5326; K.E. Harding, L.M. May, K.F. Dick: *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1664-1665

<sup>88</sup> D. Swern; A.J. Mancuso: *Synthesis* **1981**, 165-185; T.T. Tidwell: *Synthesis* **1990**, 857-870; T.T. Tidwell: *Org. React.* **1990**, 39, 297-550

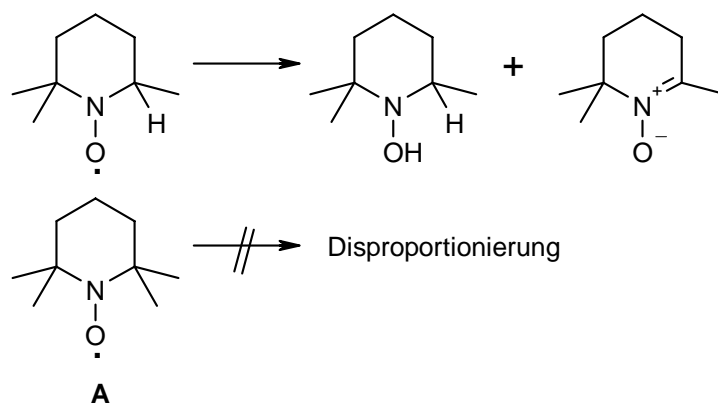
<sup>89</sup> K.E. Pfitzner, J.G. Moffatt: *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5661-5670 und 5670-5678; J.R. Parikh, W.E. von Doering: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505-5507

<sup>90</sup> D.B. Dess, J.C. Martin: *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287; A.Speicher, V.Bomm, T. Eicher: *J. Prakt. Chem.* **1996**, 338, 588-590

<sup>91</sup> S.V. Ley, J. Norman, W.P. Griffith, S.P. Marsden: *Synthesis* **1996**, 639-666

<sup>92</sup> A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H. van Bekkum: *Synthesis* **1996**, 1153-1174; W. Adam, C.R. Saha-Möller, P.A. Ganshpure: *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3499-3548

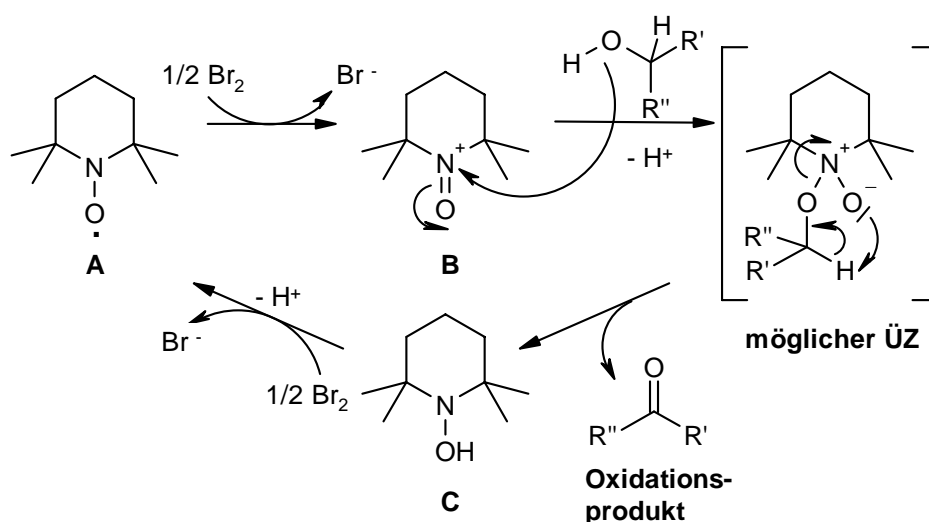




**Schema 2.14:** Disproportionierung von Nitroxylradikalen

Es gibt eine Vielzahl von Oxidationsmethoden in denen Nitroxylradikale unter den verschiedensten Bedingungen als Oxidationsmittel eingesetzt werden. Während der Oxidationen werden die Nitroxylverbindungen zu Oxammonium-Salzen oxidiert, deren Oxidationskraft weit über der der freien Radikale liegt und ohne deren Beteiligung keine Oxidation stattfinden würde.<sup>92</sup> Je nach Methode können dabei 2 eq, 1 eq oder katalytische Mengen an Nitroxylradikalen eingesetzt werden.<sup>93</sup>

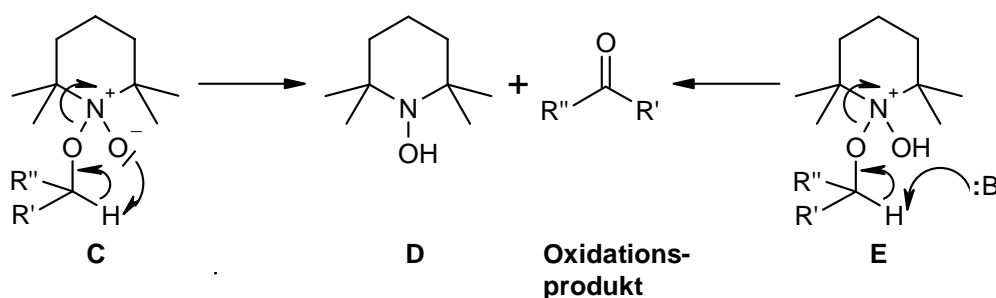
In allen hier durchgeführten Oxidationen wurde TEMPO [**A**] nur in katalytischen Mengen eingesetzt und *in situ* zum Oxammonium-Salz [**B**] oxidiert, während ein Co-Oxidans das Regenerieren der aktiven Spezies aus dem bei der Reaktion gebildeten Hydroxylamin [**D**] übernimmt. Für die Bildung von [**B**] wird im allgemeinen ein Katalyse-Cyclus mit einer Ein-Elektronen-Oxidation des Nitroxyl-Radikals [**A**] durch das Co-Oxidans, z.B. NaOBr, angenommen (Schema 2.15).<sup>93</sup>



**Schema 2.15:** Katalyse-Cyclus und möglicher Übergangszustand C

<sup>93</sup> P.L. Bragd, H. van Bekkum, A.C. Besemer\*: *Top. Catal.* **2004**, *27*, 49-66

Zwar ist der Reaktionsmechanismus zwischen Oxammonium-Salz **[B]** und Alkohol trotz aller Aufklärungsversuche bis jetzt ungeklärt. Bekannt ist, dass der pH-Wert einen großen Einfluß auf den Ablauf der Oxidation hat. Für die Reaktionsführung unter sauren und basischen Bedingungen werden zwei Reaktionswege über unterschiedliche Übergangszustände postuliert. Alle TEMPO-Oxidationen wurden im Zweiphasengemisch durchgeführt und mit einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf einen pH von 8.5-9.5 gepuffert, was den in Schema 2.16 gezeigten ÜZ **[C]** favorisiert. Unter basischen Bedingungen wird eine Cope-analoge Eliminierung formuliert, während bei sauren Bedingungen aus dem ÜZ **[E]** eine konzertierte Reaktion stattfinden soll um das Hydroxylamin **[D]** zu bilden (Schema 2.16).<sup>92</sup>



**Schema 2.16:** postulierte Übergangszustände unter basischen **[C]**- und sauren **[E]** Bedingungen

Die in der Tabelle 2 aufgeführten Versuche zeigen, dass die Umsetzung des N-BOC-Prolinols **[4]** zum korrespondierenden Aldehyd **[5]** bezüglich der Reaktionszeiten und Ausbeuten einer gewissen Schwankung unterlag (Nr. 1-5).

Nr.	Prolinol <b>[4]</b> g (mmol)	TEMPO-Oxidation				
		TEMPO mol %	Co-Oxidans eq $\text{KBr}$ /ml $\text{NaOCl}$	Auf- arbeitung <sup>a</sup>	Rk-Zeit min	Ausbeute %
1	17.0 (84.7)	1	1.1/750	A	20	70
2	24.8 (123.2)	1	1.1/200	A	10	42 <sup>b)</sup>
3	5.0 (24.8)	1	1.1/16	B	10	98
4	16.3 (81.0)	1	1.1/150	B	10	91
5	12.7 (63.1)	1	1.1/70	B	15	77
6	0.5 (2.48)	3	2.5/14	B	10	100
7	11.2 (94.4)	3	2.5/31	B	7	96

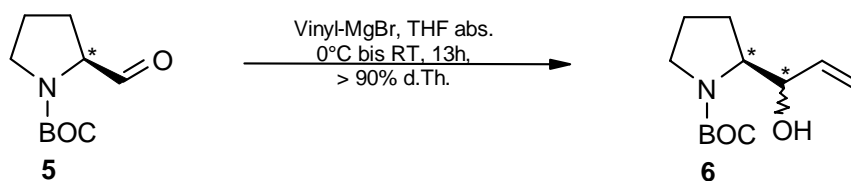
**Tabelle 2:** <sup>a)</sup> Methode A: org. Phase wird nacheinander mit Lsg. aus 0.25 g KI gelöst in 40 ml 10%iger  $\text{KHSO}_4$ -Lsg., 20 ml 10%ige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg., 50 ml 0.2 M pH 7  $\text{PO}_3^{3-}$ -Puffer und Brine extrahiert  
Methode B: org. Phase wird nur mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg und Brine extrahiert

<sup>b)</sup> wässrige Phase wurde nicht ausreichend mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert

Um eine verlässliche Reproduzierbarkeit zu erzielen wurde als erste Maßnahme die aufwendige und langwierige Aufarbeitungsmethode nach *Leanna*<sup>94</sup> dahin gehend geändert, dass nach der Phasentrennung die organische Phase nur noch nacheinander mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Birne extrahiert wurde (Nr. 3-7). Obwohl die Aufarbeitungsmethode B anfangs einen positiven Effekt auf die Ausbeute hatte (Nr. 3 + 4), pendelten sich letztere später in einem nicht mehr akzeptablen Bereich von 50-70 % d.Th. ein. Die durch ein zu vorsichtiges dazu dosieren der NaOCl-Lösung langen Verweilzeiten des Aldehyds im 2 Phasenreaktionsgemisch führte zur zweiten Veränderung gegenüber der Standard-Oxidationsmethode. Die Menge an Primäroxidans TEMPO wurde von 1 mol% auf 3 mol% erhöht. Auch die Menge an KBr wurde von 1.1 eq auf 2.5 eq erhöht, um damit schnell eine ausreichende Menge an NaOBr zur Verfügung zu stellen. Diese Veränderungen haben einen deutlichen positiven Effekt auf das Oxidationsergebnis gehabt.

Die so durchgeführten TEMPO-Oxidationen (Nr. 6 + 7) verliefen mit quantitativer - bis 96 % iger Ausbeute und sind wahrscheinlich auch schneller als die angegebenen 10 bzw. 7 min.<sup>95</sup>

Da es sich bei dieser Reaktion um eine Zweiphasen-Reaktion handelt muss intensiv, also mit KPG-Rührmotor, gerührt werden. Um einer Überoxidation vorzubeugen empfiehlt es sich die Reaktion bei 0 °C durchzuführen.



**Abbildung 2.07:** Reaktion zum Allylalkohol **6**

Da das entstandene N-BOC-Prolinal [**5**] racemisierungsgefährdet ist, wurde der Aldehyd direkt nach seiner Herstellung in einer Grignard-Reaktion<sup>96</sup> weiter zum Allylalkohol [**6**] umgesetzt. Der hohe Wassergehalt im Aldehyd (Zweiphasen-TEMPO-Oxidation) macht vor der C-C Knüpfungsreaktion eine mindestens 20 minütige Trocknung über aktiviertem 4 Å Molsieb erforderlich. Die so erhaltenen Vinylierungsausbeuten liegen zwischen 90 und 99%.

Der Allylalkohol [**6**] wird als Diastereomergemisch von 1:1 gebildet.<sup>97</sup> Da im weiteren Verlauf der Synthese das neu gebildete stereogene Zentrum wieder verloren geht wurde auf die Trennung der beiden Diastereomere verzichtet.

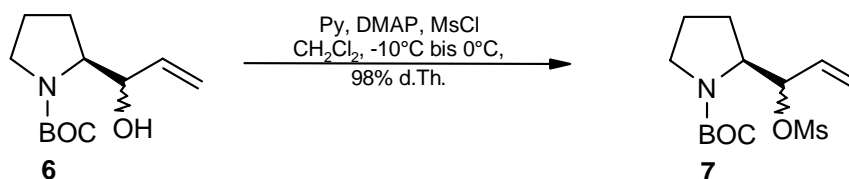
<sup>94</sup> M.R. Leanna, T.J. Sowin, H.E. Morton: *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5029-5032

<sup>95</sup> es wurde die Zeit nach beendeter DC-Kontrolle angegeben

<sup>96</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* **2001**, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 1205-1209

<sup>97</sup> Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch HPLC-Trennung

## 2.3.2.2 Synthese von Allylamin [8]

Abbildung 2.08: Darstellung des Allylmesylats **7**

Masuyama *et al.*<sup>98</sup> zeigten das es möglich ist in einer Pd(0) katalysierten Aminierung Allylalkohole direkt in Allylamine zu überführen. Diese Methode sollte es ermöglichen ohne eine weitere Aktivierung des Allylalkohols [**6**] das Allylamin [**8**] (siehe hinten) darzustellen. Es wurde leider festgestellt,<sup>56</sup> dass im vorliegenden Fall keine direkte Aminierung erfolgt und somit als zusätzlicher Reaktionsschritt die Aktivierung von [**6**] erforderlich ist.

Durch eine geeignete Derivatisierung muss der Allylalkohol für die Pd(0) katalysierten Aminierung aktiviert werden. Die Überführung der Hydroxylfunktion z.B. ins Acetat<sup>56</sup>, Carbonat, Chlorid<sup>99</sup> oder Mesylat<sup>71</sup> erlaubt die variable Aktivierung diese Position. Aus dieser Reihe stellt das Acetat das Molekül mit der geringsten Aktivität dar. Da in einer früheren Arbeit<sup>56</sup> gezeigt werden konnte, dass selbst das etwas aktivere Carbonat<sup>98</sup> sich nicht Pd(0) katalysiert aminieren lässt, wurde auf die Darstellung des Acetats verzichtet.

Mit dem Allylchlorid lässt sich die Aminierung problemlos durchführen.<sup>100</sup> Nach dem HSAB-Konzept von Pearson<sup>101</sup> ist Chlorid ein "weiches" Nucleophil und reagiert mit dem "weichen" Palladium besser als die "harten" Sauerstoff-Nucleophile (OAc, OCOOR und OMs).

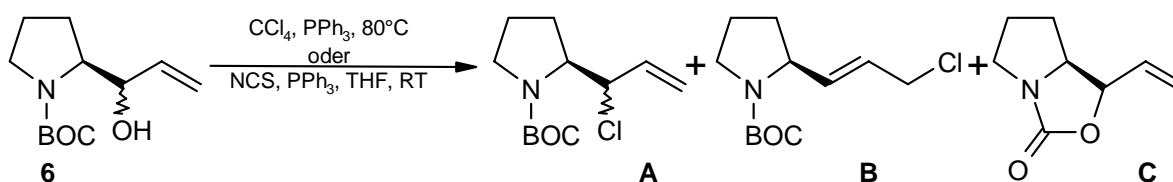


Abbildung 2.09: Aktivierung durch Darstellung Überführung ins Allylchlorid

Die Appel-Halogenierung von Allylalkohol [**6**] (Abbildung 2.09) liefert neben dem Hauptprodukt [**A**] (ca. 55% d.Th.) auch das Regioisomere [**B**] (ca. 10% d.Th.). Beide Allylchloride können in die Aminierungsreaktion eingesetzt werden.

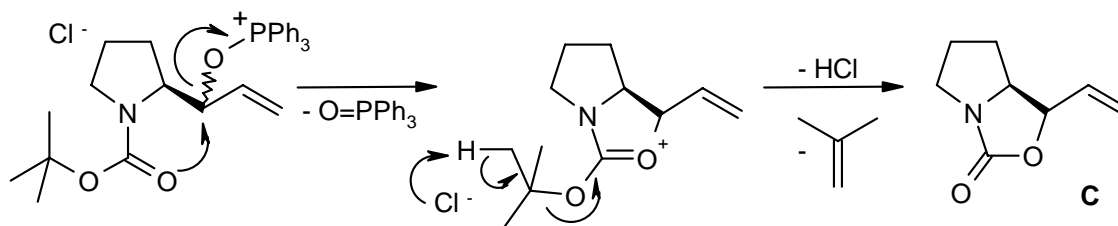
<sup>98</sup> Y. Masuyama, M. Kagawa, Y. Kurusu: *Chem. Lett.* **1995**, 1121-1122

<sup>99</sup> a) R. Appel: *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863-874; b) R. Appel, M. Halstenberg: *Org. React.* **1983**, 29, 387ff

<sup>100</sup> R.G.P. Gatti, A.L.E. Larsson, J.-E. Bäckvall: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 57-584

<sup>101</sup> a) R.G. Pearson: *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 240, 93-98; b) T.-L. Ho: *Chem. Rev.* **1975**, 75, 1-20

Problematisch bei der Halogenierung ist aber, dass neben diesen beiden Produkten auch der Bicyclus [C] in ca. 30 %iger Ausbeute entsteht (Schema 2.17). Dieser kann für die Synthese unter Standardbedingungen nicht mehr weiter verwendet werden.



Schema 2.17: Nebenreaktion zum Bicyclus C

Um diesen Ausbeuteverlust zu umgehen wurde [6] nach *Ibuka*<sup>71</sup> in das Allylmesylat [7] überführt. Das gelang in allen Fällen in Ausbeuten > 93 %. Sowohl der Versuch das Mesylat säulenchromatographisch zu reinigen, als auch dieses über Nacht bei -20 °C aufzubewahren, scheiterten. Nach der sauren wässrigen Aufarbeitung (Kap. 3.3.1) muss das Mesylat [7] direkt weiter umgesetzt werden. Die NMR-Spektren des Rohproduktes zeigten allerdings auch nur geringe Mengen Pyridin und DMAP.

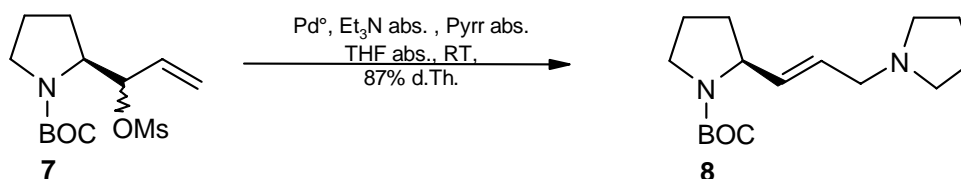


Abbildung 2.10: Pd(0) katalysierte Aminierung

Es gibt eine Vielzahl von Methoden um Allylamine darzustellen, von denen hier nur einige exemplarisch erwähnt werden sollen.

Funktionalisierte Alkene werden über eine nucleophile Reaktion in Amine überführt. Primäre Allylalkohole können beispielsweise in einer Mitsunobu-Reaktion<sup>102</sup> aminiert werden. Da diese Reaktion streng nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus verläuft fand sie für die gewünschte Aminierung keine Anwendung. Zur Darstellung von Allylaminen stellt auch die Gabriel-Synthese in einer modifizierten Form eine geeignete Methode dar.<sup>103</sup>

<sup>102</sup> a) O. Mitsunobu: *Synthesis* **1981**, 1-28; b) D.L. Huges: *Org. Prep. Proc. Int.* **1996**, 26, 127-164

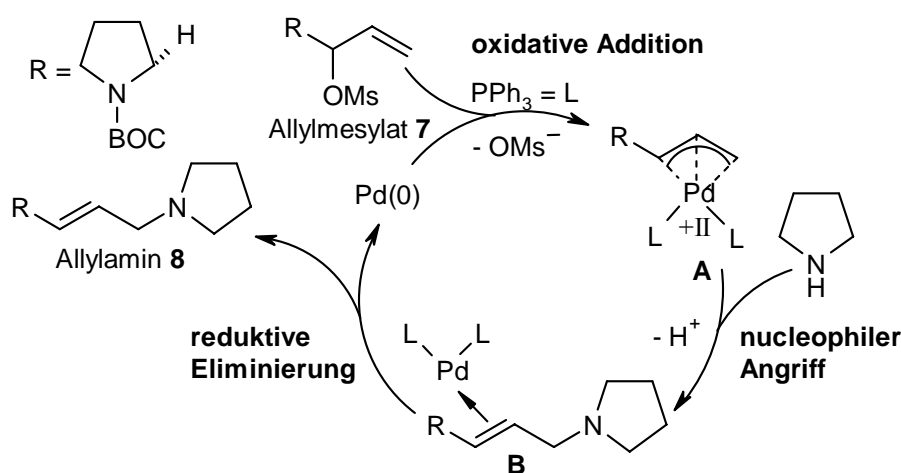
<sup>103</sup> S.E. Sen\*, S.L. Roach: *Synthesis* **1995**, 756-758

Über die Aminierung mit Hilfe von Übergangsmetall-Komplexen können Allylamine auf einem sehr attraktiven Weg dargestellt werden. Es sind eine Reihe von Metall-Komplexen entwickelt worden (als Metall dienen z.B. Ni, Pt, Rh, Ru usw.),<sup>104</sup> von denen die Palladium-Komplexe die größte Rolle spielen.

Auch für die vorliegende Umsetzung findet die *Palladium(0)-katalysierte Aminierung* zur Darstellung des Allylamins [8] Anwendung. Sie gewährleistet, dass die Substitution der als Mesylat aktivierte Hydroxylgruppe im Allylalkohol durch das angreifende Amin unter Allylinversion stattfindet. Für diese Reaktion wurden zwei verschiedene Pd-Katalysatoren verwendet, Bis(dibenzylidenaceton)-palladium(0) ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ) und Tris(dibenzylidenaceton)-di-palladium(0)-chloroform ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ).  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  kann sehr leicht aus  $\text{PdCl}_2$  und Dibenzylidenaceton dargestellt werden und dient auch als Edukt für die Herstellung von  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ .<sup>105</sup>

Zu dem in absolutem THF gelösten Mesylat, Triethylamin und Pyrrolidin wurden der Pd-Katalysator in katalytischer Menge (1-5 mol %) und  $\text{PPh}_3$  auf einmal zugegeben. Es konnte ein Farbumschlag der Reaktionslösung von weinrot über gelbgrün nach orange beobachtet werden. Die Umsetzung zum Allylamin [8] verlief mit Ausbeuten > 90 %.

Für den ersten Schritt der Pd-katalysierten Aminierung wird allgemein eine *oxidative Addition* des Palladiums an das Allylmethylsulfat unter Bildung eines  $\pi$ -Allyl-Palladiumkomplexes ( $\eta^3$ -Komplex) [A] formuliert. Dabei ist die Anwesenheit von stabilisierenden Liganden, wie z.B.  $\text{PPh}_3$  oder  $\text{AsPh}_3$  für die Ausbildung des  $\pi$ -Allyl-Komplexes sehr vorteilhaft.<sup>106</sup>



**Schema 2.18:** Mechanismus der Palladium(0) katalysierten Aminierung

<sup>104</sup> M. Johannsen, K.A. Jorgensen: *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1689-1708

<sup>105</sup> J. Ukai, M. Kawazura, Y. Ishii, J.J. Bonnet, J.A. Ibers: *J. Organometallic Chem.* **1974**, 65, 253-266

<sup>106</sup> I.D.G. Watson, A.K. Yudin\*: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17516-17529

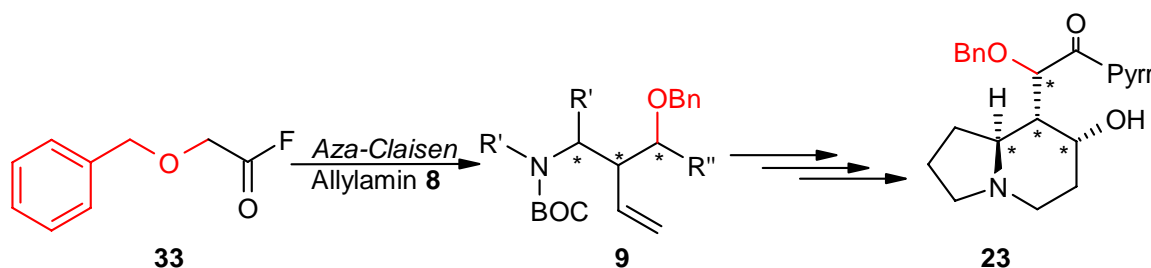
Im nächsten Schritt wird der kationische Komplex [A] nucleophil vom Pyrrolidin, unter Ausbildung von [B] angegriffen. Der Angriff erfolgt dabei regioselektiv an der am wenigsten gehinderten Seite, wobei hier die Doppelbindung verschoben wird. Durch die abschließende *reduktive Eliminierung* wird das Allylamin [8] mit der thermodynamisch stabileren (*E*)-Doppelbindung gebildet und Pd(0) in den Katalyse-Cyclus zurückgeführt (Schema 2.18).

## 2.4 Synthese der Carbonsäuren

In einem der Schlüsselschritte der Synthese, der *Aza-Claisen-Umlagerung*, reagieren zwei Komponenten zu einem der Schlüsselbausteine [9] mit einer Stereotriade (Schema 2.19).

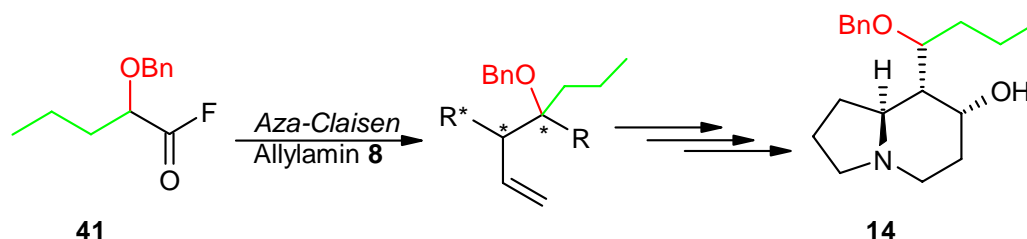
Bei den beiden Edukten handelt es sich zum Einen um ein Allylamin, zum Anderen um ein Carbonsäurefluorid. Beide werden in einer konvergeten Synthesestrategie unabhängig voneinander hergestellt. Dies ermöglicht das Substitutionsmuster sowohl des Allylamins, als auch das des Säurefluorids so anzulegen, dass nach der Schlüsselreaktion das Produkt die gewünschten funktionellen Gruppen trägt.

Der *Synthesepfad 3* (Schema 2.11) sieht vor, dass durch die Umlagerung ein Molekül mit einer Stereotriade (Abb. 2.01) aufgebaut wird. Neben der Kohlenstoffkettenverzweigung sind jeweils Sauerstofffunktionen platziert, von denen eine mit dem 2. Schlüsselbaustein im Zuge der *Umlagerung* mit eingebaut werden muss. Es bietet sich also der Einbau einer orthogonal zur Aminofunktion geschützten OH-Gruppe an. Ob die hier eingeführte Hydroxylgruppe dem 3. Zentrum der *Stereotriade* entspricht oder aber der Carbonylfunktion der Seitenkette entspricht, hängt vom angestrebten Zielmolekül und dessen genauer Stereochemie hinsichtlich der *Triade* ab. Die Benzyloxyessigsäure erfüllt nicht nur die Bedingung eine benzylgeschützte OH-Funktion zu tragen, leicht in grosser Menge und sehr guten Ausbeuten darstellbar zu sein, sondern ist auch leicht in das Carbonsäurefluorid [33] überführbar.



**Schema 2.19:** Benzyloxyessigsäurefluorid als Überträger eine benzylgeschützten OH-Funktion

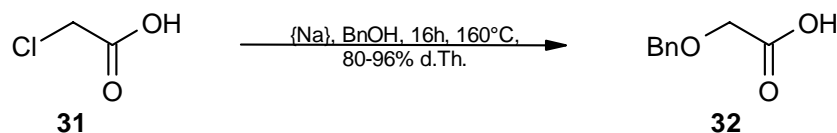
Ein anderer Syntheseansatz sah vor die im (-) *Elaeokanin C* vorhandene Seitenkette direkt mit der Aza-Claisen-Umlagerung in den Schlüsselbaustein einzubauen. Die zu synthetisierende Säure sollte neben der geschützten Sauerstoff-Funktionalität als zusätzliche Funktionalität die Propylkette aufweisen. Diese Voraussetzung bringt das 2-Benzyloxypentansäurefluorid [41] mit.



**Schema 2.20:** 2-Benzyloxypentansäurefluorid für Aufbau der Naturstoffseitenkette

Die beiden Carbonsäuren repräsentieren also die Grundlage für die bereits in Kap. 2.2 vorgestellten *Konzepte 1* und *2*.

### 2.4.1 Konzept 1: Synthese von Benzyloxyessigsäure [32]



**Abbildung 2.11:** Synthese der Benzyloxyessigsäure 32

Benzyloxyessigsäure [32] konnte aus preisgünstigen und wohlfeilen Ausgangsmaterialien in guten bis sehr guten Ausbeuten (80-96 % d.Th.) nach einer Literatur bekannten Synthese<sup>107</sup> bereit gestellt werden. Die Umsetzung wurde in Ansatzgrößen von 10-50 g, bezogen auf die eingesetzte Menge an Chloressigsäure [31], durchgeführt.

<sup>107</sup> a) H.O.L. Fischer, B. Gohlke: *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1130-1142; b) T. Mukaiyama\* et al.: *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161



2.4.2 Konzept 2: Synthese von  $\alpha$ -substituierten Pentansäuren

## 2.4.2.1 Synthese der 2-Brompentansäure [38]

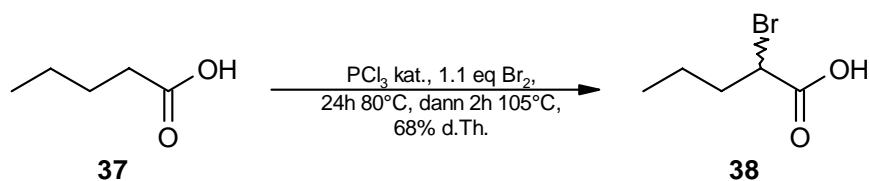
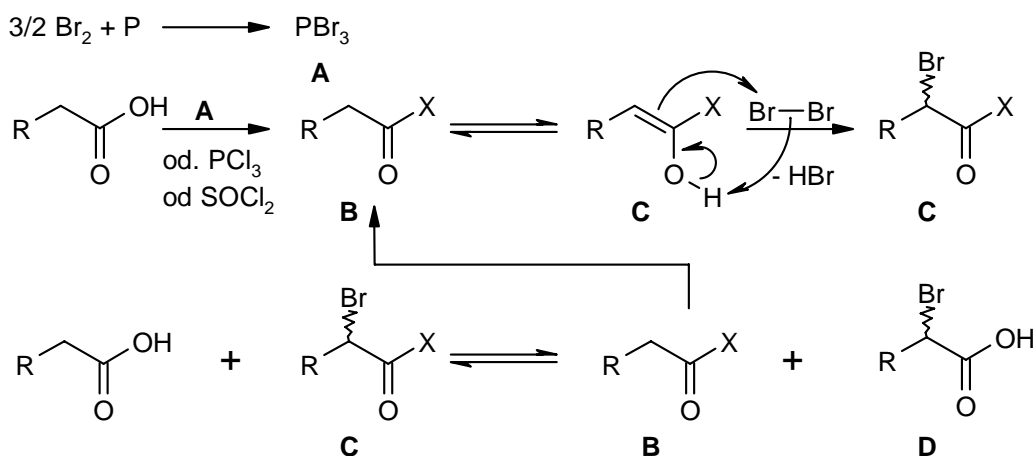


Abbildung 2.12: Synthese der 2-Brompentansäure 38

$\alpha$ -Substituierte Carbonsäuren sind wichtige Synthesebausteine. Als Ausgangsmaterial für weitere Substitutionen in der zur Carboxylfunktion benachbarten Position werden häufig die  $\alpha$ -Halogencarbonsäuren, meist 2-Bromcarbonsäuren, verwendet.<sup>108</sup> Da sich die Säuren nicht so ohne weiteres in der 2-Position bromieren lassen, muss die Carbonsäure zuerst aktiviert werden.

Dazu werden die Carbonsäuren nach dem *Hell-Volhard-Zelinsky Verfahren*<sup>109</sup> (Schema 2.21) mit katalytischen Mengen an rotem Phosphor oder Phosphortrichlorid bzw. Thionylchlorid in Gegenwart von Brom umgesetzt. Der Mechanismus war lange Jahre nicht geklärt,<sup>110</sup> aber es darf heute als gesichert angenommen werden, dass erst die Enolisierbarkeit der entstehenden Intermediate eine Bromierung der ansonsten inerten Carbonsäuren ermöglicht.

Als Mechanismus wird dabei zuerst die Reaktion vom Phosphor mit Brom zum Phosphortribromid [A] formuliert, welches im nächsten Schritt die Carbonsäure in das korrespondierende Carbonsäurehalogenid [B] überführt. Bei der Verwendung von  $\text{PCl}_3$  bzw.  $\text{SOCl}_2$  bildet sich das Carbonsäurechlorid.



Schema 2.21: Mechanismus der Hell-Volhard-Zelinsky Reaktion (X = Br oder Cl)

<sup>108</sup> P.A. de Alemeida, T.M.S. da Silva, A. Echevarria\*: *Heterocyclic Commun.* **2002**, 8, 593-600

<sup>109</sup> a) C. Hell: *Chem. Ber.* **1881**, 14, 891-893; b) J. Volhard: *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, 242, 141-163; c) N. Zelinsky: *Chem. Ber.* **1887**, 20, 2026

<sup>110</sup> A. Roedig: *Methoden der Organischen Chemie* Houben-Weyl (Thieme-Verlag) **1960**, Bd. V/4, 197ff

Aus dem Carbonsäurehalogenid **[B]** bildet sich im Gleichgewicht das Enol **[C]** welches leicht mit dem Brom zum 2-Bromcarbonsäurehalogenid **[D]** abreagiert. **[D]** reagiert ebenfalls in einer Gleichgewichtsreaktion zur gewünschten 2-Bromcarbonsäure **[E]** und **[B]**, das wieder in die Reaktion einfließt.

Die Pentansäure **[37]** wurde in Gegenwart von katalytischen Mengen (3 mol%)  $\text{PCl}_3$  mit einem 1.1 fachen Überschuss Brom zur 2-Brompentansäure **[38]** umgesetzt, welche nach destillativer Reinigung in 68 % iger Ausbeute als Racemat gewonnen wurde.

Über eine Aktivierung mit Thionylchlorid<sup>111</sup> oder einer Bromierung durch eine Mischung aus NBS/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ /TFA<sup>112</sup> könnten vielleicht höhere Ausbeuten erzielt werden.

### 2.4.2.2 Synthese der 2-Benzyloxypentansäure **[39]**

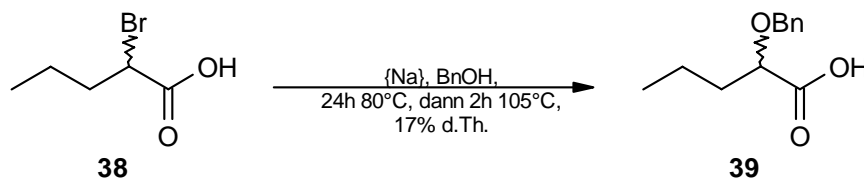


Abbildung 2.13: Synthese der 2-Benzyloxypentansäure **39**

Um die Säure mit dem gewünschten Substitutionsmuster (Schema 2.20) zu erhalten muss **[38]** erneut in der  $\alpha$ -Position substituiert werden. Dazu wurde zunächst die Methode verwendet, die bei der Darstellung von Benzyloxyessigsäure (Kap. 2.4.1) zum Einsatz kam. Dies führte jedoch bezüglich Reinheit und Ausbeute zu einem unbefriedigenden Ergebnis. Gröger *et al.*<sup>113</sup> erzielen für die Darstellung von 2-Benzyloxypropionsäure aus der Brom substituierten Säure eine Ausbeute von 61 % nach Reinigung. Doch beim Versuch die 2-Benzyloxypentansäure **[39]** nach dieser Methode zu synthetisieren wurde lediglich eine Ausbeute von 17 % nach Kugelrohrdestillation erzielt. Die Ausbeute könnte bei einer Destillation mit einer Standardapparatur bestimmt auf das doppelte bis dreifache erhöht werden.<sup>114</sup> Für erste Testversuche stand jedoch genug Material zur Verfügung.

<sup>111</sup> K. Borgschulte\*, W. Trowitsch-Kienast, G. Höfle: *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1990, 69-81

<sup>112</sup> L.H. Zhang, J. Duan, Y. Xu, W.D. Dolbier Jr.\*: *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9621-9622

<sup>113</sup> D. Gröger, S. Johne, U. Syring: *Pharmazie* **1975**, 30, 440-443

<sup>114</sup> S Athenstädt: Forschungsbericht **2000**

## 2.5 Synthese der Carbonsäurefluoride

Carbonsäurefluoride finden in der organischen Synthese eine vielfältige Anwendung. Sie dienen als aktivierte Carbonylverbindungen bei Peptidkupplungsreaktionen<sup>115</sup> oder bei der Veresterung empfindlicher Alkohole bzw. Carbonsäuren.<sup>116</sup> Die Reduktion von Carbonsäuren zu Alkoholen in einer Eintopf-Variante verläuft auch über Carbonsäurefluoride.<sup>117</sup>

Für die Fluorierung von Carbonsäuren und ihrer Derivate stehen eine Vielzahl an Reaktionen und Reagenzien zur Verfügung. Mit KF oder KF/HF<sup>118</sup> können durch einen Halogen/Halogen-Austausch Carbonsäurechloride in die korrespondierenden Fluoride überführt werden. Diese Methode ist allerdings nur für die Darstellung einfacher Säurefluoride empfehlenswert, die keine empfindlichen funktionellen Gruppen tragen. Auf diesem Weg können z.B. Acetyl- oder Chloracetylfluorid, aber auch das Dichloracetylfluorid [43] hergestellt werden. In den letzten 15 Jahren wurden in erster Linie Cyanurfluorid,<sup>119</sup> SF<sub>4</sub>,<sup>120</sup> DAST (Diethylaminoschwefeltrifluorid),<sup>121</sup> sowie das DAST analoge Bis-(2-methoxyethyl)-aminoschwefeltrifluorid,<sup>122</sup> TFFH (Tetramethylfluoroformamidiniumhexafluorophosphat)<sup>116a</sup> und XeF<sub>2</sub><sup>123</sup> als Fluorierungsmittel eingesetzt.

Cyanurfluorid ist eines der meist verwendeten Reagenzien um unter milden Bedingungen Carbonsäuren in die korrespondierenden Fluoride zu überführen. Es ist zwar kommerziell erhältlich, doch der Preis von 3.5 € bis 12.5 € pro Gramm (CNF)<sub>3</sub> (je nach Packungsgröße und Firma) machen eine Verwendung in größeren Mengen problematisch. Aus diesem Grund wurde im Arbeitskreis Nubbemeyer nach einer Möglichkeit gesucht, dass Cyanurfluorid durch eine einfache Synthese aus günstigen Edukten herzustellen.

<sup>115</sup> a) L.A. Carpino\*, M. Beyermann\*, H. Wenschuh, M. Bienert: *Acc. Chem. Res.* **1996**, 268-274; b) L.A. Carpino\*, M. Beyermann\*, P. Henklein\*, H. Wenschuh: *Org. Lett.* **2003**, 5, 975-977

<sup>116</sup> a) M. Pittelkow, F.S. Kamounah, U. Boas, B. Petersen, J.B. Christensen\*: *Synthesis* **2004**, 2485-2492; b) M.M. Joullie\*, S.C. Mayer, A.J. Pfizenmayer: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1655-1664

<sup>117</sup> a) G. Kokotos\*, C. Noula: *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6994-6996; G. Kokotos\* et al.: *Org. Lett.* **2000**, 2, 347-350

<sup>118</sup> G.A. Olah, S. Kuhn, S. Beke: *Chem. Ber.* **1956**, 89, 862-864

<sup>119</sup> a) R. Beckhaus\* et al.: *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 938-945; b) G. Karygiannis et al.: *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1144-1150; c) L.A. Carpino\*, M. Beyermann\*, H. Wenschuh, M. Bienert: *Lett. Pep. Sci.* **1996**, 2, 285-288

<sup>120</sup> a) W.R. Hasek, W.C. Smith, V.A. Engelhardt: *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 49, 543-551; b) W. Dmowski\*, T. Kozlowski: *J. Fluorine Chem.* **1997**, 83, 187-190

<sup>121</sup> a) J. Mukkerjee: *J. Fluorine Chem.* **1990**, 49, 151-154; b) G.T. Bourne, W.D.F. Meutermans, P.F. Alewood, R.P. McGeary, M. Scanlon, A.A. Watson, M.L. Smythe: *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3095-3101

<sup>122</sup> G.S. Lal\*, G.P. Pez, R.J. Pesaresi, F.M. Prozonic, H. Cheng: *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048-7054

<sup>123</sup> a) E.W. Della, D.K. Taylor: *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2986-2996; b) P. Nongkuran, C.A. Ramsden: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1996**, 121-122

## 2.5.1 Synthese von Cyanurfluorid

In einer von *Olah et al.*<sup>124</sup> beschriebenen Synthese wird  $(\text{CNF})_3$  aus Cyanurchlorid durch die Umsetzung mit flüssigem HF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in 76 %iger Ausbeute dargestellt.

Doch der Umgang mit gasförmigen - bzw. unterhalb von  $20\text{ }^\circ\text{C}$  flüssigem Fluorwasserstoff sollte wenn möglich vermieden werden (Gefährdung durch  $\{\text{HF}\}$  und apparativer Aufwand z.B. durch Edelstahl-Schlenklinie oder Auffangen von überschüssigem  $\text{HF}_g$  und 3 mol  $\text{HCl}_g$ ).

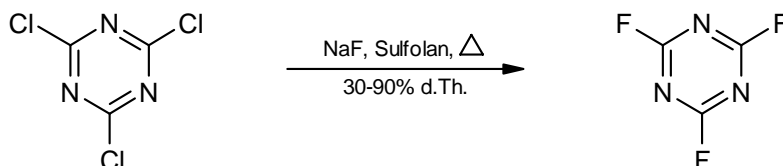


Abbildung 2.14: Synthese von Cyanurfluorid

Alternativ zur Darstellung mit HF wurde, basierend auf einer frühen Publikation von *Tulloch* und *Coffman*,<sup>125</sup> Cyanurfluorid durch die Umsetzung von  $(\text{CNCl})_3$  mit NaF synthetisiert.<sup>74</sup> Dafür wird 1 eq  $(\text{CNCl})_3$  mit 6 eq NaF in 8 eq Sulfolan bei Temperaturen von  $80\text{-}250\text{ }^\circ\text{C}$  zur Reaktion gebracht. Das Cyanurfluorid wird permanent aus der Reaktionsmischung abdestilliert und anschließend einer Reinigungsdestillation unterzogen. Der Preis für das  $(\text{CNF})_3$  betrug mit dieser Herstellungsmethode nur noch 10% des ursprünglichen Preises.

Als unbefriedigend sind allerdings die schwankenden Ausbeuten zwischen 30 und 80 % genauso anzusehen wie die Tatsache, dass maximale Ausbeuten lediglich bei Ansatzgrößen von mind. 0.5 mol Cyanurchlorid zu erreichen waren. Durch den Einsatz der Mikrowellentechnik<sup>83</sup> konnten sowohl die Ausbeuten verbessert (ca. 90 %), die Reaktionszeiten verkürzt (von ca. 5 h auf 70 min), als auch bei kleineren Ansätzen reproduzierbar hohe Ausbeuten erzielt werden.

<sup>124</sup> G.A. Olah\*, M. Noijma, I. Kerekes: *Synthesis* **1973**, 487-488

<sup>125</sup> C.W. Tollock, D.D. Coffman: *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 2016-2019

## 2.5.2 Synthese der Carbonsäurefluoride [33], [40] und [41]

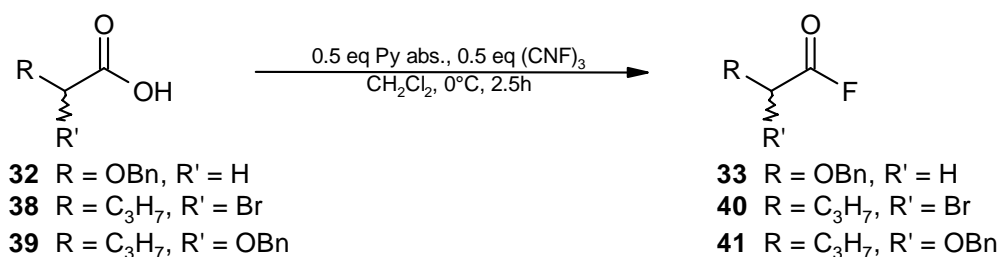
Nach einer bei *Carpino*<sup>126</sup> und *Olah*<sup>124</sup> beschriebenen und im Arbeitskreis Nubbemeyer weiter entwickelten Methode<sup>74</sup> werden die Carbonsäurefluoride durch die Umsetzung der Carbonsäuren mit (CNF)<sub>3</sub> in trockenem Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin abs. bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C dargestellt (Abbildung 2.15).

Mit dieser Methode können die verschiedensten  $\alpha$ -substituierten Essig-, aber auch Valeriansäurefluoride dargestellt werden. Dabei sind in der Fluorierungsreaktion die verschiedensten Substituenten wie z.B. Bromid, Azid, Phthaloyl, Benzyloxy u.a. tolerierbar.

Bei derartig aktivierten Carbonsäurefluoriden muss auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet werden, um keine Ausbeuteverluste hinnehmen zu müssen. Um die bei der Reaktion anfallenden Pyridiniumsalze der Mono- bzw. Difluorcyanursäure (Schema 2.23) vom Säurefluorid zu trennen bieten sich zwei Aufarbeitungsmethoden an, die jeweils auf der besseren Löslichkeit der lipophileren Säurefluoride in unpolaren Solvenzien im Vergleich zu den Ausgangsmaterialien und Nebenprodukten (Salze) beruht.<sup>74</sup>

*Methode A:* Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und aus dem Filtrat das Lösungsmittel destillativ entfernt. Der Rückstand wird dann in trockenem Toluol aufgenommen, ca. 20 min bei -20 °C gerührt und der wieder entstandene Feststoff erneut abfiltriert. Diese Prozedur wird 2-3 mal durchgeführt. Nach entfernen des Toluols wird das Carbonsäurefluorid erhalten, welches rein genug ist um es in die nächste Reaktion einzusetzen. Das Verfahren ist für schwer flüchtige Säurefluoride mit hohem Siedepunkt wie z.B. Benzyloxyessigsäurefluorid [33] oder *N*-Phthaloylglycinyfluorid geeignet.

*Methode B:* Um die Fällung der polaren Pyridiniumsalze zu kompletieren wird der Lösung trockenes Pentan zugefügt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach abdestillieren des Lösungsmittels kann die Prozedur auch wiederholt werden, um letztlich das Säurefluorid als Rückstand zu erhalten. Dieses Verfahren ist für leicht flüchtige Fluoride (z.B. Azidoessigsäurefluorid) geeignet, da Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> schon < 50 °C entfernt werden können.



**Abbildung 2.15:** Synthese der Carbonsäurefluoride 33, 40 und 41

<sup>126</sup> L.A. Carpino, E.M.E. Mansour: *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6371-6373

Um die Umsetzung (Reaktionskontrolle) und die Reinheit der Fluoride zu überprüfen bietet sich die  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektroskopie an. Die  $^{19}\text{F}/^{13}\text{C}$ -Kopplungen sind dabei die entscheidenden sehr charakteristischen Kriterien.

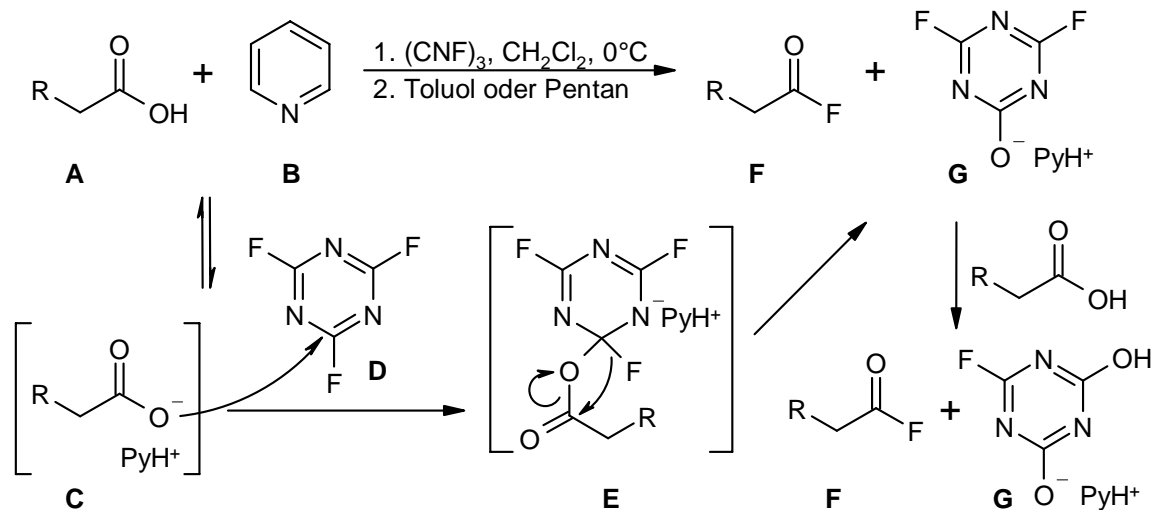
Von den Säurefluoriden ist im Carbonylbereich um die 160 ppm eine  $^1\text{J}$ -Kopplung mit einer Kopplungskonstante um die 370 Hz und im Bereich von 75 ppm eine  $^2\text{J}$ -Kopplung mit 56-57 Hz zu beobachten. Aber auch durch die  $^3\text{J}$ -Kopplung zwischen Wasserstoff und Fluor in der  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie sind die Säurefluoride gut zu detektieren.

Durch die NMR Spektroskopie wurde festgestellt, dass die Darstellung des Carbonsäurefluoride mit schwankenden Ausbeuten (Tabelle 3) verläuft, aber dass deren Reinheit eine Umsetzung ohne weitere Aufreinigung zulässt. Aufgrund der geringen Ausbeuten in den Ansätzen Nr. 7 und 8 wurde das Säurefluorid aus Ansatz-Nr. 9 ohne weitere Aufarbeitung und Analytik in die Folgereaktion eingesetzt.

<b>Carbonsäure Fluorierung</b>				
Ansatz Nr.	Säure	Ansatzgrösse g (mmol)	Aufarbeitung	Ausbeute %
01	<b>33</b>	1.0 (6.02)	A	99
02	<b>33</b>	2.5 (14.98)	A	98
03	<b>33</b>	12.0 (72.21)	A	98
04	<b>33</b>	2.0 (12.04)	A	> 95
05	<b>33</b>	12.0 (72.21)	A	85 <sup>a)</sup>
06	<b>33</b>	40.61 (244.4)	A	75 <sup>a)</sup>
07	<b>38</b>	0.50 (2.76)	A	10 <sup>b)</sup>
08	<b>38</b>	1.0 (5.52)	B	45
09	<b>38</b>	1.0 (5.52)	-	? <sup>c)</sup>
10	<b>39</b>	0.38 (1.82)	A	84
11	<b>39</b>	0.45 (2.16)	A	75
12	<b>39</b>	0.82 (3.94)	A	90

**Tabelle 3:** <sup>a)</sup> Nd. wurde nicht ausreichend mit LM gespült. <sup>b)</sup> Sdp. des Fluorids für Methode A zu niedrig. Wird am Rotationsverdampfer mit dem Toluol abdestilliert. <sup>c)</sup> wird ohne Aufarbeitung eingesetzt.

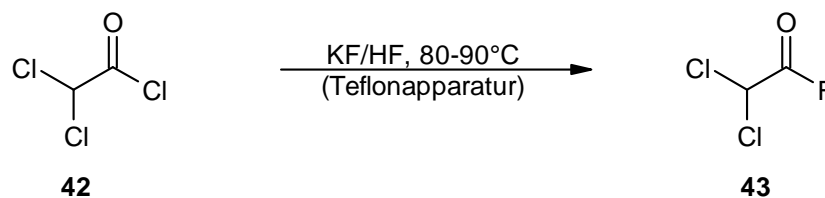
Der Einsatz von Pyridin [**B**] begünstigt durch die reversible Bildung des Pyridinium-Carboxylates [**C**] die Fluorierung der Carbonsäuren [**A**].<sup>124</sup> Diese werden im Verhältnis 1:1 in die Reaktion eingesetzt um [**C**] zu bilden. Als zweiten Schritt der Fluorierung kann ein nucleophiler Angriff des Carboxylates auf das im Unterschuss eingesetzte Cyanurfluorid [**D**] formuliert werden. Dabei wird intermediär [**E**] gebildet, aus dem durch den Angriff des Fluorids auf das Carbonylkohlenstoffatom sowohl das Carbonsäurefluorid [**F**] als auch das difluorierte Cyanursäure-Pyridinium-Salz [**G**] hervorgehen (Schema 2.22).



**Schema 2.22:** Mechanismus der Carbonsäurefluorierung mit Cyanurfluorid

Da das Cyanurfluorid [D] bzw. das Pyridiniumsalz [G] nicht nur ein Fluorid übertragen können, kann Cyanurfluorid in substöchiometrischer Menge (0.5 eq bezogen auf die Säure) eingesetzt werden (Schema 2.22).

### 2.5.3 Synthese von Dichloressigsäurefluorid [43]



**Abbildung 2.16:** Synthese von Dichloressigsäurefluorid 43

Die Synthese von Dichloressigsäurefluorid [43] wurde analog einer Darstellungsmethode von Olah<sup>118</sup> mit Kaliumhydrogendifluorid als Fluorierungsmittel durchgeführt. Für eine solche Darstellungsmethode eignen sich Apparaturen aus Teflon, da Luftfeuchtigkeit nie ganz ausgeschlossen werden kann und Glasapparaturen angeätzt und zerstört werden.

Für die Fluorid Darstellung wurden 2 g KF/HF in einem Teflonkolben vorgelegt, mit 5 g Dichloressigsäurechlorid [42] und auf 80-90 °C erhitzt. Mit Hilfe eines Blasen Zählers konnte eine Gasentwicklung beobachtet werden. Das entstehende Säurefluorid [43] wird permanent über eine Teflon-Vigreuxkolonne und einen Teflon-Liebigkühler bei einer Destillationstemperatur von 65-68 °C [Literatur:<sup>127</sup> 85 °C] in einen TFA Kolben destilliert. Auf eine Ausbeuteberechnung wurde verzichtet, da NMR spektroskopisch (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR) eine leichte Verunreinigung mit Säurechlorid [42] festgestellt wurde. Das Gemisch wurde in der Folgereaktion, der Aza-Claisen-Umlagerung, eingesetzt.

## 2.6 Aza-Claisen-Umlagerung

Nach der Darstellung des Allylamins [8] und des Säurefluorids [33] wurde die Synthese entsprechend dem Syntheseplan mit der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung fortgesetzt. Die bereits in Kap. 2.1 erwähnte Stereotriade, mit einer Abfolge von C-N, C-C und C-O Chiralitäten, wird mit Hilfe dieser Reaktion aufgebaut und somit der erste Schlüsselbaustein der Synthese, das Umlagerungsamid [9], generiert. Deshalb war es nötig die Aza-Claisen-Umlagerung nicht nur mit guten Ausbeuten, sondern auch mit einer hohen Diastereoselektivität durchzuführen.

Frühere Versuche<sup>128</sup> das Amid [9] durch die Umlagerung des entsprechenden Säurechlorides mit dem Allylamin darzustellen lieferte ausschließlich von-Braun-Abbauprodukte.<sup>129</sup> Durch die Untersuchungen von *Sudau*<sup>130</sup> wurden anstelle der Chloride die Säurefluoride eingesetzt, welche durch die Lewis-Säure Trimethylaluminium für einen Angriff der Allylamine aktiviert werden.

Die Einführung der Naturstoff-Seitenkette durch die Umlagerung der Valeriansäurefluoriden [40] und [41] mit den Allylaminen [8] und [36] wird gemäß der in Kap. 2.2 gemachten Überlegungen durchgeführt.

Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung stellt eine der Schlüsselreaktionen im Verlauf der Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* dar, denn in diesem Reaktionsschritt wird die stereochemische Informations des Zielmoleküls festgelegt.

---

<sup>127</sup> G.A. Olah, S. Kuhn: *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 237-238

<sup>128</sup> C. Kierig: *Wissenschaftliche Hausarbeit* **1997**

<sup>129</sup> M. Diederich, U. Nubbemeyer\*: *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 894-900

<sup>130</sup> A. Sudau: *Diplomarbeit* **1997**



Zur Durchführung aller hier aufgeführten Umlagerungsreaktionen wurde die von *Diederich* und *Nubbemeyer*<sup>131</sup> entwickelten Zwei-Phasen-Reaktionsbedingungen nachvollzogen.

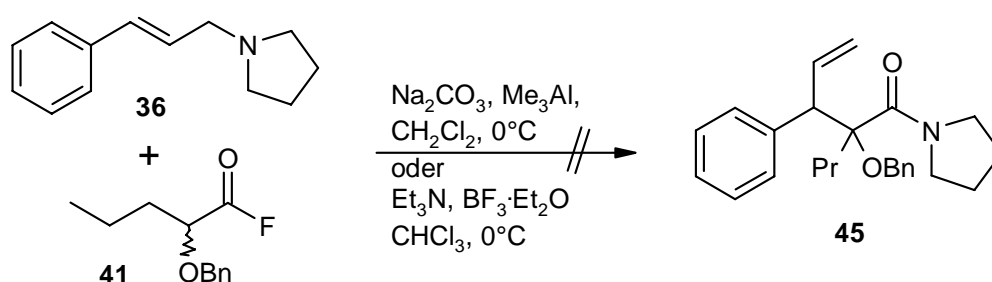
Dazu wurde das Allylamin in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Gegenwart von festem, wasserfreiem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit dem Säurefluorid versetzt. Nach der Zugabe von Trimethylaluminium wird der Reaktionsstart durch die Verfärbung der Reaktionslösung und der Gasentwicklung festgestellt. Die Reaktionen werden in der Regel über Nacht gerührt und dabei von 0 °C auf RT erwärmt. Die Reaktion lässt sich per DC-Kontrolle sehr gut verfolgen, denn Amin und Umlagerungsamid haben einen offensichtlichen R<sub>f</sub>-Wert Unterschied und färben mit Schlittlersreagenz (Kap. 3.1.4) sehr unterschiedlich an.

Für die Aufarbeitung ist es wichtig Geduld zu haben. Die Reaktionslösung wird vorsichtig (Schaumbildung) mit sehr wenig Wasser versetzt und über einen langen Zeitraum hydrolysiert. Dabei "altern" und verklumpen die Aluminiumsalze und können leicht vom in Lösung befindlichen Produkt abgetrennt werden. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel ist in einigen Fällen nicht nötig.

### 2.6.1 Aza-Claisen-Umlagerungen von Modellallylamin [36]

Aufbau von quartären Amidinen. Für erste Tests wurde das Modellallylamin [36] mit den  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Säurefluoriden verwendet.

Unter den Bedingungen der in Kap. 2.6 aufgeführten generellen Methode für die Aza-Claisen-Umlagerung wurde das Modellallylamin [36] sowohl mit den Valeriansäurefluoriden [40] und [41], als auch mit dem Dichloressigsäurefluorid [43] umgesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt. Für das Säurefluorid [41] konnte weder eine Umlagerung noch eine Nebenreaktion festgestellt werden. Auch nach der Umstellung auf BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O als Lewis-Säure konnte keine Reaktionen detektiert werden.



**Abbildung 2.17:** Versuch der Umlagerung von Allylamin **36** mit Säurefluorid **41**

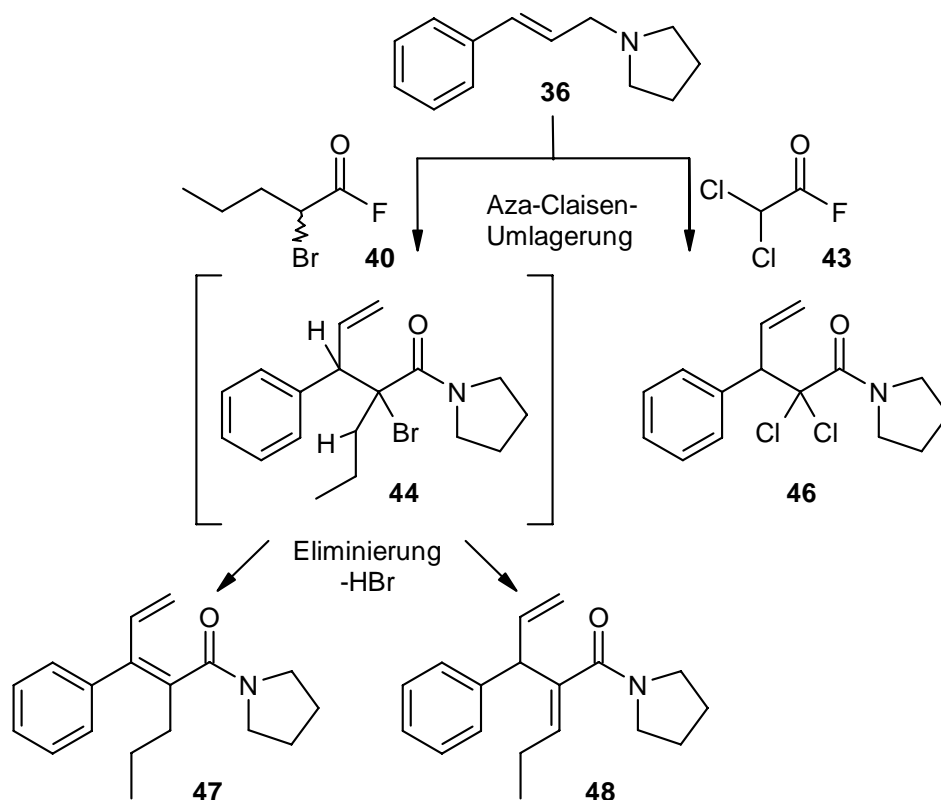
<sup>131</sup> M. Diederich, U. Nubbemeyer\*: *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095-1098

Nr.	[36] g (mmol)	Aza-Claisen-Umlagerung			Ausbeute in %	
		Säurefluorid [Nr.] eq	Lewisäure <sup>a)</sup> (eq)	Rk-Zeit h	Amid [Nr.]	Nebenprod.[Nr.]
01	0.20 (1.07)	[41] 2.0	Me <sub>3</sub> Al (2.1)	30	-	-
02 <sup>b)</sup>	0.20 (1.07)	[41] 2.3	Me <sub>3</sub> Al (4.0)	96	-	-
03	0.20 (1.07)	[41] 2.0	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (3.0)	78	-	-
04	0.20 (1.07)	[41] 2.0	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2.0)	6.5	-	-
05 <sup>b)</sup>	0.20 (1.07)	[40] 2.3	Me <sub>3</sub> Al (2.0)	66.5	-	[47] 69 + [48] 18
06	0.20 (1.07)	[40] 4.0	Me <sub>3</sub> Al (2.0)	28	-	-
07 <sup>c)</sup>	0.20 (1.07)	[43] 2.0	Me <sub>3</sub> Al (2.0)	162	[46] ca. 15	-
08	0.20 (1.07)	[43] 6.0	Me <sub>3</sub> Al (6.0)	31	[46] 56	-

**Tabelle 4:** <sup>a)</sup> Me<sub>3</sub>Al: 2M in Hep; BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O: BF<sub>3</sub>-Gehalt 50%; <sup>b)</sup> Rk bei 60°C; <sup>c)</sup> nach 72h für 2h auf 80°C erhitzt.

Die Umlagerung mit dem  $\alpha$ -Bromvaleriansäurefluorid [40] (Ansatz-Nr. 05) wurde bei 60 °C durchgeführt und lieferte aber nicht das Umlagerungsamid [44], sondern die daraus entstehenden Eliminierungsprodukte [47] und [48]. Zusätzlich zu den in der Tabelle 4 aufgeführten Ausbeuten wurden noch 0.10 g einer Mischfraktion isoliert, deren Zusammensetzung auch NMR spektroskopisch nicht genau ermittelt werden konnte.

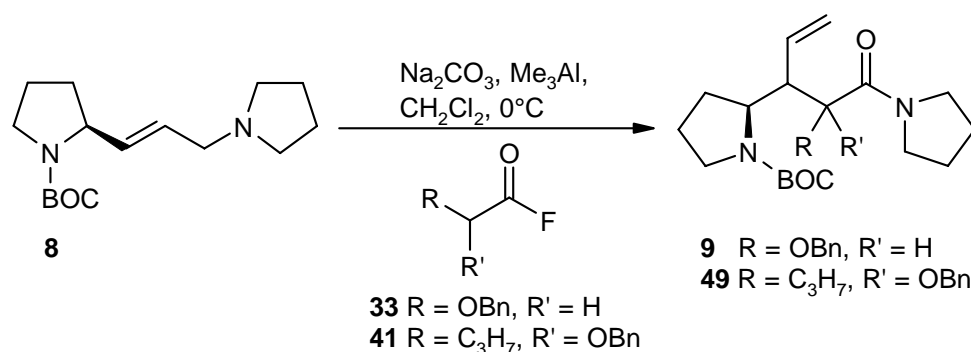
Der Aufbau eines quartären Kohlenstoffzentrums durch die Umlagerung konnte nur mit dem Dichloressigsäurefluorid [43] unter Bildung von Umlagerungsamid [46] realisiert werden (Schema 2.23).



**Schema 2.23:** Aza-Claisen-Umlagerung von Allylamin 36 mit Fluoriden 40 und 43

Das  $\alpha,\alpha$ -disubstituierte Säurefluorid hat einen viel grösseren Raumanpruch und ist aus diesem Grund nicht so leicht umzulagern wie monosubstituierte Fluoride (Kap. 2.6.3). Im *sesselförmigen* ÜZ muss mindestens ein Substituent quasi axial angeordnet werden oder aber die Reaktion müsste einen ohnehin weniger günstigen *Boots-ÜZ* durchlaufen. Durch eine Temperaturerhöhung bei der Umlagerung auf 80 °C sollte diese Aktivierungsbarriere überwunden werden. Unter diesen Bedingungen wurden allerdings nur ca. 15 % Umlagerungsamid gewonnen. Die Umlagerung in Versuch Nr. 8 wurde bei 0 °C gestartet und dann auf RT erwärmt, mit einem grossem Überschuss an Säurefluorid [43] und  $\text{Me}_3\text{Al}$  durchgeführt und [46] mit einer Ausbeute von 56 % d.Th. erhalten. Die Feststellung, dass das Modellallylamin [36] mit den Säurefluoriden [40] und [43] in einer Aza-Claisen-Umlagerung reagiert, lieferte die Motivation zu versuchen auch das Allylamin [8] mit den entsprechenden Säurefluoriden umzulagern.

### 2.6.2 Aza-Claisen-Umlagerungen von Allylamin [8]



**Abbildung 2.18:** Aza-Claisen-Umlagerung von Allylamin **8** mit Säurefluoriden **41** und **33**

Die Versuche Nr. 1 und 2, in denen versucht wurde das Allylamin [8] mit  $\alpha$ -Benzyloxyvaleriansäurefluorid [41] umzulagern, ergaben weder das gewünschte Umlagerungsamid [49] noch irgendwelche Nebenprodukte (Tabelle 5).

Als Grund wird auch hier der grosse Raumananspruch des disubstituierten  $\alpha$ -C-Atoms und die damit verbundenen Schwierigkeiten den für die Umlagerung notwendigen *Sessel-ÜZ* (siehe Kap. 1.3.1) auszubilden.

Aza-Claisen-Umlagerung						
Nr.	[8] g (mmol)	Säurefluorid [Nr.] eq	Lewisäure <sup>a)</sup> (eq)	Rk-Zeit h	Sektivität dr %	Ausbeute in % Amid [Nr.]
01	0.10 (0.36)	[41] 4.2	Me <sub>3</sub> Al (3.0)	46		-
02	0.10 (0.36)	[41] 5.0	Me <sub>3</sub> Al (5.3)	120		-
03	0.85 (3.00)	[33] 2.0	Me <sub>3</sub> Al (1.3)	14	> 95.5	[9] 48
04	1.70 (6.06)	[33] 2.0	Me <sub>3</sub> Al (1.3)	21	> 95.5	[9] 57 <sup>b)</sup>
05	3.11 (11.1)	[33] 6.0	Me <sub>3</sub> Al (3.0)	66	> 95.5	[9] 70
06	2.73 (9.74)	[33] 6.3	Me <sub>3</sub> Al (3.0)	45.5	> 95.5	[9] 81
07	3.0 (10.7)	[33] 1.8	Me <sub>3</sub> Al (1.5)	24	> 95.5	[9] 96
08	13.7 (48.9)	[33] 2.0	Me <sub>3</sub> Al (3.5)	39	> 95.5	[9] 71 <sup>c)</sup>
09	6.3 (22.47)	[33] 2.0	Me <sub>3</sub> Al (1.5)	17	> 95.5	[9] 99 <sup>d)</sup>

**Tabelle 5:** <sup>a)</sup> Me<sub>3</sub>Al: 2M in Hep; <sup>b)</sup> Ausbeute ca. 5% höher, verunreinigte Frakt. nicht eingerechnet; <sup>c)</sup> nach HPLC; <sup>d)</sup> nach Reinigung über kurzer Kieselsäule

Mit dem Verwenden des Benzyloxyessigsäurefluorids [33] wurde die Aza-Claisen-Umlagerung zum gewünschten Umlagerungsamid [9] beobachtet. Optimierungen ergaben, dass einerseits eine ausreichende Menge Trimethylaluminium einzusetzen war, um eine gute Ausbeute zu erreichen. Andererseits durfte die Reaktionszeit auch nicht zu knapp bemessen sein (Tabelle Nr. 03,04). Durch die Erhöhung der Menge an Säurefluorid und Me<sub>3</sub>Al, als auch die Verlängerung der Reaktionszeiten, konnten gute Ausbeuten erzielt werden.

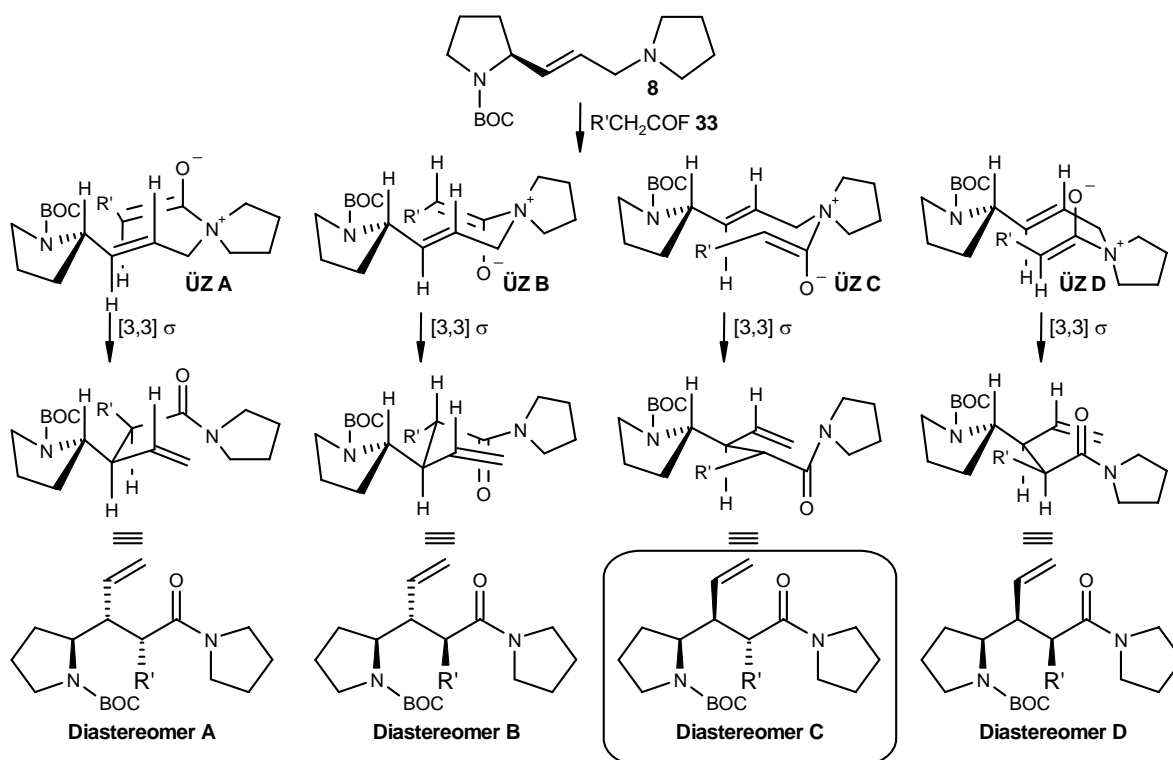
Nach der Reaktionsoptimierung werden 2 eq Fluorid und 1.5 eq Me<sub>3</sub>Al mit dem Allylamin [8] innerhalb von ca. 20h zum Umlagerungsamid umgesetzt, um [9] in reproduzierbaren Ausbeuten > 95 % zu erhalten.

Es ist bemerkenswert, dass bei der Umlagerung mit dem Säurefluorid [33] sowohl NMR-spektroskopisch, als auch mittels analytischer HPLC nur ein Diastereomer festgestellt werden konnte. Auf dieses Ergebnis wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

## 2.6.3 Stereochemische Betrachtungen zur Aza-Claisen-Umlagerung

Wie im Kapitel 2.6.2 bereits erwähnt, wird durch die Umlagerung von **8** mit **[33]** nur ein einziges Diastereomer mit hoher Selektivität gebildet.

Nach den in Kap. 1.3 ausgeführten Vorstellungen sollte die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung über eine definierte *Konformation* des ÜZ (Boot oder Sessel), die Minimierung der 1,3-Allylspannung, der kontrollierte Aufbau der Enolatgeometrie und der Angriff auf die Doppelbindung nach dem *Houk-Modell* bevorzugt Diastereomer C ergeben. Zur Bildung eines anderen Diastereomers wäre mindestens eine ungünstige nichtbindende Interaktion zu überwinden (Schema 2.24).



Schema 2.24: mögliche ÜZ und Diastereomer von Amid **9**

Es konnte nach keiner der durchgeführten Umlagerungen ein anderes Diastereomer als das Diastereomer C gefunden werden. Der Diastereomerenüberschuss (Tabelle 5) kann deshalb mit  $> 95\%$  angegeben werden.

Dieses Ergebnis zeigt, dass die durchgeführten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen eine hohe simple Diastereoselektion aufweisen und stellen sicherlich den bisherigen Höhepunkt der externen Stereokontrolle einer Claisen-Umlagerung dar. Dies wird im nächsten Kapitel mit dem dazugehörigen Strukturbeweis untermauert.

### 2.6.4 Strukturbeweis durch Cyclisierung

Den Strukturbeweis für die relative Konfiguration von Amid **[9]** lieferten die NOEDS-Messungen des Pyrrolizidinons **[50]**.<sup>56</sup> Für die Cyclisierung wurde **[9]** mit Trifluoressigsäure am Stickstoffatom entschützt und durch das Basischstellen mit Hünig-Base zum Pyrrolizidinderivat cyclisiert (Abb 2.19).

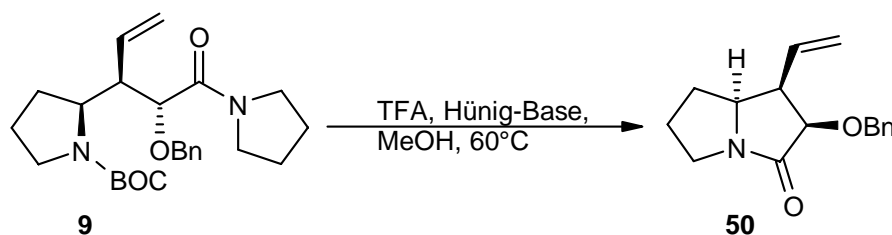


Abbildung 2.19: Cyclisierung zum Pyrrolizidinon **50**

Das Molekül **[50]** wurde im Rahmen der Totalsynthese von (-) *Petasinecin*<sup>132</sup> auf einem anderen Weg dargestellt. Da die spektroskopischen Daten beider unabhängig voneinander hergestellten Pyrrolizidinone vollständig übereinstimmen, konnte damit der Strukturbeweis für das Umlagerungsamid **[9]** geliefert werden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Umlagerung über den ÜZ C (Kap. 2.6.3, Schema 2.25) abläuft, der sowohl die (*Z*)-Enolatgeometrie, als auch den geringsten 1,3-Allylstrain aufweist, da durch die antiperiplanare Anordnung des N-BOC Substituenten nur die beiden Protonen in räumliche Nähe geraten (Schema 2.25).

Durch die Iodcyclisierung (Kap. 2.7.1) und die daraus resultierende Kristallstrukturanalyse **[26b]** wird diese Hypothese untermauert.

## 2.7 Weg 1: Frühzeitiger Ringschluß

### 2.7.1 Iodlactonisierung

Der in guten bis sehr guten Ausbeuten gewonnene diastereomerenreine Schlüsselbaustein **[9]** wurde gemäß *Synthesepan 1* (Kap. 2.2.1, Schema 2.08) in einer Iodcyclisierung weiter umgesetzt.

<sup>132</sup> J. Mulzer, M. Shanyoor: *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6545-6548

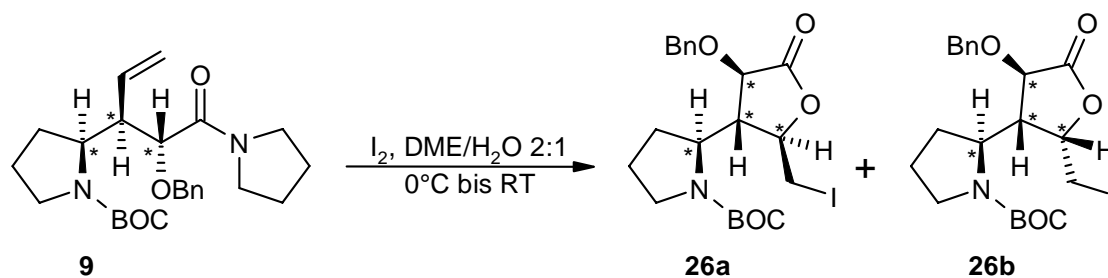


Abbildung 2.20: Cyclisierung zu den Iodlactonen **26a** und **26b**

Die Reaktion wurde fast ausschließlich im Lösungsmittelgemisch DME/H<sub>2</sub>O 2:1 durchgeführt. Dazu wurde Amid **[9]** gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit festem Iod versetzt. Der Versuch in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöstes Iod als Reagenz zu verwenden lieferte ein schlechtes Resultat (Tabelle 6, Nr. 4).

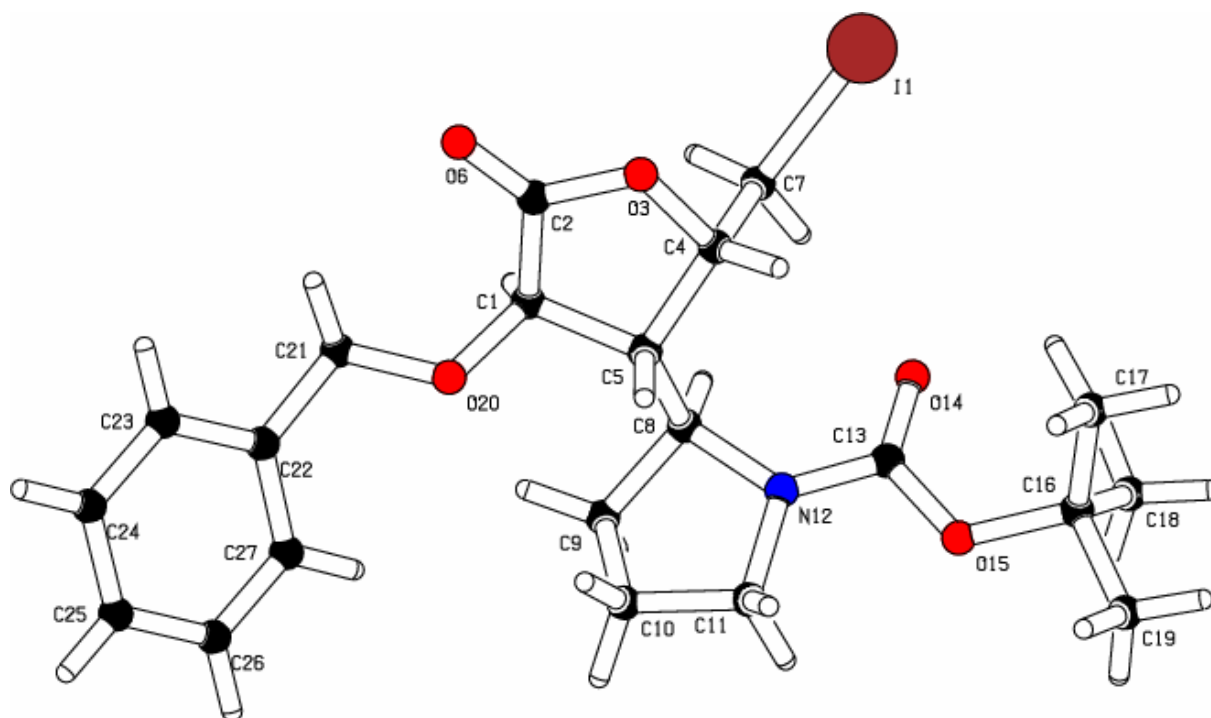
Nr.	Iodlactonisierung					
	<b>[9]</b> g (mmol)	Reagenz <sup>a)</sup> (eq)	LM <sup>b)</sup>	Rk-Zeit h	Ausbeute	
					<b>[26a]</b> %	<b>[26b]</b> %
01	0.10 (0.23)	A (2.0)	I	1.5	70 <sup>c)</sup>	17 <sup>c)</sup>
02	0.50 (1.17)	A (2.0)	I	2.0	60	12
03	0.65 (1.52)	A (2.0)	I	2.0	62	9
04	1.00 (2.33)	B (1.0)	II	6.0	38 <sup>d)</sup>	-
05	0.48 (1.12)	A (1.0)	I	16.0	61	-
06	1.00 (2.33)	C (1.0)	I	17.5	72	11
07	2.19 (5.11)	C (1.0)	I	72.0	55	6
08	1.33 (3.10)	C (1.1)	I	19.5	<sup>e)</sup>	<sup>e)</sup>
09	0.50 (1.17)	A (2.0)	I	2.0	56	9

**Tabelle 6:** <sup>a)</sup> A: I<sub>2</sub> fest, B: I<sub>2</sub> gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, C: IBr fest ; <sup>b)</sup> I: DME/H<sub>2</sub>O 2:1, II: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 10:1 ; <sup>c)</sup> HPLC getrennt; <sup>d)</sup> 48% **9** wieder gewonnen, kein **26b** isoliert; <sup>e)</sup> 91% **26a** und **26b**, keine Trennung

Im Zuge der Iodlactonisierung wird ein neues stereogenes Zentrum aufgebaut. Da die CH<sub>2</sub>I-Gruppe entweder *syn* oder *anti* zur OBn-Gruppierung stehen kann, ist die Bildung von zwei Diastereomeren möglich. Die Reaktion liefert die letzte im Zielmolekül auftretende Sauerstofffunktion (siehe auch Kap. 2.4 und Schema 2.19).

Unter den vorgegebenen Bedingungen wird sowohl das Iodlacton **[26a]** (die Substituenten stehen *syn*) als auch das Lacton **[26b]** gebildet. Nach Trennung der Diastereomere konnte ein Verhältnis von 6:1 bis 9:1 zugunsten von **[26a]** ermittelt werden. Dieses Ergebnis kann durch die alternierende Stellung der der Substituenten erklärt werden, was durch die minimalen Repulsionen im zuvor durchlaufenen ÜZ verursacht wird. Hinsichtlich des Ziels Elaeokanin C – Synthese weist das Mindermengendiastereomere die Naturstoffkonfiguration auf. Die OH-Gruppe des Hauptdiastereomers muß vor Abschluß der Totalsynthese noch invertiert werden.

Das Mindermengendiastereomer [**26b**] konnte leicht kristallisiert und anschließend von den Kristallen eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden. In diesem Diastereomer sind die Substituenten (OBn und CH<sub>2</sub>I) *anti* angeordnet. Trotz intensiver Bemühungen konnte [**26a**] nicht Kristallisation gebracht werden. Da nach der Iodcyclisierung nur die CH<sub>2</sub>I-Gruppe entweder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig stehen können, müssen diese in [**26a**] *syn* stehen.



**Bild 2.01:** Kristallstruktur von *anti*-Iodlacton **26b**



## 2.7.2 Versuche zur C1-Verlängerung

Um die im *Synthesepan 1* (Schema 2.08) vorgesehene Cyclisierung zum Indolizidinon vorzubereiten, sollten die beiden diastereomeren Iodlactone **[26a]** und **[26b]** um das fehlende C-Atom verlängert werden.

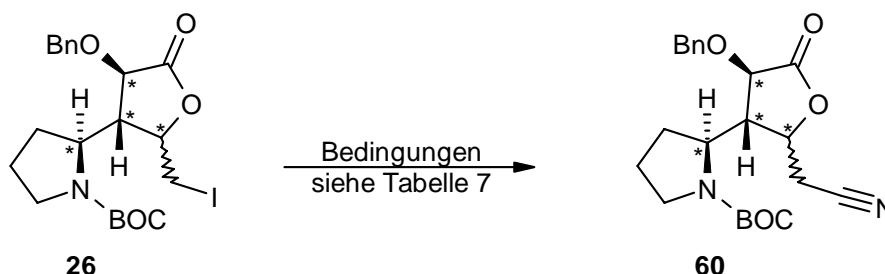


Abbildung 2.21: Darstellung von Nitril **60**

Nr.	[ <b>26</b> ] g (mmol)	Reagenz <sup>a)</sup> (eq)	C1-Verlängerung			Ausbeute	
			LM <sup>b)</sup>	Rk-Zeit h	T °C	[ <b>60</b> ] %	[ <b>26</b> ] %
01	0.07 (0.14)	A (2.0)	I	15	RT	-	88
02	0.08 (0.16)	B (1.25)	II	40.5	60-80	-	- <sup>c)</sup>
03	0.05 (0.10)	B (1.25)	II	5.0	60	-	100
04	0.07 (0.14)	B (1.25)	II <sup>d)</sup>	6.0	90	-	- <sup>c)</sup>
05	0.03 (0.02)	B (1.25)	II <sup>e)</sup>	48.0	80	-	- <sup>c)</sup>
06 <sup>f)</sup>	0.10 (0.23)	C (1.1)	III	120	RT	-	98
07	0.10 (0.20)	D (1.0)	IV	24.0	50	-	- <sup>c)</sup>

**Tabelle 7:** <sup>a)</sup> A: KCN, B: NaCN, C: ICN, D: TEAC = Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>CN<sup>-</sup>; <sup>b)</sup> I: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 1:1, II: DMSO, III: DME/H<sub>2</sub>O 2:1, IV: MeCN; <sup>c)</sup> nicht zu identifizierende Zersetzungsprodukte isoliert; <sup>d)</sup> absolutiert; <sup>e)</sup> deuteriert; <sup>f)</sup> [**9**] als Edukt

Alle Versuche sowohl das Iodlacton [**26**], als auch das Amid [**9**] (Versuch Nr. 6, Tabelle 7) in das Nitril [**60**] zu überführen, mißlingen.

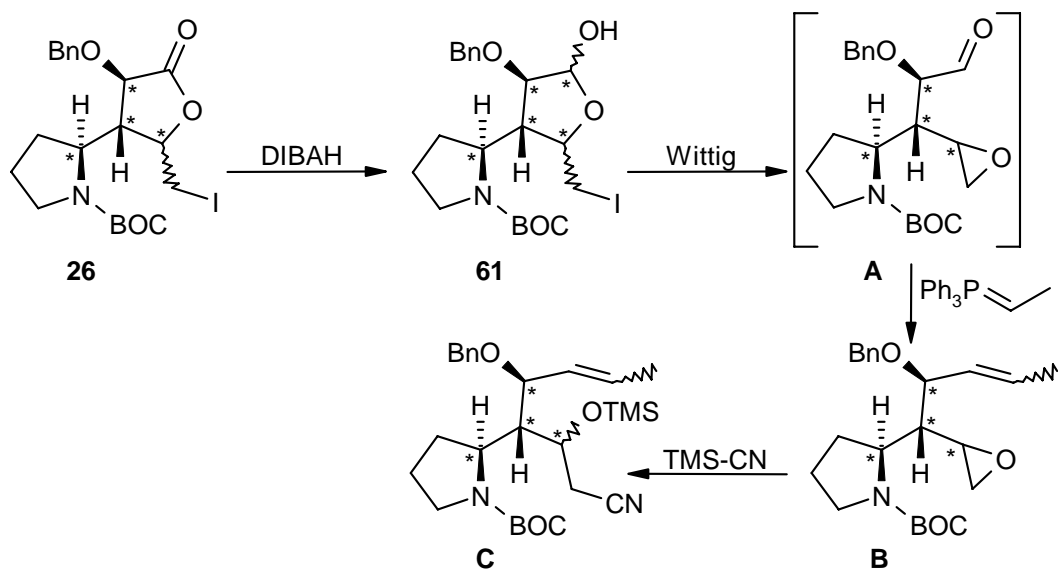
Eine Auswahl der Versuche und deren Bedingungen ist in der Tabelle 7 aufgelistet. Bei den Versuchen, analog der *Kolbe-Nitril-Synthese* aus dem primären Halogenalkan das C-1 veränderte Nitril herzustellen, wurden neben KCN und NaCN auch das weniger gebräuchliche Tetraethylammoniumcyanid und das Iodcyan verwendet. Die Erhöhung der Temperatur von RT auf 50 °C und darüber führte dazu, dass nur nicht zu identifizierende Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten.

Die Frage, warum der Halogen/Pseudohalogen Austausch an [**26**] nicht zum gewünschten Produkt führte, kann nur mit *sterischen Gründen* beantwortet werden.

Zwar handelt es sich bei dem Iodlacton **[26]** um ein primäres Iodid, aber in direkter Nachbarschaft existieren Kettenverzweigungen mit voluminösen Gruppen. Da es sich bei dem I/CN Austausch um eine  $S_N2$  Reaktion handelt, muß das CN-Anion von der Rückseite des Iodids und damit durch den sterisch sehr belasteten „Molekülhalbraum“ angreifen.

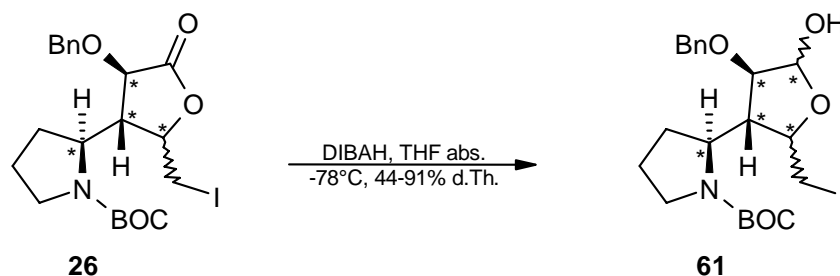
### 2.7.3 Reduktion zum Iodlactol **[61]** und Versuch der Ringöffnung

Eine Möglichkeit dieses Problem zu lösen besteht darin das Lacton in geeigneter Weise zu öffnen und die Iod tragende Methyleneinheit für das CN-Anion zugänglicher zu machen. Eine Möglichkeit bestünde z.B. darin das Lacton zum Lactol **[61]** zu reduzieren. Unter den Bedingungen einer Wittig-Reaktion würde sich der Epoxyaldehyd **[A]** bilden, welcher mit dem Wittigreagenz zum C2 veränderten Olefin **[B]** abreagieren könnte (Schema 2.25)



Schema 2.25: Möglichkeit der C1 Verlängerung

Das Epoxid **[B]** sollte sich dann durch geeignete Bedingungen zum OTMS geschützten Nitril **[C]** umsetzen lassen.

Abbildung 2.22: Darstellung des Iodlactols **61**

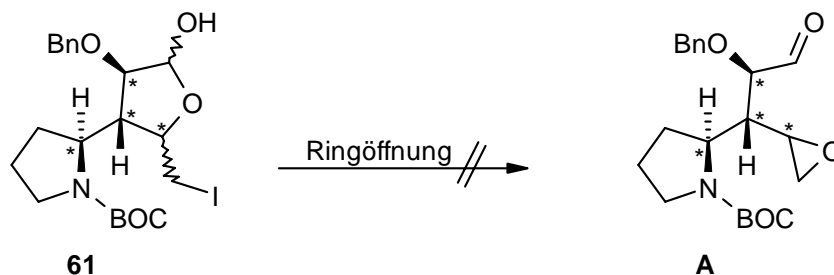
Die Reduktion des Lactons [**26**] zum Lactol [**61**] wurde mit Diisobutylaluminiumhydrid unter Standardbedingungen<sup>60</sup> durchgeführt. Dabei wurde das Lacton in THF abs. gelöst und bei -78 °C mit DIBAH versetzt. Dabei wurde sowohl die Menge an DIBAH, als auch die Reaktionszeiten variiert und gut bis sehr gute Ausbeuten erzielt (Tabelle 8).

Nr.	[ <b>26</b> ] g (mmol)	DIBAH-Reduktion zum Lactol		Temperatur °C	Rk-Zeit h	Ausbeute %
		a)	eq			
01	0.19 (0.38)	A	1.0 + 1.0 + 2.0	-78 bis -55	32	44 <sup>b)</sup>
02	0.34 (0.68)	B	1.0 + 0.5	-78 bis RT	47	91 <sup>c)</sup>
03	0.52 (1.04)	B	1.2 + 1.1	-78 bis -40	6	85 <sup>d)</sup>

**Tabelle 8:** a) **A:** 20 %ig in Hex, **B:** 1.5 M in Toluol; b) bei nur 47 %igem Umsatz; c) bei 90 %igem Umsatz; d) vollständiger Umsatz

Die schlechten Ausbeuten in Versuch-Nr. 01 sind mit der schlechten Qualität der verwendeten DIBAH-Lösung zu erklären.

Die Versuche, das gewonnene Iodlactol [**61**] in geeigneter Weise zu öffnen, schlugen fehl und werden im Folgenden auch nicht näher besprochen.

Abbildung 2.22: Versuch der Ringöffnung des Iodlactols **61**

Wie im Kap. 2.7.1 ausgeführt wurde, konnte das Umlagerungsamid [**9**] wie gewünscht in einer Iodlactonisierung cyclisiert werden. Die Reduktion zum Lactol [**A**] konnte unter Standardbedingungen realisiert werden. Damit wurde gleichzeitig die letzte S

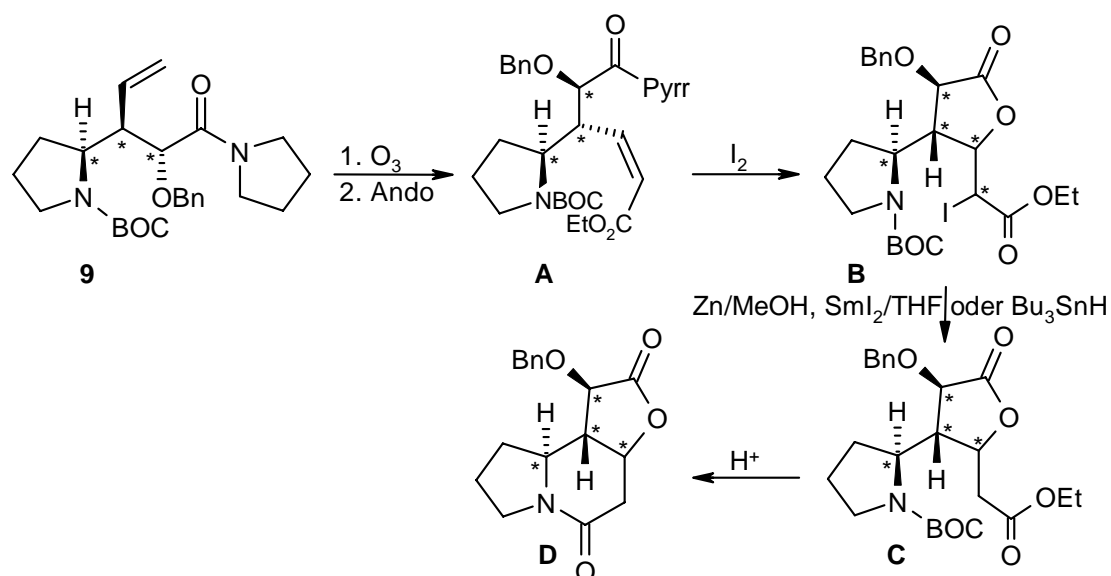
Sauerstofffunktion für die Naturstoffsynthese etabliert. Die Lactonisierung lieferte allerdings die epi-Konfiguration, was vor Abschluß der Synthese die Inversion dieses Zentrums notwendig macht.

Aber sowohl die C1 Verlängerung von [26], als auch die Öffnung des Lactols [61] schlugen fehl. Aus diesem Grund wurde nach einer Alternative für diesen Syntheseweg gesucht, der im folgenden Kapitel beschrieben wird.

#### 2.7.4 Alternative zur C1 Verlängerung: *cis* Olefinierung

Als eine Alternative für den Ringschluß zum Indolizidinon kann die oxidative Spaltung der terminalen Doppelbindung des Amids [9] zum Aldehyd mit anschließender C2 Verlängerung über eine *Horner-Wadsworth-Emmons*<sup>133</sup> analoge Reaktion gelten.

Dabei wird der Aldehyd mit Diphenoxyethylphosphonoacetat nach *Ando*<sup>76</sup> in einer C-C Knüpfungsreaktion zum *cis* Olefin [A] umgesetzt. Es sollte möglich sein Olefin [A] in einer Iodlactonisierung analog *Syntheseplan 1* in den Bicyclus [B] zu überführen (Schema 2.26).



Schema 2.26: Alternative zur C1 Verlängerung: *cis*-Olefinierung

Für die reduktive Entfernung des Iods könnte z.B. die Umsetzung mit Zink in Methanol,  $\text{SmI}_2$  in THF oder die Reaktion mit Tributylstannan zur Anwendung kommen um den Ester [C] herzustellen. Der Ester [C] stellt das Edukt für den frühen Ringschluß zum Indolizidinon [D] dar.

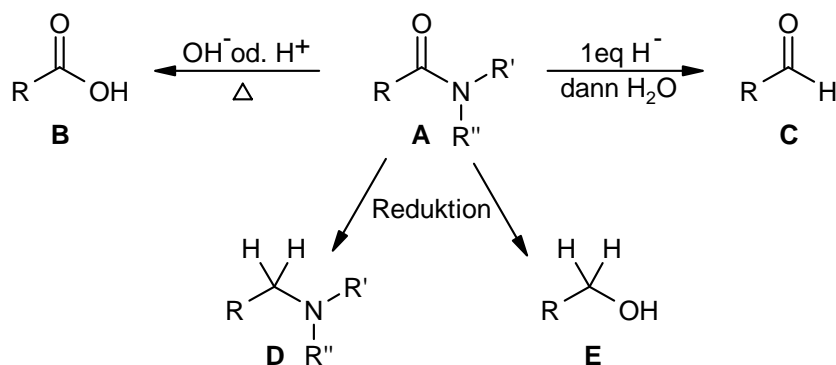
<sup>133</sup> a) W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73-250; b) B.E. Marynoff, A.B. Rietz: *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927; c) E. Vedejs, M.J. Perterson: *Top. Stereochem.* **1994**, 21, 1 ff

## 2.8 Weg 2: Frühes Einführen der Seitenkette

Eine zu der in Kap. 2.7 umgekehrte Synthesestrategie wurde im Schema 2.11 (Kap. 2.2.2) mit dem *Synthesepan 4* bereits vorgestellt. Dieser Weg sollte eine hohe Flexibilität bezüglich der einzuführenden Substituenten im Sechsring des Indolizidins mit sich bringen.

### 2.8.1 Reduktion von Amid [9] zum Alkohol [10]

Amide können je nach Reaktionsbedingungen in die verschiedensten Substanzklassen überführt werden und stellen somit ein wertvolles Intermediat in der organischen Synthese dar (Schema 2.27).



Schema 2.27: Amide als vielfältiges Ausgangsmaterial

Sowohl unter sauren - als auch basischen wässrigen Bedingungen kann unter der Einwirkung von Energie (thermisch, aber auch Mikrowelle) ein tertiäres Carbonsäureamid [A] in die korrespondierende Säure [B] überführt werden.<sup>134</sup>

In der Literatur sind eine Vielzahl von Standardbedingungen aufgeführt um ein Amid in einen Aldehyd zu transformieren.<sup>135</sup> Dabei kommen meist die gängigen Aluminium- oder Bor-Hydride zum Einsatz. Diese Reduktion gelingt aber auch mit Reagenzien wie z.B.  $\text{CpZr(H)Cl}$  (Schwartz-Reagenz),<sup>136</sup>  $\text{Bu}_3\text{SnLi/H}_2\text{O}$ ,<sup>137</sup>  $\text{Li}/n\text{-PrNH}_2$ <sup>138</sup> oder Vitride<sup>®</sup> (auch Red-Al<sup>®</sup>; SDMA = sodium dihydro bis-(2-methoxyethoxy) aluminat).<sup>139</sup>

<sup>134</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* **2001**, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 474-477

<sup>135</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* **2001**, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 533-534

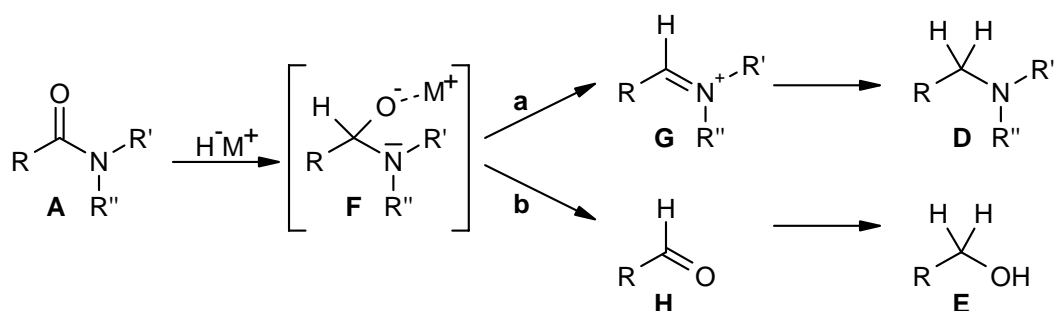
<sup>136</sup> J.M. Withe, A.R. Tunoori, G.I. Georg\*: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995-11996

<sup>137</sup> M.R. Paleo, M.I. Calaza, P. Grana, F.J. Sardina\*: *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1061-1063

<sup>138</sup> M.E. Garst, L.J. Dolby\*, S. Esfandiari, N.A. Fedoruk, N.C. Chamberlain, A.A. Avey: *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7098-7104

<sup>139</sup> Y. Kobayashi, M. Takase, Y. Ito, S. Terashima\*: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 3038-3040

Die Transformation vom Amid [A] zum Amin [D] bzw. Alkohol [E] verläuft ebenfalls über einen reduktiven Weg. Durch die Wahl der Reaktionsbedingungen kann selektiv entweder das Amin oder der Alkohol aus dem Amid gewonnen werden.<sup>140</sup>



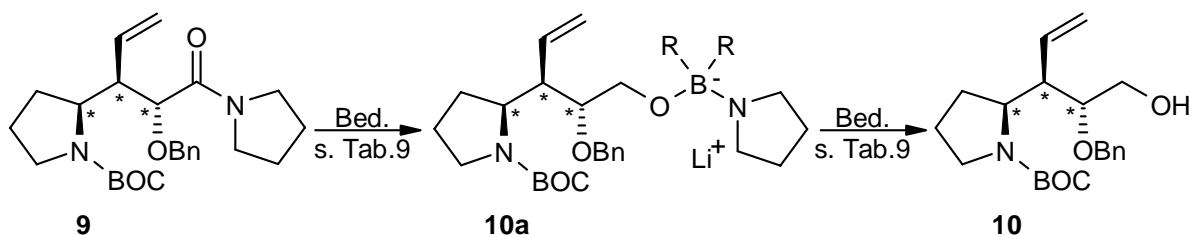
Schema 2.28: divergierende Wege der Reduktion tertiärer Amide

Die Reduktion tertiärer Amide startet mit dem Angriff eines Hydridanion auf das Amidcarbonylzentrum unter Ausbildung des Intermediates [F] (Schema 2.28). An dieser Stelle entscheiden die Reaktionsbedingungen welcher der beiden von einander abweichenden Wege **a** und **b** durchlaufen wird.

Beim Durchlaufen von Weg **a** wird die Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung gebrochen und ein Iminium-Salz [G] gebildet, welches unter den reduktiven Bedingungen weiter zum tertiären Amin [D] umgesetzt wird. Ein gängiges Reduktionsmittel für die Reduktion vom Amid zum Amin stellt das Lithiumaluminiumhydrid dar. Durch das Einwirken einer starken Lewisäure auf den Sauerstoff wird dessen Donorcharakter abgesenkt und im gleichen Maße die Fluchtgruppenaktivität so gesteigert, dass der Stickstoff mit seinem freien Elektronenpaar den Sauerstoff samt dem Metall verdrängen kann.

Um auf dem Weg **b** vom tertiären Amid [A] zum Alkohol [E] zu gelangen, muss das Metall des eingesetzten Metallhydrids ( $\text{H}^-\text{M}^+$ ) einen möglichst grossen Abstand zum Sauerstoffanion einnehmen. Je grösser der Abstand des Metalls zum Sauerstoffanion ist, desto grösser ist auch dessen Donor-Charakter. Dies kann z.B. schon durch die Anwesenheit eines sperrigen Rests am Metall hervorgerufen werden. Wenn der Sauerstoff im Intermediat [F] einem hohen Donor-Charakter besitzt, kann er unter C-N Bindungsbruch und dem damit verbundenen Verlust des Amins Aldehyd [H] bilden. Wenn vom Metallhydrid nur ein Äquivalent eingesetzt wird, kann die Reaktion nach Hydrolyse auf dieser Stufe angehalten werden (Schema 2.27). Wenn weitere Reduktions-Äquivalente vorhanden sind, wird [H] weiter zum Alkohol [E] reduziert. Insgesamt wird die Oxidationsstufe des Amidcarbonyl-Kohlenstoffatoms von +2 über Null auf -2 abgesenkt.

<sup>140</sup> J. Seyden-Penne: *Reduction by the Aluminio- and Borohydrides in Organic Synthesis* 1991, VCH Publishers, Inc./Lavoisier-Tec & Doc, Kap. 2.2.7, 86-94

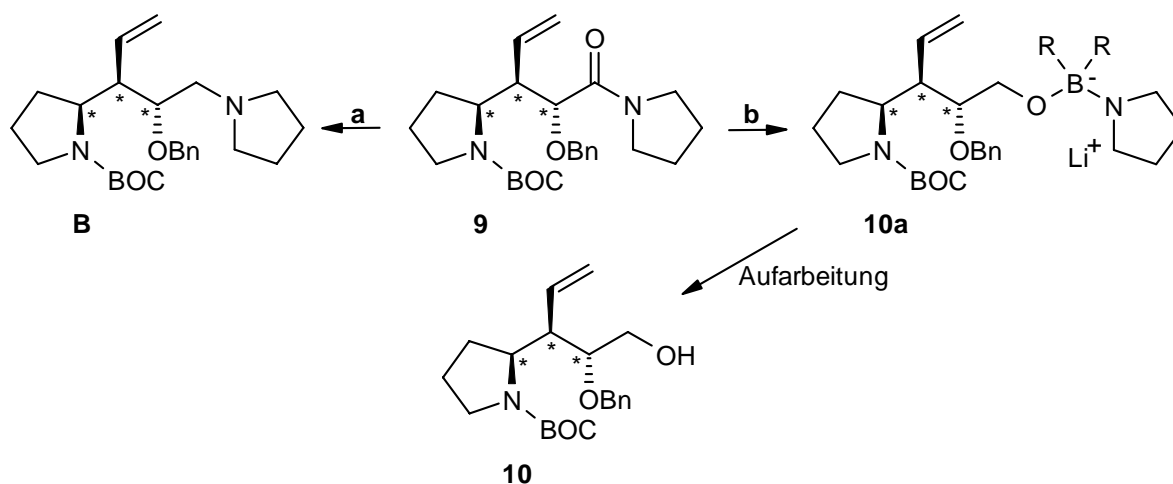
Abbildung 2.23: Synthese von Alkohol **10**

Nr.	[ <b>9</b> ] g (mmol)	Reagenz a)		LM <sup>b)</sup>	T °C	Rk-Zeit h	Aufarb.- Methode <sup>c)</sup>	Ausbeute %		
		eq						[ <b>10</b> ]	[ <b>10a</b> ] <sup>d)</sup>	[ <b>9</b> ]
01	1.0 (2.33)	A	3.1	I	0-RT	8 Tage	1	-	0.17	34
02	0.4 (0.93)	B	3.0	I	RT-65	7.5	2	-	-	98
03	0.2 (0.47)	B	1.2	I	0-RT	5.0	3	-	-	99
04	0.36 (0.84)	B	1.2	I	0-RT	5.5	3	-	-	98
05	0.2 (0.47)	B	10	I	0-RT	3.5	4	-	-	-
06	0.3 (0.70)	A	4.0	I	0-RT	46	4	-	0.10	-
07	0.3 (0.70)	A	6.0	I	0-50	2.0	4	-	0.19	-
08	0.2 (0.47)	B	2.0	I	RT	47	1	-	-	75
09	0.15 (0.35)	C	2.1	I	-78	19.5	5	-	-	100
10	0.19 (0.44)	A	1.8	II	0-40	23	4	-	23 <sup>e)</sup>	59
11	0.2 (0.47)	B	2.2	II	0-40	44	4	-	-	85
12	0.1 (0.23)	D	4.0	I	0-RT	2.0	6	-	0.10	-
13	1.0 (2.33)	D	4.0	I	0-RT	2.5	6	47 <sup>f)</sup>	-	-
14	0.5 (1.17)	D	4.0	I	0-RT	2.5	6	95	-	-
15	1.0 (2.33)	D	4.0	I	0-RT	2.5	7	97	-	-
16	1.0 (2.33)	D	4.0	I	0-RT	2.5	7	99	-	-

**Tabelle 9:** <sup>a)</sup> **A:** LiEt<sub>3</sub>BH 1M in THF, **B:** LPB 50%ig in THF, **C:** DIBAH 1.5 M in Toluol, **D:** LAB; <sup>b)</sup> **I:** THF abs., **II:** Et<sub>2</sub>O abs.; <sup>c)</sup> **1:** Hydrolyse mit ges. NaHCO<sub>3</sub>, **2:** Extraktion mit ges. NH<sub>4</sub>Cl, ges. NaHCO<sub>3</sub> und Brine, **3:** über Kiesegel filtriert, **4:** Extraktion mit 0.5M Citronensäure, ges. NaHCO<sub>3</sub> und Brine, **5:** mit wenig H<sub>2</sub>O hydr., mit Brine extr., **6:** Hydrolyse mit ges. NH<sub>4</sub>Cl, 1M HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>, Brine, **7:** Diethanol/H<sub>2</sub>O 1:1. 3d bei 60°C; <sup>d)</sup> Borsäureester: Ausbeute in Gramm; <sup>e)</sup> Amin [**B**] in %; <sup>f)</sup> nach HPLC

Motiviert durch die Ergebnisse von *Brown* und *Kim*<sup>141</sup> wurden die ersten Versuche das Amid [**9**] in den Alkohol [**10**] zu überführen mit Lithium-triethylborhydrid [Reagenz **A**] durchgeführt. Das Produkt [**10**] konnte dabei nicht isoliert werden, aber das Pyrrolidinamid war per DC und NMR-spektroskopisch nicht mehr zu detektieren. Durch die zu einem späteren Zeitpunkt erhaltenen Ergebnisse kann die Entstehung des Borsäureester [**10a**] (Schema 2.29) als gesichert an genommen werden. Durch eine geeignete Aufarbeitungsmethode sollte es möglich sein nach einer Reduktion mit Super-Hydrid® den Alkohol [**10**] zu erhalten.

<sup>141</sup> H.C. Brown\*, S.C. Kim: *Synthesis* **1977**, 635-636



**Schema 2.29:** Amid Reduktion und entstandene Produkte

Wie vorne beschrieben kann ein grosser Metall/Sauerstoff-Abstand und damit ein erhöhter Donor-Charakter des Sauerstoffanions das Durchlaufen von Weg **b** vom Amid zum Alkohol begünstigen. Dazu wurde als nächstes ein Borhydrid mit einem sperrigen Rest als Reagenz eingesetzt. Das in den Versuchen Nr. 02 bis 05, 08 und 11 (Tabelle 9) eingesetzte Lithium-pyrrolidinoborhydrid (LPB)<sup>142</sup> [Reagenz **B**] besitzt durch den Pyrrolidinring am Bor einen Substituenten mit höherem Raumanspruch und sollte die Reaktion zum Alkohol **[10]** begünstigen. Tatsächlich wurde nach der Reaktion das Edukt in fast quantitativen Ausbeuten wieder gewonnen. Auf diese Ergebnisse stützt sich die Annahme, dass der Donorcharakter des LPB die Reaktivität zu weit reduziert um das Amid in geeigneter Weise zu reduzieren.

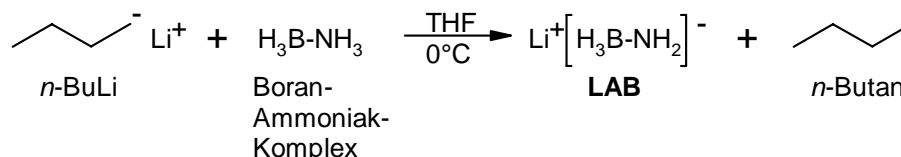
Auch die folgenden Versuche mit DIBAH [Reagenz **C**] bzw. Super-Hydrid<sup>®</sup> (Versuch-Nr 09 und 10) lieferten kein Produkt. Nach Versuch 10 konnten fast 30 % des unerwünschten Amins **[B]** isoliert werden.

Aufgrund dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurde nach einem wirksamen Metallhydrid gesucht. Die Aluminium-Hydride wurden ausgeschlossen, da sie eine zu starke O-Al-Bindung ausbilden und somit die Reduktion in die Amin Richtung lenken würden. Die bisher verwendeten Lithium-Borhydride zeigten ein sehr unterschiedlich starkes Reduktionsverhalten. Das LPB ging keine Reaktion mit dem Amid **[9]** ein und die Reaktionen mit dem Lithium-triethylborhydrid waren sehr langsam. Mit einem Lithium-Aminoborhydrid, welches eine nicht so sperrige Aminofunktion am Bor trägt, sollte es möglich sein die Reduktion von **[9]** wie gewünscht durchzuführen.

<sup>142</sup> a) G.B. Fisher, J.C. Fuller, J. Harrison, Ch.T. Goralski, B. Singaram\*: *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1091-1094; b) J.C. Fuller, J. Harrison, Ch.T. Goralski, B. Singaram\*: *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5201-5204; c) G.B. Fisher, J.C. Fuller, J. Harrison, S.G. Alvarez, E.R. Burkhardt, Ch.T. Goralski, B. Singaram\*: *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6378-6385; d) Ch.J. Collins, M. Lanz, Ch.T. Goralski, B. Singaram\*: *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2574-2576

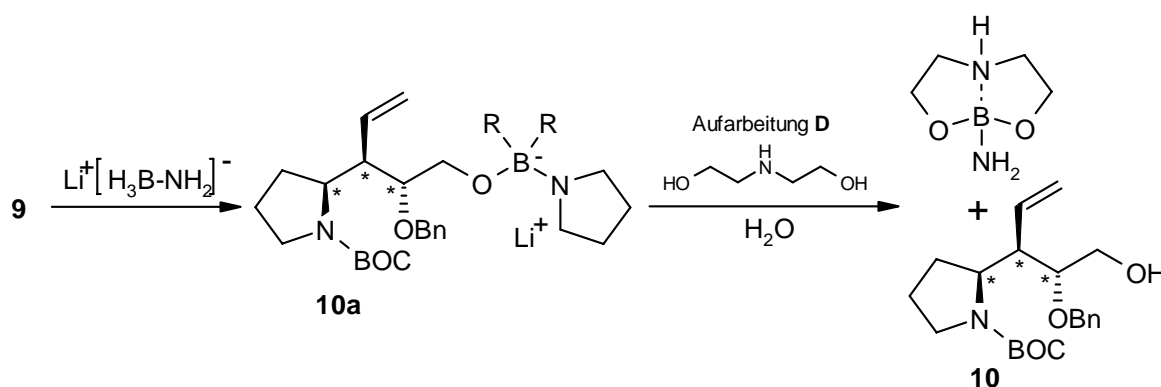


Von Myers *et al.*<sup>79</sup> wurde die Herstellung und Anwendung eines solchen Borhydrids beschrieben. Der käuflich erhältliche Boran-Ammoniak-Komplex kann in THF leicht durch *n*-Butyllithium unter Bildung von Lithium-aminotrihydroborate (LAB) deprotoniert werden (Schema 2.30). LAB [Reagenz **D**] ist ein nucleophiles Metallhydrid, das für die Überführung tertiärer Amide in deren korrespondierende primäre Alkohole geeignet scheint.<sup>143</sup>



**Schema 2.30:** Darstellung von Lithium-aminotrihydroborat (LAB)

Um das Amid [**9**] mit LAB zu reduzieren wurde das BH<sub>3</sub>-NH<sub>3</sub> in THF abs. suspendiert (Ultraschall), anschließend vorsichtig mit *n*-BuLi versetzt und für ca. 20 min bei 0 °C gerührt. Dabei wurde eine Gasentwicklung mit Hilfe des Blasenzählers festgestellt. Dem so *in situ* hergestellten LAB wurde das in THF gelöste Amid langsam zugesetzt. Nach 2-3 Stunden wurde kein Edukt mehr detektiert. Die Versuche das entstandene Produkt gemäß dem *Syntheseplan 4* weiter umzusetzen schlugen fehl. Nach einer HPLC-Reinigung, <sup>13</sup>C-NMR und Massen (FAB) -spektroskopischen Untersuchungen wurde festgestellt, dass es sich bei dem gewonnen Produkt nicht um den Alkohol [**10**], sondern um den Borsäureester [**A**] (Schema 2.31) handelt.



**Schema 2.31:** Freisetzen des Alkohols **10**

Selbst unter den sauren Aufarbeitungsbedingungen, mit 1M wässriger HCl, ist der Ester [**A**] stabil. Es wurden verschiedene Methoden zum Aufarbeiten der Reduktion angewendet um den Alkohol [**10**] zu gewinnen (Tabelle 9). Dabei wurde versucht die im Molekül befindliche

<sup>143</sup> A.G. Myers\*, B.H. Yang, L. McKinstry, D.J. Kopecky, J.L. Gleason: *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511

BOC-Schutzgruppe zu erhalten. Die Versuche Nr. 12-14 zeigten, dass durch die Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung eine Art „Umkomplexierung“ stattfindet.

Durch die Zugabe von Diethanolamin/Wasser im Verhältnis 1:1 und 3-4 tägigen Erhitzen auf 50-60 °C wurde der Alkohol **[10]** in fast quantitativen Ausbeuten erhalten (Versuchs.Nr. 15 und 16, Tabelle 9).

Die Reaktionszeiten der „Umkomplexierungs-Reaktion“ konnten in der Mikrowelle (Discover von CEM) auf 2.5 h verkürzt werden. Dabei wurde die Energie auf 100 W und die Temperatur auf 100 °C beschränkt. Die erheblich kürzere Reaktionszeit wird jedoch mit reduzierten Ausbeuten zwischen 28 und 43 % d.Th. an Alkohol **[10]** erkauft. Der Grund hierfür ist offenbar die unter diesen Bedingungen instabile BOC-Schutzgruppe. Es wird auch der Aminoalkohol **[10]** (Abb. 2.19) isoliert (verunreinigt). Es ist davon auszugehen, dass durch Optimierung der Mikrowellen Einstellungen die Ausbeuten deutlich verbessert werden können.

Eine Aufarbeitungsmethode wurde ebenfalls durchgeführt. Durch das Umsetzen von **[10a]** mit gasförmigem HCl konnte der Borsäureester und die BOC-Schutzgruppe gespalten werden um das Hydrochlorid **[B]** zu erhalten. Es gelang den Stickstoff durch die Umsetzung von **[B]** mit  $\text{BOC}_2\text{O}$  wieder zu schützen

### 2.8.2 Darstellung von Ethylketon **[52]**

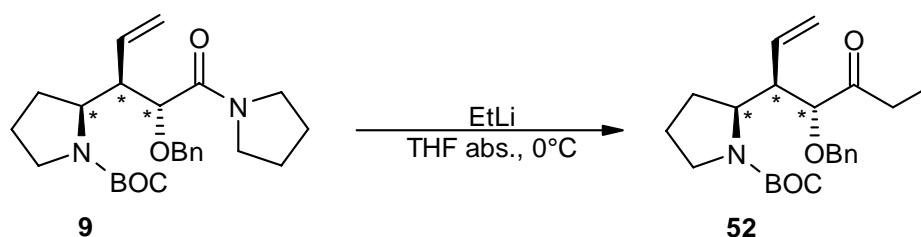


Abbildung 2.24: Synthese von Keton **52**

Um die fehlenden C-Atome der Naturstoffseitenkette einzubauen wurde der Schlüsselbaustein **[9]** nicht nur in einer Sequenz aus Reduktion, Oxidation und Grignard-Reaktion (Kap. 2.8.1 und 2.8.4) in den sekundären Alkohol **[11]** überführt, sondern auch mit Ethyllithium direkt zum Keton **[52]** alkyliert.<sup>144</sup>

<sup>144</sup> M. Ferreró, M. Galobardes, R. Martín, T. Montes, P. Romea\*, R. Rovira, F. Urpi\*, J. Vilarrasa: *Synthesis* **2000**, 1608-1614

Die Reaktionsbedingungen für die Umsetzung von Amid [9] mit Ethyllithium wurden stark variiert (Tabelle 10). In den Ansätzen 1 bis 6 wurde eine käuflich erworbene 0.5 M Lösung EtLi in einer Mischung aus Benzol/Cyclohexan 9:1 verwendet. Aufgrund der schlechten Ausbeuten muss davon ausgegangen werden, dass der Gehalt an Ethyllithium in der Lösung sehr viel kleiner als 0.5 molar war.

Für alle folgenden Ansätze wurde selbst hergestelltes Ethyllithium in Ether verwendet. Der Gehalt der Lösung wurde vor dem Verwenden der Lösung immer neu bestimmt (Kap.3.1).

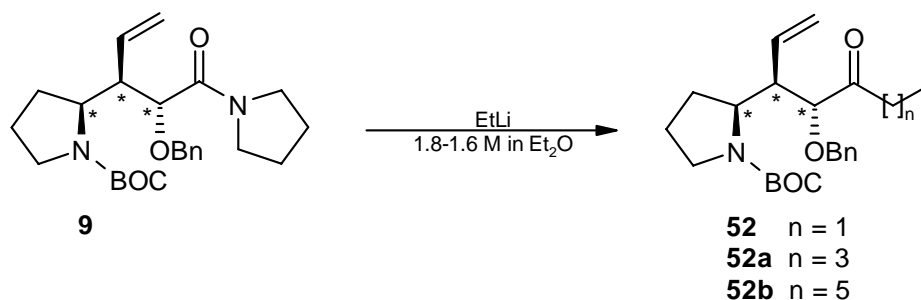
Umsetzung mit Ethyllithium								
Nr.	[9] g (mmol)	EtLi eq	LM abs.	Co- Solvenz <sup>a)</sup>	T °C	Rk-Zeit min, h, d	Ausbeute [52] % [9]	
01	0.11 (0.25)	0.97 <sup>b)</sup>	THF	-	-78 bis RT	10 min	-	88
02	0.10 (0.23)	2.1 <sup>b)</sup>	THF	-	-78 bis -10	4 d	-	100
03	0.10 (0.23)	2.1 <sup>b)</sup>	Toluol	-	-78	4 h	35	70
04	0.07 (0.16)	5.0 <sup>b)</sup>	Toluol	-	-78 bis 10	19 h	-	56
05	0.11 (0.25)	5.0 <sup>b)</sup>	Toluol	-	-40 bis 0	6 h	20	62
06	0.07 (0.16)	5.0 <sup>b)</sup>	Et <sub>2</sub> O	-	-30	5.5	-	98
07	0.10 (0.23)	1.6 <sup>c)</sup>	Et <sub>2</sub> O	-	-78 bis -30	11 h	78 <sup>d)</sup>	-
08	0.10 (0.23) <sup>f)</sup>	5.3 <sup>c)</sup>	Et <sub>2</sub> O	-	-78	3.5	78	-
09	0.11 (0.25)	3.1 <sup>c)</sup>	Et <sub>2</sub> O	-	-78	30 min	62	-
10	0.10 (0.23)	3.6 <sup>e)</sup>	THF	-	-78 bis -40	10.5 h	45	-
11	0.10 (0.23)	3.6 <sup>e)</sup>	THF	A	-50	3.5 h	35	70
12	0.10 (0.23)	3.0 <sup>e)</sup>	THF	B	-78 bis 15	21 h	-	91
13	0.10 (0.23)	9.0 <sup>f)</sup>	THF	B	-78 bis 20	27 h	22	-
14	0.10 (0.23)	4.4 <sup>f)</sup>	THF	-	-78	6 h	91 <sup>d)</sup>	-
15	0.10 (0.23)	4.6 <sup>f)</sup>	Et <sub>2</sub> O	-	-78	5.5	100 <sup>d)</sup>	-

**Tabelle 10:** <sup>a)</sup> A: TMEDA; B: HMPA <sup>b)</sup> 0.5 M in Toluol <sup>c)</sup> ca. 1.8 M in Et<sub>2</sub>O, Gehaltsbestimmung siehe Kap. 3.1 <sup>d)</sup> roh <sup>e)</sup> ca. 1.66 M in Et<sub>2</sub>O <sup>f)</sup> ca. 1.6 M in Et<sub>2</sub>O

Der Einsatz der etherischen Ethyllithium-Lösung lieferte erheblich besser Ergebnisse. Die Reaktion verlief erheblich schneller und es konnten in der Regel gute bis sehr gute Ausbeuten an Produkt [52] erzielt werden.

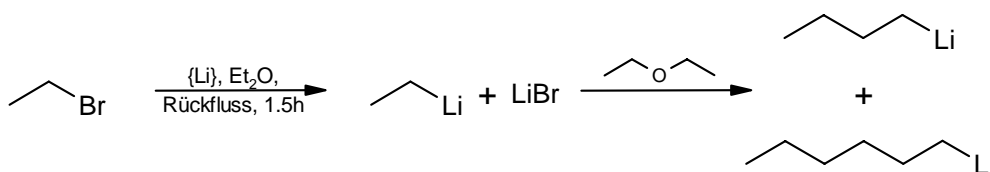
Der Einsatz der Co-Solvenzien wie Tetramethylethylendiamin (TMEDA) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) (Versuchs-Nr. 11 bis 13), die durch ihrer komplexierende Wirkung auf das Lithium die Nucleophilie des Ethylanions vergrößern und damit die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen sollten brachten nicht die erwartete Verbesserung. In den letzten Versuchen wurden diese auch nicht mehr eingesetzt.

Ein unterschiedliches Reaktionsverhalten in Abhängigkeit von Lösungsmittel konnte nicht beobachtet werden. Hervorzuheben sei aber an dieser Stelle die Isolierung von längerkettigen Ketonen (Schema 2.32), die via HPLC von [52] getrennt werden konnten.



**Schema 2.32:** Darstellung von Keton **52** und dessen längerkettige Homologe **52a** und **52b**

Neben dem Ethylketon [52] konnten auch das Butylketon [52a] und Hexylketon [52b] isoliert werden. Das Entstehen der Ketone [52a] und [52b] kann nur durch die Reaktion des Ethyllithium mit dem Lösungsmittel Diethylether erklärt werden (Schema 2.32a). Um dies zu verhindern müsste das Ethyllithium in einem andern Lösungsmittel wie z.B. Benzol oder Cyclohexan hergestellt werden.



**Schema 2.32a:** Darstellung von Ethyllithium und dessen Reaktion mit Diethylether zu Butyl- und Hexyllithium

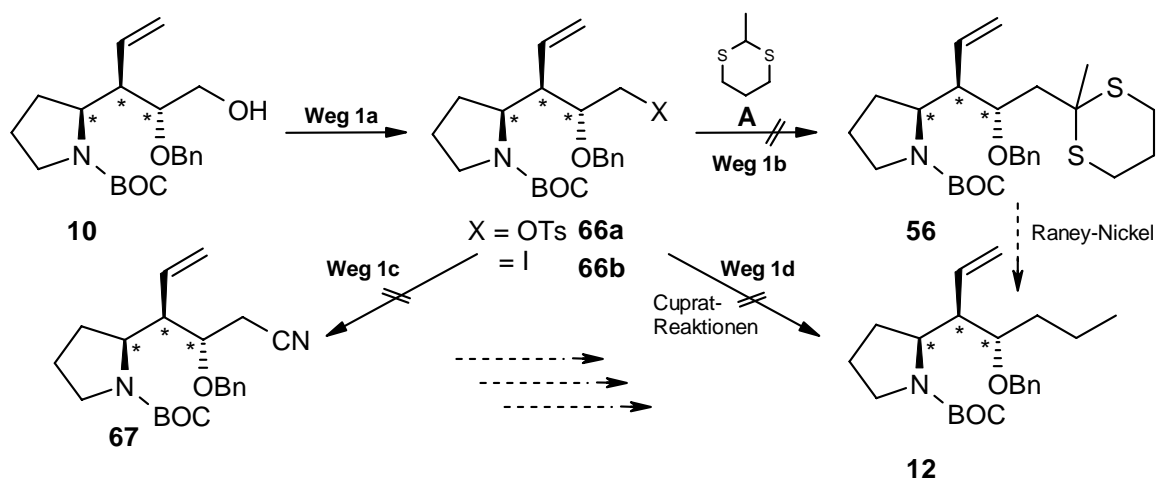
Wenn durch die Wahl des Lösungsmittels die Bildung der höheren homologen Ketone [52a] und [52b] ausgeschlossen werden kann, stellt dieser Weg eine gute alternative zum Folgenden für die Einführung der Seitenkette dar.

## 2.8.3 Versuche zur Darstellung von Alkan [12]

Mit dem primären Alkohol [10] und dem Keton [52] wurden zwei Substanzen hergestellt die auf unterschiedlichen Wegen in das Zielmolekül [12] überführt werden sollten. Diese Wege stellen Alternativen zu den in Kap. 2.2.1 aufgeführten *Syntheseplänen 1-4* dar.

Einer der Wege sollte die durch die Borhydridreduktion (Kap. 2.8.1) generierte primäre Hydroxylfunktion von Alkohol [10] in eine Fluchtgruppe überführen um [66a] bzw. [66b] zu erhalten (Schema 2.33, Weg 1a) und anschließend durch die Umsetzung mit 2-Methyl-1,3-dithian [A] in das kettenverlängerte Produkt [56] überführen (Weg 1b). Das Dithian [56] sollte abschließend mit Raney-Nickel zum gewünschten Produkt [12] reduziert werden. Alle in diese Richtung unternommenen Versuche schlugen fehl (keine Reaktion).

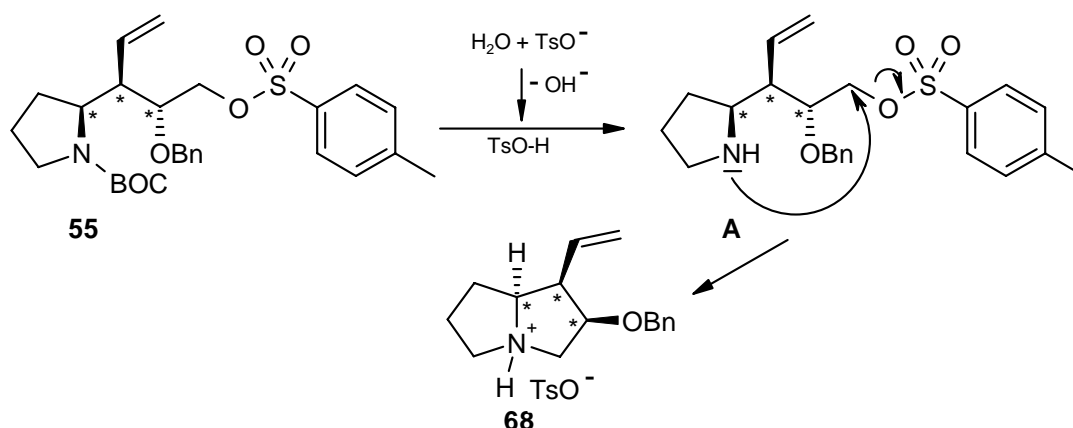
Auch der Versuch, mittels einer *Kolbe-Nitril-Synthese* (Weg 1c) [66a] in das Nitril [67] zu überführen, war ebenso erfolglos wie die Ansätze zur *Schlosser-Fouquet* Kettenverlängerung mittels Cupraten direkt zum Alkan [12] (Weg 1d).



Schema 2.33: alternative Wege Alkohol **10** in Alkan **12** zu überführen

Lediglich das im Weg 1a skizzierte Tosylat [55] (Kap. 3.8.1) konnte erfolgreich hergestellt, isoliert und charakterisiert werden. Das Tosylat [55] erwies sich als äusserst instabil. Bereits nach kurzer Zeit bildet sich das Pyrrolizidinon [58], nach 3d bei RT ist die Reaktion vollständig (Schema 2.34). Dieser Vorgang konnte durch Erhitzen auf 50 °C gezielt auf wenige Stunden verkürzt werden.

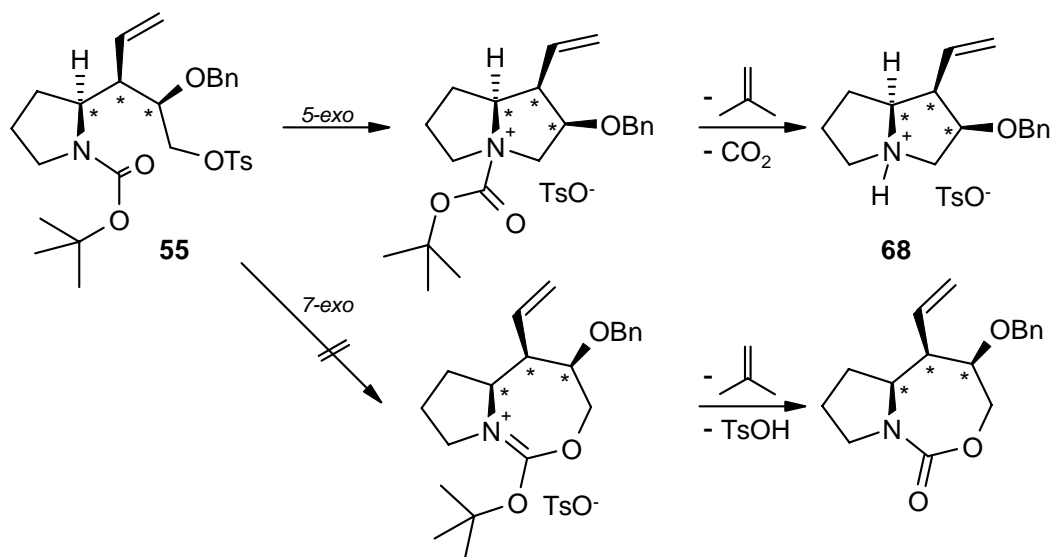
Durch die NMR - und Masenspektroskopischen Daten konnte für das entstandene Molekül ein Pyrrolizidin-Derivat [68] ermittelt werden.



**Schema 2.34:** mögliche Erklärung für die Entstehung von Pyrrolizidin-Derivat **68**

Die signifikante Labilität des Tosylats [**55**] selbst in Gegenwart von Triethylamin (Überschuss) spricht dafür, dass intramolekulare Reaktionen - Nachbargruppeneffekte für den Zerfall verantwortlich sind. Eine einfache Erklärung kann darin gesehen werden, dass zunächst durch Säurekatalyse die BOC-Schutzgruppe abgespalten wird und im Anschluss eine *5-exo-tet* Cyclisierung zum Pyrrolizidin [**68**] erfolgt. Dies erfordert jedoch *in situ* einen gewissen Protonenüberschuss.

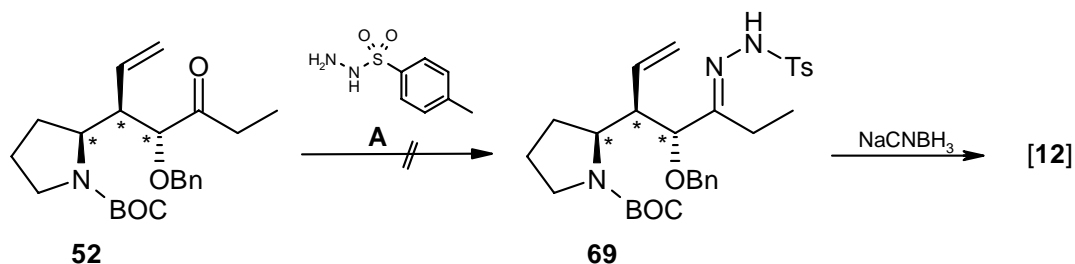
Alternativ könnte auch das Carbamat-geschützte Stickstoffzentrum direkt eingreifen: Durch eine *5-exo-trig/tet* Reaktion entsteht dann ein Ammoniumsalz, welches im Anschluss Isobuten und  $\text{CO}_2$  verliert. Es entsteht Pyrrolizidin [**68**] (Schema 2.34a). Diese Hypothese für die Pyrrolizidinbildung ist insofern ungewöhnlich, als dass üblicherweise das Amid-Carbonyl-Sauerstoffzentrum das beste Nukleophil stellt. Dies müsste zu einer *7-exo-tet*-Reaktion und damit zur Bildung eines Siebenringes führen, nach Abbau von Isobuten entstünden entweder das Carbamat oder aber noch Hydrolyse der Aminoalkohol. Beide Produkte erlauben aber nicht die abschließende Pyrrolizidin-Bildung.



**Schema 2.33a:** 5-*exo* Cyclisierung versus 7-*exo*-trig Reaktion

Der hier vorgeschlagenen 5-*exo*-trig/tet Prozeß könnte hier den elektronisch begünstigten Angriff der Carbonylgruppe (7-*exo*-trig) aus Ringspannungsgründen aus dem Feld schlagen. Ist diese Überlegung korrekt, dann wäre der Zerfall des Tosylat oder jeder anderen derart aktivierten primären OH-Gruppe auch im Basischen kaum zu verhindern (Schema 2.33). Der Synthesepfad an sich muß damit in Frage gestellt werden.

Den zweiten alternativen Zugang zum Alkan [12] eröffnete die Darstellung von Ethylketon [52]. Ausgehend von [52] sollte durch die Umsetzung mit dem *p*-Toluolsulfonylhydrazid [A] das Keton in das Hydrazon [69] überführt werden (Schema 2.35). Dieses sollte unter der Einwirkung von NaCNBH<sub>3</sub> zum Alkan [12] reduziert werden.<sup>145</sup>



**Schema 2.35:** alternativer Weg 12 über das Hydrazon 69 darzustellen

Die Versuche über das Hydrazon [69] das Alkan [12] über ein Eintopfverfahren (ohne Isolierung von [69]) oder die zweistufige Variante herzustellen schlugen fehl. Es konnten nach Aufarbeitung und Reinigung weder Edukt noch Produkt isoliert werden.

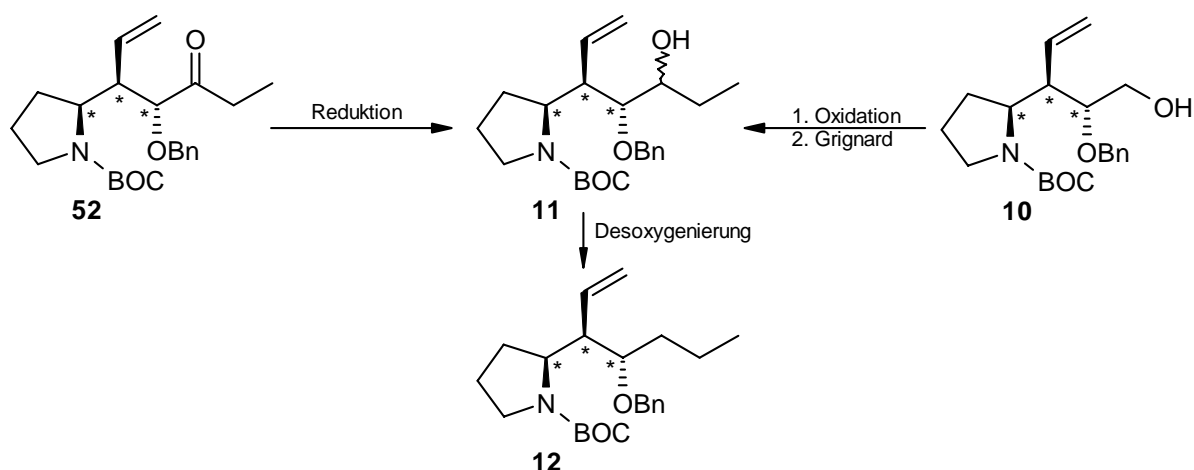
<sup>145</sup> V.P. Miller, D. Yang, T.M. Weigel, O. Han, H. Liu\*: *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4175-4188

Die durch die sterische Abschirmung verhinderte Aktivierung wird als Grund für dieses Ergebnisses angenommen.

Es wurde weder der Weg über das Hydrazon, noch die in Schema 2.34 aufgeführten Wege zur Darstellung von **[12]** weiter verfolgt.

#### 2.8.4 Synthese des sekundären Alkohols **[11]**

Motiviert durch die fehlgeschlagenen Versuche, auf den unter Kap. 2.8.3 ausgeführten Wegen die Substanzen **[10]** bzw. **[52]** in das Alkan **[12]** zu überführen, wurden diese beiden Verbindungen gemäß des *Synthesepans 4* (Schema 2.11) in den sekundären Alkohol **[11]** transformiert. Um das Alkan **[12]** darzustellen, musste **[11]** in geeigneter Weise desoxygeniert (Schema 2.3.6 und Kap. 2.8.5) werden.



**Schema 2.36:** Syntheseweg zu **12** über sekundären Alkohol **11**



## 2.8.4.1 Reduktion zum sekundären Alkohol [11]

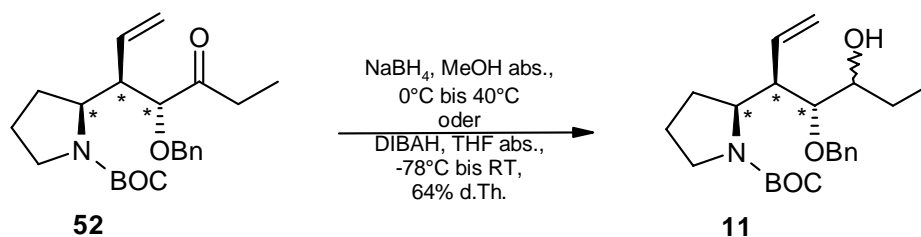


Abbildung 2.25: Reduktion zum Alkohol 11

Um das Keton [52] zum Alkohol [11] reduzieren wurde [52] in Methanol abs. gelöst und bei 0 °C mit 1 eq Natriumborhydrid versetzt. Nach 13 h Reaktionszeit und einer Temperatur von ca. 25 °C konnte immer noch Edukt festgestellt werden. Der Reaktionsmischung wurde ein weiteres Äquivalent  $\text{NaBH}_4$  zugesetzt und die Lösung auf 40 °C erwärmt. Nach insgesamt 38 Stunden wurde die Reaktion aufgearbeitet und komplett in eine neue Reduktion eingesetzt.

Dazu wurde das Rohöl in THF abs. gelöst und bei -78 °C mit 1.5 molarer DIBAH Lösung versetzt. Nach 10 h wurde die Reaktion aufgearbeitet und sowohl 7 % Keton, als auch 64 % des gewünschten Alkohols [11] als Diastereomergemisch erhalten.

In einem zweiten Versuch [52] in den Alkohol [11] zu überführen, wurde die Reduktion mit DIBAH gestartet und nach ca. 3.5 h dem Ansatz zwei Spatelspitzen Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zugesetzt. Nach dem kein Edukt mehr detektiert werden konnte, wurde die Reaktion nach insgesamt 19 h aufgearbeitet und der entstandene Alkohol [11] ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Auf eine Optimierung wurde an dieser Stelle verzichtet, aber durch sie sollten sich sowohl die Reaktionszeit verkürzen, als auch die Ausbeuten erhöhen lassen.

Die sehr drastischen Reaktionsbedingungen und die lange Reaktionszeit zeigen, dass das Keton offensichtlich für alle Reagenzien schlecht zugänglich ist. Die sterische Abschirmung verhindert trotz der Position am Ende der *Triade* etliche Standard-Reaktionen.

## 2.8.4.2 Darstellung des sekundären Alkohols [11] via Aldehyd [51]

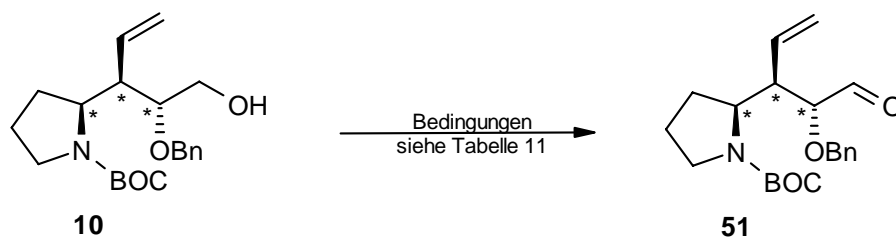


Abbildung 2.26: Oxidation zum Aldehyd 51

Um die Anriffspunkte für Reagenzien möglichst weit weg von der *Triade* zu legen wurde die im Folgenden beschriebene, im *Syntheselan 4* aufgeführte, Route beschriftet.

Ausgehend vom Alkohol [10] wurde der Aufbau der Seitenkette in 4 Stufen (Schema 2.11) durchgeführt. Zunächst wurde der Alkohol [10] durch eine Oxidation in den  $\alpha$ -Benzyloxyaldehyd [51] überführt und durch eine Grignard-Reaktion mit Ethylmagnesiumbromid (Kap. 2.8.3.2) weiter zum gewünschten Alkohol [11] umgesetzt.

Um den Alkohol [11] zum Aldehyd [51] zu oxidieren kamen eine Reihe von Oxidationsmethoden und in diesem Zusammenhang auch verschiedene Reaktionsbedingungen zur Anwendung (Tabelle 11).

Oxidation zum Aldehyd [51]								
Nr.	[10] g (mmol)	Reagenz		LM abs.	T °C	Rk-Zeit h	Ausbeute %	
		<sup>a)</sup>	eq				[51]	[10]
01	0.10 (0.28)	A	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	16	50	< 10
02	0.35 (0.97)	A	2.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	17	> 60	-
03	0.15 (0.42)	B	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 bis -60	3.5	> 60 <sup>b)</sup>	25 <sup>c)</sup>
04	0.63 (1.74)	A	2.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	5.0	70	-
05	1.45 (3.87)	A	2.4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	6.0	51	-
06	0.82 (2.27)	A	3.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	19	62	-
07	0.25 (0.69)	C	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	30	48	-
08	1.00 (2.77)	C	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	22.5	? <sup>d)</sup>	> 100 <sup>d)</sup>
09	0.30 (0.83)	C	4.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 bis RT	47	? <sup>e)</sup>	> 90 <sup>e)</sup>
10	0.10 (0.28)	D	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	18	? <sup>e)</sup>	> 90 <sup>e)</sup>
11	0.10 (0.28)	D	1.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	24	? <sup>e)</sup>	> 90 <sup>e)</sup>
12	0.18 (0.49)	D	1.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	26	? <sup>e)</sup>	> 90 <sup>e)</sup>
13	0.13 (0.36)	D	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	14	? <sup>e)</sup>	> 90 <sup>e)</sup>

**Tabelle 11:** <sup>a)</sup> A: PCC; B: Swern; C: PDC; D: DMP <sup>b)</sup> roh <sup>c)</sup> erst nach der Umsetzung zu [11] isoliert <sup>d)</sup> DC zeigt Gemisch an; Rohausbeute > 100% ohne Reinigung weiter umgesetzt <sup>e)</sup> Rohprodukt

Eine TEMPO-Oxidation zur Darstellung von **[51]** wurde nicht durchgeführt, da es sich bei dieser Oxidationsmethode um eine Zweiphasen-Reaktion handelt. Der entstandene Aldehyd hätte somit vor der C2-Verlängerung durch die Grignardreaktion noch aufwendig getrocknet werden müssen.

Die durch die *Swern-Oxidation* (Versuchs-Nr. 3) erzielte Ausbeute an **[51]** blieb hinter den Erwartungen zurück. Zudem konnten nach der Umsetzung des gewonnen Rohaldehyds noch 25 % des primären Alkohols **[10]** isoliert werden (Tabelle 11). Offenbar wirkt sich hier die besondere (sterische) Umgebung des primären Alkohol auf den Erfolg der Reaktion aus.

Chrom-Oxidationen können wasserfrei aufgearbeitet werden. Die erzielten Ausbeuten liegen auch durchaus in einem akzeptablen Bereich von 60-70 % d.Th., allerdings macht der bei der Reaktion in nicht unerheblichem Maße anfallende Cr(III)-Abfall den Einsatz alternativer Oxidationsmethoden wünschenswert (Tabelle 11, Vers.Nr. 01,02 und 04 bis 09).

Die in den Versuchs-Nr. 10 bis 13 angewendete Dess-Martin-Oxidation stellt eine solche Alternative dar. Dazu wurde das Dess-Martin-Periodinan (DMP) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert und mit dem zu oxidierenden Alkohol versetzt. Nach Reaktionsende wurde die Reaktionslösung über Celite 535<sup>®</sup> filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Per DC konnten lediglich der Aldehyd **[51]** und die durch die Reaktion in fester Form anfallende 2-Iodbenzoesäure detektiert werden.

Auf die säulenchromatographische Reinigung des Aldehyds (Versuchs-Nr. 1, 2, 4 bis 7) wurden bei den durchgeführten Oxidationen (Versuchs-Nr. 8 bis 13) verzichtet. Der Aldehyd **[51]** ist aufgrund seiner  $\alpha$ -ständigen O-Benzylgruppe nicht sehr stabil und sollte somit unmittelbar nach der Darstellung weiter umgesetzt werden.

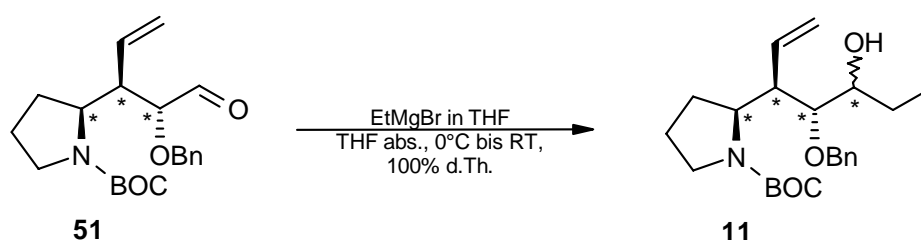


Abbildung 2.27: Darstellung von Alkohol **11**

Das zur Kettenverlängerung von Aldehyd **[51]** benötigte Ethylmagnesiumbromid wurde vor der Reaktion frisch hergestellt.<sup>146</sup> Dazu wurde eine literaturbekannte Standardvorschrift nachvollzogen.

<sup>146</sup> Die käuflich erhältliche Grignard-Lösung lieferte schlechte Ausbeuten.

Für die Umsetzung zu [11] wurde die Grignard-Lösung auf 0 °C abgekühlt und langsam mit dem Aldehyd [51], gelöst in THF abs. versetzt. Die Reaktionslösung wurde meist über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Nach 15 bis 20 Stunden konnte [11] in Ausbeuten von 62 bis 98 % als Diastereomeren-Gemisch isoliert werden. Über eine analytische HPLC konnte eine Diastereomerenverhältnis von 1:1 ermittelt werden.

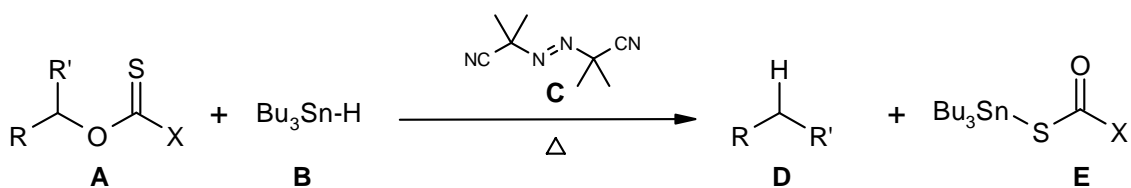
Die Versuchsdurchführung wurde auch dahin gehend variiert, dass auch der Aldehyd vorgelegt und die EtMgBr-Lösung zu getropft wurde. Dies hatte aber auf die Reaktionsdauer und die erzielten Ausbeuten keinen Einfluss.

### 2.8.5 Desoxygenierung

Methoden für den selektiven Austausch von OH-Gruppen durch Wasserstoff sind in der organischen Chemie äußerst wichtig.

Für die Desoxygenierung von Alkoholen wurde eine Vielzahl von Methoden entwickelt. Eine der gängigsten Methoden stellt dabei die Reduktion derivatisierter Alkohole, wie z.B. Tosylat, Mesylat, Sulfat usw. oder die nucleophile Substitution durch Halogene oder Thiolate und deren reduktive Dehalogenierung bzw. Desulfonierung dar.<sup>66</sup> Angesichts der in Kapitel 2.8.3 beschriebenen Probleme, intermolekulare Reaktionen in das C-Atom unmittelbar neben der Triade zu lenken, müssen potentielle Umsetzungen möglichst weit von der *Triade* entfernt erfolgen.

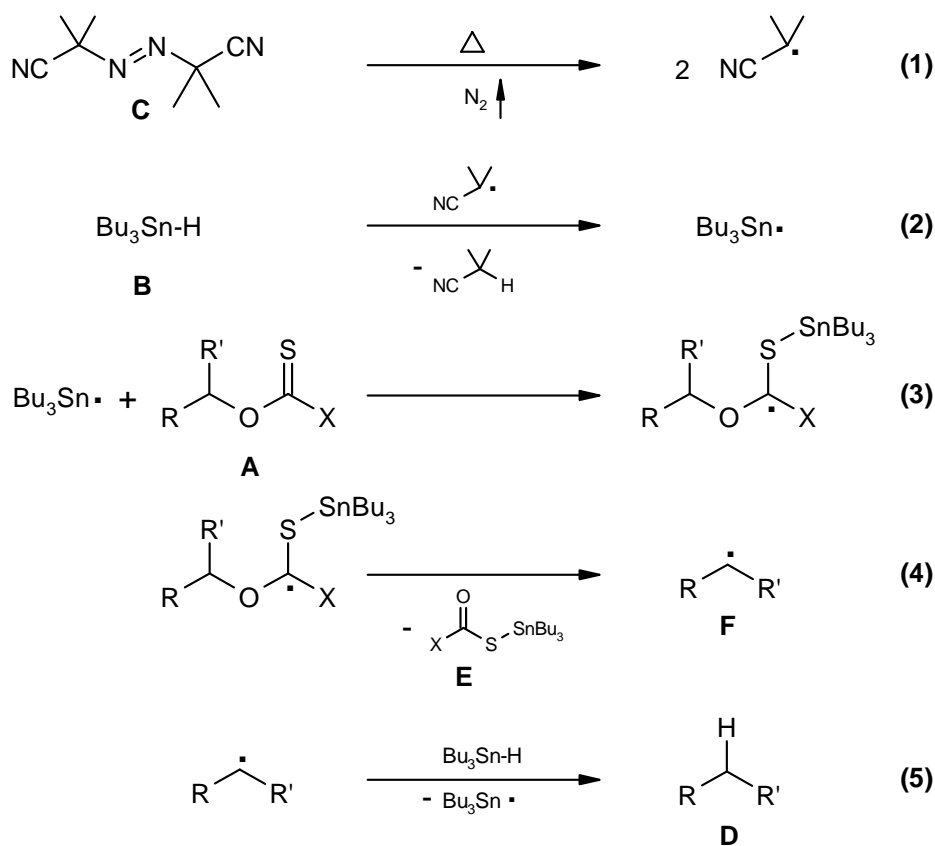
Die in der Literatur als *Barton-McCombie Reaktion*<sup>66</sup> stellt eine der wichtigsten Methoden für die Desoxygenierung dar und bietet sich als Mittel der Wahl an: Dabei werden Thiokohlensäureester sekundärer Alkohole [A] in Gegenwart Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN) [C] mit Tributylzinnhydrid [B] reduziert (Schema 2.37) um [D] zu erhalten. Der erste Angriff des Tributylstannyl erfolgt am S-Atom, also drei Zentren vom kritischen C-Atom in Nachbarschaft zur Triade entfernt.



Schema 2.37: allgemeiner Ablauf der Barton-McCombie Reaktion

Für die Desoxygenierung sekundärer Alkohole konnten gute Ausbeuten gefunden werden, wenn für X folgenden Gruppen eingeführt wurden: X = SMe, SPh (Dithiocarbonate), X = Ph (Thiobenzoat), X = OMe, OPh (Thiocarbonate), aber auch X = 1-Imidazolyl, 1-Pyrrolyl oder 1-(1*H*)pyridin-2-onyl.<sup>147</sup>

Der radikalisch verlaufende Mechanismus der *Barton-McCombie Reaktion* kann als gesichert angenommen werden.<sup>148</sup> Nach dem Kettenstart mit AIBN (Reaktion (1)) wird im nächsten Schritt die Zinn-Wasserstoff Bindung homolytisch gespalten (2). Das Radikal wird im folgenden Schritt vom Zinn auf das Thiocarbonyl-Kohlenstoffatom unter Ausbildung einer Schwefel-Zinn Bindung übertragen (3).



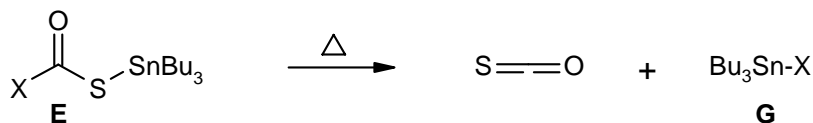
**Scheme 2.38:** von Barton und McCombie vorgeschlagener Mechanismus

Die Stabilisierung des Radikals findet unter Bildung des Intermediates [E] und dem Kohlenstoff-Radikal [F] statt (4), welches im letzten Schritt des Radikalmechanismus unter Bildung von Produkt [D] und dem Bu<sub>3</sub>Sn-Radikal abreagiert (5).

<sup>147</sup> D. Crich\*, L. Quintero: *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413-1432

<sup>148</sup> S.Z. Zard: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 672-685

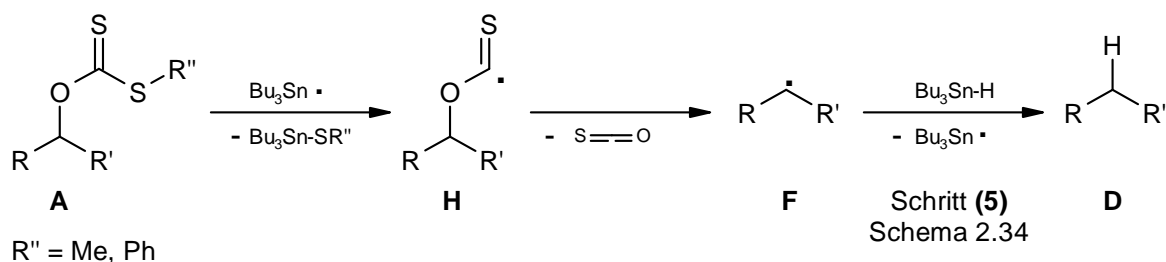
Das bei der Reaktion sich bildende Intermediat **[E]** ist unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil und zerfällt in  $\text{O}=\text{C}=\text{S}$  und Folgeprodukte **[G]** (Schema 2.39).



Schema 2.39: Zerfall von Intermediat **E**

Bei dem in den Schemata 2.38 und 2.39 aufgezeigten Reaktionsablauf der Desoxygenierung sekundärer Alkohole handelte es sich um den von *Barton* und *McCombie* vorgeschlagenen Mechanismus, der für **X** alle zuvor vorgestellten Gruppierungen toleriert.

Für die Dithiocarbonate ( $\text{X} = \text{SMe}, \text{SPh}$ ) haben *Barker* und *Beckwith* einen alternativen Radikal-Ketten-Mechanismus gefunden.<sup>149</sup> Dieser basiert auf ESR Untersuchungen mit denen das Alkoxythiocarbonyl-Radikal **[H]** nachgewiesen werden konnte (Schema 2.40).



Schema 2.40: von *Barker* und *Beckwith* vorgeschlagener Mechanismus

Für die Reduktion von organischen Substanzen nehmen Zinnhydride, trotz ihrer Giftigkeit, eine sehr wichtige Rolle ein.<sup>150</sup>

Allerdings sind in der Literatur noch eine Reihe von alternativen Methoden beschrieben, die es ermöglichen Alkohole oder deren Derivate zu reduzieren, bei denen Zinnhydride gar nicht oder nur in katalytischen Mengen zum Einsatz kommen.<sup>151</sup>

<sup>149</sup> P.J. Barker, A.L.J. Beckwith\*: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 683-684

<sup>150</sup> a) H.G. Kuivila: *Synthesis* **1970**, 499-509; b) W. Neumann: *Synthesis* **1987**, 665-683

<sup>151</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* **2001**, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 524-532

## 2.8.5.1 Darstellung von Thiocarbonat [53]

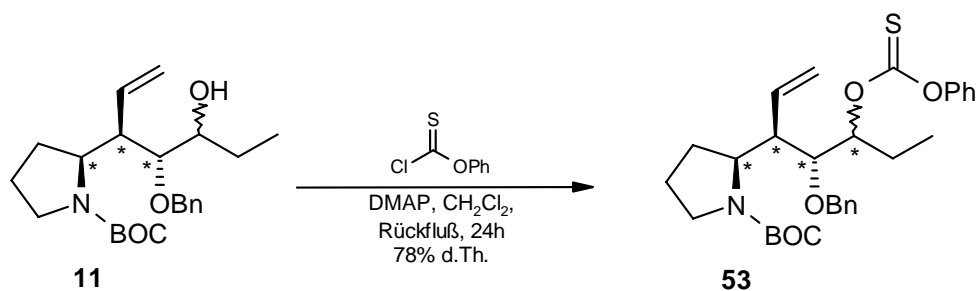


Abbildung 2.28: Umsetzung von Alkohol **11** mit Chlorthioameisensäurephenylester

Die *Desoxygenierung* zur Fertigstellung der im (-) *Elaeokanin C* befindliche Propylseitenkette erfolgt nun in zwei Schritten unter Beachtung der besonderen sterisch und elektronisch belasteten Position.

Zunächst wurde der Alkohol unter Standardbedingungen in absolutem Methylenchlorid gelöst und bei 0 °C nacheinander mit Pyridin abs., 0.1 eq Dimethylaminopyridin (DMAP) und dem Chlorthioameisensäurephenylester versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 40 bis 50 °C gerührt. Dabei verfärbt sich die Reaktionslösung von gelb nach tannengrün. Nach der sauren, wässrigen Aufarbeitung (10 %ige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung) und der säulenchromatographischen Reinigung konnte das Thiocarbonat [53] in 60-80 %iger Ausbeute isoliert als Diastereomergemisch erhalten werden.

Es wurden auch die über HPLC getrennten diastereomeren Alkohole [11] unabhängig von einander in die Thiocarbonat Darstellung eingesetzt. Es konnten dabei keine gravierenden Unterschiede im Reaktionsverhalten festgestellt werden. Da die stereogene Information des Kohlenstoffzentrums, an dem die sekundäre OH-Funktion steht, durch die *Barton-McCombie* Desoxygenierung verloren geht, ist eine Trennung der Diastereomeren Alkohole [11] für den Ablauf von *Syntheseplan 4* nicht erforderlich.

Die säulenchromatographische Reinigung lieferte neben dem Thiocarbonat [53] auch bis zu 29 % Carbonat [54]. In der Literatur sind Methoden beschrieben, bei denen unter Einwirkung von Zinn-<sup>152</sup> bzw. Selen-Sauerstoffverbindungen<sup>153</sup> ein Schwefel/Sauerstoff Austausch nachgewiesen wurde. Wie es unter den Veresterungsbedingungen zu einem solchen Austausch kommen kann ist noch ungeklärt.

<sup>152</sup> a) Y. Tsuda, Y. Sato, K. Kakimoto, K. Kanemitsu: *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1033-1036; b) K. Kanemitsu, Y. Tsuda, M.E. Haque, K. Tsubono, T. Kikicchi: *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3874-3879

<sup>153</sup> N.J. Cussans, S.V. Ley\*, D.H.R. Barton: *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 1650-1653

### 2.8.5.2 Zinnhydrid-Reduktion zum Alkan [12]

Die *Desoxygenierung* wurde über eine *Barton-McCombie* Reaktion durchgeführt. Diese Reaktion ermöglicht es das Reagenz zunächst am Schwefel und damit drei Zentren weiter entfernt von der *Triade* angreifen zu lassen und sterischen Repulsionen weitestgehend zu vermeiden. Nach dem Zerfall entsteht ein hochreaktives Alkylradikal welches dann nach Verlust der grossen Fluchtgruppe vom Zinnhydrid anzugreifen ist. Ein wichtiger Aspekt dieses Weges ist, dass der Ester [53] nicht so labil wie das Tosylat [55] (Kap. 2.8.3, Schema 2.34) ist. Dadurch sollte es möglich sein die unerwünschte Cyclisierung zum Pyrrolizidin zu vermeiden.

In der Literatur ist die *Desoxygenierung* nach *Barton-McCombie* mit den unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen, z.B. Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und vor allem die Reaktionsdauer, aufgeführt. Die Temperatur liegt meist im Siedebereich des verwendeten Lösungsmittels. Da als Lösungsmittel oft die gegenüber radikalisch verlaufenden Reaktionen inerten Verbindungen Benzol oder Toluol verwendet werden, liegen die angegeben Temperaturen im Bereich von 80 bis 115 °C. In diesen beiden Punkten unterscheiden sich die Reaktionsbedingungen am wenigsten.

Die Angaben über die Reaktionsdauer varriieren stärker, die kürzesten Reaktionszeiten liegen zwischen 5 und 15 Minuten, die längsten zwischen 36 und 48 Stunden.

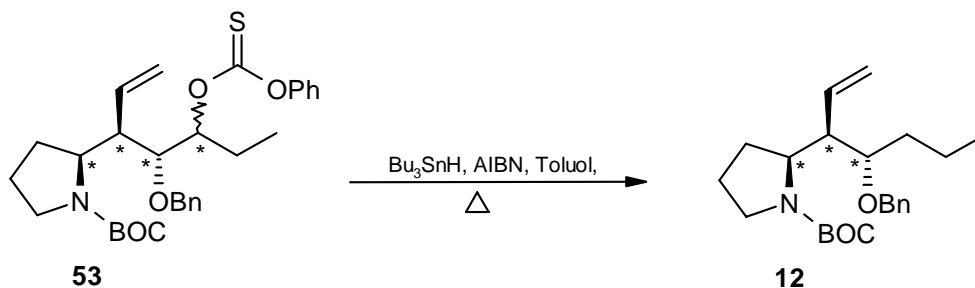


Abbildung 2.29: *Barton-McCombie* Reaktion

Höhere Reaktionstemperaturen bergen im vorliegenden Molekül die bereits diskutierten Risiken: Einerseits ist die thermische Labilität der BOC-Schutzgruppe zu beachten, die vorgezogene Abspaltung könnte Anlaß zur intramolekularen  $S_N2$ -Reaktion und damit zur Pyrrolizidin-Bildung geben. Andererseits könnte auch die direkte Cyclisierung wie im Falle des Tosylats [55] (Kap. 2.8.3, Schema 2.34) bei der höheren Temperatur mit der an sich schlechteren Fluchtgruppe erfolgen. Zur weitgehenden Vermeidung drastischer Ausbeuteverluste wurden die ersten *Desoxygenierungen* bei niedrigen Temperaturen durchgeführt (Tabelle 12; Vers.Nr. 01 und 02).



Desoxygenisierung nach Barton-McCombie									
Nr.	[53] g (mmol)	Bu <sub>3</sub> SnH eq	AIBN eq	Toluol <sup>a)</sup>	T °C <sup>b)</sup>	Rk-Zeit h	Aufarb. Methode <sup>c)</sup>	Ausbeute %	
								[12]	[53]
01	0.05 (0.10)	2.0	0.25	I	80	24	A	-	-
02	0.09 (0.17)	2.0	0.5	I	80	24	B	-	-
03	0.08 (0.15)	2.0	0.5	I	110	24	C	-	-
04	0.05 (0.10)	2.0	0.5	I	135	36	C	-	-
05	0.05 (0.10)	2.0	0.5	II	135	3.5	B	60	-
06	0.08 (0.15)	2.0	0.5	II	135	0.5	B	> 55	-
07	0.43 (0.82)	2.5	0.5	II	135	0.2	B	> 59	-
08	0.67 (1.28)	2.5	0.5	II	135	0.5	B	10	56
09	0.38 (0.72)	2.5	0.5	II	135	0.5	B	? <sup>d)</sup>	-
10	0.30 (0.57)	2.5	0.5	II	135	0.3	B	14	-
11	0.17 (0.32)	2.5	0.5	II	135	0.5	B	< 65 <sup>e)</sup>	

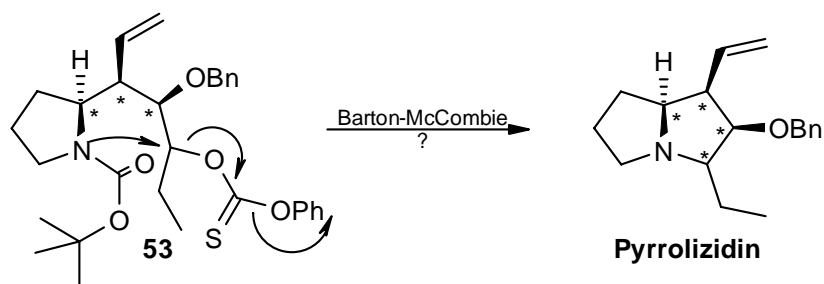
**Tabelle 12:** <sup>a)</sup> I: abs.; II: abs., 30 min Ultraschall und 30 min mit Ar entgast <sup>b)</sup> PEG-Badtemperatur <sup>c)</sup> A: Rk-Lsg über Kieselgel filtriert; B: LM dest. entfernt, Säule an Kieselgel; C: Extraktion mit NaHCO<sub>3</sub> <sup>d)</sup> Mischung nach Säule <sup>e)</sup> <sup>1</sup>H-NMR zeigt noch Verunreinigung

Mit diesen Vorgaben wurde in den Versuchen 1 bis 4 versucht bei relativ niedriger Temperatur (80 °C) die Reaktion durch lange Reaktionszeiten vollständig ablaufen zu lassen. Nach diesen Versuchen konnten weder Produkt noch Edukt isoliert werden. Aufgrund der NMR spektroskopischen Untersuchungen liegt der Verdacht nahe, dass unter den radikalischen Bedingungen über eine solch lange Reaktionsdauer (24 bis 36 h) das komplette Molekülgrundgerüst abgebaut wird. Möglicherweise handelt es sich dabei um die schon vorne erwähnten *intramolekularen Folgereaktionen*. Es konnte lediglich eine sehr unpolare Verbindung isoliert werden, die als ein Derivat des eingesetzten Tributylzinnhydrids indentifiziert wurde. Aufgrund dieser Misserfolge wurden an den Reaktionsbedingungen eine Reihe von Veränderungen vorgenommen.

Für die folgenden Versuche wurde das eingesetzte absolute Toluol zusätzlich 20-30 min im Ultraschallbad und ca. 30 min über eine D3-Fritte mit trockenem Argon entgast. Die Reaktionslösung mit allen Edukten wurde zum Reaktionsstart in einem auf 135 °C vorgeheizten PEG-Bad innerhalb von 2 min zum Rückfluß erhitzt. Für die Reaktionskontrolle per DC wurde Vanilin als Sprühreagenz (Kap. 3.1) verwendet, welches eine deutlich unterschiedliche Färbung von Edukt und Produkt hervorruft. Damit konnte der nahezu identische R<sub>F</sub>-Wert von Thiocarbonat [53] und Alkan [12] ermittelt werden, was das Verfolgen der Reaktion äusserst schwierig gestaltet.

Mit diesen Veränderungen (Tabelle 12) in der Reaktionsdurchführung konnte das gewünschte Produkt in Ausbeuten um die 60 % erhalten werden.

Die schlechten Ausbeuten von 10 bzw 14 % in den Versuchen 8 und 10 können nicht erklärt werden, da die Versuchsdurchführung nicht verändert wurde. Um dies aufzuklären müsste untersucht werden von welchen Faktoren diese *Desoxygenierung* mit Zinnhydrid alles abhängt. Eine Frage die dabei auch zu beantworten wäre ist die, ob die postuierte Reaktion zur Bildung eines Pyrrolizidins unter den *Desoxygenierungs-Bedingungen* möglich ist (Abbildung 2.29a).



**Abbildung 2.29a:** mögliche intramolekulare  $S_N2$ -Reaktion zum Pyrrolizidin

Die Ausführungen in diesem Kapitel zeigen, dass die zunächst simpel erscheinende Einführung der Seitenkette eine Reihe von kaum vorhersagbaren Hürden birgt.

Letztlich sind dafür 4 Schritte notwendig die es aber ermöglichen, die Synthese voran zu treiben.

## 2.9 Darstellung des Homoallylalkohol

Ausgehend von Alkan [12] wurde die Synthese des Homoallylalkohols [13] gemäß *Syntheseplan 4* durchgeführt. Dazu wurde die in [12] befindliche Doppelbindung oxidativ gespalten, um so den Aldehyd [59] zu erhalten (Abb. 2.30). Da dieser aufgrund seiner  $\beta$ -Substituenten (N-BOC und OBn) nicht sehr stabil ist, wurde [59] zwar in Form des Rohöls isoliert, aber danach sofort in die sich anschließende Grignard-Reaktion eingesetzt (Abb. 2.31).

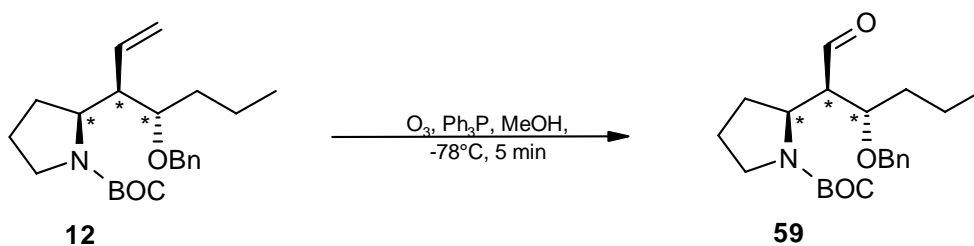


Abbildung 2.30: Darstellung von Aldehyd 59

Das für die oxidative Spaltung benötigte Ozon wurde mit Hilfe eines *Siemens'schen Ozonisators*<sup>154</sup> hergestellt. Dieser besteht im Prinzip aus zwei metallbeschichteten Glasröhren die durch Wasser gekühlt werden. In diese Röhren wird elementarer Sauerstoff eingeleitet an die eine niederfrequenter Spannung (50-300 Hz, 10-20 kV) angelegt wird, so dass eine stille (dunkle) Entladung (siehe Abb. 2.31) aufrecht erhalten wird.

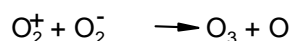
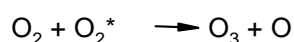
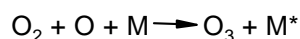
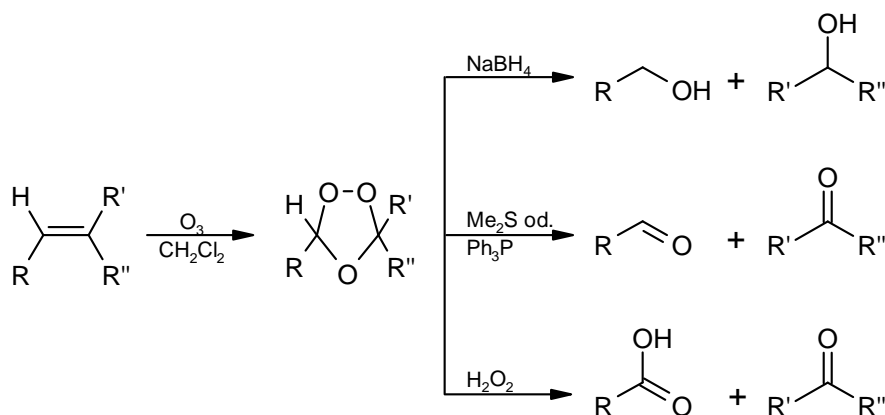


Abbildung 2.31: Darstellung von Ozon

Wenn durch die Wasserkühlung die sich aufheizenden Röhren bei einer Temperatur von ca. 25 °C gehalten werden können, wird so eine Ausbeute von ca. 10-15% an  $O_3$  im  $O_2$ -Strom erzielt.

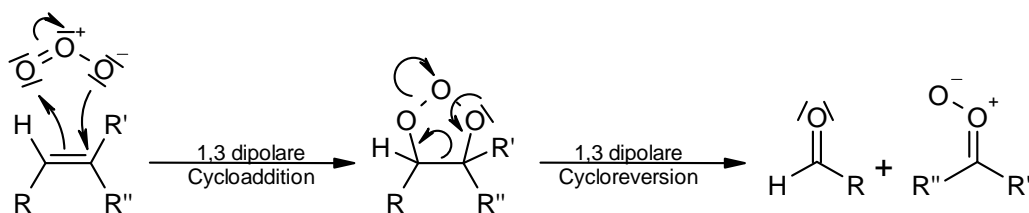
<sup>154</sup> a) A.F. Holleman, N. Wiberg: *Lehrbuch der Anorganischen Chemie* **1985**, 91-100. Aufl., Kap. 1.2, S. 457ff; b) N.N. Greenwood, A. Earnshaw: *Chemie der Elemente* **1988**, 1. Aufl., Kap. 14.1.5.1, S. 786ff

Die Ozonolyse ermöglicht die Spaltung von C-C-Doppelbindungen. Dabei können je nach Art des Olefins und Aufarbeitungsmethode Carbonsäuren, Ketone, Aldehyde oder Alkohole gewonnen werden (Schema 2.41).



**Schema 2.41:** Ozonolyse allgemein und mögliche Produkte

Die ersten genaueren mechanistischen Untersuchungen zur Ozonolyse wurden Anfang des 20. Jahrhunderts von *Harris*<sup>155</sup> durchgeführt. *Criegee*<sup>156</sup> formulierte demn Mechanismus als eine 1,3-dipolare Reaktion. Im Jahr 1987 wurde dies von *Berger et al.*<sup>157</sup> durch <sup>17</sup>O-Markierung bewiesen. Der Mechanismus der Ozonolyse verläuft über mehrere Teilschritte. Als erstes addiert sich das Ozon in einer 1,3 dipolaren Cycloaddition an die Doppelbindung unter Ausbildung des Primärozonids [A]. Da [A] sehr instabil ist zerfällt es in einer 1,3 dipolaren Cycloreversion in eine Carbonylverbindung [B] und ein sogenanntes Carbonyloxid [C] (Schema 2.42a).



**Schema 2.42a:** Mechanismus der Ozonolyse Teil 1

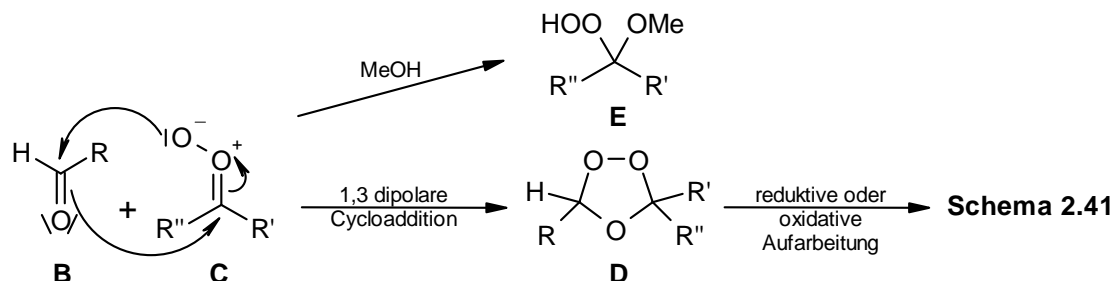
Dabei bildet das weniger substituierte Ende die Carbonylverbindung [B] und das höher substituierte Ende das Carbonyloxid [C].

<sup>155</sup> C. Harris: *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 343, 311-344

<sup>156</sup> R. Criegee: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 745-752

<sup>157</sup> C. Geletneky, S. Berger\*: *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1625-1627

Im nächsten Schritt rekombinieren [B] und [C] in einer zweiten 1,3 dipolaren Cycloaddition unter Bildung von Sekundärozonid [D]. Dieses ist stabiler als das Primärozonid [A] und muss wie in Schema 2.41 beschrieben entweder reaktiv oder oxidativ gespalten werden, um die gewünschte Verbindung (Carbonylverbindung oder Alkohol) zu erhalten (Schema 2.42b).



Schema 2.42b: Mechanismus der Ozonolyse Teil 2

In Methanol erfolgt das Abfangen des Carbonyloxids [C] durch das Solvens zum Hydroperoxid [E]. Um das Alkan [12] in den Aldehyd [59] zu überführen, wurde [12] den in der Literatur aufgeführten Standardozonolysebedingungen unterworfen. Dazu wurde das Alkan [12] in Methanol abs. gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das Ozon wurde über eine D3-Fritte in die Lösung eingeleitet. Das Ende der Reaktion wurde nicht mit Hilfe eines Indikators (Indigokramin, blau dann farblos/gelb), sondern durch die blassblaue Färbung der Reaktionslösung festgestellt.

Bei der ersten Ozonolyse wurde darauf verzichtet das sich bildende Triphenylphosphinoxid vor der Grignard-Reaktion zu entfernen. Da aber nach der Reaktion mit Allylmagnesiumbromid der gewünschte Homoallylalkohol [13] nur in 10 % iger Ausbeute isoliert werden konnte, wurde nach den folgenden Ozonolysereaktionen versucht durch einen Lösungsmittelwechsel auf  $\text{Et}_2\text{O}$  oder Toluol<sup>158</sup> das  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  auszufällen und damit vom Aldehyd abzutrennen. Um den entstandenen Formaldehyd zu entfernen wurde der Rohaldehyd im Ölpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt.

Auf eine Ausbeutebestimmung und Analytik des Aldehyds [59] wurde an dieser Stelle verzichtet. Dieser wurde direkt in die Grignard-Reaktion eingesetzt.

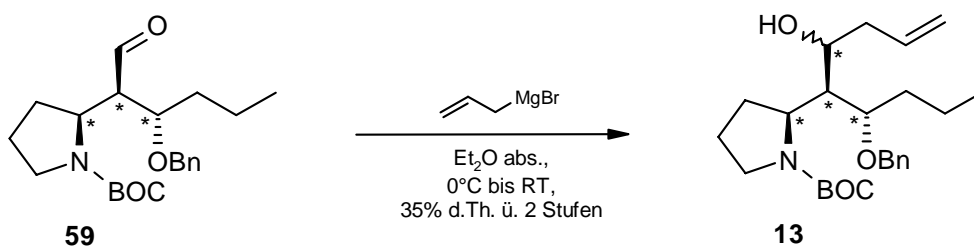


Abbildung 2.32: Darstellung von Homoallylalkohol 13

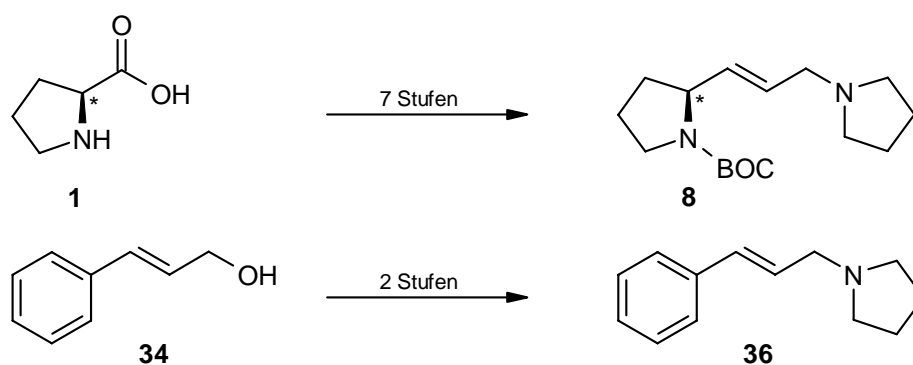
<sup>158</sup> H. Dehmelow: *Dissertation* 1992

Über diese 2 Stufen konnte der Homoallylalkohol [13] hergestellt werden. Dabei entstanden zwei Diastereomere die aufgrund der geringen Menge nicht getrennt wurden. Grundsätzlich gelingt also das Etablieren der für die letzte Cyclisierung vollständigen Seitenkette. Optimierungen, in denen insbesondere das Vermeiden von  $\beta$ -Eliminierungen (Aldol-Kondensationsprozesse) des Aldehyds [59] zu unterdrücken sind stehen noch aus.

## 2.10 Zusammenfassung

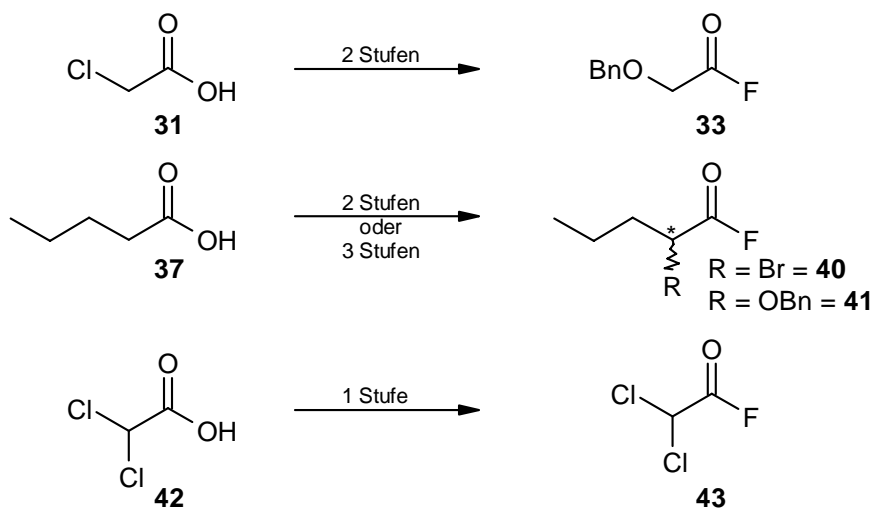
Eines der Ziele dieser Arbeit war es den Schlüsselbaustein [9] mit *Stereotriade* in ausreichender Menge und hoher Reinheit (diastereomeren rein) für die Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* aus käuflich zu erwerbenden Ausgangsmaterialien bereit zustellen.

Dazu wurde in einer 7 stufigen *ex-chiral-pool* Synthese das Allylamin [8] in sehr guten Ausbeuten hergestellt. Dabei konnte der bestehende Syntheseweg für [8] optimiert und im 50 Gramm Maßstab durchgeführt werden. Das für Test-Umlagerungen benötigte Modellallylamin [36] konnte ebenfalls über 2 Stufen gewonnen werden (Schema 2.43).



Schema 2.43: Synthese der Allylamine 8 und 36

Im Rahmen dieser Arbeit konnten die für den konvergenten Aufbau des Moleküls mit *Stereotriade* benötigten Carbonsäuren und deren Fluoride synthetisiert werden (Schema 2.44).

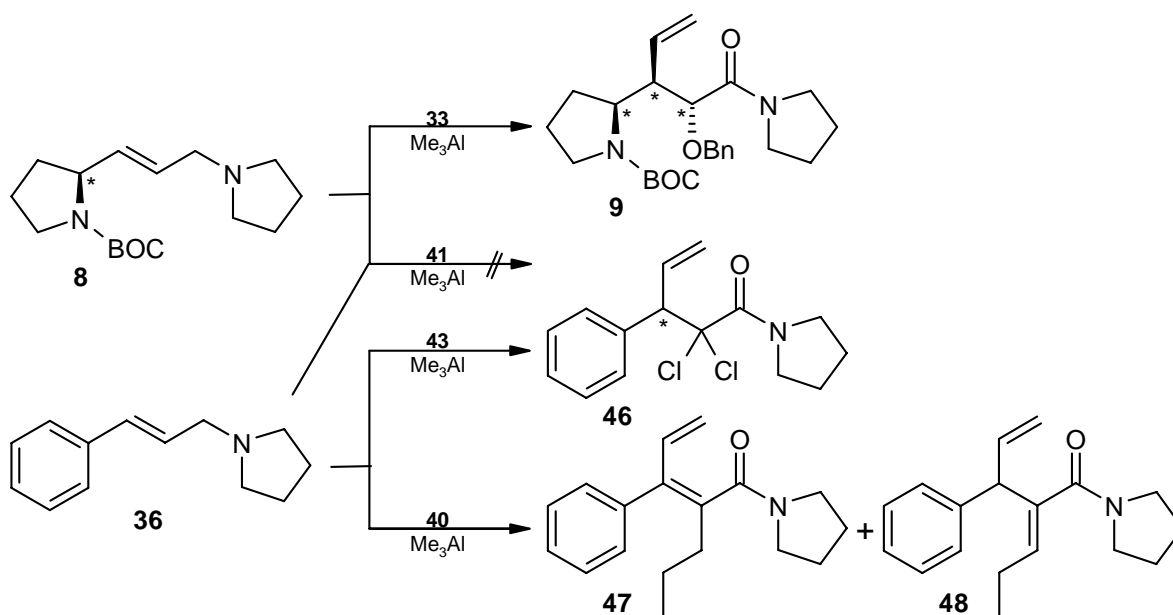


**Schema 2.44:** Synthese der Carbonsäurefluoride **33**, **40**, **41** und **43**

Es waren 1 bis 3 Stufen nötig um die Carbonsäurefluoride in der benötigten Menge darzustellen.

In der *Aza-Claisen-Umlagerung*, dem ersten Schlüsselschritt der Synthese, konnten Allylamin [**8**] und Benzyloxyessigsäurefluorid [**33**] zum Schlüsselbaustein [**9**] mit Stereotriade umgesetzt werden (Schema 2.45). Diese Umlagerung gelang mit sehr guten Ausbeuten (> 90 %), hoher Diastereoselektivität (*de* > 95%) und wurde im 25 Gramm Maßstab durchgeführt.

Ferner wurden Versuche durchgeführt, bei denen über die *Aza-Claisen-Umlagerung* die vollständige Seitenkette des Naturstoffs eingebaut werden sollte. Die Umlagerung des Säurefluorids [**41**] konnte mit beiden Allylaminen nicht realisiert werden (Schema 2.45).



**Schema 2.45:** Aza-Claisen-Umlagerungen

Das Modellallylamin [36] konnte mit den Fluoriden [43] und [40] in der *Aza-Claisen-Umlagerung* umgesetzt werden, aber nur im ersten Fall konnte das erwartete Umlagerungsamid [46] in 56 % iger Ausbeute isoliert werden. Im zweiten Fall konnten lediglich die Eliminierungsprodukte der Umlagerung [47] und [48] gewonnen werden, da sich das eingeführte Brom durch eine zu hohe Fluchtgruppenaktivität auszeichnet (Schema 2.45).

Da das diastereoselektiv aufgebaute Umlagerungsamid [9] mit *Stereotriade* flexibel genutzt werden kann, wurde [9] als Edukt sowohl für den *Weg 1*, frühzeitiger Ringschluss (potentielle Variation der Seitenkette), als auch für den *Weg 2*, frühes Einführen der Seitenkette und später Cyclisierung (potentielle Variation des Rings) genutzt (Kapitel 2.1).

Dem *Weg 1* folgend, gelang es das Umlagerungsamid [9] in einer Iodcyclisierung in das Iodlacton zu überführen (Abb. 2.33). Nach der säulenchromatographischen Trennung der beiden Diastereomere [26a] und [26b] konnte ein Diastereomerenverhältnis von 6:1 bis 9:1 zugunsten von [26a] ermittelt werden. Es war möglich das Mindermengens Diastereomer [26b] zu kristallisieren und eine Röntgenstrukturanalyse anzufertigen. Das durch die Cyclisierung neu aufgebaute Stereozentrum entspricht in [26b] exakt der Konfiguration der im (-) *Elaeokanin C* auftretenden Sauerstofffunktion an C-7.

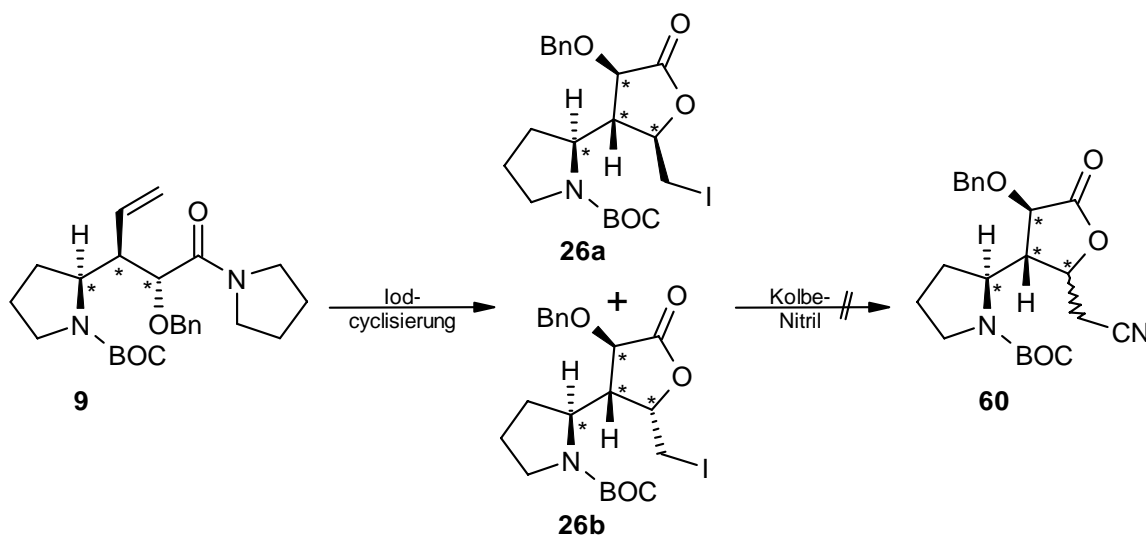


Abbildung 2.33: Iodcyclisierung und Versuch der C1-Verlängerung

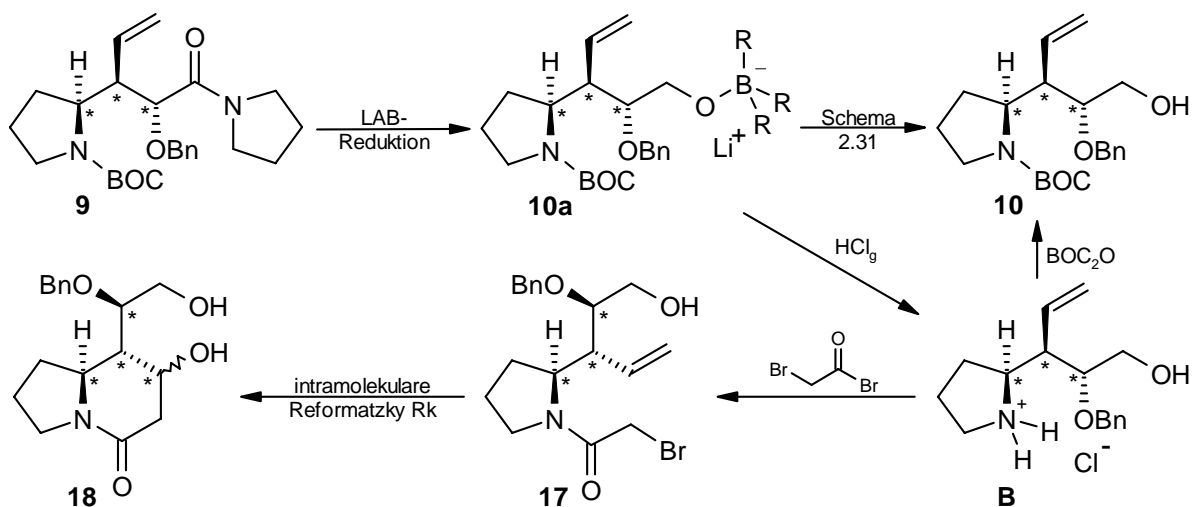
Alle Versuche das Iodlacton gemäß dem *Syntheseplan 1* um ein Kohlenstoffatom zu verändern misslingen.



Der Grund dafür ist die Unzugänglichkeit des Iod tragenden Methylen-C-Atoms. Zwar handelt es sich beim Iodlacton um ein primäres Iodalkan, welches leicht in einem Halogen/Pseudohalogen Austausch ins Nitril **[60]** überführt werden sollte, aber die in der Nähe befindlichen Kettenverzweigungen und die am Stickstoff befindliche voluminöse BOC-Schutzgruppe machen das anzugreifende Orbital für einen Angriff des CN nach  $S_N2$  offenbar unzugänglich. Weiterhin besteht schon hier das Risiko, dass das Carbamat Stickstoffzentrum im Sinne einer 5-exo-tet-Reaktion unter Abbau der BOC-Schutzgruppe zu einem Pyrrolizidin abgebaut wird (Kap. 2.8.3, Schema 2.33a).

Im Zusammenhang mit der Realisierung von *Weg 2* (frühes Einbauen der Seitenkette) wurden eine Reihe von Versuchen zum Einbau der Seitenkette durchgeführt. Die ersten Folgetransformationen an der Stereotriade gelangen glatt. Auf dem einen Reaktionsweg wurde eine von *Myers et al.*<sup>79</sup> entwickelte Methode gefunden, mit der das Amid **[9]** sehr einfach und in fast quantitativen Ausbeuten zum Alkohol **[10]** zu reduzieren war. Dabei wurde eine wirksame Methode entwickelt, die es ermöglicht **[10]** aus dem Borsäureester **[10a]** frei zusetzen, ohne dabei die im Molekül befindliche BOC-Schutzgruppe zu verlieren (Schema 2.48). Es gelang mit Hilfe einer Mischung aus Diethanolamin und Wasser in einer Umkomplexierungsreaktion unter basischen Bedingungen den Borsäureester **[10a]** zu spalten und **[10]** in sehr guten Ausbeuten zu gewinnen.

Durch das Umsetzen von **[10a]** mit gasförmigem HCl konnte der Borsäureester und die BOC-Schutzgruppe gespalten werden um das Hydrochlorid **[B]** zu erhalten. Es gelang den Stickstoff durch die Umsetzung von **[B]** mit  $\text{BOC}_2\text{O}$  wieder zu schützen.



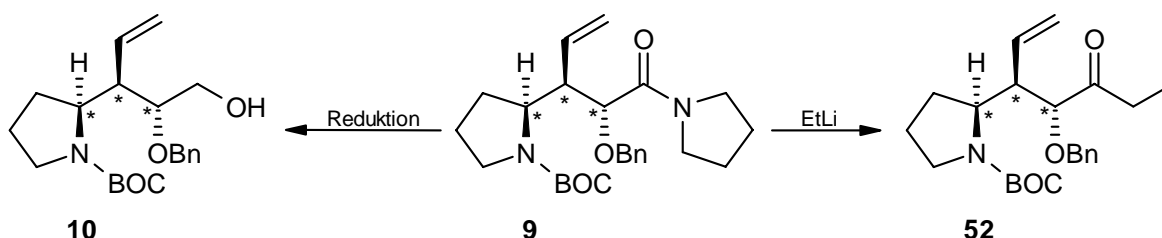
Schema 2.48: LAB-Reduktion von Amid **9** und dessen Aufarbeitung

Auf einem anderen Reaktionsweg ließ sich der Schlüsselbaustein [9] in guten bis sehr guten Ausbeuten mit Ethyllithium direkt kettenverlängern und zum Keton [52] umsetzen (Schema 2.47). Dazu war es nötig frisch hergestelltes EtLi in der Reaktion einzusetzen.

Als einziger Nachteil dieser Umsetzung ist die Reaktion zwischen EtLi und dem als Lösungsmittel verwendeten Diethylether zu nennen. Die dabei entstehenden Produkte Butyl- und Hexyllithium reagieren mit [9] zu den höheren homologen des Ketons [52], die durch HPLC vom gewünschten Produkte abgetrennt werden müssen.

Eine denkbare Möglichkeit diesen Nachteil zu umgehen wäre eine veränderte Darstellungsmethode für das Ethyllithium zu versuchen. Dazu sollte versucht werden das Ethyllithium in einem inerten Lösungsmittel wie z.B Benzol oder Cyclohexan herzustellen.

Sowohl der primäre Alkohol [10] als auch das Ethylketon [52] stellen wertvolle Ausgangsmaterialien für die Synthese von (-) *Elaeokanin C* dar.



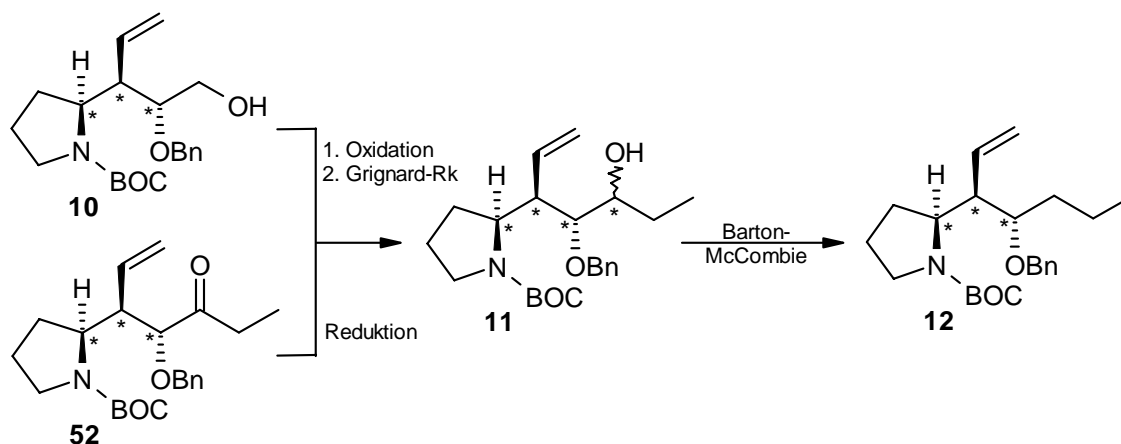
Schema 2.47: die beiden Möglichkeiten das Amid zu spalten

Sowohl die Reduktion zum Carbinol [10] als auch die Alkylierung zum Keton [52] lieferten die jeweiligen Produkte mit guten Ausbeuten.

Erste Ansätze, die fehlende C2-Kette direkt in Carbinol [10] einzuführen erwiesen sich als problematisch. Alle Versuche den als Tosylat [55] aktivierten Alkohol [10] mit Dithian zu alkylieren und anschließend zu reduzieren scheiterten. Auch die alternativ durchgeführten Versuche einer *Kolbe-Nitril-Synthese* oder *Schlosser-Fouquet-Kettenverlängerung* misslangen (Kap. 2.8.3, Schema 2.33) aufgrund von Nachbargruppen getriebenen intramolekularen Folgereaktionen mit dem Carbamat-geschützten pyrrolidin.

Da die Umsetzung von Keton [52] mit Tosylhydrazid in das Hydrazone ebenfalls nicht realisiert werden konnte blieben nur mehrstufige Sequenzen zum vollständigen Seitenkettenaufbau. (Kap. 2.8.3, Schema 2.35).

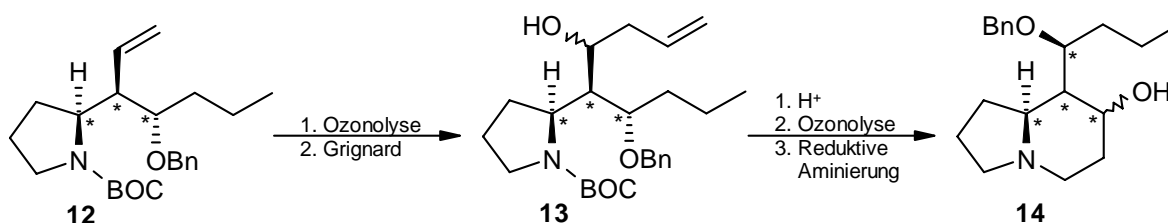
Um die Propylseitenkette des Naturstoffes fertigzustellen musste das Keton [52] in geeigneter Weise reduziert - und der Alkohol [10] oxidiert und kettenverlängert werden. Der sekundäre Alkohol [11] (Schema 2.49) konnte aus dem Keton [52] durch eine Metallhydrid-Reduktion und aus [10] mittels einer Oxidations/Grignard-Reaktions Sequenz in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden.



**Schema 2.49:** flexible Darstellungsmöglichkeit von **11** und dessen Desoxygenierung zu **12**

Der Alkohol [**11**] konnte anschließend erfolgreich nach *Barton-McCombie* (Schema 2.49) desoxygeniert werden, um das Molekül [**12**] mit gesättigter Propylseitenketten zu erhalten. Mit Molekül [**12**] konnte gemäß dem *Syntheseplan 3* (Kap. 2.2.2, Schema 2.11) der für den Ringschluss benötigte Baustein synthetisiert werden.

In ersten Experimenten gelang es in einer Reaktionsabfolge aus Ozonolyse und Grignard-Reaktion den Homoallylalkohol [**13**] wie geplant zu synthetisieren (Schema 2.50). Die ersten Experimente lieferten jedoch noch unbefriedigende Ausbeuten, so dass die letzten Schritte zum Ringschluss zu [**14**] nicht mehr realisiert werden konnten. Dennoch gelang das Etablieren der für die abschließende Cyclisierung notwendige vollständige Kohlenstoffkette.



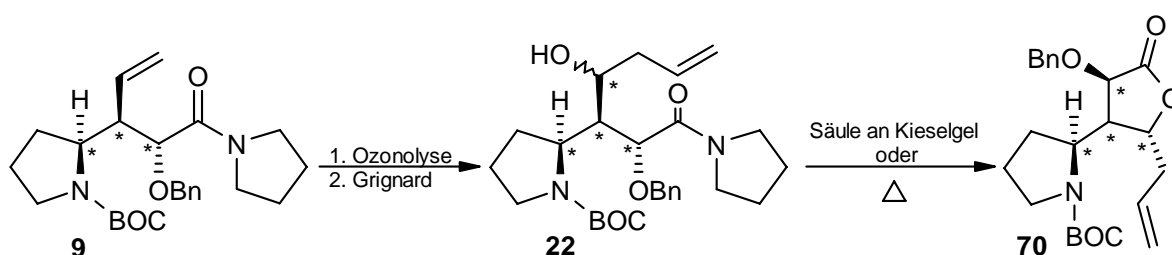
**Schema 2.50:** Darstellung von **13** und geplante Synthese zum Inolizidin **14**

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen den Schlüssenbaustein [**9**] mit *Stereotriade* in wenigen Stufen in einer *ex-chiral-pool* Synthese aus aus (S)-Prolin herzustellen. Er konnte in sehr guten Ausbeuten im 25 Gramm Maßstab bereitgestellt werden.

So leicht dieser wichtige Baustein für die Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* herzustellen war, so problematisch gestalteten sich die *Synthesewege 1* und *2*. Nach all den im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen sind noch diverse Experimente notwendig, um die angestrebte Totalsynthese letztendlich abzuschließen.

**Nachtrag:**

Agrund der oben beschriebenen Schwierigkeiten auf dem *Syntheseweg 2* die späte Cyclisierung vorzubereiten, wurden von Alexander Lehr neue Versuche auf dem *Syntheseweg 1* (früher Ringschluß) unternommen. Anstelle der Iodcyclisierung mit der schrittweisen Einführung der Ring-C-Atome (Kap. 2.7) gelang die Vertauschung der Operationen. Ausgehend vom Umlagerungsamid **[9]** gelang die Ozonolyse der Doppelbindung glatt, der auf diesem Wege erhaltene Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung mit Allylmagnesiumchlorid zum Homoallylalkohol **[22]** umgesetzt. Unter sauer katalysierten Bedingungen (Säulenchromatographie oder Rühren mit Kieselgel/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gelang schließlich die Cyclisierung zum  $\gamma$ -Butyrolacton **[70]** in guter Ausbeute.



**Schema 2.50a:** Darstellung von Homoallylalkohol **22** und überraschende Bildung von Lacton **70**

Das reaktionsträge Lactam konnte so ohne Probleme in das besser handzuhabende Lacton überführt werden, was auch die mühsame Reduktion (Kap. 2.8) überflüssig macht. Erste NOE-Analysen deuten auf die trans/trans-Anordnung der Substituenten im Lacton hin. Damit gelang erstmalig das vollständige Etablieren der fehlenden Ring-C-Atome, so dass nun der Ringschluß, wie in Kap. 2.11 ausgeführt, in Angriff genommen werden kann.

## 2.11 Ausblick

Aufbauend auf den in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sollte es möglich sein durch Verbesserungen an der ein oder anderen Stelle der Synthese die erste asymmetrische Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* zu vollenden.

Das in den Kapiteln 2.2 und 2.4 (Schemata 2.07a und 2.20) vorgestellte *Konzept 2* (5 - 1) für die Einführung der Seitenkette konnte zwar weder mit dem 2-Benzyloxyvaleriansäurefluorid [41] noch mit dem Fluorid [40] realisiert werden, doch aufgrund neuerer Ergebnisse<sup>159</sup> könnte es doch noch zum gewünschten Ergebnis führen. Als Grund dafür, dass die *Aza-Claisen-Umlagerung* mit den Valeriansäurederivaten nicht abläuft, wird der Raumanspruch der gesättigten ( $sp^3$  hybridisierten) Propylkette angenommen. Damit wird verhindert dass sich der sechsgliedrige Übergangszustand ausbilden kann, was zur Folge hat, dass die zur Reaktion zu bringenden Orbitale nicht zur Überlappung kommen.

Durch das Verwenden eines  $\alpha$ -substituierten,  $\beta,\gamma$ -ungesättigten ( $sp^2$ - bzw.  $sp$ -hybridisiert) Valeriansäurefluorids sollte sich der ÜZ ausbilden können und damit die Umlagerung von statten gehen (Abb. 2.34).

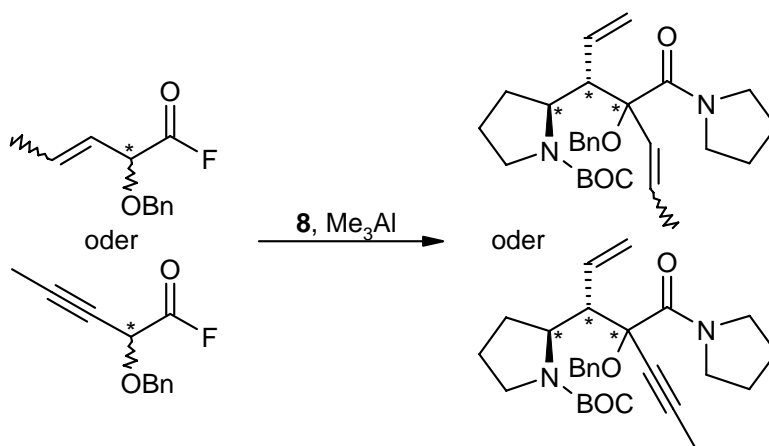
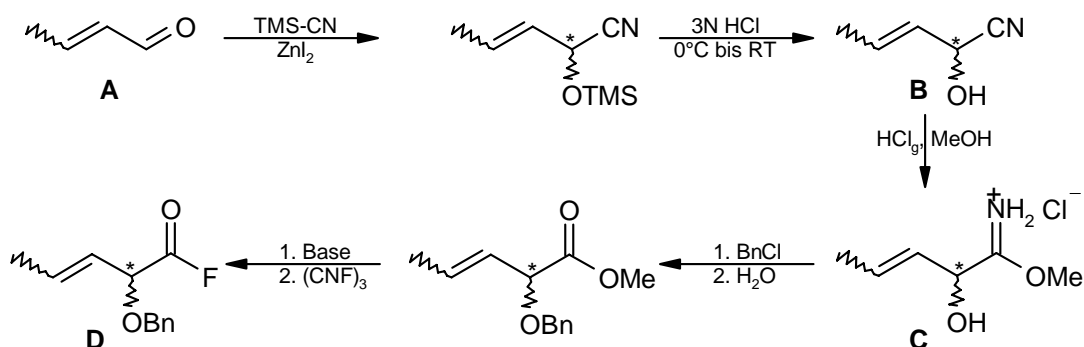


Abbildung 2.34: mögliche Umlagerung mit  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Valeriansäurefluoriden

Um das Säurefluorid mit der  $\beta,\gamma$ -Doppelbindung darzustellen kann die Synthese von *Faber* und *Kroutil*<sup>160</sup> verwendet werden.

<sup>159</sup> M. Arampoglou: *Staatsexamensarbeit* 2006

<sup>160</sup> U. Felfer, M. Goriup, M.F. Koegl, U. Wagner, B. Larissegger-Schell, K. Faber\*, W. Kroutil\*: *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 951-961

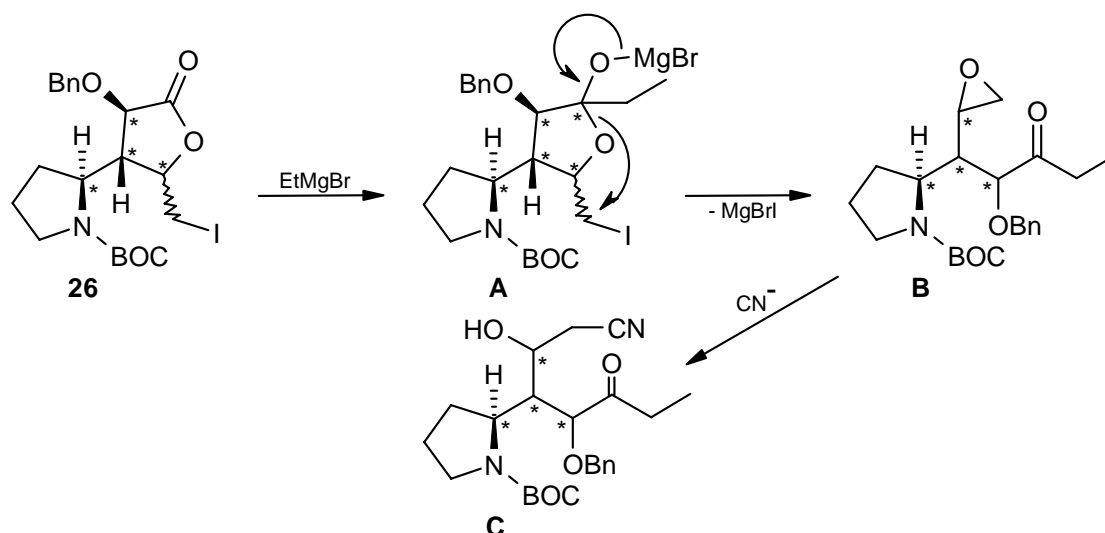


**Schema 2.51:** mögliche Synthese des 2-Benzoyloxy-pent-3-ensäurefluorids **D**

Ausgehend von Crotonaldehyd [**A**] wird in zwei Stufen das Cyanhydrin [**B**] dargestellt. In einer *Pinner-Reaktion*<sup>161</sup> kann das *Pinner-Salz* [**C**] synthetisiert werden. In vier weiteren Stufen sollte es möglich sein das Säurefluorid [**D**] zu generieren (Schema 2.51).

Durch die in Kapitel 2.7.1 (Schema 2.20) vorgestellte *Iodlactonisierung* wird das letzte benötigte stereogene Kohlenstoffatom in der für die Totalsynthese von (-) *Elaeokanin C* korrekten Konfiguration aufgebaut. Damit stellt das Iodlacton [**26a**] einen wichtigen Baustein für die geplante Totalsynthese des Naturstoffs dar. Um diesen Baustein für die Synthese nutzen zu können muss eine vom *Synthesepan 1* abweichende Strategie zur Kettenverlängerung verfolgt werden.

Als eine Alternative zur *Kolbe-Nitril-Synthese* am Iodlacton [**26**] kann die Umsetzung von [**26**] mit EtMgBr angesehen werden (Schema 2.52).

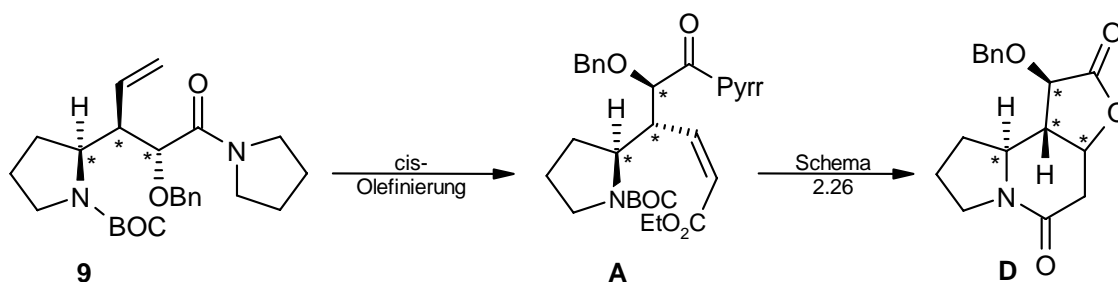


**Schema 2.52:** Alternative C1 Einführung über Weg 2 mit Iodlacton **26** als Edukt

<sup>161</sup> M.B. Smith, J. March: *March's Advanced organic chemistry* 2001, 5. Auflage, Wiley-Interscience, 1183

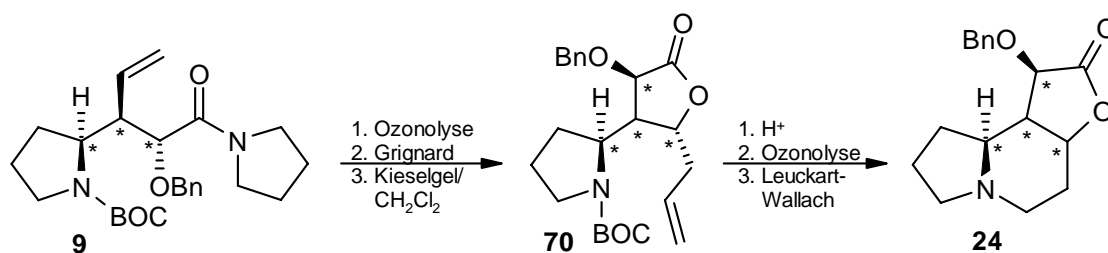
Nach dem Einführen des Ethylsubstituenten sollte sich das Lactol zum Epoxid **[B]** öffnen lassen. Diese sollte dann mit einem kleinen C-Nucleophil (z.B. CN<sup>-</sup>) leichter anzugreifen sein und damit die gewünschte C1-Verlängerung möglich machen.

Die Nutzung der terminalen Doppelbindung des Schlüsselbausteins **[9]** eröffnet eine Alternativ-Route für den frühzeitigen Ringschluss (*Weg I*). Dazu wird die Doppelbindung oxidativ zum Aldehyd gespalten (Kap. 2.7.4, Schema 2.26). Über die *Horner-Wadsworth-Emmons* analoge Reaktion konnte das Molekül **[A]** mit der *cis* konfigurierten Doppelbindung aufgebaut werden (Schema 2.46). Es sollte möglich sein dieses Molekül gemäß der, in Schema 2.26 aufgezeigten Versuche weiter zum Cyclisierungsprodukt **[D]** umzusetzen. Allerdings müsste nach der Spaltung der BOC-Schutzgruppe die gewünschte *6-exo-trig* Cyclisierung schneller als die ebenfalls mögliche *5-exo-trig* Reaktion sein.



**Schema 2.46:** Alternative zur C1 Verlängerung: *cis*-Olefinierung

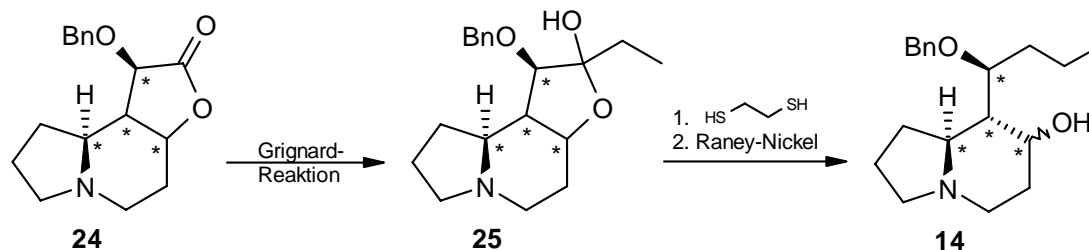
Für *Weg I* drängt sich nach den letzten Experimenten eine alternative Ringschlussmethode auf. Ausgehend vom Schlüsselbaustein **[9]** wird die Doppelbindung oxidativ gespalten. Durch eine anschließende *Grignard-Reaktion* kann der Homoallylalkohol **[22]** dargestellt werden, der dann glatt unter Spaltung des Lactams zum Lacton **[70]** cyclisiert (analog zur durchgeführten Synthese von Homoallylalkohol **[11]**, Kap. 2.9, Abb. 2.30 und 2.32 und Nachtrag Kap. 2.10, Schema 2.50a). Es sollte möglich sein das Lacton **[70]** durch eine Reaktionskaskade aus Spaltung der BOC-Schutzgruppe, Ozonolyse und intramolekularer *Leuckart-Wallach-Reaktion*<sup>69</sup> darzustellen (Schema 2.53).



**Schema 2.53:** alternativer frühzeitiger Ringschluss über intramolekulare *Leuckart-Wallach-Reaktion*

Wenn die Bedingungen so gewählt werden, dass zu jedem Zeitpunkt der Kaskade ein saurer pH-Wert vorliegt, sollte der Stickstoff ausreichend vor der Oxidation geschützt sein. Nach dem Ringschluss zum Indolizidingrundgerüst sollte die Seitenkette aufgebaut werden.

Über eine Grignard-Reaktion sollte es möglich sein die Ethylseitenkette einzuführen um das Halbacetal [25] zu bilden (Schema 2.54).



**Schema 2.54:** Weg 1 zum Indolizidin **14**

Nach der Überführung von [25] in das Thioketal und anschließender Reduktion mit Raney-Nickel sollte das bereits erwähnte Indolizidin [14] (Kap. 2.10, Schema 2.50) zu synthetisieren sein.

Ausgehend von [14] soll (-) *Elaeokanin C* [16] wie im *Syntheseplan 2* beschrieben in wenigen Stufen dargestellt werden.



## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

#### 3.1.1 Präparative Methodik:

Alle metallorganischen Umsetzungen und sämtliche Reaktionen in absolutierten Lösungsmitteln wurden unter strengem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die Glasapparaturen wurden dazu vor Versuchsbeginn im Vakuum mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt und mit Schutzgas belüftet. Lösungsmittel und Reagenzien wurden gegebenenfalls durch Injektionsspritzen in die Apparaturen eingebracht. Wenn nicht anders angegeben, wurde als Schutzgas Argon verwendet. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

#### 3.1.2 Lösungsmittel:

Alle verwendeten Lösungsmittel und Amine wurden vor Gebrauch destilliert. Zur Trocknung dienten Routineverfahren<sup>162</sup>. Die absoluten Lösungsmittel und Amine wurden über aktiviertem Molekularsieb 3-4 Å aufbewahrt.

Aceton wird unter Rückfluß über Phosphorpentoxid getrocknet.

Chloroform wird über basisches Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 1 filtriert.

Dichlormethan wird über basisches Aluminiumoxid filtriert und anschließend unter Rückfluß über Calciumhydrid getrocknet.

Diethylether wird nach 24 h Vortrocknung über Kaliumhydroxid unter Rückfluß über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Diisopropylamin wird nach Vortrocknung durch Filtration über basisches Aluminiumoxid unter Rückfluß über Kaliumhydroxid getrocknet.

Essigsäureethylester wird über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ethanol wird unter Rückfluß über Natrium getrocknet.

Methanol wird unter Rückfluß über Magnesium getrocknet.

Pyridin wird unter Rückfluß über Kaliumhydroxid getrocknet.

Pyrrolidin wird unter Rückfluß über Kaliumhydroxid getrocknet.

---

<sup>162</sup> L.F. Tietze, T. Eicher: *Reaktionen und Synthesen*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Aufl. **1991**, 607ff

Sulfolan wird unter Rückfluß über Phosphorpentoxid getrocknet.

Tetrahydrofuran wird nach Vortrocknen über Kaliumhydroxid oder Vortrocknung durch Filtration über basisches Aluminiumoxid über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Toluol wird unter Rückfluß über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Triethylamin wird nach Vortrocknung durch Filtration über basisches Aluminiumoxid unter Rückfluß über Kaliumhydroxid getrocknet.

### 3.1.3 Chemikalien:

Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Janssen, Merck, ABCR-Feinchemikalien bezogen.

### 3.1.4 Chromatographische Verfahren:

#### **Dünnschichtchromatographie**

Alle Umsetzungen wurden soweit wie möglich mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden DC-Fertigplatten der Firma Merck - Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F254, Schichtdicke 0.25 mm auf Aluminium - verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden in der Regel mit Gemischen aus Essigsäureethylester (EE) und *n*-Hexan oder Petrolether (PE) als Eluentien entwickelt. Vereinzelt kamen auch Gemische aus Methanol und EE zum Einsatz. Die verwendeten Eluentien sind jeweils hinter den  $R_f$ -Werten in Klammern angegeben. Die Substanzflecken wurden durch UV-Detektion und/oder Erhitzen mit folgenden Tauch- bzw. Sprühreagentien sichtbar gemacht:

*Schlittlers Reagenz*<sup>163</sup>: 3 ml 10%-iger wäßriger Hexachloroplatinsäure ( $H_2PtCl_6$ ) + 97 ml Wasser + 100 ml 6%-iger wäßriger Kaliumiodidlösung; sehr spezifisch für Detektion von Amiden (weiße Farbe, nicht anhaltend) und Aminen (bräunlich bis schwarze Färbung).

*Anisaldehyd Reagenz*: 1 mL Anisaldehyd + 2 ml konzentrierter Schwefelsäure, gelöst in 100 ml Eissessig.

*Kaliumpermanganat-Reagenz*: 0.05% wäßriger Kaliumpermanganatlösung ( $KMnO_4$ )

---

<sup>163</sup> E. Schlittler, J. Hohl: *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 29

*Bromokresolgrün-Reagenz:* 40 mg Bromokresolgrün-Indikator (3,3',5,5'-Tetrabromkresolsulfon-phthalein) wird in 100 ml Ethanol gelöst und solange mit 0.1-molarer Natronlauge versetzt bis eine bläuliche Farbe auftritt; basische Verbindungen ergeben tiefblaue Färbung, saure Verbindungen ergeben eine gelbliche Farbe.

*Ninhydrin-Reagenz:* 0.2 g Ninhydrin werden in 100 ml Ethanol gelöst.

*DNPH-Reagenz:* 0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, gelöst in 72 ml Wasser und 28 ml 25% iger Salzsäure; sehr spezifisch für Carbonylverbindungen (Aldehyde/Ketone).

*Vanillin-Reagenz:* Lösung I: 5 ml 98% ige Schwefelsäure gelöst in 100 ml Ethanol.

Lösung II: 1.0 g Vanillin gelöst in 100 ml Ethanol.

### **Säulenchromatographie**

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma Merck, Korngrößenverteilung 0.040 - 0.063 mm (230- 400 mesh ATM) als stationäre Phase verwendet. Je nach Schwierigkeit der Trennung wurde ein Massenverhältnis von Kieselgel zu Substanz von 10:1 bis 140:1 gewählt. Als Eluens dienten Gemische aus Essigsäureethylester (EE) und *n*-Hexan (Hex) oder Petrolether (PE). Dabei wurde das Mischungsverhältnis in der Regel durch DC-Kontrolle so gewählt, daß die zu trennenden Substanzen einen  $R_f$ -Wert von unter 0.35 aufwiesen. Bei Trennungen von Verbindungen mit freien Aminogruppen wurde dem Eluens 0.5% - 1.5% Triethylamin zugesetzt. Bei Trennungen von Substanzen mit sehr unterschiedlicher Polarität (also großen Unterschieden der  $R_f$ -Werte) wurde auch Flash-Chromatographie durchgeführt. Der Druck wurde mit einer Handpumpe erzeugt.

### **HPLC**

Es wurden sowohl analytische als auch präparative HPLC-Trennungen durchgeführt. Dabei fanden Modulsysteme der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektion, Schreiber) und Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) Verwendung. Integration und anderweitige Signalverarbeitung erfolgte mittels des PC-Programms Starlet der Firma Bruker

Für die analytische HPLC wurden eine Knauer-Säule (4\*125 mm), gepackt mit 5 µm Nucleosil 50 sowie eine Knauer-Säule (4\*250 mm), gepackt mit 5 µm Nucleosil 50 verwendet. Als Eluens dienten Laufmittelgemische Isopropanol/*n*-Hexan bzw. Essigsäureethylester/*n*-Hexan in unterschiedlichen Konzentrationen, wobei die Lösungsmittel vor der Verwendung im Ultraschallbad entgast wurden.

Für die präparativen Trennungen wurden die im analytischen Maßstab ermittelten Systeme benutzt. Alle Säulen (16\*250, Semi-Präparativ; 32\*250 und 62\*240) wurden selbst gebaut und mit mit 5 µm Nucleosil 50 gepackt. Die Laufmittelgemische wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und wiederverwendet. Die Einspritzungen wurden nach Möglichkeit überlagert und die Säulen bis an die Kapazitätsgrenze belastet.

### 3.1.5 Mikrowellenreaktionen

Sämtliche Mikrowellenreaktionen wurden mit dem Gerät „Discover“ der Firma CEM durchgeführt. Zur Steuerung kam die Software ChemDriver, Version 3.6.0 zum Einsatz.

### 3.1.6 Instrumentelle Analytik

#### **NMR-Spektroskopie**

<sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma Bruker aufgenommen. Zum Einsatz kamen AM 270, AM 300 und AMX 400.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden bei 270 MHz, 300 MHz oder 400 MHz aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen werden als dimensionslose charakteristische Größe in ppm angegeben und beziehen sich auf zugesetztes Me<sub>4</sub>Si (δ = 0.00 ppm) oder auf das Resonanzsignal des in Deuteriochloroform enthaltenen Chloroforms (δ = 7.24 ppm). Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils angegeben. Die Spektren wurden als Spektren erster Ordnung ausgewertet. Die Feinstruktur der Signale wird wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit, <sup>2</sup>J (geminale Kopplungskonstante), <sup>3</sup>J (vicinale Kopplungskonstante) und <sup>>3</sup>J (Kopplungskonstante einer long-range-Kopplung). Die Folge der auf eine Stelle hinter dem Komma gerundeten Kopplungskonstanten entspricht der Abfolge der angegebenen Multiplizitäten. Die Kopplungskonstanten wurden in Hertz (Hz) angegeben und teilweise durch Computersimulationen verifiziert. Die Signallage eines Multipletts wird durch Angabe des Anfangs- und Endpunktes des Signals gekennzeichnet.

Die Zuordnungen der Protonen-Resonanzen beruhen auf <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY-Messungen.

<sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden bei 62.8 MHz, 67.9 MHz, 75 MHz oder bei 100 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf das Resonanzsignal des Deuteriochloroforms (δ = 77.0 ppm). Alle <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sind <sup>1</sup>H-Breitband entkoppelt.

Bei Mischungen aus zwei Diastereomeren werden eindeutig dem Hauptmengendiastereomer zuzuordnende Signale mit  $H_i$  und eindeutig dem Mindermengendiastereomer zuzuordnende Signale mit  $M_i$  gekennzeichnet.

### **IR-Spektroskopie**

Die Infrarotspektren wurden als KBr-Preßlinge (Feststoffe), zwischen KBr-Scheiben (hochviskose Öle) bzw. in Lösung (Lösungsmittel jeweils angegeben) mit einem Nicolet A 320 FT-IR Spektrometer oder als Film (Öle) mit einem Jasco FT/IR-470 Spektrometer (ATR-Messeinheit mit Zinkselinit-Kristall) aufgenommen. Die Schwingungsbanden sind nach abnehmender Wellenzahl in  $\text{cm}^{-1}$  geordnet und werden mit folgenden Abkürzungen charakterisiert: s, stark (strong); m, mittel (medium); w, schwach (weak); br, breit (broad).

### **Massenspektrometrie**

Die massenspektrometrischen Untersuchungen (CI und EI) wurden mit Geräten der Firma Varian (MAT 771 bzw. MAT 112 S) und mit einem Feld-Desorptions-Spektrometer (FD-MS) MAT 95 der Firma Finnigan durchgeführt. Die jeweiligen Bedingungen wie Elektronenenergie, Temperatur der Ionenquelle und Art der Ionisierung (EI = Elektronenstoßionisation, CI = chemische Ionisation, FD = Felddesorption) sind vorangestellt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Massen-Ladungsverhältnisse der Molekül- und Fragmentionen bzw. der Radikalkationen und in Klammern die relative Intensität sowie die Fragment-Zuordnungen.

Die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren erfolgte mit dem Gerät MAT 711 der Firma Varian und wurde mit der peak-match-Methode durchgeführt. Die Aufnahmebedingungen (Elektronenenergie, Aufnahmetemperatur) sind vorangestellt.

Der Übersichtlichkeit halber wird für das Molekülion (Radikalkation) die Bezeichnung „M“ verwendet; ebenso wurde auf Ladungs- und Radikalsymbole an entsprechenden Fragment-bezeichnungen verzichtet.

### **Elementaranalysen**

Die Elementaranalysen zur Bestimmung des Gehalts an Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff in der synthetisierten Verbindungen wurden mit einem varioEL der Firma Foss-Heraeus durchgeführt.

### Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs p 241 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Die Messungen wurden, sofern nicht anders angegeben, bei einer Temperatur von 20°C durchgeführt. Dabei kamen zwei Ausführungen des Gerätetyps zum Einsatz.

Bei einer Geräteausführung diente die Natrium-D-Linie mit einer Wellenlänge von 589.3 nm als monochromatische Strahlung. Die angegebenen spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^T$  wurden gemäß folgender Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{d} \frac{100}{c}$$

$\alpha$  = gemessener Drehwert in °

T = Meßtemperatur in °C

D = Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589.3$  nm)

d = Schichtdicke der Küvette in dm (hier 1 dm)

c = Konzentration in g / 100 ml

Bei einem Perkin Elmer 241 Polarimeter einer anderen Bauart wurden die Wellenlängen 546 nm und 578 nm der Quecksilberdampfampe als monochromatische Strahlung genutzt. Die angegebenen spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^T$  wurden gemäß folgender Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_{D_{\text{gemessen}}} \cdot 2000}{\text{Einwaage}}$$

$$\alpha_{D_{\text{gemessen}}} = \frac{A \cdot \alpha_{546 \text{ gemessen}}}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha_{578 \text{ gemessen}}}{\alpha_{546 \text{ gemessen}} - \alpha_{578 \text{ gemessen}}}$$

Die jeweiligen Konzentrationen und das verwendete Lösungsmittel wurden in Klammern angegeben.

### Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktbestimmungsgerät H14300 der Firma Novodirect bestimmt.

**Gehaltsbestimmung** der Stammlösung metallorganischer Reagenzien:

In einen 10 ml Einhalskolben werden ungefähr 1 mmol (156.27 mg) (-)-Menthol exakt eingewogen, eine Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin hinzugefügt, in 3 ml THF abs. (oder Et<sub>2</sub>O) gelöst und kühlt die klare Lösung auf 0 °C abgekühlt. Aus einer tarierten Spritze wird mit der metallorganischen Lösung bis zum Farbumschlag nach rot titriert. Durch Differenzwägung wird die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung bestimmt. Der Gehalt T der Lösung in mmol/g wird nach folgender Formel berechnet:<sup>164</sup>

$$T (\text{metallorganische Verbindung}) [\text{mmol} / \text{g}] = \frac{n (\text{Menthol}) [\text{mmol}]}{m (\text{metallorganische Verbindung}) [\text{g}]}$$

### 3.1.7 Nomenklatur

Die Zuordnung der molekularen Chiralität und die Verwendung von Stereodeskriptoren erfolgte nach R. S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog<sup>165</sup>. Die re/si-Nomenklatur geht auf D. Seebach und V. Prelog zurück<sup>166</sup>.

---

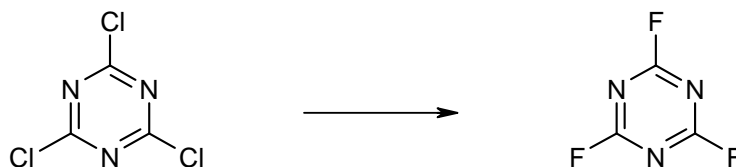
<sup>164</sup> E. Vedejs, D.A. Engler, J.E. Telschow: *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188-196

<sup>165</sup> R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog: *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413

<sup>166</sup> D. Seebach, V. Prelog: *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696

### 3.2 Allgemeine Synthesevorschriften

#### Cyanurfluorid<sup>74</sup>

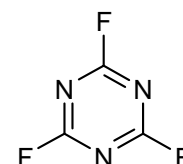


In einem mit KPG-Rührer, Innenthermometer und kleiner Destillationsbrücke (mit aufgesetztem Trockenrohr) ausgerüsteten und mit Teflonhülsen versehenen 1000 ml Dreihalskolben werden 100 g (0.542 mol) Cyanurchlorid und 136.6 g (3.253 mol, 6 eq) Natriumfluorid vorgelegt. Unter langsamen Rühren werden 414 ml (521 g, 4.338 mol, 8 eq) Sulfolan zu gegeben. Die Reaktionsmischung wird mit Hilfe eines stufenlos regelbaren Heizpilzes erhitzt, wobei die Temperatur über das Innenthermometer kontrolliert wird. Bei 160°C Innentemperatur wird eine klare Flüssigkeit mit einer Destillationstemperatur von 88°C aus dem Reaktionskolben abdestilliert. Nach weiteren 30 min trübt sich das Destillat ein. Die Innentemperatur wird kontinuierlich bis auf 250 °C erhöht und das dabei entstehende Destillat mit einer Destillationstemperatur von ca. 100 °C aufgefangen. Die Reaktion wird nach ca. 2.5 h abgebrochen um die Destillation von Chlordifluortriazin (Sdp. 113 °C), Dichlorfluortriazin (Sdp. 154 °C) und Cyanurchlorid (Sdp. 190 °C) zu vermeiden.

Das Rohprodukt wird umgehend unter Normaldruck und Argonschutzgasatmosphäre bei einer Badtemperatur von 100 °C direkt in ein PE-Fläschchen destilliert. Es werden 56.69 g einer klaren Flüssigkeit erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 78%. Die NMR- und GC-Analyse ergibt eine Reinheit > 98%.

#### **C<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (135.05 g/mol)**

Sdp.: 72-73 °C (Literatur<sup>124</sup>: 73 °C)



<sup>13</sup>C-NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

173 (dt, <sup>1</sup>J [<sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F] = 241 Hz, <sup>3</sup>J [<sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F] = 18.7 Hz)

MS (70 eV, EI, 20 °C):

m/z (%): 135 (100) [M<sup>+</sup>], 116 (21), 90 (50), 71 (8), 45 (4), 28 (9), 18 (17)

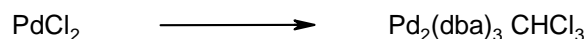


**HRMS** (80eV, 60°C):

Ber.: 135.00444

Gef.: 135.003910 (für C<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>)

**Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(chloroform)-Komplex<sup>105</sup>**



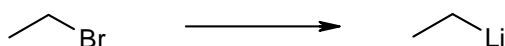
7.4 g (90.24 mmol, 8 eq) Natriumacetat und 8.72 g (37.22 mmol, 3.3 eq) Dibenzylidenacetone werden in einem ausgeheizten 500 ml Schlenkkolben in ca. 250 ml Methanol abs. gelöst und auf 40-50 °C erwärmt. Im Argongegenstrom werden 2.0 g (11.28 mmol) PdCl<sub>2</sub> über einen Trichter auf einmal zugegeben. Die trübe, tief weinrote Reaktionslösung wird 4 h bei 40-50 °C gerührt. Der weinrote Nd. wird nach abkühlen auf RT über eine D3 Glasfilterfritte abfiltriert, nacheinander und portionsweise mit je 250 ml Methanol und Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das entstandene Bis(dibenzylidenacetone)-palladium wird direkt weiter umgesetzt. Dazu wird der Nd. vorsichtig zu 250 ml siedendem, trockenem Chloroform gegeben und 5 min lang zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über 30 min auf RT abgekühlt und über eine D3 Fritte abfiltriert. Das Filtrat wird unter schwenken in kleinen Portionen mit insgesamt 500 ml Diethylether versetzt, wobei sich die Lösung leicht erwärmt. Der entstandene weinrote Nd. wird über eine D3 Glasfilterfritte abgesaugt, portionsweise mit ca. 250 ml Ether gewaschen und im Membranpumpenvakuum bei RT getrocknet. Es werden 7.94 g (7.67 mmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> erhalten, was einer Ausbeute von 68 % entspricht.

**C<sub>52</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub> (1035.11 g/mol)**

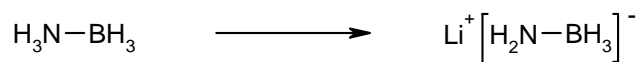
Smp.: 120-123 °C (Literatur<sup>167</sup>: 122-124 °C)

<sup>167</sup> M. Schlosser, L.S. Hegedus: *Organometallics in Synthesis* 2. Aufl., 2002, 1128

**Ethyllithium**<sup>168</sup>

In einem ausgeheizten 500 ml Dreihalskolben, der mit einem Rückflusskühler und Tropftrichter versehen ist, werden 6 g (166.67 mmol) Lithiumsand im Argongegenstrom vorgelegt und mit ca. 100 ml Diethylether abs. überschichtet. Über den Tropftrichter werden 32 ml (47g, 431.31 mmol, 2.6 eq) frisch destilliertes Bromethan so schnell zugetropft, dass der Ether leicht siedet. Nach ca. 1.5 h ist das Zutropfen beendet und die etherische Ethyllithium Lösung wird über eine Umkehrfritte vom Feststoff getrennt. Die Lösung enthält 1.926 mmol/g Ethyllithium.<sup>164</sup>

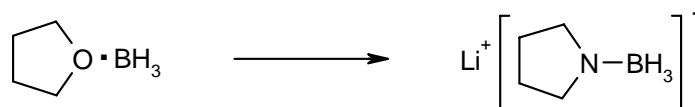
Das Ethyllithium wird unverzüglich nach der Herstellung weiter umgesetzt. Selbst bei Lagerung unter Schutzgas bei -20 °C konnte eine Reaktion zwischen Ethyllithium und Ether festgestellt werden.

**C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Li (36.00 g/mol)****Lithiumaminoborhydrid (LAB)**<sup>79</sup>

In einem ausgeheizten 25 ml Schlenkkolben, bestückt mit Y-Stück, Blasenähler und Septum, werden 0.17 g (4.96 mmol, 1.1 eq) eines 90 % igen Boran-Ammoniak-Komplexes in ca. 10 ml THF abs. suspendiert (1 min Ultraschall) und unter Rühren auf 0 °C abgekühlt. Nach 5 min bei 0 °C werden innerhalb von 5 min 1.84 ml (0,30g, 4.66 mmol) einer 2.5 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan mit Hilfe einer Hamiltonspritze zugetropft. Die Reaktionslösung wird 20 min bei 0 °C gerührt, dabei verschwindet die Trübung. Durch Entfernen des Eisbades wird die Mischung für 5 min auf RT erwärmt und anschließend wieder auf 0 °C abgekühlt.

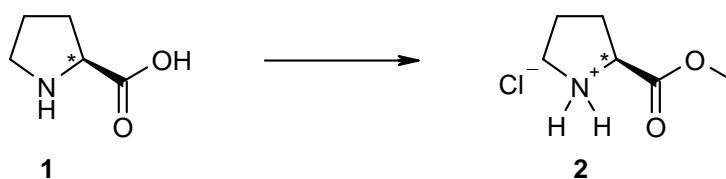
Diese Lösung wird sofort für die Amidreduktion (s. Kap. 3.6.2) weiter verwendet.

<sup>168</sup> P. Karrer, J. Benz: *Helv. Chim. Acta*, **1948**, *31*, 1048-1055

**Lithiumpyrrolidinoborhydrid (LPB)<sup>142</sup>**

In einem ausgeheiztem 500 ml Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Tropftrichter, Blasenähler und Septum, werden 11.6 ml (10.0 g, 140.6 mmol) Pyrrolidin abs. vorgelegt. Innerhalb von 15 min werden 141 ml (141 mmol) eines 1 M Boran-THF-Komplexes zugegeben. Die Mischung wird 1 h bei RT gerührt, auf 0 °C abgekühlt und langsam, über 30 min, mit 97 ml (154.7 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan versetzt. Nach ca. 15 min bildet sich ein weißer Nd., der sich nach weiteren 15 min wieder auflöst. Die Lösung wird 2 h bei 0 °C und anschließend 1 h bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der entstandene Nd. bis zur Trockene eingengt. Es werden ca. 44 g LPB in fester Form erhalten. Das Borhydrid wird in ca. 80 ml THF abs. aufgenommen und sofort zur Amidreduktion weiter verwendet.

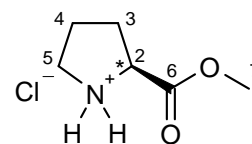
**3.3 Synthese von Allylaminen****3.3.1 (2S)-(N-*tert*-butoxycarbonyl)-2-(3-pyrrolidinyl-1-(*E*)-propenyl)-pyrrolidin****(2S)-Prolinmethylesterhydrochlorid [2]**

Im 1000 ml Einhalskolben werden 99.2 g (861.63 mmol) (S)-Prolin [1] in ca. 500 ml Methanol bei 50 °C gelöst. Über einen Zeitraum von 1.5 h werden dann 108 ml (176g, 1476 mmol, 1.7 eq) Thionylchlorid zugegeben und für 3.5 d zum Rückfluß erhitzt.

Das Methanol wird im Membranpumpenvakuum abdestilliert und das verbleibende zähflüssige, klare Öl 16 h im Ölpumpenvakuum von den Lösungsmittelresten befreit. Es werden 169 g Prolinmethylesterhydrochlorid [2] in Form eines klaren Öls gewonnen. Das <sup>1</sup>H-NMR in CD<sub>3</sub>OD zeigt das ca. 85 % des Esterhydrochlorides entstanden sind.

Da es sich um ein literaturbekanntes Präparat handelt, wird auf eine umfangreiche Analytik verzichtet.

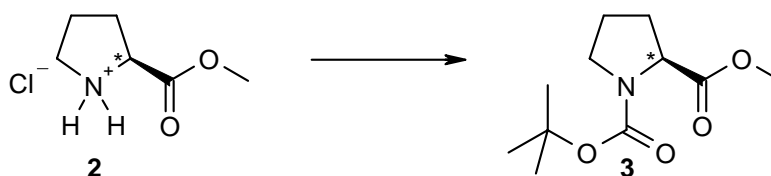
**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> (165.60 g/mol)**



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

4.48 (m, 1H, H-2), 3.90 (s, 3H, H-7), 3.44 (m, 2H, H-5), 2.47 (m, 1H, H-3'), 2.14 (m, 3H, H-3 und H-4)

**(2S)-(N-*tert*-butoxycarbonyl)-prolinmethylester [3]**

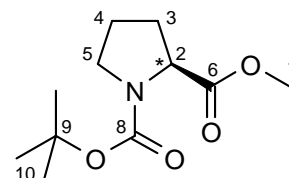


In einem 500 ml Dreihalskolben werden 6.98 g (42.14 mmol) Prolinmethylesterhydrochlorid [2] in 175 ml trockenem Dichlormethan suspendiert, mit einem KPG-Rührer gerührt und auf 0 °C abgekühlt. Mit Hilfe eines Tropftrichters werden 26 ml (18.98 g, 188 mmol, 4.5 eq) Triethylamin über 20 min zugetroft. Zu der sich bildenden Suspension werden 10.8 ml (11.0 g, 50.40 mmol, 1.2 eq) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 25 ml Dichlormethan, getropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Das Reaktionsende wird nach 16 h per DC-Kontrolle festgestellt.

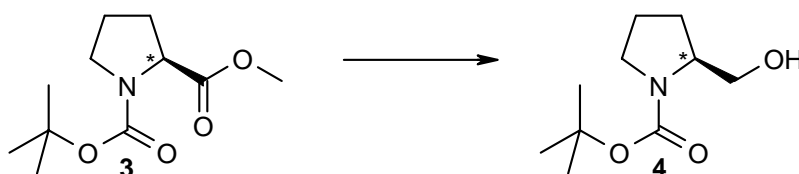
Die Reaktionsmischung wird mit ca. 400 ml Diethylether verdünnt und 3 x mit je 30 ml einer 0.5 M Citronensäurelösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden 2 x mit je 40 ml Ether gewaschen. Die vereinigten etherischen Phasen werden 3 x mit je 40 ml einer 10 %igen NaHCO<sub>3</sub> Lösung basisch gestellt, einmal mit ca. 50 ml Brine neutral gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Membranpumpenvakuum abdestilliert und anschließend wird bis zur Trockene eingengt. Es werden 9.06 g (39.51 mmol, 94% d.Th.) N-*BOC*-Prolinmethylester [3] in Form eines leicht gelblichen Öls erhalten.

**C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (229.28 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

4.24 (m, 1H, H-2), 3.68 (s, 3H, H-7), 3.45 (m, 2H, H-5), 2.17 (m, 1H, H-3'), 1.87 (m, 3H, H-3 und H-4), 1.40 (s, 9H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

175.5 (C6), 153.5 (C8), 79.5 (C9), 58.8 (C7), 51.7 (C2), 46.0 (C5), 30.6 (C3), 28.0 (C10), 24.1 (C4)

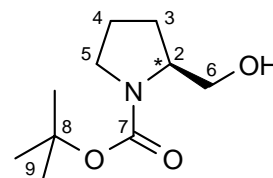
 $[\alpha]_D^{25} = -51.8^\circ$  (1.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)weitere analytische Daten siehe<sup>56</sup>**(2S)-(N-tert-butoxycarbonyl)-prolinol [4]**

Im ausgeheizten 2 l Dreihalskolben werden 68 g (296.58 mmol) N-Boc-Prolinmethylester [3] unter einer Argonschutzgasatmosphäre in 500 ml Diethylether abs. vorgelegt, unter mechanischem Rühren (KPG) auf -40 °C abgekühlt und innerhalb von 2 h mit 436 ml (654 mmol, 2.2 eq) einer 1.5 M Diisbutylaluminiumhydrid-Lösung versetzt. Nach dem Zutropfen der DIBAH-Lösung wird die Reaktionsmischung über Nacht gerührt und dabei bis auf RT erwärmt. Nach 12h Reaktionszeit wird per DC kein Edukt mehr detektiert.

Die Reaktionslösung wird auf 0 °C abgekühlt, vorsichtig mit wenigen ml 10 %iger NaHCO<sub>3</sub> Lösung hydrolysiert und solange gerührt bis ein weißer Niederschlag ausfällt. Die etherische Phase wird abdekantiert und der Feststoff mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 58.5 g (290.65 mmol, 98 % d. Th.) N-Boc-Prolinol [4] in Form eines klaren Öls erhalten, welches nach wenigen Stunden fest wird.

**C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (201.27 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

3.93 (m, 1H, H-2), 3.61 (dd, <sup>2</sup>J [H<sup>6'</sup>/H<sup>6</sup>] = 11 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>6'</sup>/H<sup>2</sup>] = 3 Hz, 1H, H-6'), 3.55 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>] = 11 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>2</sup>] = 8 Hz, 1H, H-6), 3.43 (ddd, <sup>2</sup>J [H<sup>5'</sup>/H<sup>5</sup>] = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>5'</sup>/H<sup>4</sup>] = 7 Hz und <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4'</sup>] = 7 Hz, 1H, H-5'), 3.29 (ddd, <sup>2</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>5'</sup>] = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4'</sup>] = 7 Hz und <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4</sup>] = 7 Hz, 1H, H-5), 2.92 (s breit, 1H, OH), 1.99 (m, 1H, H-3'), 1.78 (m, 2H, H-4 und H-4'), 1.56 (m, 1H, H-3), 1.45 (s, 9H, H-9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

157.1 (C7), 80.2 (C8), 58.8 (C7), 67.6 (C6), 60.2 (C-2), 47.5 (C5), 28.7 (C3), 28.4 (C9), 24.0 (C4)

 $[\alpha]_D^{20} = -51.7^\circ$  (1.51, CHCl<sub>3</sub>)
Smp.: 60-62 °C (Literatur<sup>71</sup>: 62 °C)weiter analytische Daten siehe<sup>56</sup>**(2S)-(N-*tert*-butoxycarbonyl)-prolinal [5]**

In einem 2 l Dreihalskolben mit aufgesetztem KPG-Rührer werden 16.26 g (136.63 mmol, 1.1 eq) KBr vorgelegt und mit 25 g (124.21 mmol) N-*Boc*-Prolinol [4], gelöst in 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, überschichtet. Die Reaktionsmischung wird unter Rühren mit 600 ml einer wässrigen 5 %igen NaHCO<sub>3</sub> Lösung versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Abschließend werden 0.19 g (1.24 mmol, 0.1 eq) TEMPO zugesetzt und extrem stark gerührt. Nach ca. 5 min bei 0 °C werden 100 ml einer 12 %igen Natriumhypochlorid Lösung portionsweise zugegeben. Die Reaktionskontrolle nach 10 min zeigt kein Edukt mehr.

Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 5 mal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> intensiv extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung und Brine gewaschen, ca. 1 h über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 23.63 g (118.65 mmol, 96 % d.Th.) N-Boc-Prolinal [**5**] in Form eines gelb-braunen Öls erhalten.

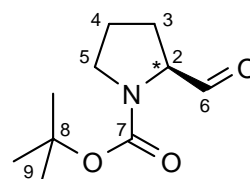
Nach der Entnahme einer kleinen Menge an Aldehyd [**5**] zu analytischen Zwecken wird der Rest in 200 ml Ether abs. gelöst und ca. 30 min vorsichtig über aktiviertem 4 Å Molsieb gerührt und anschließend direkt weiter umgesetzt.

**C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (199.25 g/mol)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

9.42 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>2</sup>] = 28 Hz, 1H, H-6), 4.05 (d, (breit) <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>6</sup>] = 38

Hz, 1H, H-2), 3.47 (m, 2H, H-5), 1.65-2.09 (m, 4H, H-3 und H-4), 1.37 (s, 9H, H-9)



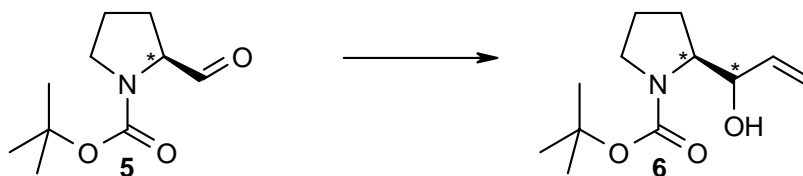
**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

201.1 (C6), 153.7 (C7), 80.5 (C8), 65.0 (C2), 46.6 (C5), 28.1 (C9), 27.8 (C3), 23.8 (C4)

$[\alpha]_D^{20} = -101.1^\circ$  (c = 3.33, CHCl<sub>3</sub>)

weitere analytische Daten siehe<sup>56</sup>

**(2S)-(N-tert-butoxycarbonyl)-2-((1R/S)-hydroxy-2-propenyl)-pyrrolidin [**6**]**

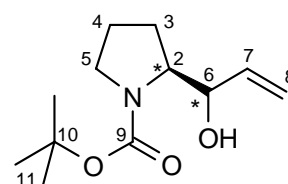


In einem ausgeheizten 2 l Dreihalskolben werden 133.5 ml (226.9 mmol, 2.0 eq) einer 1.7 M Vinylmagnesiumchlorid Lösung in 600 ml Diethylether abs. vorgelegt, auf 0 °C abgekühlt und langsam (über 30 min) mit 23 g (115.43 mmol) des Rohaldehydes [**5**] gelöst in 200 ml Ether abs. versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Das Reaktionsende kann nach 13 h per DC-Kontrolle festgestellt werden.

Die Reaktionslösung wird mit ca. 400 ml Ether verdünnt und vorsichtig mit ca. 250 ml Wasser hydrolysiert. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 27 g des Rohproduktes in Form eines bräunlichen Öls erhalten.

Zur Reinigung wird eine Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum ( $p = 0.03\text{-}0.1$  mmHg,  $T = 115\text{-}180$  °C) durchgeführt. Es werden 23.1 g (101.90 mmol, 88 % d.Th.) Allylalkohol [6] in Form eines klaren Öls erhalten. Die beiden Diastereomere im Verhältnis 1:1 wurden nicht getrennt.

**$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (227.30 g/mol)**



**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

5.74 (ddd,  $^3\text{J} [\text{H}^7/\text{H}^6] = 8$  Hz,  $^3\text{J} [\text{H}^7/\text{H}^{8\text{cis}}] = 12$  Hz,  $^3\text{J} [\text{H}^7/\text{H}^{8\text{trans}}] =$

18 Hz, 1H, H-7), 5.31 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{8\text{trans}}/\text{H}^7] = 18$  Hz, 1H, H-8trans), 5.14 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{8\text{cis}}/\text{H}^7] = 12$  Hz, 1H, H-8cis), 4.04 (m, 1H, H-2), 3.80 (m, 1H, H-6), 3.37 (m, 2H, H-5), 1.61-2.02 (m, 4H, H-3 und H-4), 1.45 (s, 9H, H-11)

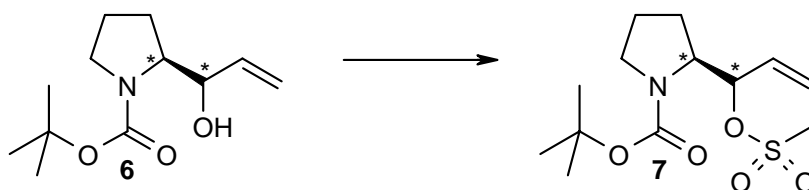
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

156.5 (C9), 136.4 (C7), 116.4 (C8), 79.8 (C10), 62.4 (C2), 47.2 (C5), 28.2 (C11), 27.8 (C3), 23.7 (C4)

$[\alpha]_D^{20} = -91.3^\circ$  ( $c = 1.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

weitere analytische Daten siehe<sup>56</sup>



**(2S)-(N-tert-butoxycarbonyl)-2-((1R/S)-methylsulfonyloxy-2-propenyl)-pyrrolidin [7]<sup>71</sup>**

In einem ausgeheizten 25 ml Schlenkkolben werden 0.50 g (2.20 mmol) Allylalkohol [6] in ca. 10 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, nacheinander mit 0.36 ml (0.35 g, 4.40 mmol, 2.0 eq) Pyridin abs. und 0.03 g (0.22 mmol, 0.1 eq) DMAP versetzt und auf - 5 °C abgekühlt. Nach 5 min bei - 5 °C werden 0.20 ml (0.30 g, 2.64 mmol, 1.2 eq) Methansulfonylchlorid langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über 2 h auf ca. 0 °C erwärmt. Da die DC-Kontrolle nach 5 h noch immer erhebliche Mengen Edukt anzeigt, wird die Lösung wieder auf - 5 °C abgekühlt, mit 1.42 ml (1.39 g, 17.60 mmol, 8.0 eq) Pyridin abs. und 0.65 ml (0.96 g, 8.36 mmol, 3.8 eq) Methansulfonylchlorid versetzt und über Nacht bei 2 °C gerührt. Nach 24 h ist per DC kein Edukt mehr zu detektieren. Da der R<sub>F</sub>-Wert Unterschied zwischen Edukt und Produkt sehr gering ist, eignet sich Ninhydrin als Färberagenz besonders gut, weil es Edukt und Produkt extrem unterschiedlich anfärbt (Allylalkohol = hellbraun, Mesylat = pink).

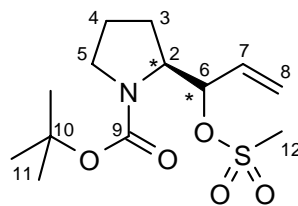
Die Reaktionslösung wird unter starkem magnetischem Rühren bei 0 °C mit 30 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. Nach 30 min wird die wässrige Phase 3-mal mit je 50 ml Ether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 4-mal mit je 20 ml einer 1M HCl extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub> Lösung basisch gestellt, mit Brine neutral gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittelgemisch wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Es werden 0.66 g (2.16 mmol, 98% d.Th.) Mesylat [7] in Form eines klaren Öls erhalten.

Da das Mesylat wenig stabil und sauber genug ist wird an dieser Stelle auf eine Reinigung verzichtet.

**C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S (305.40 g/mol)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

5.80 (m, 1H, H-7), 5.61-5.19 (m, 3H, H-6 und H-8), 4.22-3.72 (m, 1H, H-2), 3.33 (m, 2H, H-5), 3.06-2.78 (m, 3H, H-12), 2.10-1.60 (m, 4H, H-3 und H4), 1.42 (s, 9H, H-9)

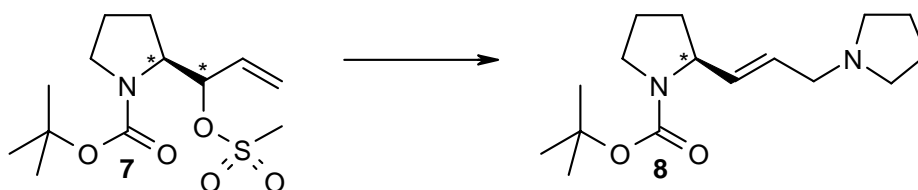


$^{13}\text{C-NMR}$  (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

154.6 (C9), 131.1 (C7), 119.2 (C8), 81.8 (C6), 79.7 (C10), 59.4 (C2), 47.0 (C5), 38.0 (C12), 28.4 (C11), 25.8 (C3), 23.3 (C4)

weitere analytische Daten siehe<sup>71</sup>

**(2S)-(N-tert-butoxycarbonyl)-2-(3-pyrrolidinyl-1-(E)-propenyl)-pyrrolidin [8]**



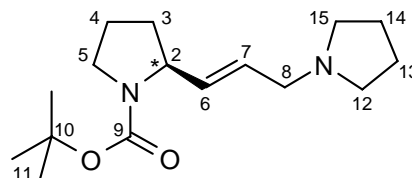
In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben werden unter Argon Schutzgasatmosphäre 1.48 g (4.84 mmol) Mesylat [7] in ca. 100 ml THF abs. bei RT gelöst und nach einander mit 0.60 ml (0.52g, 7.26 mmol, 1.5 eq) Pyrrolidin abs. und 2.01 ml (1.47 g, 14.52 mmol, 3.0 eq)  $\text{Et}_3\text{N}$  abs. versetzt. Im Ar-Gegenstrom werden anschließend nacheinander 0.14 g (0.24 mmol, 0.05 eq)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  und 0.51 g (1.94 mmol, 0.4 eq)  $\text{Ph}_3\text{P}$  in fester Form auf einmal zugegeben. Die Reaktionslösung färbt sich dunkelgrün und wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle nach 13 h zeigt kein Edukt mehr.

Die Reaktionsmischung wird in einen Schütteltrichter überführt, mit der fünffachen Menge an Ether verdünnt und 3 mal mit je 50 ml einer 0.5 M wässrigen Citronensäurelösung extrahiert (pH ~ 2). Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase 3 mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die saure wässrige Phase wird in einem Erlenmeyerkolben mit ca. 100 ml Ether versetzt und vorsichtig unter magnetischem Rühren portionsweise mit festem  $\text{NaHCO}_3$  basisch gestellt. Die basische wässrige Phase wird mehrmals mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden dabei 1.18 g (4.21 mmol, 87 % d.Th.) des Allylamins in Form eines klaren Öls erhalten. Eine weitere Reinigung ist laut  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopischer Untersuchung nicht erforderlich.

**C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (280.41 g/mol)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

5.50 (m (breit), 2H, H-6 und H-7), 4.40-4.01 (m (breit), 1H, H-2), 3.30 (s (breit), 2H, H-5), 2.99 (s (breit), 2H, H-8), 2.40 (s (breit), 4H, H-12 und H-15), 2.05-1.54 (m, 8H, H-3, H-4, H-13 und H-14), 1.35 (s, 9H, H-9)

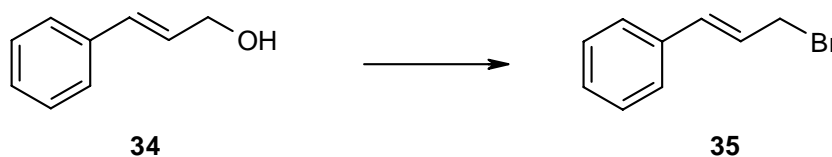


$[\alpha]_D^{20} = -44.4^\circ$  (c = 1.98, CHCl<sub>3</sub>)

weitere analytische Daten siehe<sup>56</sup>

### 3.3.2 1-(3-Phenyl-2-propenyl)-1-pyrrolidin

**3-Brom-1-phenyl-(E)-1-propen [35]**<sup>169</sup>



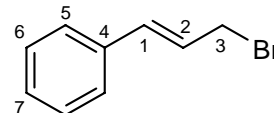
In einem ausgeheizten 25 ml Schlenkkolben mit Septum werden 3.0 g (22.36 mmol) Zimtalkohol [34] in ca. 15 ml Diethylether abs. gelöst, unter Schutzgas auf ca. -12 °C abgekühlt. Anschließend werden 0.74 ml (2.12 g, 7.83 mmol, 0.35 eq) Phosphortribromid mit Hilfe einer Hamiltonspritze langsam zugetropft. Nach einstündigem Rühren bei -12 °C wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf -3 °C erwärmt und nach Entfernen der Kühlung für weiter 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle per DC ist schwierig, da das entstandene Produkt auf der Kieselgelplatte zum Edukt hydrolisiert. Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 4 h wird aufgearbeitet.

Die Lösung wird zweimal mit wenigen ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit wenig Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden nach einander mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 4.72 g eines gelblichen Rohöls erhalten.

<sup>169</sup> G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, L. Plessi: *Synthesis* **1983**, 306-308

Zur Reinigung wird eine Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum ( $p = 0.001-0.05$  mmHg,  $T = 50-100$  °C) durchgeführt. Es werden 4.01 g (20.35 mmol, 91 % d.Th.) Cinnamylbromid [35] in Form eines Öls erhalten.

**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br (197.08 g/mol)**



**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

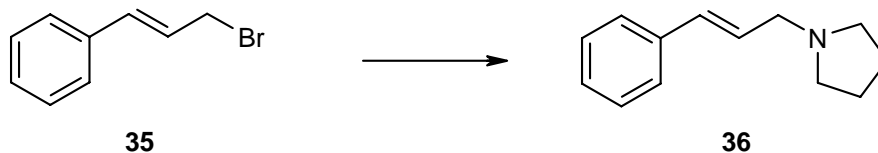
7.41-7.27 (m, 5H, H-5/6/7), 6.66 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>1</sup>/H<sup>2</sup>] = 15.6 Hz, 1H, H-1), 6.40 (dt, <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>1</sup>] = 15.6 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>] = 7.8 Hz, 1H, H-2), 4.17 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>3</sup>/H<sup>2</sup>] = 7.8 Hz, 2H, H-3)

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

135.8 (C4), 134.6 (C1), 128.7 (C6), 128.4 (C7), 126.8 (C5), 125.2 (C2), 33.6 (C3)

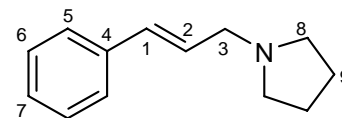
weitere analytische Daten siehe<sup>169</sup>

**1-(3-Phenyl-2(*E*)-propenyl)-pyrrolidin [36]<sup>81</sup>**



4.01 g (20.35 mmol) Cinnamylbromid [35] werden in einem ausgeheiztem 50 ml Einhalskolben vorgelegt, in ca. 15 ml THF abs gelöst und unter Rühren auf 0 °C abgekühlt. Nach ca. 5 min bei 0 °C werden 3.36 ml (2.89 g, 40.7 mmol, 2.0 eq) Pyrrolidin abs., gelöst in ca. 5 ml THF abs., langsam zu getropft. Dabei bildet sich ein weisser Nd.. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Die Reaktionskontrolle nach 13 h zeigt kein Edukt mehr.

Die Reaktionslösung wird mit ca. 20 ml Ether verdünnt und vom Feststoff abdekantiert. Der Feststoff wird noch 3 mal mit wenig Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden 3 mal mit je 20 ml einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub> Lösung extrahiert, dannach mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 3.29 g (17.57 mmol, 86 % d.Th.) Cinnamylpyrrolidin [36] in Form eines gelben Öls erhalten. Die gewonnene Substanz konnte ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

**C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N (187.29 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.39-7.19 (m, 5H, H-5/6/7), 6.66 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>1</sup>/H<sup>2</sup>] = 15.8 Hz, 1H, H-1), 6.33 (dt, <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>1</sup>] = 15.8 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>] = 6.6 Hz, 1H, H-2), 3.24 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>3</sup>/H<sup>2</sup>] = 6.6 Hz, 2H, H-3), 2.54 (m, 2H, H-8), 1.79 (m, 2H, H-9)

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

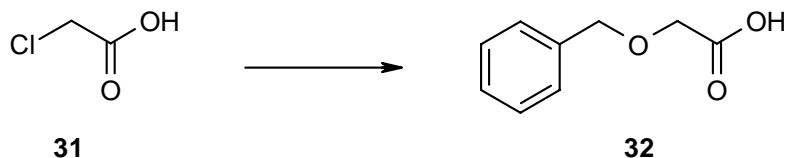
137.1 (C4), 131.7 (C1), 128.5 (C6), 127.8 (C7), 127.3 (C5), 126.3 (C2), 58.4 (C3), 54.1 (C8), 23.5 (C9)

weitere analytische Daten siehe<sup>170</sup>

<sup>170</sup> S. Hong, A.M. Kawaoka, T.J. Marks: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1588-15892

### 3.4 Synthese von Carbonsäuren und Carbonsäurefluoriden

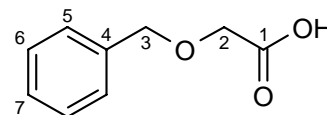
#### Benzyloxyessigsäure [32]<sup>107b)</sup>



5.0 g (217.49 mmol, 2.0 eq) Natrium werden portionsweise in Form von dünnen Folien zum 100 ml (104.0 g, 962 mmol, 9.0 eq) Benzylalkohol gegeben. In die noch warme Lösung werden 10.0 g (105.82 mmol) Chloressigsäure [31], gelöst in 15 ml Benzylalkohol, getropft und anschließend auf 150 °C erhitzt. Nach 5 h wird der überschüssige Alkohol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der gelbliche Rückstand wird in ca. 50 ml Wasser aufgenommen (Ultraschall) und dreimal mit je 70 ml Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit einer 25 %igen Salzsäure auf pH = 1 eingestellt, fünfmal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Im Membranpumpenvakuum wird das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand bis zur Trockene eingeengt.

Es werden 16.96 g (102.06 mmol, 96 % d.Th.) Benzyloxyessigsäure [32] in Form eines klaren, leicht gelblichen Öls erhalten. Auf eine Reinigungsdestillation wird verzichtet.

**C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (166.18 g/mol)**



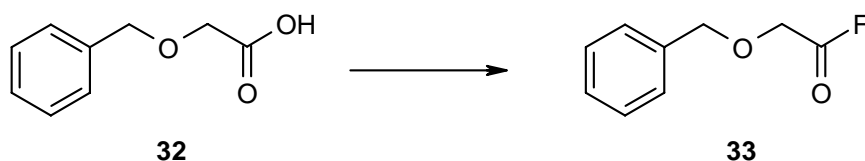
**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

10.30 (s (breit), 1H, OH), 7.33 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.61 (s, 2H, H-3), 4.12 (s, 2H, H-2)

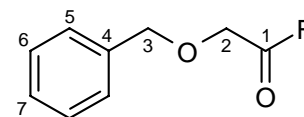
**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

175.6 (C1), 136.5 (C4), 128.5 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 73.3 (C3), 66.4 (C2)

weitere analytische Daten siehe<sup>107b)</sup>

**Benzyloxyessigsäurefluorid [33]<sup>74</sup>**

In einem ausgeheizten 100 ml Schlenkcolben werden 3 g (18 mmol) Benzyloxyessigsäure [32] in ca. 30 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.72 ml (0.71 g, 9 mmol, 0.5 eq) Pyridin abs. versetzt. Nach 10 min rühren bei RT werden vorsichtig 0.76 ml (1.21 g, 9 mmol, 0.5 eq) Cyanurfluorid zugetropft. Nach kurzer Zeit bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktionsmischung wird insgesamt 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über eine D3 Glasfilterfritte filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird in ca. 10 ml Toluol abs. suspendiert, für 20 min bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gelagert. Der entstandene Nd. wird abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der verbleibende Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 2.88 g (17.1 mmol, 95 % d.Th.) Benzyloxyessigsäurefluorid [33] in Form eines klaren Öls erhalten.

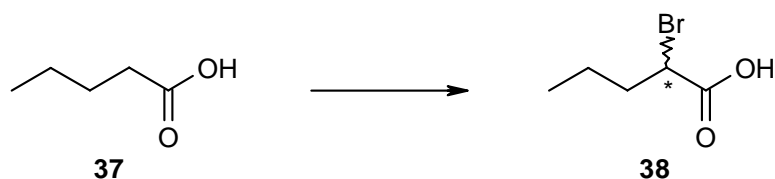
 **$\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$  (168.17 g/mol)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

7.40 – 7.20 (m, 5H, H-Ar), 4.65 (s, 2H, H-4), 4.25 (d,  $^3\text{J} [^1\text{H}/^{19}\text{F}] = 4\text{ Hz}$ , 2H, H-2)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (68 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

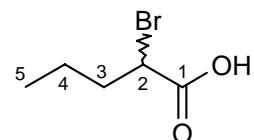
160.4 (d,  $^1\text{J} [^{13}\text{C}/^{19}\text{F}] = 366\text{ Hz}$ , C1), 136.1 (C4), 128.6 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 73.4 (C3), 64.4 (d,  $^2\text{J} [^{13}\text{C}/^{19}\text{F}] = 71\text{ Hz}$ , C2)

**rac 2-Brompentansäure [38]**

In einen mit Dimrothkühler versehenem 100 ml Einhalskolben werden nacheinander 21.2 ml (195.8 mmol) Pentansäure [37], 11.0 ml (34.3 g, 214.63 mmol, 1.1 eq) Brom, sowie 0.5 ml (0.79 g, 5.75 mmol, 0.03 eq) Phosphortrichlorid gegeben und für 12 h auf 80 °C erhitzt.

Anschließend werden weitere 0.56 ml (10.9 mmol) Brom zugegeben und erneut für 12 h auf 80 °C erhitzt. Danach waren die Bromdämpfe verschwunden und die gelbliche Lösung wurde für 2 h auf 105 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird die Lösung bei einem Druck von 0.15 mbar destillativ gereinigt. Es werden 24.14 g (133,3 mmol; 68 % d.Th.) 2-Brompentansäure [38] erhalten.

**C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub> (181.03 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

12.13 (s, 1H, OH), 4.24 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>] = 7.6 Hz, 1H, H-2), 2.03 (m, 2H, H-3), 1.47 (m, 2H, H-4), 0.96 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4</sup>] = 7.3 Hz, 3H, H-5)

**<sup>13</sup>C-NMR (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

176.4 (C1), 45.1 (C2), 36.5 (C3), 20.5 (C4), 13.2 (C5)

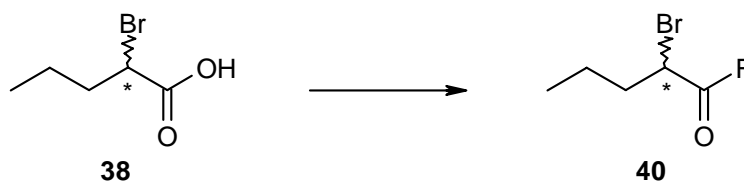
**IR (KBr):**

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3000 (m, OH), 2900 (m), 1700 (s, C=O), 1450 (m), 1380 (m), 920 (s), 680 (m)

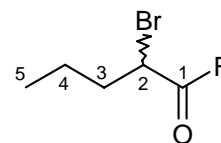
**MS (80eV, EI, 40 °C):**

*m/z* (%): 181 (33) [M<sup>+</sup> + H], 163 (6) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 153 (48) [HM<sup>+</sup> - CO], 138 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>], 101 (21) [M<sup>+</sup> - Br]



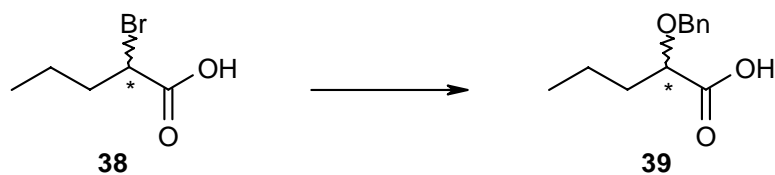
**rac 2-Bromopentansäurefluorid [40]**

In einem aus geheizten 25 ml Schlenkkolben wird 1.0 g (5.52 mmol) 2-Bromopentansäure [38] in ca. 15 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, mit 0.27 ml (0.26 g, 3.31 mmol, 0.6 eq) Pyridin abs. versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Nach 5 min bei 0 °C werden 0.28 ml (0.45 g, 3.31 mmol, 0.6 eq) Cyanurfluorid auf einmal zugegeben und die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Der entstandene Nd. wird nach 2 h über eine D3 Fritte abfiltriert und das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abdestilliert. Das gelbliche Rohöl wird in wenig Pentan abs. aufgenommen, erneut über eine Glasfilterfritte filtriert und im Vakuum bei RT eingengt. Diese Prozedur wird einmal wiederholt. Vom 2-Bromopentansäurefluorid [40] werden 0.46 g (2.5 mmol, 45% d.Th.) in Form eines gelblichen Öls erhalten. Da dieses Carbonsäurefluorid schnellst möglich weiter umgesetzt werden sollte, wurde auf eine umfangreiche Charakterisierung verzichtet.

 **$\text{C}_5\text{H}_8\text{BrFO}$  (183.02 g/mol)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

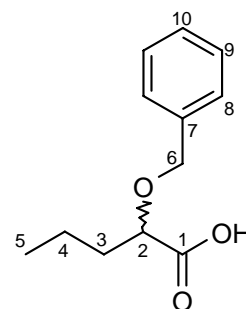
4.23 (m, breit, 1H, H-2), 1.99 (m, breit, 2H, H-3), 1.44 (m, breit, 2H, H-4), 0.91 (t,  $^3\text{J} [\text{H}^5/\text{H}^4] = 7 \text{ Hz}$ , 3H, H-5)

**rac 2-Benzyloxypentansäure [39]**

In einem 100 ml Rundkolben werden 0.66 g (28.7 mmol) Natrium in 20 ml (193.1 mmol, 6.7 eq) Benzylalkohol gelöst, auf 130 °C erhitzt und mit 2.0 g (11.4 mmol) 2-Brompentansäure [38] versetzt. Dabei fällt sofort Natriumbromid in Form eines gelblichen Niederschlags aus. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 130 °C und weitere 24 h bei RT gerührt. Um das feste NaBr besser abfiltrieren zu können wird noch wenig Benzylalkohol hinzugegeben. Der Benzylalkohol wird bei einem Druck von 0.15 mbar und einer Temperatur von 59 °C abdestilliert. Um Spuren von Benzylalkohol zu entfernen wird der Rückstand in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 25 %iger Salzsäure angesäuert (pH = 1) und anschließend mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand bis zur Trockne eingengt. Zur Reinigung wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei einem Temperaturbereich zwischen 100 °C und 135 °C und einem Druck von 0.15 mbar wird nur eine Fraktion aufgefangen. Es werden 0.4 g (1.9 mmol; 17 % d. Th.) 2-Benzyloxypentansäure [39] in Form eines farblosen Öls erhalten.

**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208.26 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

11.35 (s, 1H, OH), 7.37 (m, 5H, H-8, H-9, H-10), 4.76 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>] = 11.6 Hz, 1H, H-6), 4.48 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>6'</sup>/H<sup>6</sup>] = 11.6 Hz, 1H, H-6'), 4.01 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>] = 6.0 Hz, 1H, H-2), 1.81 (m, 2H, H-3), 1.51 (m, 2H, H-4), 0.93 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4</sup>] = 7.3 Hz, 3H, H-5)

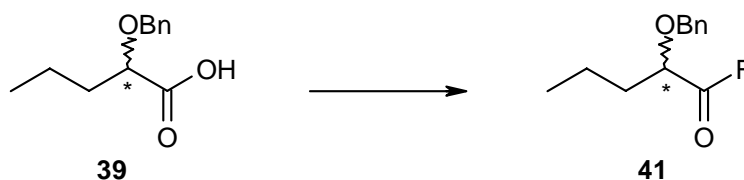
**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

178.5 (C1), 137.1 (C7), 128.5 (Cm), 128.1 (Co), 128.0 (Cp), 77.3 (6), 72.5 (2), 34.7 (C3), 18.5 (C4), 13.7 (C5)

**MS** (80eV, EI, 60 °C):

m/z (%): 208 (21) [M<sup>+</sup>], 190 (17) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O], 163 (17) [M<sup>+</sup> - CHO<sub>2</sub>], 138 (31) [M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O - C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>], 91 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>], 65 (6) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>]

**rac 2-Benzyloxypentansäurefluorid [41]**

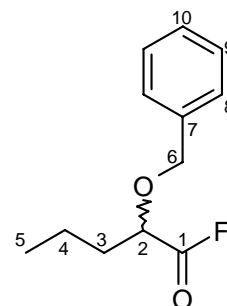


In einem ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben werden 0.2 ml (0.32 g, 2.36 mmol, 0.6 eq) Cyanurfluorid vorgelegt, in 10 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In einem 25 ml Einhalskolben werden 0.82 g (3.94 mmol) 2-Benzyloxypentansäure [39] in ca. 15 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 0.19 ml (0.19 g, 2.36 mmol, 0.6 eq) Pyridin abs. versetzt. Diese Mischung wird mit Hilfe einer Hamiltonspritze im Argongegenstrom zügig zur Cyanurfluorid-Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 min bei 0 °C gerührt und dann auf RT erwärmt. Zur Aufarbeitung nach insgesamt 2.5 h wird die Reaktionslösung über eine D3-Glasfilterfritte filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit wenigen ml Toluol abs. versetzt und der entstandene Nd. erneut abfiltriert. Das Toluol wird im Vakuum abdestilliert. Diese Prozedur wird zweimal wiederholt. Das verbleibende Öl wird im Ölpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 0.75 g (3.57 mmol, 90% d.Th.) 2-Benzyloxypentansäurefluorid [41] in Form eines gelb-braunen Öls erhalten.

**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>2</sub> (210.25 g/mol)**

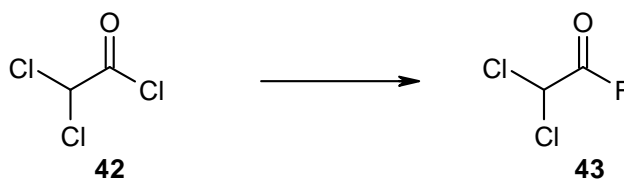
**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.41 (m, 5H, H-Ar), 4.82 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>6'</sup>/H<sup>6</sup>] = 11 Hz, 1H, H-6'), 4.49 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>6'</sup>] = 4 Hz, 1H, H-6), 4.14 (m, breit, 1H, H-2), 1.86 (m, breit, 2H, H-3), 1.56 (m, breit, 2H, H-4), 0.97 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4</sup>] = 7 Hz, 3H, H-5)

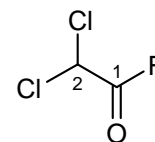


**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

159.7 (d, <sup>1</sup>J [<sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F] = 378 Hz, C1), 136.6 (C7), 128.4 (C9), 128.1 (C10), 128.0 (C8), 75.2 (d, <sup>2</sup>J [<sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F] = 56 Hz, C2), 72.5 (C6), 33.9 (C3), 18.2 (C4), 13.3 (C5)

**Dichloressigsäurefluorid [43]**

In einem 50 ml Teflon-Einhalskolben werden 2.12 g (27.14 mmol) Kaliumhydrogendifluorid vorgelegt, mit 3.27 ml (5.0 g, 33.92 mmol) Dichloressigsäurechlorid [42] versetzt und auf 80 °C erhitzt. Nach 1 h wird das Säurefluorid aus der Reaktionslösung über eine Teflondestillationsapparatur (Vigreuxkolonne und kleiner Liebigkühler) in einen PFA-Kolben destilliert. Die Destillationstemperatur beträgt 65-66 °C [Literatur<sup>171</sup>: 85 °C]. Es werden 3.7 g einer klaren Flüssigkeit erhalten. Da das Dichloressigsäurefluorid [43] leicht mit Edukt [42] verunreinigt ist wird von der Ausbeuteberechnung und einer umfangreichen Charakterisierung abgesehen.

**C<sub>2</sub>HCl<sub>2</sub>FO (130.93 g/mol)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

11.78 (s, breit, 1H, OH), 6.08 (s, breit, 1H, H-2), 5.99 (s, breit, 1H, H-2<sub>Edukt</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

169.8 (C1<sub>Edukt</sub>), 153.7 (d, <sup>1</sup>J [<sup>13</sup>C/<sup>19</sup>F] = 363 Hz, C1), 63.5 (C2<sub>Edukt</sub>), 62.6 (d, <sup>2</sup>J [<sup>13</sup>C/<sup>19</sup>F] = 88 Hz, C2)

<sup>171</sup> G.A. Olah, S. Kuhn: *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 237-238

### 3.5 Aza-Claisen-Umlagerungen

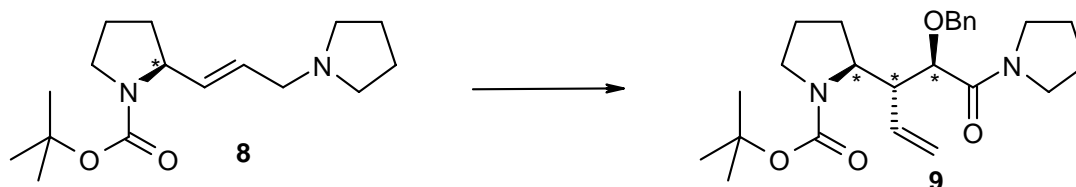
#### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen<sup>52</sup>

In den Schlenkolben werden 8 eq Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (bezogen auf das eingesetzte Allylamin) eingewogen, mit dem Kolben im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Im Argongegenstrom werden dann nacheinander Allylamin, gelöst in trockenem CHCl<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 2 eq Säurefluorid zusammen gegeben und unter magnetischem Rühren auf 0 °C abgekühlt. Nach ca. 15 min bei 0 °C werden 1.5 bis 3 eq Trimethylaluminium (2 M in Heptan oder Toluol) zügig dazu gegeben. Nach der Zugabe von Trimethylaluminium ist eine heftige Gasentwicklung (Methan) zu beobachten.

Die Reaktionsmischung wird zwischen 21 und 74 h gerührt und dabei auf RT erwärmt (in einigen Fällen wird auf 40-60 °C erhitzt). Das Reaktionsende ist dünnschichtchromatographisch gut zu detektieren (Schlittlers Reagenz<sup>163</sup>).

Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 0 °C abgekühlt, vorsichtig (Schaumbildung) mit einigen Tropfen gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und so lange gerührt, bis Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ausfällt (dieser Vorgang kann sehr viel Zeit in Anspruch nehmen). Die Lösung wird abdekantiert und der verbleibende Feststoff mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das so erhaltene Rohamid säulenchromatographisch gereinigt.

#### (2S)-(N-tert-butoxycarbonyl)-2-((1R)-ethenyl-(2R)-benzyloxy-3-oxo-pyrrolidinyl-propyl)-pyrrolidin [9]

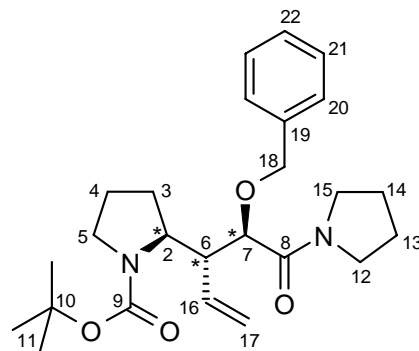


3.0 g (10.7 mmol) Allylamin [8], 3.2 g (19.01 mmol, 1.8 eq) Benzyloxyessigsäurefluorid [] und 8.03 ml (16.05 mmol, 1.5 eq) Trimethylaluminium (2M in Heptan) werden entsprechend der Standardmethode für die Aza-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Die Aufarbeitung nach 24 h liefert 5.08 g eines orange-braunen Rohöls. Nach säulenchromatographischer Reinigung an 108 g Kieselgel mit EE/Hex 1:3 als Eluenz werden 4.41 g (10.28 mmol, 96 % d.Th.) Amid [9] diastereomerenrein als gelbliches Öl erhalten.

**C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (428.57 g/mol)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

7.38 (m, 2H, H-o), 7.19 (m, 2H, H-m), 7.11 (m, 1H, H-p),  
 5.79 (m, 1H, H-16), 5.06 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>17trans</sup>/H<sup>16</sup>] = 17 Hz, 1H,  
 H-17trans), 4.95 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>17cis</sup>/H<sup>16</sup>] = 9 Hz, 1H, H-17cis),  
 4.55 (m, 3H, H-7, H-18), 4.36 (m, 1H, H-2), 3.35 (m, 4H,  
 H-5, H-12, H-12', H-15), 3.21 (m, 1H, H-15'), 3.08 (m, 1H, H-5'),  
 2.90 (m, 1H, H-6), 1.74 (m, 2H, H-3, H-3'), 1.63 (m, 2H, H-4, H-13),  
 1.43 (m, 13H, H-4', H-11, H-13', H-14, H14')

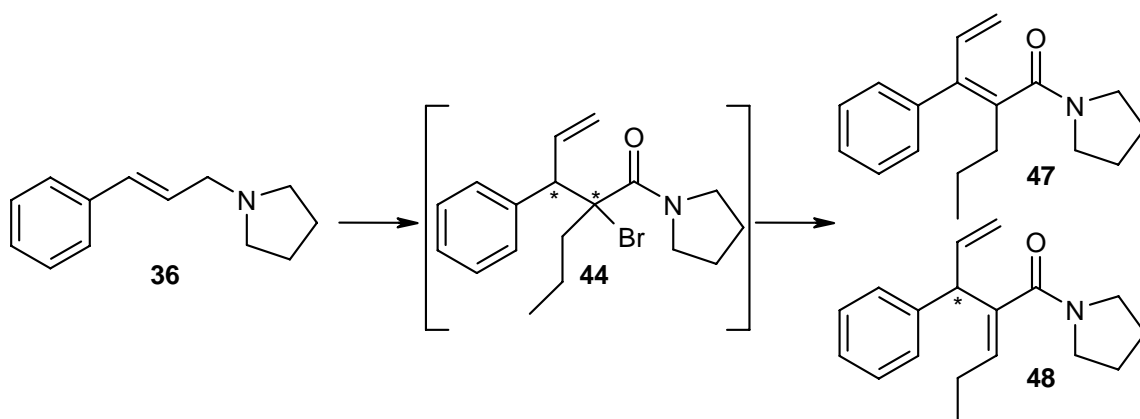


**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

169.2 (C8), 155.5 (C9), 138.8 (C19), 135.1 (C16), 130.6 (Co), 128.4 (Cm), 127.6 (Cp), 118.6  
 (C17), 81.3 (C7), 78.6 (C10), 72.0 (C18), 58.2 (C2), 53.2 (C6), 47.5 (C5), 45.9 (C12, C15),  
 31.1 (C3), 28.6 (C11), 26.4 (C4), 23.7 (C13, C14)

$[\alpha]_D^{20} = -28.6^\circ$  (c = 3.11, CHCl<sub>3</sub>)

weitere analytische Daten siehe<sup>56</sup>

**1-(2-Brom-2-propyl-3-phenyl-4-pentenoyl)-pyrrolidin [44]**

Entsprechend der Standardmethode werden 0.20 g (1.07 mmol) des Modellallylamins [36] in einem ausgeheizten 25 ml Schlenkcolben in ca. 10 ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  gelöst und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit 0.46 g (2.50 mmol, 2.3 eq) 2-Brompentensäurefluorid [40] und 1.07 ml (2.14 mmol, 2.0 eq) Trimethylaluminium (2M in Heptan) versetzt und langsam auf RT erwärmt. Nach 43 h bei RT wird die Reaktionsmischung für 7 h auf  $40\text{ }^\circ\text{C}$  und dann für weitere 16.5 h auf  $50\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Reaktion wird nach insgesamt 66.5 h beendet.

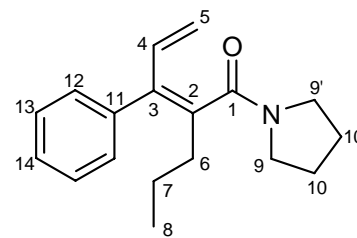
Nach der Zugabe weniger Tropfen einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$  Lösung bildet sich ein schlammiger Nd. der mit ca. 10 ml  $\text{CHCl}_3$  verunnt und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet wird. Die Reaktionsmischung wird über eine D3 Glasfilterfritte filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert um dann den verbleibende Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene einzuengen.

Es werden 0.44 g eines Rohöls erhalten, welches säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel mit EE/Hex 1:5 als Eluenz gereinigt wird. Es wird kein Umlagerungsamid [44], aber es werden die Eliminierungsprodukte [47] und [48] gewonnen. Insgesamt werden 0.2 g (0.74 mmol, 69 % d.Th.) [47] und 0.05 g (0.19 mmol, 18 % d.Th.) Eliminierungsprodukt [48] isoliert.

 **$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$  (269.39 g/mol)**

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

7.32 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 6.43 (m, 1H, H-4), 3.43 (m, 4H, H-9, H-9'), 2.69-2.20 (m, 2H, H-6), 1.52 (m, 4H, H-10, H-10'), 0.91 (m, 5H, H-7, H-8)



**C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO (269.39 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.24 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 6.22 (ddd, <sup>3</sup>J [H<sup>4</sup>/H<sup>5trans</sup>] = 17Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>4</sup>/H<sup>5cis</sup>] = 10 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>4</sup>/H<sup>3</sup>] = 8 Hz, 1H, H-4), 5.30 (t,<sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>7</sup>] = 7 Hz, 1H, H-6), 5.13 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>5cis</sup>/H<sup>4</sup>] = 10 Hz, 1H, H-5cis), 5.06 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>5trans</sup>/H<sup>4</sup>]= 17 Hz, 1H, H-5trans), 4.30 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>3</sup>/H<sup>4</sup>] = 8 Hz, 1H, H-3), 3.33 (m, 1H, H-9'), 2.97 (m, 1H,

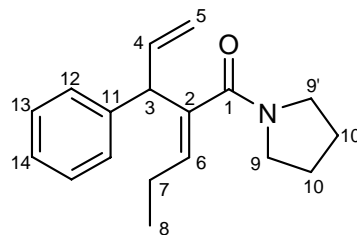
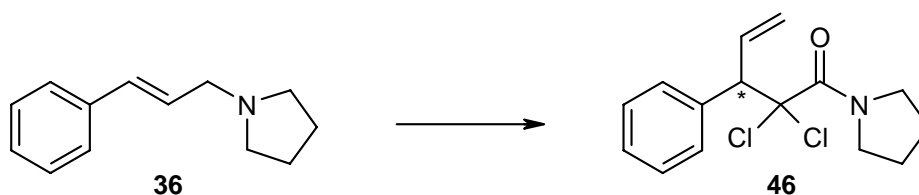
H-9), 1.99 (m, 2H, H-7), 1.70 (m, 1H, H-10'), 1.50 (m, 1H, H-10), 2.90 (m, 1H, H-6), 0.96 (t,

<sup>3</sup>J [H<sup>8</sup>/H<sup>7</sup>] = 7.5 Hz, 3H, H-8)**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

165.6 (C1), 140.8 (C4), 139.2 (C11), 138.6 (C2), 129.9 (C6), 128.6 (C12), 128.3 (C13), 126.6

(C14), 116.4 (C5), 53.7 (C3), 47.0 (C9'), 44.7 (C9), 25.6 (C10'), 24.2 (C10), 23.0 (C7), 13.6

(C8)

**1-(2-Dichlor-3-phenyl-4-pentenyl)-pyrrolidin [46]**

0.20 g (1.07 mmol) Allylamin [36] werden nach der Standardmethode für die Aza-Claisen Umlagerung in einem ausgeheizten 25 ml Schlenkcolben in ca. 10 ml trockenem CHCl<sub>3</sub> bei 0 °C mit 0.28 g (2.14 mmol, 2.0 eq) Dichloressigsäurefluorid [43] und 1.07 ml (2.14 mmol, 2.0 eq) Me<sub>3</sub>Al (2M in Heptan) umgesetzt. Nach der Zugabe des Me<sub>3</sub>Al färbt sich die Reaktionslösung dunkelbraun. Es wird auf RT erwärmt. Die DC-Kontrolle nach 1h (EE/Hex 1:4, Ninhydrin, Schlittlersreagenz und KMnO<sub>4</sub>) zeigt bereits Produkt. Nach 2 und 5 h ist keine Veränderung zu beobachten. Nach 12 h und 27 h Reaktionszeit werden je 2 eq Säurefluorid [43] und Trimethylaluminium zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktion wird nach insgesamt 31 h aufgearbeitet.



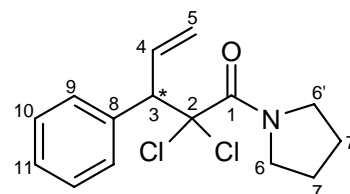
Dazu wird die Mischung mit wenigen Tropfen gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung hydrolysiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und der sich bildende Feststoff über eine D3 Glasfilterfritte abfiltriert. Es werden 0.60 g eines dunklen Rohöls erhalten. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an 17 g Kieselgel mit EE/Hex 1:6 als Eluenz gereinigt, um 0.18 g (0.60 mmol, 56 % d.Th.) Umlagerungsamid [46] zu isolieren.

**C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO (298.21 g/mol)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.48 (dd, 2H, <sup>3</sup>J [H<sup>9</sup>/H<sup>10</sup>] = 8 Hz, <sup>4</sup>J [H<sup>9</sup>/H<sup>11</sup>] = 2 Hz, H-9), 7.28

(m (breit), 3H, H-10, H-11), 6.33 (ddd, <sup>3</sup>J [H<sup>4</sup>/H<sup>5trans</sup>] = 17 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>4</sup>/H<sup>5cis</sup>] = 10 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>4</sup>/H<sup>3</sup>] = 7 Hz, 1H, H-4), 5.25 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>5cis</sup>/H<sup>4</sup>] = 10 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>5cis</sup>/H<sup>5trans</sup>] = 1 Hz, 1H, H-5cis), 5.16 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>5trans</sup>/H<sup>4</sup>] = 17 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>5trans</sup>/H<sup>5cis</sup>] = 1 Hz, 1H, H-5trans), 4.68 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>3</sup>/H<sup>4</sup>] = 7 Hz, 1H, H-3), 3.84 (m, 2H, H-6'), 3.49 (m, 2H, H-6), 1.71-1.98 (m, 4H, H-7, H-7')



**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

163.1 (C1), 138.3 (C4), 136.4 (C2), 131.0 (C10), 127.8 (C9), 127.6 (C11), 119.3 (C5), 60.1 (C3), 49.3 (C6'), 49.0 (C6), 27.1 (C7'), 23.3 (C7)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3088 (w), 3062 (w), 3029 (w), 2975 (m), 2883 (m), 1650 (s, C=O, Amid), 1452 (m), 1411 (s), 923 (m), 702 (s)

**MS** (80eV, EI, 80 °C):

m/z (%): 297 (16) [M<sup>+</sup>], 262 (69) [M<sup>+</sup> - Cl], 226 (10) [M<sup>+</sup> - Cl<sub>2</sub> - H<sup>+</sup>], 128 (26) [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N], 117 (100) [M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>NO], 91 (15) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 70 (21) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N]

**HRMS** (80eV, 70°C):

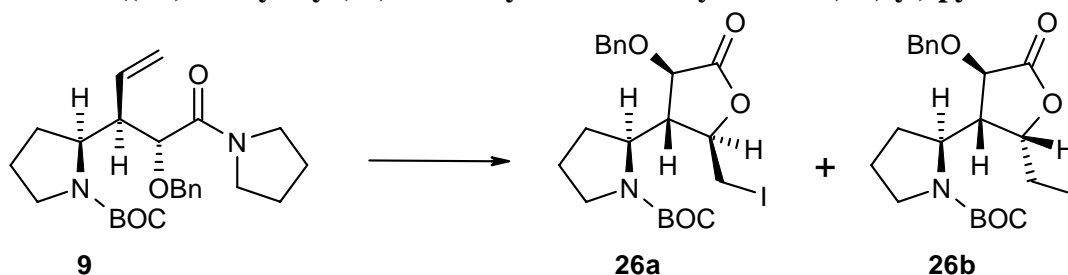
Ber.: 297.06872

Gef.: 297.06683 (für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO)

### 3.6 Derivatisierung der Pyrrolidinamidfunktion

#### 3.6.1 Iodlactonisierung

(2S)-N-Boc-2-((5R)-Benzyloxy-(2R)-iodmethyl-3-oxo-tetrahydrofuran-(1R)-yl)-pyrrolidin [26a]  
 (2S)-N-Boc-2-((5R)-Benzyloxy-(2S)-iodmethyl-3-oxo-tetrahydrofuran-(1R)-yl)-pyrrolidin [26b]



In einem 50 ml Einhalskolben werden 0.5 g (1.17 mmol) Umlagerungsamid [9] in 30 ml eines Lösungsmittelgemische DME/Wasser 2:1 gelöst, auf 0 °C abgekühlt und auf einmal mit 0.59 g (2.34 mmol, 2.0 eq) Iod versetzt. Die Reaktionslösung färbt sich rotbraun. Nach 2 h zeigt die DC-Kontrolle kein Edukt mehr.

Die Reaktionsmischung wird mit ca. 40 ml Ether verdünnt und zweimal mit je 50 ml einer 10 %igen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden zweimal mit je 30 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Membranpumpenvakuum eingeeengt. Das verbleibende, gelbliche Öl wird im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt, um 0.59 g des gelblichen Rohproduktes zu erhalten. Die säulenchromatographischen Reinigung an 15 g Kieselgel und EE/Hex 1:5 als Eluenz werden 0.054 g (0.11 mmol, 9 % d.Th.) *anti/syn* Iodlacton [26b] und 0.33 g (0.66 mmol, 56 % d.Th.) *anti/anti* Iodlacton [26a] erhalten.

**C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>INO<sub>5</sub> (501.36 g/mol) [26b]**

Smp.: 154-155 °C (unter Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.36-7.28 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 5.06 (m (breit), 1H, H-14'),  
 4.88 (m (breit), 1H, H-7), 4.67 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>14</sup>/H<sup>14'</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14),  
 4.34 (m (breit), 1H, H-9), 4.13 (m, 1H, H-2), 3.72 (m (breit), 1H, H-13'),  
 3.57-3.09 (m, 3H, H-5, H-5', H-13), 2.99 (m, 1H, H-6), 1.85 (m,  
 4H, H-3, H-4), 1.43 (s, 9H, H-12)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

173.9 (C8), 154.9 (C10), 136.7 (C15), 128.5 (C17), 128.3 (C16), 128.1 (C18), 80.2 (C11),  
 78.9 (C7), 74.7 (C9), 72.0 (C14), 54.3 (C2), 48.4 (C6), 46.6 (C5), 28.7 (C3), 28.4 (C12), 23.9  
 (C4), 4.9 (C13)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2975 (m), 2888 (m), 1790 (s, C=O, Lacton), 1687 (s, C=O, BOC), 1391 (s), 1253  
 (m), 1170 (s), 1124 (s), 984 (w), 913 (w), 863 (w), 699 (m)

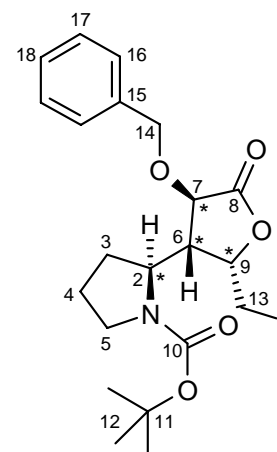
**HRMS** (ESI 2.7eV):

Ber.: 524.0910

Gef.: 524.0919 (für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>NaNI)**EA** (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>INO<sub>5</sub>):

Ber.: C 50.31, H 5.63, N 2.79

Gef.: C 50.46, H 5.63, N 2.80



**Kristalldaten:**

Summenformel	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>5</sub> I		
Molgewicht	501.36 g mol <sup>-1</sup>		
Absorption	$\mu = 11.97 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit Psi-scans		
Transmission	T <sub>min</sub> = 0.85, T <sub>max</sub> = 1.0		
Kristallgröße	0.05 x 0.05 x 0.4 mm <sup>3</sup> farblose Nadeln		
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)		
Gitterkonstanten	a = 12.9701(12) Å		
(berechnet aus	b = 5.7362(4) Å	$\beta = 112.327(5)^\circ$	
25 Reflexen mit	c = 15.6078(8) Å		
25° < $\Theta$ < 30°)	V = 1074.1(1) Å <sup>3</sup>	z = 2	F(000) = 508
Temperatur	-80°C		
Dichte	d <sub>rön</sub> = 1.550 g cm <sup>-3</sup>		

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu-K <sub><math>\alpha</math></sub> Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$
Scan – Breite	0.9+0.14*tan( $\Theta$ )
Meßbereich	2° ≤ $\Theta$ < 70° -15 ≤ h ≤ 15 -6 ≤ k ≤ 6 -19 ≤ l ≤ 17
Reflexzahl:	4524
gemessen	3927 (R <sub><math>\sigma</math></sub> = 0.0823)
unabhängige	3596 ( F /σ (F) > 4.0)
beobachtete	

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankung von ca. 5% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-97(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 256 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: w=1/[ $\sigma^2(F_o^2) + (0.0798*P)^2 + 2.47*P$ ] wobei P=(Max(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> ,0)+2*F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )/3. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1370 (R1=0.0519 für beobachtete Reflexe, 0.0578 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.057
Flack Parameter	x = -0.01(1)
maximale Änderung	0.001 * e.s.d
der Parameter	
maximale Peakhöhe in	
diff. Fouriersynthese	0.89, -0.97 eÅ <sup>3</sup>

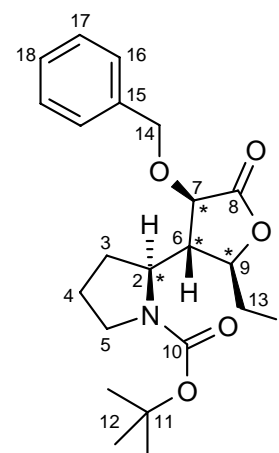
$$[\alpha]_D^{22} = +44.1^\circ \text{ (c = 0.65, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

**C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>I<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (501.36 g/mol) [26a]****<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.32 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 5.04 (d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>14'</sup>/H<sup>14</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14'), 4.71 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>14</sup>/H<sup>14'</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14), 4.42 (m (breit), 1H, H-9), 4.06 (m, 2H, H-2, H-7), 3.45 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>13'</sup>/H<sup>9</sup>] = 11 Hz, 1H, H-13'), 3.23 (m, 3H, H-5, H-5', H-13), 2.40 (m, 1H, H-6), 1.82 (m, 4H, H-3, H-4), 1.42 (s, 9H, H-12)

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

173.2 (C8), 155.7 (C10), 136.6 (C15), 128.5 (C17), 128.4 (C16), 128.2 (C18), 80.2 (C11), 77.4 (C7), 76.9 (C9), 72.2 (C14), 58.7 (C2), 51.4 (C6), 46.7 (C5), 28.7 (C3), 28.4 (C12), 23.5 (C4), 8.1 (C13)

**IR** (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2975 (m), 2888 (m), 1788 (s, C=O, Lacton), 1687 (s, C=O, BOC), 1391 (s), 1367 (s), 1254 (m), 1170 (s), 1124 (s), 913 (w), 863 (w), 699 (m)

**MS** (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 1002 (19) [2xM<sup>+</sup>], 501 (85) [M<sup>+</sup>], 434 (13), 226 (100), 220 (54), 120 (22)

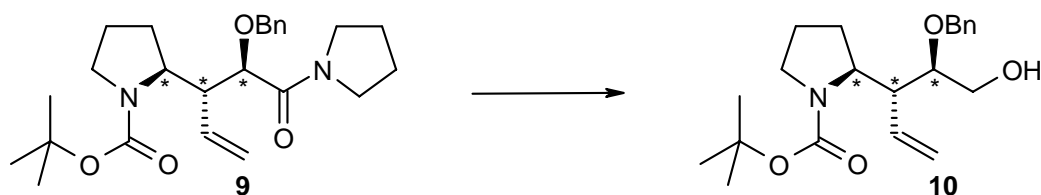
**HRMS** (ESI 2.9eV):

Ber.: 524.0910

Gef.: 524.0919 (für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>NaI)

$[\alpha]_D^{23} = -21.0^\circ$  (c = 1.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## 3.6.2 Lithiumaminoborhydrid-Reduktion

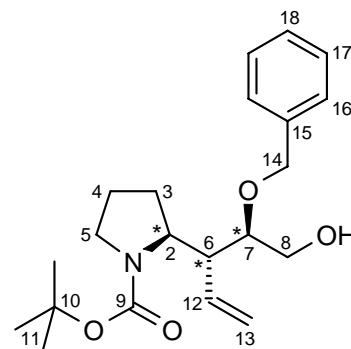
**(2S)-N-Boc-2-((1R)-Ethenyl-(2R)-benzyloxy-3-hydroxy-propyl)-pyrrolidin [10]<sup>79</sup>**

In einem ausgeheizten 25 ml Schlenk Kolben werden 0.17 g (4.96 mmol, 2.1 eq) des 90 %igen Boran-Ammoniak-Komplexes unter Schutzgas in 10 ml THF abs. suspendiert (1 min Ultraschall), auf 0 °C abgekühlt und nach 5 min bei 0 °C langsam (5 min) mit 1.84 ml (4.66 mmol, 2.0 eq) *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan) versetzt. Die Reaktionslösung wird klar. Nach 20 min bei 0 °C wird die Mischung für 5 min auf RT erwärmt und danach wieder auf 0 °C abgekühlt. Über einen Tropftrichter werden 1.0 g (2.33 mmol) Amid [9], gelöst in 10 ml THF abs., langsam (5 min) zur LAB-Lösung getropft. Es ist eine Gasentwicklung zu beobachten. Nach 1 h kann per DC-Kontrolle sowohl das Produkt, als auch der Borsäureester [10a], aber kein Edukt mehr detektiert werden.

Zur Reaktionslösung werden nacheinander vorsichtig (Schaumbildung) 1.5 ml Diethanolamin und 2 ml Wasser gegeben. Nach wenigen min bildet sich ein weißer Niederschlag. Diese Mischung wird 24 h bei RT und weiter 3 d bei ca. 55 °C gerührt. Nach insgesamt 4 d wird die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, mit 25 ml Ether verdünnt und zweimal mit je 20 ml konz. NH<sub>4</sub>Cl Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend zweimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub> Lösung und Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum bis zur Trockene eingeeengt. Es werden 0.94 g eines leicht gelblichen, klaren Rohöls erhalten. Nach der Säulenchromatographie an 10 Kieselgel und EE/PE 1:3 als Eluenz können 0.82 g (2.27 mmol, 97 % d.Th.) Alkohol [10] in Form eines klaren Öls isoliert werden.

**C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> (361.48 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.36 - 7.27 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 5.70 (m, 1H, H-12), 5.07 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>13cis</sup>/H<sup>12</sup>] = 10 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>13cis</sup>/H<sup>13trans</sup>] = 2 Hz, 1H, H-13cis), 5.05 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>13trans</sup>/H<sup>12</sup>] = 17 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>13trans</sup>/H<sup>13cis</sup>] = 2 Hz, 1H, H-13trans), 4.66 (d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>14'</sup>/H<sup>14</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14'), 4.58 (d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>14</sup>/H<sup>14'</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14), 4.01 (m (breit), 1H, H-2), 3.76 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>8</sup>/H<sup>7</sup>] = 12 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>8</sup>/H<sup>8</sup>] = 3 Hz, 1H, H-8'), 3.66 (m (breit), 1H, H-7), 3.57 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>8</sup>/H<sup>7</sup>] = 12 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>8</sup>/H<sup>8</sup>] = 3 Hz, 1H, H-8), 3.37 (m, 1H, H-5'), 3.14 (m, 1H, H-5), 2.47 (m, 1H, H-6), 2.02 (s (breit), 1H, OH), 1.97 – 1.72 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.43 (s, 9H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

155.0 (C9), 138.4 (C15), 135.8 (C12), 128.4 (C16), 127.9 (C17), 127.7 (C18), 118.4 (C13), 81.3 (C7), 79.1 (C10), 71.9 (C14), 61.8 (C8), 57.9 (C2), 51.9 (C6), 46.4 (C5), 31.7 (C3), 28.5 (C11), 23.3 (C4)

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429 (w, OH), 2974 (w), 2879 (w), 1680 (s (breit), C=O), 1391 (s), 1364 (s), 1253 (m), 1167 (s), 1108 (s), 1093 (s), 916 (m), 874 (m), 750 (s)

**MS** (80eV, EI, 100 °C):

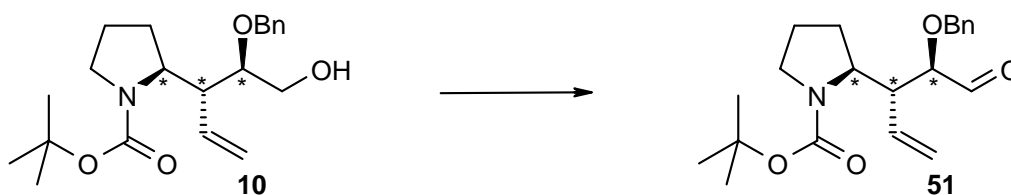
$m/z$  (%): 361 (0.5) [M<sup>+</sup>], 331 (0.3) [M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>O], 288 (2.7) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 260 (2.3) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>], 170 (51), 114 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 91 (38) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 70 (91) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>], 57 (61) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>]

**HRMS** (80eV, 100°C):

Ber.: 361.22531

Gef.: 361.22488 (für C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>)

$[\alpha]_D^{20} = -51.64^\circ$  (c = 0.81, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**(2S)-N-Boc-2-((1R)-Ethenyl-(2R)-benzyloxy-3-oxo-propyl)-pyrrolidin [51]***Variante 1: Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat*

In einem ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben werden 0.75 g (3.48 mmol, 2.0 eq) PCC in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 35 min mit 0.63 g (1.74 mmol) Alkohol [**10**], gelöst in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. versetzt. Die Reaktionsmischung färbt sich dunkelbraun und wird auf RT erwärmt. Die Reaktionskontrolle nach 3 h zeigt noch Edukt an. Es werden 0.19 g (0.87 mmol, 0.5 eq) PCC zugegeben.

Nach insgesamt 5 h wird die Lösung über 50 g Kieselgel mit EE/PE 1:4 als Eluenz filtriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden 0.44 g (1.22 mmol, 70 % d.Th.) Aldehyd [**51**] in Form eines klaren Öls gewonnen.

*Variante 2: Oxidation mit Pyridiniumdichromat*

0.65 g (1.73 mmol, 2.5 eq) PDC werden in einem ausgeheizten 25 ml Schlenkkolben in ca. 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und mit wenigen Kügelchen Molsieb (3A), versetzt. Anschließend werden 0.25 g (0.69 mmol) Alkohol [**10**], gelöst in ca. 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, über 5 min zur PDC-Suspension gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C gerührt und dann auf RT erwärmt. Nach 7 h werden erneut 0.52 g (1.38 mmol, 2.0 eq) PDC zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt.

Nach insgesamt 30 h wird die Reaktionslösung über 40 g Kieselgel mit EE/PE 1:6 als Eluenz filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und 0.12 g (0.33 mol, 48 % d.Th.) Aldehyd [**51**] erhalten.

*Variante 3: Oxidation mit Dess-Martin Periodinan*

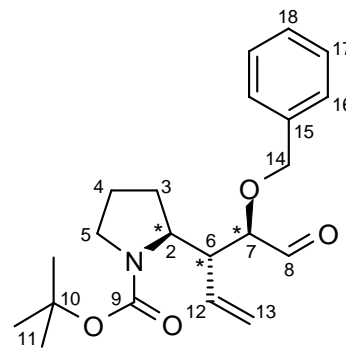
Im ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben werden 0.25 g (0.59 mmol, 1.2 eq) DMP in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. suspendiert. Dazu werden bei RT langsam (20 min) 0.18 g (0.49 mmol) Alkohol [**10**], gelöst in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs., getropft.

Nach 26 h wird die Reaktionslösung über Celite 535 filtriert, die Celite zweimal mit je 60 ml Dichlormethan gespült und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es werden 0.18 g Rohaldehyd [**51**] isoliert, welcher sofort weiter umgesetzt wird.



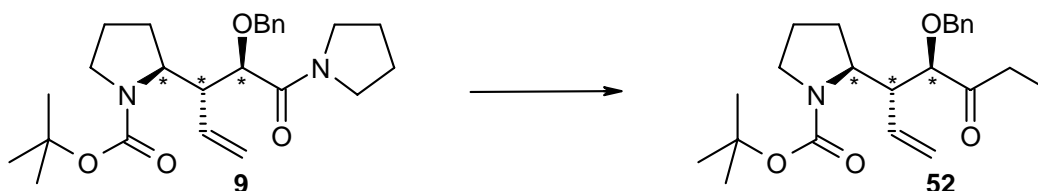
**C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (359.46 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

9.46 (s (breit), 1H, H-8), 7.29 (m, 5H, H-16, H-17, H-18), 5.77 (m, 1H, H-12), 5.11 (m (breit), <sup>2</sup>H, H-13<sub>cis</sub>, H-13<sub>trans</sub>), 4.65 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>14'</sup>/H<sup>14</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14'), 4.48 (d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>14</sup>/H<sup>14'</sup>] = 11 Hz, 1H, H-14), 4.10 (m (breit), 1H, H-2), 3.86 (m, (breit), 1H, H-7), 3.32 (m (breit), 1H, H-5'), 3.05 (m, (breit), 2H, H-5, H-6), 2.03 - 1.81 (m (breit), 3H, H-3', H-4, H-4'), 1.53 (m, (breit), 1H, H-3), (s, 9H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

200.6 (C8), 155.3 (C9), 137.7 (C15), 134.9 (C12), 128.4 (C16), 127.9 (C17, C18), 118.7 (C13), 85.5 (C7), 79.3 (C10), 73.1 (C14), 57.9 (C2), 49.2 (C6), 47.3 (C5), 28.8 (C3), 28.4 (C11), 23.7 (C4)

## 3.6.3 Amid Alkylierung

**(2S)-N-Boc-2-((1R)-Ethenyl-(2R)-benzyloxy-3-oxo-pentyl)-pyrrolidin [52]<sup>144</sup>**

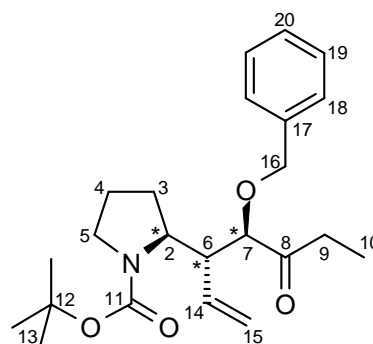
In einem ausgeheizten 10 ml Schlenkcolben werden 0.2 ml (0.36 mmol, 1.57 eq) Ethyllithium (ca. 1.8 M in Ether) in ca 4 ml Diethylether abs. vorgelegt, auf - 78 °C abgekühlt, langsam (über 60 min) mit Umlagerungsamid [9], gelöst in 5 ml Ether abs., versetzt und anschließend 30 min bei - 78 °C gerührt. Die DC-Kontrolle nach 1.5 h zeigt neben Produkt auch Edukt an. Im Argongegenstrom werden weiter 0.09 ml (0.16 mmol, 0.7 eq) EtLi Lösung auf einmal zugegeben. Das DC nach einer weiteren Stunde zeigt keine Veränderung. Zur Reaktionsmischung werden nochmals 0.5 ml (0.9 mmol, 3.9 eq) EtLi gegeben. Die Reaktionskontrolle nach insgesamt 3.5 h zeigt kein Edukt mehr.

Die Reaktionslösung wird mit ca. 20 ml Diethylether verdünnt und zweimal mit je 20 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden durch zweimaliges extrahieren mit je 15 ml ges  $\text{NaHCO}_3$  Lösung basisch gestellt, anschließend mit Brine gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Der Ether wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das verbleibende Rohöl im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 0.09 g eines klaren, gelblichen Öls erhalten. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an 8.0 g Kieselgel mit EE/PE 1:10 als Eluenz können 0,07 g (0.18 mmol, 78 % d.Th.) Keton [52] isoliert werden.

### $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (387.52 g/mol)

#### $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

7.31 - 7.24 (m, 5H, H-18, H-19, H-20), 5.61 (m, 1H, H-14), 4.99 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{15}/\text{H}^{14}] = 11 \text{ Hz}$ , 2H, H-15cis, H-15trans), 4.57 - 4.34 (m (breit), 2H, H-16), 4.25 (m (breit), 1H, H-7), 3.93 (m (breit), 1H, H-2), 3.35 (m (breit), 1H, H-5'), 3.06 (m (breit), 1H, H-5), 2.64 (m (breit), 1H, H-6), 2.50 (m, 1H, H-9'), 2.33 (m (breit), 1H, H-9), 1.95 - 1.63 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.42 (s, 9H, H-11), 0.94 (t,  $^3\text{J} [\text{H}^{10}/\text{H}^9] = 7 \text{ Hz}$ , 3H, H-10)



#### $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):

211.9 (C8), 155.2 (C11), 137.7 (C17), 134.9 (C14), 128.3 (C18), 127.9 (C19), 127.7 (C20), 118.3 (C15), 86.8 (C7), 79.0 (C12), 72.6 (C16), 58.1 (C2), 52.1 (C6), 47.1 (C5), 31.4 (C9), 29.7 (C3), 28.4 (C13), 23.8 (C4), 7.0 (C10)

#### IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3407 (w (breit)), 3068 (w), 2976 (s), 2937 (s), 2882 (s), 1698 (s, C=O), 1693 (s (breit), C=O), 1392 (s), 1367 (s), 1256 (m), 1169 (s), 1108 (s), 1028 (w), 922 (w), 876 (w), 752 (w), 699 (m)

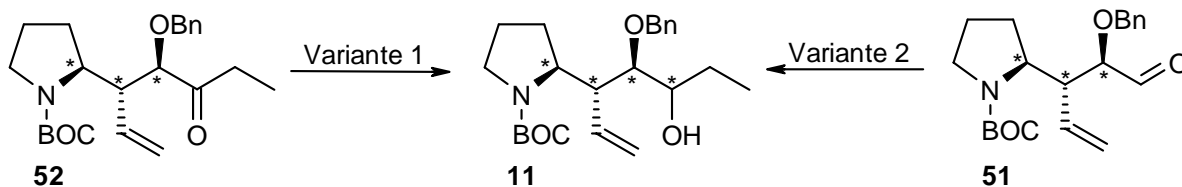
#### MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 387 (100) [ $\text{M}^+$ ], 170 (18) 118 (37)

$[\alpha]_D^{20} = -29.65^\circ$  (c = 0.98,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.7 Aufbau der Propylseitenkette

## 3.7.1 (2S)-N-Boc-2-((1R)-ethenyl-(2S)-benzyloxy-pentyl)-pyrrolidin

**(2S)-N-Boc-2-((1R)-Ethenyl-(2R)-benzyloxy-(3R/S)-hydroxy-pentyl)-pyrrolidin [11]***Varriante 1: Reduktion von Keton [52]*

0.67 g (1.73 mmol) Keton [52] werden in ca. 7 ml Methanol abs. gelöst, auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig (schäumt) portionsweise mit 0.06 g (1.73 mmol, 1.0 eq) NaBH<sub>4</sub> versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Nach 13 h kann per Reaktionskontrolle noch Edukt neben Produkt detektiert werden.

Die Reaktionslösung wird auf 40 °C erwärmt. Die DC-Kontrolle nach 20 h zeigt keine Veränderung und es werden weitere 0.06 g (1.73 mmol, 1.0 eq) NaBH<sub>4</sub> zugesetzt. Die Reaktion wird nach insgesamt 38 h abgebrochen.

Die Reaktionslösung wird mit ca. 20 ml Ether verdünnt und mit 5 Pasteurpipetten ges. NH<sub>4</sub>Cl Lösung hydrolisiert. Die organische Phase wird mit 25 ml 0.5 M Citronensäurelösung extrahiert (pH = 5-6), zweimal mit je 15 ml ges. NaHCO<sub>3</sub> Lösung ausgeschüttelt, abschließend mit Brine gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Es werden 0.57 g eines klaren Öls erhalten. <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR spektroskopisch kann das Keton [52] nachgewiesen werden. Um die Reaktion zu vervollständigen wird das Rohöl in eine DIBAH-Reduktion eingesetzt.

Dazu werden 0.57 g Rohöl in 10 ml THF abs. gelöst, auf -78 °C abgekühlt und nach 5 min bei -78 °C langsam (5 min) mit 0.98 ml (1.47 mmol) DIBAH Lösung (1.5 M in Toluol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt. Nach 10 h wird die Reaktion aufgearbeitet.

Die Lösung wird mit 20 ml Diethylether verdünnt, mit wenigen Tropfen Wasser versetzt und 90 min gerührt. Zu dieser Mischung wird  $\text{MgSO}_4$  zum Trocknen zugesetzt. Nach dem Filtrieren werden 0.51 g eines klaren Öls erhalten. Die säulenchromatographische Reinigung an 15 g Kieselgel und EE/PE 1:10 als Eluenz liefert 0.41 g (1.05 mmol, 64 % d.Th.) Alkohol **[11]** als Diastereomeregemisch.

*Varriante 2: Grignardreaktion von Aldehyd [51]*

In einem ausgeheizten 100ml Schlenkkolben werden 6.10 ml (6.10 mmol, 5.0 eq) Ethylmagnesiumbromid (1M in THF) in ca. 10 ml THF abs. vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Nach 10 min bei 0 °C werden 0.44 g (1.22 mmol) Aldehyd **[51]** (Darstellung siehe 3.6.2), gelöst in ca 25 ml THF abs., langsam zugetropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und für 19 h bei dieser Temperatur gerührt.

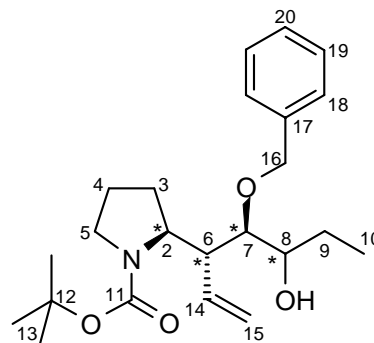
Der Reaktionslösung werden unter magnetischem Rühren 20 ml Ether und 1 ml 10 % iger  $\text{NaHCO}_3$  Lösung zur Hydrolyse zugesetzt. Nach 45 minütigem Rühren klumpt der Nd. zusammen und die etherische Phase wird abdekanntiert. Der Feststoff wird dreimal mit je 15 ml Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Brine extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum bis zur Trockene eingeengt.

Es werden 0.50 g (1.22 mmol, 100 % d.Th.) Alkohol **[11]** erhalten. Die  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopische Untersuchung zeigt das keine Reinigung nötig ist.

Die Trennung der beiden möglichen Diastereomere **[11a]** und **[11b]** wurde in einem Fall durchgeführt. Dazu wurde die Rohausbeute von 1,60 g **[11]** über eine Flashsäule (Höhe: 15 cm, Ø: 4 cm, p: 1.5-2.0 bar, EE/PE 1:3) getrennt. Die Fraktion 1 (0.58 g, 1.49 mmol, 36 % d.Th.) und die Fraktion 2 (0.20 g, 0.51 mmol, 12 % d.Th.) wurden anschließend noch per HPLC gereinigt. Dabei wurden 0.34 g **[11a]** und 0.15 g **[11b]** erhalten.

**C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (389.54 g/mol) [11a]****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.30 (m, 5H, H-18, H-19, H-20), 5.77 (m, 1H, H-14), 5.04 - 4.99 (dd (breit), 2H, H-15<sub>cis</sub>, H-15<sub>trans</sub>), 4.88 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>16'</sup>/H<sup>16</sup>] = 10 Hz, 1H, H-16'), 4.59 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>16</sup>/H<sup>16'</sup>] = 10 Hz, 1H, H-16), 4.17 - 3.91 (m (breit), 1H, H-2), 3.91 (m (breit), 1H, H-8), 3.50 (m (breit), 1H, H-7), 3.34 (m (breit), 1H, H-5'), 3.11 (m (breit), 1H, H-5), 2.48 (m, 1H, H-6), 2.09 (m (breit), 1H, OH), 1.93 - 1.66 (m, 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.54 (m, 2H, H-9), 1.43 (s, 9H, H-13), 0.93 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>10</sup>/H<sup>9</sup>] = 7 Hz, 3H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

155.1 (C11), 138.5 (C17), 137.1 (C14), 128.4 (C18), 127.8 (C19), 127.6 (C20), 117.9 (C15), 83.0 (C7), 79.0 (C12), 74.6 (C16), 73.1 (C8), 60.3 (C2), 53.2 (C6), 46.5 (C5), 32.4 (C3), 28.5 (C13), 28.2 (C9), 23.5 (C4), 10.6 (C10) \*)

\*) Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3453 (m (breit)), 3070 (w), 3031 (w), 2983 (s), 2974 (s), 2878 (s), 1690 (s (breit), C=O), 1478 (s), 1455 (s), 1402 (s), 1366 (s), 1256 (s), 1171 (s), 1109 (s (breit), 1069 (s), 918 (s), 875 (w), 735 (s), 699 (m)

**MS** (80eV, EI, 70 °C):

m/z (%): 316 (0.2) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 274 (2.7) [M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> + H], 170 (25), 114 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 91 (41) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 70 (28) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sup>+</sup>], 57 (88) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>]

**HRMS** (ESI, 2.9eV):

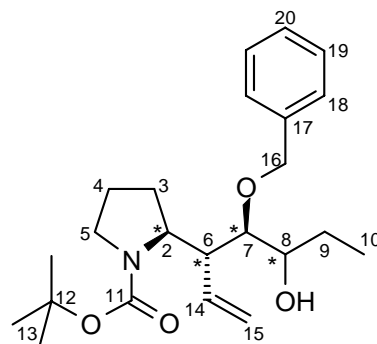
Ber.: 412.2455

Gef.: 412.2464 (für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Na)

$[\alpha]_D^{21} = -46.44^\circ$  (c = 1.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

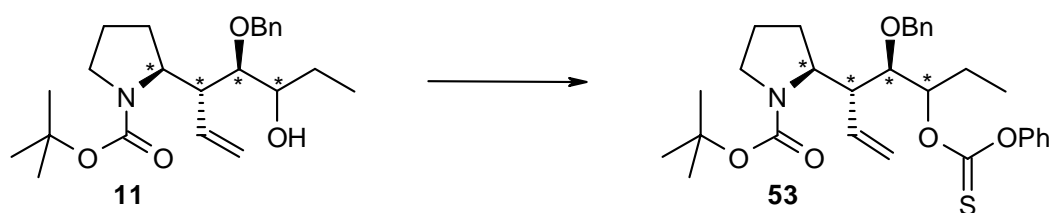
**C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (389.54 g/mol) [11b]****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.32 (m, 5H, H-18, H-19, H-20), 5.86 (m, 1H, H-14), 5.03 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>15cis</sup>/H<sup>14</sup>] = 10 Hz, 1H, H-15cis), 4.96 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>15trans</sup>/H<sup>14</sup>] = 17 Hz, 1H, H-15trans), 4.66 (m (breit), 2H, H-16, H-16'), 4.26 - 4.03 (m (breit), 1H, H-2), 3.63 (m (breit), 1H, H-8), 3.54 (m, 1H, H-7), 3.25 (m (breit), 2H, H-5', OH), 3.13 (m, 1H, H-5), 2.33 (m, 1H, H-6), 1.91 - 1.58 (m (breit), 5H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-9'), 1.42 (s, 10H, H-9, H-13), 0.93 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>10</sup>/H<sup>9</sup>] = 7 Hz, 3H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

155.5 (C11), 138.7 (C17), 136.7 (C14), 128.3 (C18), 127.8 (C19), 127.6 (C20), 117.8 (C15), 84.2 (C7), 79.0 (C12), 74.8 (C8), 74.0 (C16), 58.8 (C2), 53.4 (C6), 46.4 (C5), 32.5 (C3), 28.5 (C13), 25.0 (C4), 22.7 (C9), 10.6 (C10)\*)

\*) Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -67.29° (c = 1.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**(2S)-N-Boc-2-((1R)-Ethenyl-(2R)-benzyloxy-(3R/S)-phenoxythiocarbonyloxy-pentyl)-pyrrolidin [53]**

Im ausgeheizten 100 ml Schlenkkolben werden nacheinander 0.54 g (1.39 mmol) Alkohol [11], 0.02 g (0.14 mmol, 0.1 eq) DMAP und 0.34 ml (0.33 g, 4.17 mmol, 3.0 eq) Pyridin abs. in ca. 35 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. gelöst. Anschließend werden bei RT 0.28 ml (0.36 g, 2.09 mmol, 1.5 eq) Chlorthioameisensäurephenylester, gelöst in ca. 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs., langsam (10 min) zutropft. Nach der Thioformiat Zugabe wird die Reaktionslösung auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 24 h gerührt, dabei tritt ein Farbwechsel von gelb über orange nach tannengrün auf.

Nach Abkühlen auf RT wird die Mischung unter starkem magnetischem Rühren mit ca. 30 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in ca. 60 ml Ether gelöst. Die etherische Phase wird nacheinander mit 0.5 M Citronensäurelösung, ges. NaHCO<sub>3</sub> Lösung und Brine gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Der Ether wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 0.8 g eines orangefarbenem Öl-Feststoffgemisches erhalten. Die säulenchromatographische Reinigung an 50 g Kieselgel mit EE/PE 1:10 als Eluenz liefert 0.57 g (1.08 mmol, 78 % d.Th.) des Thiocarbonates [53] als Diastereomeregemisch.

Unter den oben angegebenen Versuchsbedingungen wurden auch die Diastereomere [11a] und [11b] getrennt von einander zum Thiocarbonat umgesetzt.

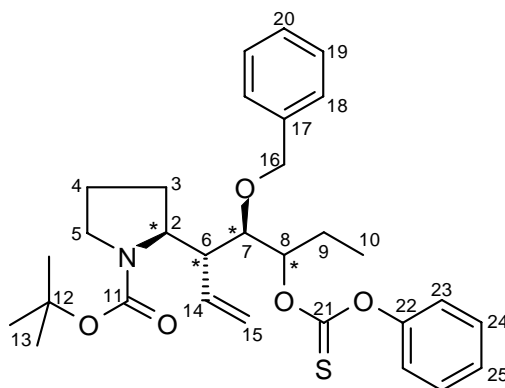
Bei der Umsetzung von [11a] wurden neben 51 % Thiocarbonat [53a] mit einem Drehwert  $[\alpha]_D^{21} = +16.79^\circ$  (c = 1.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), auch 24 % Carbonat [54a] erhalten.

Die Umsetzung von [11b] liefert 64 % Thioarbonat [53b] ( $[\alpha]_D^{22} = -78.93^\circ$  (c = 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)) und 29 % Carbonat [54b].

### C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>S (525.70 g/mol)

#### <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.42 - 7.25 (m, 6H, H-19, H-20, H-24, H-25), 7.09 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>18</sup>/H<sup>19</sup>] = 8 Hz, 2H, H-18), 7.00 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>23</sup>/H<sup>24</sup>] = 8 Hz, 2H, H-23), 5.76 (m (breit), 1H, H-14), 5.47 (d (breit), 1H, H-8<sup>HD</sup>), 5.35 (d (breit), 1H, H-8<sup>MD</sup>), 5.15 - 4.91 (m (breit), 2H, H-15<sup>trans</sup>, H-15<sup>cis</sup>), 4.90 - 4.49 (m (breit), 2H, H-16), 4.40 - 3.79 (m (breit), 2H, H-2, H-7), 3.36 (m (breit), 1H, H-5<sup>?</sup>), 3.15 (m (breit), 1H, H-5), 2.57 (m (breit), 1H, H-6<sup>MD</sup>), 2.21 (m, 1H, H-6<sup>HD</sup>), 1.98 - 1.66 (m (breit), 6H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-9), 1.44 (s, 9H, H-13), 0.98 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>10</sup>/H<sup>9</sup>] = 7 Hz, 3H, H-10)<sup>\*</sup>



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

194.4 (C21), 153.5 (C22), 153.3 (C11), 136.2 (C14<sup>HD</sup>), 136.1 (C14<sup>MD</sup>), 129.3 (breit, C<sub>Ar</sub>), 128.2 (breit, C<sub>Ar</sub>), 127.9 (breit, C<sub>Ar</sub>), 127.4 (breit, C<sub>Ar</sub>), 126.4 (breit, C<sub>Ar</sub>), 121.9 (breit, C<sub>Ar</sub>), 121.0 (breit, C<sub>Ar</sub>), 118.0 (C15), 86.8 (C8), 83.6 (C7), 78.9 (C12), 73.9 (C16), 58.4 (C2), 54.3 (C6), 46.8 (C5), 31.5 (C3), 28.5 (C13), 23.6 (C4), 20.5 (C9<sup>MD</sup>), 20.2 (C9<sup>HD</sup>), 10.2 (C10<sup>HD</sup>), 10.0 (C10<sup>MD</sup>)\*

\*) HD = Hauptdiastereomer, MD = Mindermengendiastereomer

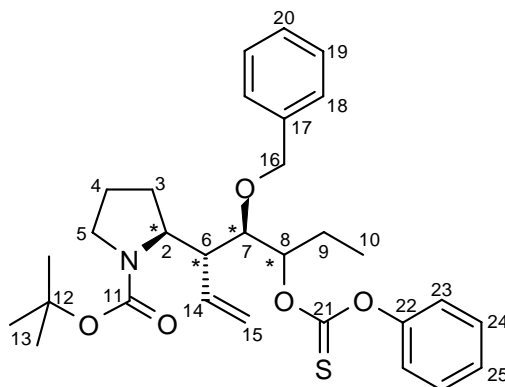
**MS** (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 1052 (0.7) [ $2x \text{M}^+$ ], 526 (26) [ $\text{M}^+$ ], 525 (72) [ $\text{M}^+ - \text{H}$ ], 355 (5) [ $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ], 170 (100) [ $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ ]

**$\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{S}$  (525.70 g/mol) [53a]**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

7.41 - 7.31 (m, 6H, H-19, H-20, H-24, H-25), 7.26 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{18}/\text{H}^{19}] = 7 \text{ Hz}$ , 2H, H-18), 7.00 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{23}/\text{H}^{24}] = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-23), 5.71 (m (breit), 1H, H-14), 5.6 (d (breit), 1H, H-8), 5.06 (m (breit), 2H, H-15<sub>trans</sub>, H-15<sub>cis</sub>), 4.91 - 4.64 (m (breit), 2H, H-16), 4.12 (m (breit), 1H, H-7), 3.89 (m (breit), 1H, H-2), 3.37 (m (breit), 1H, H-5'), 3.18 (m (breit), 1H, H-5), 2.58 (m (breit), 1H, H-6), 1.95 - 1.86 (m (breit), 5H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-9), 1.75 (m (breit), 1H, H-9), 1.46 (s, 9H, H-13), 0.98 (t,  $^3\text{J} [\text{H}^{10}/\text{H}^9] = 7 \text{ Hz}$ , 3H, H-10)



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

194.7 (C21), 155.1 (C22), 153.4 (C11), 138.6 (C17), 136.2 (C14), 129.3 (C24), 128.2 (C19), 127.5 (C20), 127.3 (C18), 126.3 (C25), 121.9 (C23), 117.9 (C15), 86.7 (C8), 80.6 (C7), 78.8 (C12), 73.9 (C16), 58.5 (C2), 52.1 (C6), 46.9 (C5), 31.3 (C3), 28.6 (C13), 23.8 (C4), 22.6 (C9), 10.0 (C10)\*

\*) Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert



**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3068 (w), 2973 (s), 2932 (m), 2879 (m), 1689 (s (breit), C=O), 1491 (s), 1456 (m), 1396 (s), 1366 (s), 1278 (s (breit)), 1202 (s (breit)), 1094 (s (breit)), 1070 (s (breit)), 769 (m), 735 (m), 691 (m)

**MS** (ESI, 2.9eV):

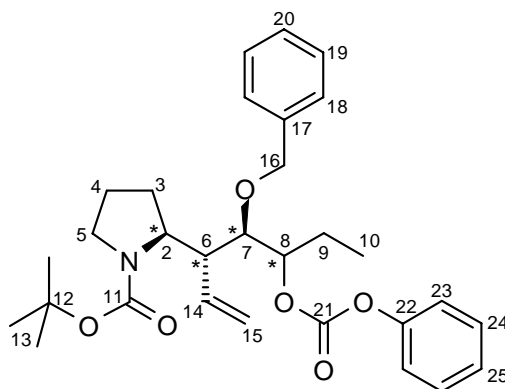
Ber.: 548.2347

Gef.: 548.2383 (für C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>5</sub>S)

$[\alpha]_D^{21} = +16.79^\circ$  (c = 1.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub> (509.64 g/mol) [54a]****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.26 - 6.75 (m, 10H<sup>\*)</sup>, H-18, H-19, H-20, H-23, H-24, H-25), 5.72 (m, 1H, H-14), 4.98 (dd (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>15cis</sup>/H<sup>14</sup>] = 8 Hz, 1H, H-15cis), 4.95 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>15trans</sup>/H<sup>14</sup>] = 17 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>15trans</sup>/H<sup>15cis</sup>] = 2 Hz, 1H,



H-15trans), 4.67 (m (breit), 1H, H-16'), 4.51 (m (breit), 1H, H-16), 4.12 - 3.41 (m (breit), 3H, H-2, H-7, H-8), 3.29 (m (breit), 1H, H-5'), 3.09 (m (breit), 1H, H-5), 2.42 (m (breit), 1H, H-6), 1.87 - 1.65 (m (breit), 4H, H-3, H-3', H-4, H-4') 1.50 (m (breit), 2H, H-9, H-9'), 1.40 (s, 9H, H-13), 0.87 (m (breit), 3H, H-10)<sup>\*)</sup> Integral ist grösser, da CHCl<sub>3</sub> aus dem CDCl<sub>3</sub> nicht raus integriert werden konnte

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

156.2 (C11), 155.3 (C22), 153.7 (C21), 138.5 (C17), 136.4 (C14), 129.3 (C24), 128.2 (C19), 127.5 (C20), 127.3 (C18), 126.3 (C25), 121.9 (C23), 117.9 (C15), 86.7 (C8), 80.6 (C7), 78.8 (C12), 73.9 (C16), 58.5 (C2), 52.1 (C6), 46.9 (C5), 31.3 (C3), 28.6 (C13), 23.8 (C4), 22.6 (C9), 10.0 (C10)<sup>\*\*) )</sup>

<sup>\*\*) Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert</sup>

**HRMS** (ESI, 7.2eV):

Ber.: 532.6381

Gef.: 532.2623 (für C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>6</sub>)

**C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>S (525.70 g/mol) [53b]**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.40 - 7.25 (m, 8H, H-18, H-19, H-20, H-24, H-25),

7.10 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>23</sup>/H<sup>24</sup>] = 8 Hz, 2H, H-23), 5.84 (m

(breit), 1H, H-14), 5.48 (m (breit), 1H, H-8), 5.11

(d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>15cis</sup>/H<sup>14</sup>] = 11 Hz, 1H, H-15cis),

5.00 (d (breit), 1H, H-15trans), 4.80 - 4.51 (m (breit), 2H, H-16), 4.34 (m (breit), 1H, H-7),

4.09 - 3.95 (m (breit), 1H, H-2), 3.38 (m, 1H, H-5'), 3.12 (m (breit), 1H, H-5), 2.22 (ddd, <sup>3</sup>J

[H<sup>6</sup>/H<sup>2</sup>] = 5 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>7</sup>] = 10 Hz, <sup>3</sup>J [H<sup>6</sup>/H<sup>14</sup>] = 10 Hz, 1H, H-6), 2.00 - 1.65 (m (breit), 6H,

H-3, H-3', H-4, H-4', H-9, H-9'), , 1.45 (s, 9H, H-13), 1.00 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>10</sup>/H<sup>9</sup>] = 7 Hz, 3H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

194.4 (C21), 155.2 (C22), 153.3 (C11), 138.9 (C17), 136.1 (C14), 129.4 (C24), 128.2 (C19),

128.1 (C20), 127.6 (C18), 126.4 (C25), 121.9 (C23), 118.0 (C15), 89.8 (C8), 81.3 (C7), 79.5

(C12), 73.9 (C16), 59.3 (C2), 54.3 (C6), 46.9 (C5), 31.5 (C3), 28.5 (C13), 23.8 (C4), 20.2

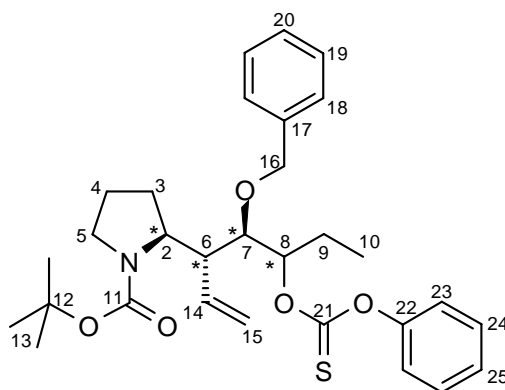
(C9), 10.2 (C10)<sup>\*)</sup>

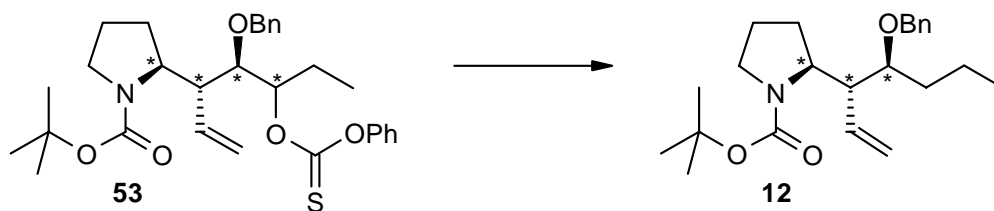
<sup>\*)</sup> Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert

**MS** (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 526 (74) [M<sup>+</sup>], 373 (11), 170 (100) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>]

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -78.93° (c = 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



**(2S)-N-Boc-2-((1R)-ethenyl-(2S)-benzyloxy-pentyl)-pyrrolidin [12]**

Vor der Reaktion wird das wasserfreie Toluol durch 30 minütige Behandlung im Ultraschallbad und 30 minütiges Argon durchblasen entgast.

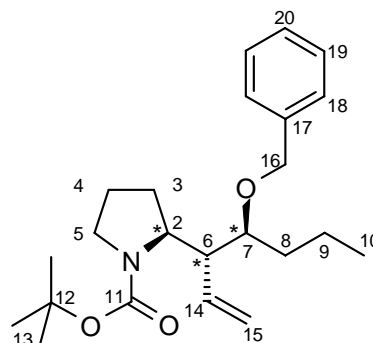
In einem ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben werden nacheinander 0.43 g (0.82 mmol) Thiocarbonat [53], 0.07 g (0.41 mmol, 0.5 eq), und 0.55 ml (0.60 g, 2.05 mmol, 2.5 eq) Tributylstannan in ca. 30 ml entgastem, absolutem Toluol bei RT gelöst und in einem auf 135 °C vorgeheizten PEG-Bad schnell (1 min) zum Rückfluss erhitzt.

Nach 15 min wird die Reaktionslösung auf RT abgekühlt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Dabei werden 1.3 g Rohprodukt erhalten.

Die säulenchromatographische Reinigung an 100 g Kieselgel mit EE/PE 1:10 als Eluens liefert 0.18 g (0.48 mmol, 59 % d.Th.) Pyrrolidin [12] in Form eines klaren Öls. Nach der ersten Reinigung weisen die NMR-Spektren im Hochfeldbereich einen Überschuß an Protonen bzw. C-Atomen auf. Offenbar sind nur schwer entfernbare Zinnsalze noch als Verunreinigung vorhanden. Durch das Umsetzen von [12] mit methanolischer HCl und NaHCO<sub>3</sub> Lösung wird das freie Amin dargestellt, welches nach Säure/Base Trennung sofort wieder BOC geschützt wird. Dadurch konnte die Verbindung [12] sauber hergestellt und zweifelsfrei charakterisiert werden.

**C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub> (373.53 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.32-7.30 (m, 5H, H-17, H-18, H-19), 5.76 (m (breit), 1H, H-14), 5.02 (dd (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>15</sup><sub>cis</sub>/H<sup>13</sup>] = 10 Hz, 1H, H-15<sub>cis</sub>), 4.97 (dd, <sup>3</sup>J [H<sup>15</sup><sub>trans</sub>/H<sup>14</sup>] = 17 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>15</sup><sub>trans</sub>/H<sup>15</sup><sub>cis</sub>] = 2 Hz, 1H, H-15<sub>trans</sub>), 4.53 (d (breit), 1H, H-16'), 4.46 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>16</sup>/H<sup>16'</sup>] = 11 Hz, 1H, H-16), 4.06-3.86 (m (breit), 1H, H-2), 3.51 (m (breit), 1H, H-7), 3.41-3.22 (m (breit), 1H, H-5'), 3.17 (m (breit), 1H, H-5), 2.36 (m (breit), 1H, H-6), 1.91-1.72 (m (breit), 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.57-1.48 (m (breit), 2H, H-8), 1.43 (s, 9H, H-13), 1.29-1.23 (m (breit), 2H, H-9), 0.86 (t (breit), 3H, H-10)<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



153.4 (C11), 136.8 (C14), 128.3 (breit, C<sub>Ar</sub>), 128.2 (breit, C<sub>Ar</sub>), 127.7 (breit, C<sub>Ar</sub>), 117.8 (C15), 80.5 (C7), 79.9 (C12), 71.4 (C16), 56.4 (C2), 53.5 (C6), 46.2 (C5), 33.2 (C8), 31.4 (C3), 28.5 (C13), 23.6 (C4), 18.4 (C9), 14.21 (C10)<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3385 (w), 2960 (m), 2932 (m), 2873 (m), 1694 (s, C=O), 1456 (m), 1396 (s), 1365 (m), 1256 (w), 1171 (m), 1108 (m), 1093 (w), 914 (w), 877 (w), 735 (w), 698 (w)

**MS** (80eV, EI, 60 °C):

m/z (%): 300 (0.7) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O], 272 (0.7) [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>CO<sub>2</sub>], 170 (30) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 114 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCO<sub>2</sub>]

**MS** (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 373 (100) [M<sup>+</sup>], 304 (0.7), [M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N], 170 (1.3) [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>]

**HRMS** (ESI, 1.49eV):

Ber.: 396.2515

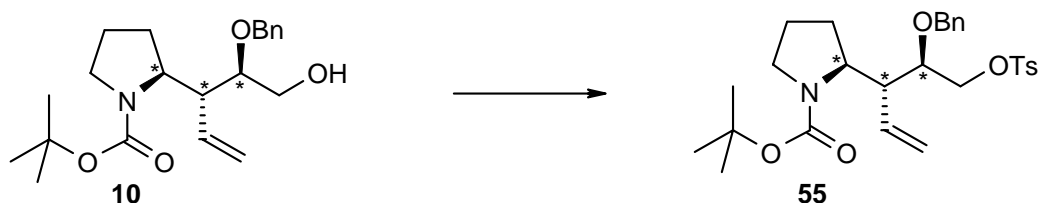
Gef.: 396.2527 (für C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>3</sub>)

$[\alpha]_D^{20} = -53.01^\circ$  (c = 0.93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.8 Alternative Methoden zum Einführen der Propylseitenkette

#### 3.8.1 Via 2-Methyl-1,3-dithian

##### (2S)-N-Boc-2-((1R)-ethenyl-(2R)-benzyloxy-3-(p-toluolsulfonyl)-oxy-propyl)-pyrrolidin [55]



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben werden 0.28 g (0.78 mmol), Alkohol [**10**] in ca. 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  abs. vorgelegt, auf 0 °C abgekühlt, nacheinander mit 0.44 ml (0.32 g, 3.12 mmol, 4.0 eq) Triethylamin abs., 0.009 g (0.08 mmol, 0.1 eq) DMAP und 0.16 g (0.86 mmol, 1.1 eq) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf RT erwärmt und bei dieser Temperatur weitere 20 h gerührt.

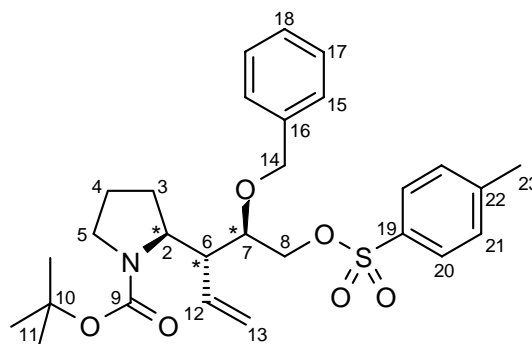
Die Reaktionslösung wird unter 15 minütigem starkem magnetischen Rühren mit 25 ml einer verdünnten, wässrigen HCl Lösung (2ml 37 %ige  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  auf 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) hydrolysiert. Die organische Phase wird durch mehrmaliges extrahieren mit der verd. HCl auf pH = 4 eingestellt. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Phase wird dann zweimal mit je 20 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$  Lösung ausgeschüttelt (pH = 8-9), mit Brine gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der verbleibende Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingeengt.

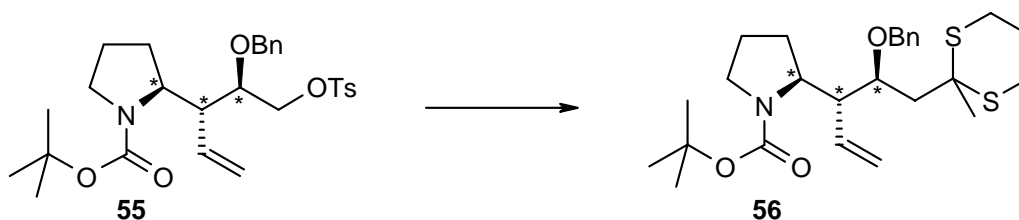
Die 0.35 g Rohprodukt werden an 16 g Kieselgel und mit EE/PE 1:6 als Eluenz gereinigt und 0.20 g (0.39 mmol, 50 % d.Th.) Tosylat [**55**] in Form eines Öls isoliert.

**C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>S (515.67 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

7.75 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>20</sup>/H<sup>21</sup>] = 8 Hz, 2H, H-20), 7.42 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>21</sup>/H<sup>20</sup>] = 8 Hz, 2H, H-21), 7.30 (m, 3H, H-17, H-18), 7.23 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>16</sup>/H<sup>17</sup>] = 7 Hz, 2H, H-16), 5.51 (m, 1H, H-12), 4.97 (m (breit), 2H, H-13<sub>cis</sub>, H-13<sub>trans</sub>), 4.47 (m (breit), 2H, H-14, H-14'), 4.25 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>8'</sup>/H<sup>7</sup>] = 9 Hz, 1H, H-8'), 4.08 - 3.57 (m (breit), 3H, H-2, H-7, H-8), 3.25 (m (breit), 1H, H-5'), 2.29 (m (breit), 1H, H-5), 2.38 (m (breit), 4H, H-6, H-23), 1.89 - 1.56 (m (breit), 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.35 (s, 9H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

155.1 (C9), 144.5 (C22), 138.2 (C15), 134.7 (C12), 132.8 (C19), 129.6 (C21), 128.1 (C20), 127.8 (C17), 127.7 (C16), 127.4 (C18), 119.0 (C13), 78.8 (C10), 78.3 (C7), 72.3 (C14), 70.4 (C8), 57.3 (C2), 52.4 (C6), 46.7 (C5), 31.5 (C3), 28.3 (C11), 23.6 (C4), 21.5 (C23)

**(2S)-N-Boc-2-((1R)-ethenyl-(2S)-benzyloxy-3-(2-methyl-1,3-dithian-2-yl)-propyl)-pyrrolidin [56]**

Im ausgeheizten 25 ml Schlenkcolben werden 0.21 ml (0.33 mmol, 1.1 eq) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) bei -78 °C zu einer Lösung aus 0.033 ml (0.04 g, 0.3 mmol, 1.0 eq) Dithian, gelöst in ca. 5 ml THF abs., getropft und 30 min bei -78 °C gerührt.

Die Reaktionsmischung wird anschließend für eine Stunde auf -10 °C erwärmt und danach wieder auf -78 °C abgekühlt. Der Lösung werden zuerst langsam (über 15 min) 0.17 g (0.33 mmol, 1.1 eq) Tosylat [55], gelöst in 2 ml THF abs. und danach eine Spatelspitze NaI zugesetzt. Die Mischung wird gerührt und dabei auf RT erwärmt.

Nach 8 d wird die Reaktionslösung mit Ether verdünnt und mit wenig Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit einer 0.5 M Citronensäurelösung, 10 % igen NaHCO<sub>3</sub> Lösung und Brine ausgeschüttelt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Der Ether wird unter vermindertem Druck

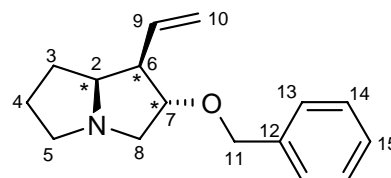
abdestilliert und der Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt, um 0.15 g Rohprodukt in Form eines Feststoffes zu erhalten.

Das Rohprodukt wird in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst und mit Hexan überschichtet. Es konnte nicht das gewünschte Dithian [56], aber 0.09 g (mmol, 67 % d.Th.) des Pyrrolizidinderivates [57] in Form von weißen Kristallen isoliert werden.

**$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$  (415.55 g/mol)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

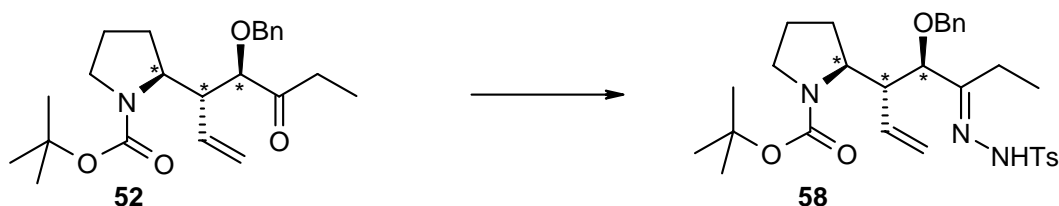
7.44 (m, 5H, H-13, H-14, H-15), 6.05 (ddd,  $^3\text{J} [\text{H}^9/\text{H}^{10\text{trans}}] = 17 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} [\text{H}^9/\text{H}^{10\text{cis}}] = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} [\text{H}^9/\text{H}^6] = 9.5 \text{ Hz}$ , 2H, H-16), 5.29 (dd (breit),  $^3\text{J} [\text{H}^{10\text{trans}}/\text{H}^9] = 17 \text{ Hz}$ , 1H, H-10trans), 5.28 (dd (breit),  $^3\text{J} [\text{H}^{10\text{cis}}/\text{H}^9] = 10.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-10cis), 4.61 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{11'}/\text{H}^{11}] = 12 \text{ Hz}$ , 1H, H-11'), 4.56 (d,  $^3\text{J} [\text{H}^{11}/\text{H}^{11'}] = 12 \text{ Hz}$ , 1H, H-11), 4.17 (m, 1H, H-7), 3.97 (m, 1H, H-2), 3.54 (ddd,  $^3\text{J} [\text{H}^5/\text{H}^4] = 3 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J} [\text{H}^5/\text{H}^4'] = 7 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{J} [\text{H}^5/\text{H}^5] = 10 \text{ Hz}$ , 1H, H-5'), 3.43 (dd,  $^3\text{J} [\text{H}^{8'}/\text{H}^7] = 4 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{J} [\text{H}^{8'}/\text{H}^8] = 12 \text{ Hz}$ , 1H, H-8'), 3.08 (dd,  $^3\text{J} [\text{H}^8/\text{H}^7] = 3 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{J} [\text{H}^8/\text{H}^8] = 12 \text{ Hz}$ , 1H, H-8), 3.03 (m (breit), 1H, H-6), 2.90 (ddd (breit),  $^3\text{J} [\text{H}^5/\text{H}^4] = 6 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{J} [\text{H}^5/\text{H}^5] = 10 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 2.15 - 2.02 (m (breit), 2H, H-3', H-4'), 1.95 - 1.85 (m (breit), 2H, H-3, H-4)



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

137.7 (C12), 133.0 (C9), 128.4 (C14), 127.7 (C15), 127.3 (C13), 119.0 (C10), 82.7 (C7), 71.8 (C11), 68.4 (C2), 57.6 (C8), 56.7 (C5), 49.5 (C6), 27.8 (C3), 26.6 (C4)

## 3.8.2 Via Hydrazone

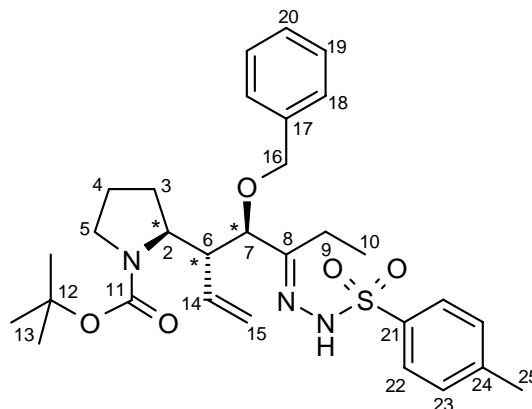
**(2S)-N-Boc-2-((1R)-Ethenyl-(2R)-benzyloxy-3-(p-toluolsulfonyl)-hydrazono-pentyl)-pyrrolidin [58]**

In einem ausgeheizten 10 ml Schlenkcolben werden 0.10 g (0.26 mmol) Ethylketon [52] in 6 ml eines Lösungsmittelgemisches THF abs/Methanol abs 1:1 gelöst, auf 0 °C abgekühlt und auf einmal mit 0,054 g (0.29 mmol, 1.1 eq) p-Toluolsulfonylhydrazid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C, eine weitere Stunde bei RT und anschließend bei 65 °C gerührt.

Nach 25.5 h wird das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und der Rückstand im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Es werden 0.16 g eines Öl-Feststoff-Gemisches erhalten. Das Rohprodukt wird in wenig CHCl<sub>3</sub> suspendiert und dabei auf 60 °C erwärmt. Die Suspension wird über eine D3 Glasfilterfritte filtriert. Der weiße Nd. geht auch in Deuteroessigsäure d<sub>4</sub> nicht in Lösung und wird nicht weiter untersucht. Die klare gelbe Lösung wird an 10 g Kieselgel mit EE/PE 1:10 als Eluenz gereinigt, um 0.03 g (0.05 mmol, 19 % d.Th.) Hydrazone [58] zu erhalten.

**C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (555.75 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

9.58 (s (breit), 1H, NH), 7.71 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>22</sup>/H<sup>23</sup>] = 8 Hz, 2H, H-22), 7.27 (m, 3H, H-19, H-20), 7.21 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>23</sup>/H<sup>22</sup>] = 8 Hz, 2H, H-23), 7.12 (d (breit), 1H, H-18), 5.36 (m (breit), 1H, H-14), 4.90 (d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>15trans</sup>/H<sup>14</sup>] = 17 Hz, 1H, H-15trans), 4.87 (d (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>15cis</sup>/H<sup>14</sup>] = 10 Hz, 1H, H-15cis), 3.39 (ddd (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4</sup>] = 7 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>5</sup>] = 11 Hz, 1H, H-5') 3.07 (ddd (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>4</sup>] = 7 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>5</sup>/H<sup>5</sup>] = 11 Hz, 1H, H-5), 2.56 (m (breit), 1H, H-6), 2.39 (s (breit), 3H, H-25), 2.11 (qd, <sup>3</sup>J [H<sup>9</sup>/H<sup>10</sup>] = 7 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>9</sup>/H<sup>9</sup>] = 14 Hz, 1H, H-9'), 1.99 (m, 1H, H-3'), 1.89 (qd, <sup>3</sup>J [H<sup>9</sup>/H<sup>10</sup>] = 7 Hz, <sup>2</sup>J [H<sup>9</sup>/H<sup>9</sup>] = 14 Hz, 1H, H-9), 1.81 - 1.64 (m (breit), 3H, H-3, H-4, H-4'), 1.44 (s (breit), 9H, H-13), 0.92 (t (breit), <sup>3</sup>J [H<sup>10</sup>/H<sup>9</sup>] = 7 Hz, 3H, H-10)





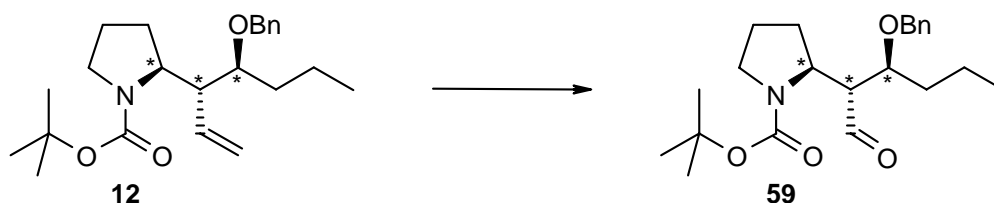
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

163.1 (C8), 157.0 (C11), 143.3 (C24), 136.9 (C17), 135.9 (C21), 132.5 (C14), 129.1 (C23), 128.3 (C18), 127.9 (C20), 127.8 (C22), 119.9 (C15), 81.5 (C7), 79.3 (C12), 72.0 (C16), 57.8 (C2), 52.0 (C5), 47.5 (C6), 32.2 (C3), 28.4 (C13), 23.7 (C4), 21.5 (C25), 18.6 (C9), 10.0 (C10)

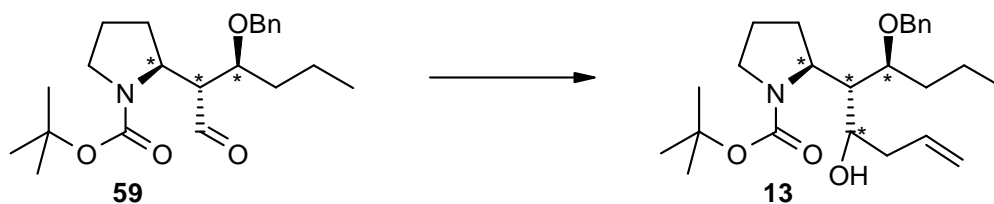
### 3.9 Cyclisierung zum Indolizidin

#### 3.9.1 Homoallylalkohol [13]

##### (2S)-N-Boc-2-((1R)-formyl-(2S)-benzyloxy-pentyl)-pyrrolidin [59]



0.25 g (0.67 mmol) Pyrrolidin [12] werden unter Ar-Schutzgasatmosphäre in ca. 30 ml Methanol abs. gelöst, auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und bei dieser Temperatur 10 min gerührt. Anschließend wird  $\text{O}_3$  durch eine D3-Fritte in die Lösung eingeleitet ( $\text{O}_2$  flow 100 l/h, 300 mA). Nach 4 min wird der Ozon-Generator abgeschaltet und per DC noch Edukt detektiert. Es wird für weitere 3 min  $\text{O}_3$  in die Reaktionsmischung eingeleitet. Die Ozonolyse wird durch 30 minütiges Einleiten von Argon bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgebrochen, dabei wird mit einem Iod-Stärke-Papier kein  $\text{O}_3$  mehr nachgewiesen. Nach der Zugabe von 0.18 g (0.67 mmol, 1.0 eq)  $\text{Ph}_3\text{P}$  wird die Lösung 45 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und 2 h bei RT gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Toluol abs. aufgenommen und erneut bis zur Trockene eingengt. Im Argongegenstrom wird das Öl/Feststoff Gemisch in ca. 40 ml wasserfreiem Ether gelöst, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Die etherische Mischung wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und der Nd. über eine D3-Glasfilterfritte abgetrennt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das verbleibende Öl im Ölpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Der Rohaldehyd [59] wird direkt weiter umgesetzt.

**(2S)-N-Boc-2-((1S)-[(1S)-benzyloxy-butyl)-(2R/S)-hydroxypent-4-enyl]-pyrrolidin [13]**

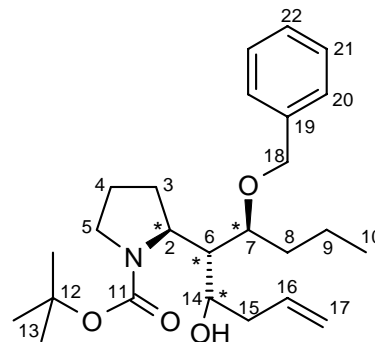
In einem ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben werden 2.01 ml (2.01 mmol, 3.0 eq (bezogen auf das eingesetzte Pyrrolidin)) Allylmagnesiumbromid (1 M in Et<sub>2</sub>O) in 10 ml Diethylether abs. vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Der Rohaldehyd [59] wird in 20 ml Ether abs. gelöst, langsam (10 min) über einen Tropftrichter zur Grignard-Lösung getropft und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung färbt sich gelblich.

Nach 20 h wird, durch die vorsichtige Zugabe weniger Tropfen 10 % ige NaHCO<sub>3</sub> Lösung zur Reaktionsmischung, hydrolysiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und über eine D3-Fritte abfiltriert. Das Abdestillieren des Lösungsmittels liefert 0.30 g eines klaren, gelblichen Rohöls.

Durch die säulenchromatographische Reinigung an 15 g Kieselgel und EE/PE 1:20 als Eluenz können 0.10 g (0.24 mmol, 35 % über 2 Stufen) des Homoallylakohols [13] gewonnen werden.

**C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub> (417.59 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

7.33 (m, 5H, H-20, H-21, H-22), 5.82 (m, 1H, H-16), 5.03 (m (breit), 2H, H-17<sub>cis</sub>, H-17<sub>trans</sub>), 4.60 (s (breit), 1H, OH), 4.52 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>18'</sup>/H<sup>18</sup>] = 12 Hz, 1H, H-18'), 4.39 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>18</sup>/H<sup>18'</sup>] = 12 Hz, 1H, H-18), 4.16 (m, 1H, H-2), 3.98 (m (breit), 1H, H-14) 3.49 (m (breit), 1H, H-5'), 3.43 (m (breit), 1H, H-7), 3.21 (m (breit), 1H, H-5), 2.35 (m, 1H, H-15'), 2.15 m, 1H, H-15), 1.97 - 1.72 (m, 6H, H-3, H-3', H-4, H-4', H-6, H-8'), 1.53 (m, 1H, H-9'), 1.48 (s (breit), 9H, H-13), 1.26 (m (breit), 2H, H-8, H-9), 0.88 (t, <sup>3</sup>J [H<sup>10</sup>/H<sup>9</sup>] = 7 Hz, 3H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

156.1 (C11), 138.7 (C19), 136.9 (C16), 128.3 (C21), 127.8 (C20), 127.4 (C22), 116.2 (C17), 80.4 (C7), 77.2 (C12), 71.4 (C18), 69.3 (C14), 55.6 (C2), 45.9 (C5), 45.1 (C6), 42.3 (C15), 33.6 (C8), 29.7 (C3), 28.5 (C13), 23.5 (C4), 19.8 (C9), 14.1 (C10)

**MS** (80eV, EI, 80 °C):

m/z (%): 418 (0.03) [ $M^+ + H$ ], 300 (2) [ $M^+ - C_4H_9CO_2 - OH$ ], 418 (11) [ $M^+ - C_7H_7 - C_3H_5$ ], 277 (6) [ $M^+ - C_4H_9CO_2 - C_3H_5 + H$ ], 212 (20) [ $C_{11}H_{18}NO_3$ ], 156 (86), 114 (100) [ $C_4H_8NCO_2$ ], 91 (86) [ $C_7H_7$ ], 77 (32) [ $C_6H_5$ ], 70 (13) [ $C_4H_8N$ ]

**HRMS** (ESI, 1.49eV):

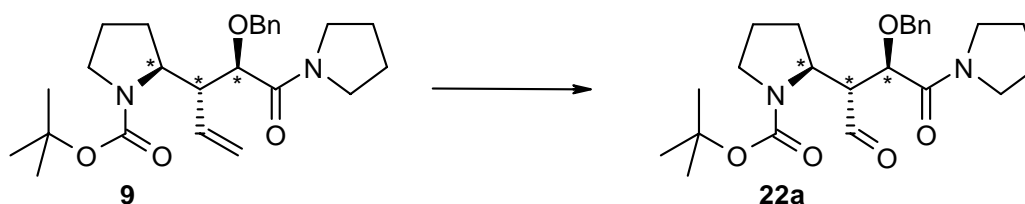
Ber.: 418.2957

Gef.: 418.2965 (für  $C_{25}H_{40}NO_4$ )

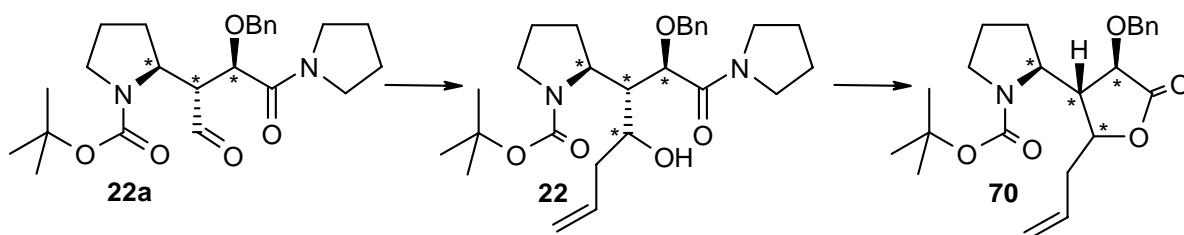
$[\alpha]_D^{20} = -53.88^\circ$  (c = 0.52,  $CH_2Cl_2$ )

### 3.9.2 Homoallylalkohol [70]

#### (2S)-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl)-2-((1R)-formyl-(2R)-benzyloxy-3-oxo-pyrrolidinyl-propyl)-pyrrolidin [9]



Im ausgeheizten 100 ml Schlenkkolben werden 1.0 g (2.33 mmol) Umlagerungsamid [9] unter Ar-Schutzgasatmosphäre in ca. 30 ml Methanol abs. gelöst, auf - 78 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur 10 min gerührt. Anschließend wird solange  $O_3$  durch eine D3-Fritte in die Lösung eingeleitet ( $O_2$  flow 100 l/h, 300 mA) bis sich die Reaktionslösung blau färbt. Die Ozonolyse wird durch Einleiten von Argon bei - 78 °C abgebrochen, bis Lösung wieder farblos ist und mit einem Iod-Stärke-Papier kein  $O_3$  mehr nachgewiesen kann. Der Reaktionsmischung werden im Argongegenstrom 0.67 g (2.57 mmol, 1.1 eq)  $Ph_3P$  zugesetzt und je 1 h bei - 78 °C und RT gerührt. Unter vermindertem Druck wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Membranpumpenvakuum bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Toluol abs. aufgenommen und erneut bis zur Trockene eingengt. Im Argongegenstrom wird das Öl/Feststoff Gemisch in ca. 20 ml wasserfreiem THF gelöst, mit aktiviertem Molsieb versetzt und ca. 20 min vorsichtig gerührt. Der so gewonnen Rohaldehyd [22a] gelöst in THF abs. wird direkt weiter umgesetzt.

**(2S)-N-Boc-2-((5R)-Benzyloxy-(2R/S)-propenyl-3-oxo-tetrahydrofuran-(1R)-yl)-pyrrolidin [70]**

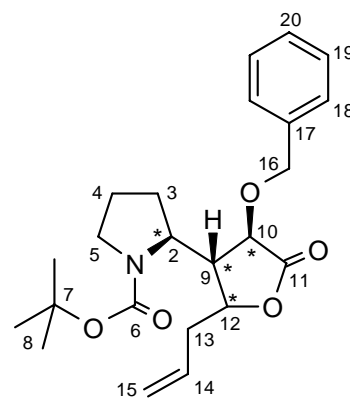
In einem ausgeheizten 100 ml Rundkolben werden 7.0 ml (7.0 mmol) Allylmagnesiumbromid (1M in Et<sub>2</sub>O) mit 20 ml THF abs. verdünnt und unter Rühren auf 0 °C abgekühlt. Nach 15 min bei 0 °C wird der Rohaldehyd, gelöst in THF abs., mit Hilfe einer Spritze über ein Septum langsam (über 30 min) zugetropft. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmt.

Nach 10 h wird die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und mit einer 10% igen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert. [Bei späteren Versuchen wird die Lösung mit Kieselgel versetzt und auf 40 °C erwärmt um den entstandenen Homoallylalkohol [22] quantitativ in das Lacton [70] zu überführen.] Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird 3 x intensiv mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum bis zur Trockenheit eingeengt um 2.23g des Rohproduktes zu erhalten.

Die säulenchromatographische Reinigung über eine Flash-Kieselgelsäule (Höhe: 15 cm, Ø: 4 cm, p: 1.0 bar, EE/PE 1:1) liefert 0.23 g (0.57 mmol; 25 % d.Th.) Lacton [70] in Form eines gelben Öls.

**C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> (401.50 g/mol)****<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

7.37-7.24 (m, 5H, H-18, H-19, H-20), 5.79 (m (breit), 1H, H-14), 5.13-5.08 (m (breit), 3H, H-15<sub>cis</sub>, H-15<sub>trans</sub>, H-16'), 4.72 (d, <sup>3</sup>J [H<sup>16</sup>/H<sup>16'</sup>] = 12 Hz, 1H, H-16), 4.66 (m (breit), 1H, H-12), 4.93 (m (breit), 1H, H-2), 3.94 (m (breit), 1H, H-10), 3.33 (m (breit), 1H, H-5'), 3.19 (m (breit), 1H, H-5), 2.49 (m (breit), 1H, H-13'), 2.33 (m (breit), 1H, H-9), 2.25 (m (breit), 1H, H-13), 1.96-1.76 (m (breit), 4H, H-3, H-3', H-4, H-4'), 1.43 (s, 9H, H-8)\*)



\*) Die Signale sind teilweise durch das Auftreten der Rotamere verbreitert

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

174.4 (C11), 155.4 (C6), 138.9 (C17), 132.6 (C14), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (breit, C<sub>Ar</sub>), 118.86 (C15), 79.8 (C7), 78.8 (C10), 76.9 (C12), 72.2 (C16), 58.8 (C2), 49.4 (C9), 46.5 (C5), 38.9 (C13), 30.3 (C3), 28.7 (C8), 23.6 (C4)<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Die Signale sind durch das Auftreten der Rotamere verbreitert

**IR** (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3077 (w), 3032 (w), 2976 (m), 2932 (m), 2361 (w), 1780 (s, C=O), 1691 (s, C=O), 1456 (m), 1392 (s), 1367 (m), 1255 (w), 1170 (m, breit), 1126 (m, breit), 1028 (m), 986 (m), 917 (m), 855 (w), 739 (w), 699 (m)

**MS** (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 401 (52) [M<sup>+</sup>], 233 (68), [M<sup>+</sup> - C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>], 108 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O]

**HRMS** (ESI, 3.36eV):

Ber.: 396.2136

Gef.: 424.2103 (für C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>5</sub>)

$[\alpha]_D^{20} = -4.15^\circ$  (c = 1.35, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)