



Synthese von optisch aktiven Chinolizidinen als Vorstufen einer Clavepictin-Totalsynthese

Erste Untersuchungen zu einer neuen kationischen Umlagerung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

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

Patrick Limberg
geboren in Mainz

Mainz, 2012

Dekan:

Erster Berichterstatter:

Zweiter Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 2012

Die vorliegende Arbeit wurde
am Institut für Organische Chemie
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
im Zeitraum von Januar 2008 bis Oktober 2012 angefertigt.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Betreuer bedanken für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes, des interessanten Themas und der überlassenen Freiheit beim Erstellen der Arbeit, und besonders für seine Ratschläge und Erklärungen.

Ich danke allen Laborkollegen.

Ich möchte den Mitarbeitern der NMR-Abteilung, der Massenspektroskopie, der Elementar- und der Kristallstrukturanalytik für das Messen bzw. Messenlassen der vielen Spektren bzw. Analysen danken.

Ich danke auch meinen Modulanten, sowie meinem Azubi für die erfolgreiche Mitarbeit.

Den Kooperationspartnern des Naturstoffzentrums Rheinland-Pfalz danke ich für die Finanzierung meines Arbeitsplatzes und die tieferen Einblicke in ihre Forschungsarbeiten.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin für das gelegentliche Vorbeischauen, das Interesse an meiner Arbeit und ihre Unterstützung.

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	HRMS	hochaufgelöste
Ac ₂ O	Acetanhydrid		Massenspektroskopie
(aq)	wässrige Lösung	<i>i</i> Pr	Isopropyl
Äq.	Äquivalente	IR	Infrarottransmissions-
äq.	äquatorial		spektrum
Ar	Aryl	konz.	konzentriert
ax.	axial	LAH	LiAlH ₄
bp	Siedepunkt (boiling point)	M	(Lösungen) molar; (MS) Molmasse
Bt	Benzotriazolyl	m	(IR) mittelstark
BtH	Benzotriazol		(NMR) Multiplett
CH	Cyclohexan	mCBA	meta-Chlorbenzoesäure
d	Dichte (in kg / Liter); Duplett (NMR)	mCPBA	meta-Chlorper- benzoesäure
DC	Dünnschicht- chromatographie	MS	Massenspektrum
DCM	Dichlormethan	Me	Methyl
DIBAH	Diisobutyl- aluminiumhydrid	ml	Milliliter
dr.	Diastereomenverhältnis	mp	Schmelzpunkt (melting Point)
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethyl- amino)pyridin	Ndst.	Nebendiastereomer
DMF	Dimethylformamid	NMR	Kernmagnetresonanz- (spektrum)
RI	Brechungsindexdifferenz- ial(detektor)	org.	organisch
d. Th.	der Theorie	p	Pentett (Quintett, NMR)
EA	Elementaranalyse	Ph	Phenyl
EE	Essigsäureethylester	q	Quartett (NMR)
Et	Ethyl	rac.	racemisch
ges.	gesättigt	R	Rest (meist Alkylrest)
Hdst.	Hauptdiastereomer	R _f	Retentionsfaktor
		s	(IR) stark; (NMR) Singulett

SG	Schutzgruppe
t	Triplett (NMR)
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEA	Triethylamin
TBS(Cl)	<i>tert</i> -Butyldimethyl- silyl(chlorid)
THF	Tetrahydrofuran
w	(IR) schwach
w/w	kg Substanz pro kg Lösung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Wirkstoffentwicklung - Überblick	1
1.2. Die Synthese von Naturstoffen	4
1.2.1. Clavepictine – interessante Naturstoffe	5
1.2.2. Die Totalsynthesen der Clavepictine – eine kurze Übersicht	6
1.2.3. Synthese über Aza-Claisen-Umlagerung und eine neue Umlagerung ..	9
1.2.4. Die neue Umlagerung im Fokus: Aziridinium-Olefin-Cyclisierung ..	19
2. Spezieller Teil	22
2.1. Zielsetzung	22
2.2. Syntheseplan	22
2.3. Synthesen und Ergebnisse	29
2.3.1. Synthese der Aminoalkohole	29
2.3.2. Piperidinsynthese	33
2.3.3. Veresterung der Alkohole	43
2.3.4. Die Umlagerung – Der Schlüsselschritt der Synthese	44
2.3.5. Transformationen am Chinolizidin	65
2.4. Zusammenfassung / Ausblick	86
2.4.1. Zusammenfassung	86
2.4.2. Ausblick	90
3. Experimentell	95
3.1. Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgräte	95
3.2. Durchgeführte Synthesen bzw. Studien	101
4. Literaturverzeichnis	192
5. Anhang	195
6. Lebenslauf	303

1. Einleitung

1.1. Wirkstoffentwicklung - Überblick

Als Wirkstoffe werden in der Pharmazie und dem Pflanzenschutz die chemischen Verbindungen bezeichnet, auf die in den Arznei- bzw. Pflanzenschutzmitteln die gewünschte Wirkung zurückzuführen ist. Die Entwicklung solcher Substanzen durchläuft eine Reihe von Phasen, die sich in Pharma- und Pflanzenschutzforschung zwar unterscheiden, in ihrer Gesamtheit aber ähnlich aufwendig sind.

Bei der Entwicklung eines neuen Arzneimittels¹ liegen meist Informationen über die biochemischen Veränderungen vor, die durch die zu therapierende Krankheit verursacht sind. Es kann daher ein biologisches Konzept, z.B. die Blockierung einer bestimmten Signalweitergabe in einer Zelle, erarbeitet werden, oder es ist sogar das sogenannte Target, der Komplex, mit dem der Wirkstoff wechselwirken soll, strukturell bekannt. Auch aus der Literatur oder aus Patenten können Konzepte für neue Wirkstoffe entnommen werden. Aus diesen Überlegungen werden molekulare Testsysteme für in-vitro-Screenings^{2,3} entwickelt. Das komplexe System des zu behandelnden Organismus und seiner Umgebung wird dabei auf ein Modell, z.B. ein Organ, eine Zellkultur oder sogar nur auf das Target allein, vereinfacht und verkleinert. Es kann dann parallel auf Wechselwirkung mit chemischen Verbindungen in großer Anzahl untersucht werden. Screenings können durch Automation innerhalb eines Tages zwischen 10.000 und 1 Million chemische Verbindungen (Ultra-High-Throughput-Screenings; uHTS) untersuchen. Zeigt eine Verbindung den gewünschten Effekt, so spricht man von einem Hit. Die chemischen Strukturen der Hits werden dann verglichen, um Ähnlichkeiten zu finden, und daraus die sogenannte Leitstruktur abzuleiten. Verbindungen, die dieser Leitstruktur entsprechen, sollten dann eine hohe Target-Affinität besitzen. Für erste Untersuchungen werden Verbindungen hoher Diversität eingesetzt, um ausreichend viele Hits zu erreichen. Naturstoffe zeigen hier häufig eine sehr starke

¹ G. Klebe, *Wirkstoffdesign* (2. Auflage), Heidelberg, Spektrum akademischer Verlag, **2009**

² G. Folkers, J. Hüser, R. Mannhold, H. Kubinyi: *High-Throughput Screening in Drug Discovery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Weinheim, Wiley-VCH **2006**

³ C. Lipinski, A. Hopkins, "Navigating chemical space for biology and medicine", *Nature* **2004**, 432, 7019, 855–61.

Wechselwirkung mit dem Target, sodass ihre Struktur allein oftmals bereits als Leitstruktur angenommen werden kann. Man erklärt das hohe Bindungspotential von Naturstoffen dadurch, dass sie durch den evolutionären Druck privilegierte Strukturen ausbilden, die auf Wechselwirkung mit biologisch relevanten Komplexen spezialisiert sind. Wurde eine Leitstruktur gefunden, werden in weiteren Testreihen Substanzen geprüft, die unter Orientierung an der gefunden Leitstruktur synthetisiert werden, mit dem Ziel die Bindungsaffinität zum Target weiter zu steigern. Je stärker der Wirkstoff an das Target bindet, desto weiter können Wechselwirkungen mit anderen Komplexen des Organismus in den Hintergrund treten, womit potenzielle Nebenwirkungen zurückgedrängt werden. Durch eine höhere Bindungselektivität werden geringere Wirkstoffmengen benötigt, sodass auch die Abbauprodukte des Wirkstoffs in geringerer Menge auftreten und somit ebenfalls zu weniger Nebenwirkungen führen können.

Am Ende dieser Phase, die aus dem Design der chemischen Struktur und ihrer biologischen Prüfung als potentieller Wirkstoff besteht, resultieren Entwicklungskandidaten, die sich durch eine hohe Affinität zum Target auszeichnen. Sie werden in Toxizitäts- und präklinischen Tests auf mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen geprüft. Die so ermittelten Entwicklungssubstanzen gehen dann in klinische Studien ein, in denen neben der Stärke der therapeutischen Wirkung (z.B. im Vergleich mit bekannten Arzneimitteln) die notwendige Dosis, die Darreichungsform und auftretende Nebenwirkungen bestimmt werden. Andere wichtige Faktoren, wie z.B. die Verteilung des Wirkstoffs im Organismus, seine Abbauraten und -Produkte wurden zwar auch zuvor bereits untersucht, können aber erst hier an Patienten abschließend bestimmt werden. Zuletzt müssen alle Testergebnisse den zuständigen Behörden im Zulassungsverfahren übergeben werden, ehe das fertige Arzneimittel vermarktet werden kann.

Bei der Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln steht ebenfalls die Suche nach einer Leitstruktur das erste Ziel dar. Im Gegensatz zur Pharmaforschung können hier jedoch von Anfang an die gesamte Nutzpflanze oder der abzuwehrende Schädling (z.B. Insekt oder Pilz) auf Wechselwirkung mit den potenziellen Wirkstoffen getestet werden. Die in-vitro-Screenings können daher schon früh durch in-vivo-Screenings ergänzt (oder ersetzt) werden, bei denen z.B. das Auskeimen der Nutzpflanze oder der Pilzbefall eines Blattes in einer künstlichen Umgebung (z.B.

einer Nährlösung) untersucht werden. Das Ausbleiben des Pilzbefalls von Nutzpflanzen oder insektizide Wirkungen lassen sich so auf einfache Weise gut darstellen. Diese Screenings liefern dabei allerdings keine Aussagen über den Wirkort des Wirkstoffs. Selbst die Struktur des Wirkstoffs muss nicht die des untersuchten Kandidaten sein, da dieser evtl. erst im Organismus zum eigentlichen Wirkstoff umgewandelt wurde. Das Target bleibt ebenfalls weitgehend unbekannt. Dafür können Nebenwirkungen evtl. direkt beobachtet werden. Während bei der Entwicklung eines Arzneimittels alle Untersuchungen auf Wechselwirkungen im Zielorganismus beschränkt sind, muss bei Pflanzenschutzmitteln zusätzlich deren mögliche Interaktion mit der Umwelt geprüft werden. Ein als Insektizid wirkendes Pflanzenschutzmittel darf z.B. keine Bienen schädigen. Auch sollte der Wirkstoff nicht mit dem ersten Regen aus dem Biotop ausgewaschen werden, da kurze Wirkzeiten hohe Aufwandsmengen und häufiges Aufbringen erfordern. Nach einer angemessenen Zeit sollte er aber schon (biologisch) abgebaut sein, um Persistenzen zu vermeiden.

Zusammenfassend beginnt die Entwicklung eines Wirkstoffs also immer mit dem Testen sehr vieler Verbindungen, um eine Leitstruktur zu finden. Die Natur kann als ein großer Pool chemischer Verbindungen angesehen werden, der dazu herangezogen werden kann. Besonders sekundäre Metaboliten, Substanzen also, die von einem Organismus zwar dargestellt, aber zum Leben des Organismus nicht unmittelbar benötigt werden, ziehen hier Aufmerksamkeit auf sich. Es handelt sich hier möglicherweise um Wirkstoffe, die den Organismus vor Fremdeinflüssen schützen sollen. Als Quellen solcher Naturstoffe dienen häufig Pflanzen oder andere ortsfeste Lebensformen, da diese sich z.B. gegen Fressfeinde evtl. ausschließlich chemisch zur Wehr setzen können. Maritime Lebensformen haben zudem durch das umgebende Wasser mit einer raschen Verdünnung eines Wirkstoffs zu kämpfen, weswegen sich unter ihnen schon in kleinsten Konzentrationen hoch aktive Gifte finden lassen.

Eine Untergruppe sekundärer Naturstoffe stellen die Alkaloide⁴ dar. Sie zeichnen sich im Gegensatz zu den meisten anderen Naturstoffklassen nicht durch ein einheitlich wiederkehrendes Strukturelement aus, wodurch eine scharfe Abgrenzung dieser Klasse schwierig ist. Die meisten Alkaloide weisen

⁴ E. Breitmaier: *Alkaloide – Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, 2. Auflage, Teubner-Verlag 2002

(hetero)zyklische, meist sekundäre oder tertiäre Aminfunktionen enthaltende Strukturen auf, deren alkalischer Charakter zur Namensgebung führte.

Sie zeigen häufig eine starke Wirkung auf bestimmte Bereiche des Zentralnervensystems von Wirbeltieren und dem Menschen, wodurch sie von hohem Interesse für die Leitstrukturfindung sind. Bekannteste Vertreter sind Koffein, Nicotin und Morphin. Das Piperin, das Hauptalkaloid des schwarzen Pfeffers und dessen Geschmacksträger, ist ein Beispiel für einen nicht-basischen Vertreter.

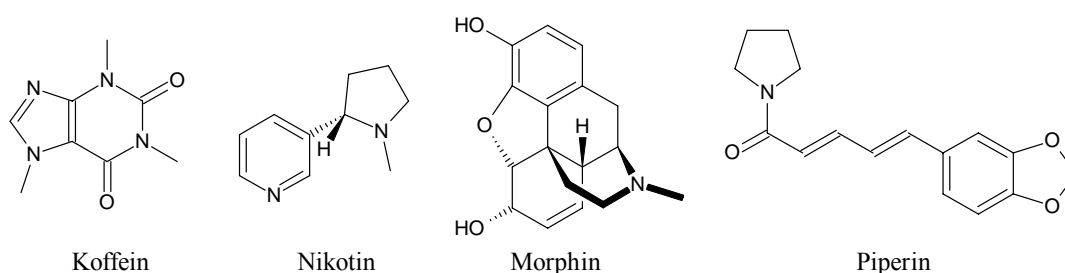


Abb. 1: Einige Alkaloide

1.2. Die Synthese von Naturstoffen

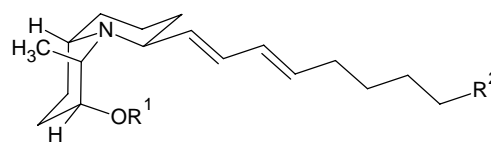
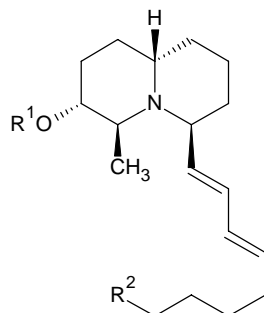
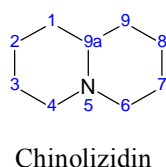
Sekundäre Metabolite werden von Organismen meist nur in untergeordnetem Maß dargestellt, da der Organismus diese Verbindungen primär nicht selbst benötigt und ihre Darstellung dennoch Kapazitäten verbraucht. Zeigt eine solche Verbindung also eine interessante biologische Wirkung, steht einer breiten Nutzung häufig die geringe Bioverfügbarkeit entgegen. Daher ist es nötig, Naturstoffe synthetisch nachzubauen, um ihre Verfügbarkeit in größeren Mengen sicherzustellen. Eine Totalsynthese bietet darüber hinaus weitere Vorteile: Sie ist unabhängig von biologischen Standortbedingungen, die zur erfolgreichen Zucht des Erzeugerorganismus einzuhalten wären. Falls über die genauen Wachstumsbedingungen wenig bekannt ist oder der Organismus empfindlich auf geringe Abweichungen reagiert, würde die Anzucht zusätzlich erschwert werden. Die Totalsynthese gestattet außerdem, Derivate des eigentlichen Naturstoffs darzustellen, wodurch evtl. die Wirksamkeit weiter gesteigert werden kann.

Die Synthese von Naturstoffen stellt die organisch-chemische Forschung außerdem immer wieder vor neue Aufgaben, die im Rahmen der Syntheseveruche zu neuen

Erkenntnissen chemischer Mechanismen führen. Es werden evtl. neue Syntheseschritte entwickelt, die unabhängig vom darzustellenden Naturstoff auf andere Syntheseaufgaben übertragen werden können. Somit kann die Entwicklung einer Totalsynthese zur Erweiterung der synthetischen Möglichkeiten beitragen.

1.2.1. Clavepictine – interessante Naturstoffe

Aus den maritimen Manteltieren *Clavelina picta* wurden 1991 von Raub, Cardellina et al.⁵ die Verbindungen Clavepictin A und Clavepictin B isoliert. Im selben Jahr isolierten Kong und Faulkner⁶ außerdem das verwandte Pictamin. All diese Verbindungen sind Chinolizidin-Derivate und fallen unter die Gruppe der Alkaloide. Die Clavepictine zeigten hohe Zytotoxizität und antimikrobielle Wirkung^{5,6} und sind daher zur Leitstrukturfindung potentieller Wirkstoffe von Interesse.



- (-)-Clavepictin A **1**: R¹ = Ac; R² = Et
 (+)-Clavepictin B **2**: R¹ = H ; R² = Et
 (-)-Pictamin **3**: R¹ = Ac; R² = H

Abb. 2: Oben: *Clavelina picta*⁷, unten: Clavepictine A und B, Pictamin und Chinolizidin

⁵ M. F. Raub, J. H. Cardellina, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, J. Clardy, M. C. Alley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8, 3178-3180.

⁶ F. Kong, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 30, 3667-3668.

⁷ <http://funscubadiver.com/gallery/belize-painted-tunicate.htm> (Stand September 2012)

Die Clavepictine A und B unterscheiden sich lediglich in der Veresterung des Alkohols an C-3; das Pictamin trägt im Vergleich zu Clavepictin A eine kürzere aliphatische Seitenkette. Der Aufbau des Chinolizidingerüsts mit den vier Stereozentren an den Positionen 3, 4, 6 und 9a stellt daher die gemeinsame Basis dar. Der Hauptanspruch an eine Synthese der drei Naturstoffe besteht daher im Aufbau dieses Chinolizidingerüsts unter Beachtung der absoluten Konfiguration der Stereozentren. Werden innerhalb der Syntheseentwicklung Epimere, Enantiomere oder andere Diastereomere der Clavepictine erhalten, so sind auch diese für Screenings interessant, da auch sie biologische Wirkungen zeigen könnten.

1.2.2. Die Totalsynthesen der Clavepictine - eine kurze Übersicht

Die Clavepictine wurden erstmals von Momose⁸ et al. 1996 dargestellt (Abb. 3, links). Der Schlüsselschritt der Synthese besteht in einer intramolekularen Michael-Addition. Die Synthese des Clavepictins B erfolgte in 26 Stufen mit einer Ausbeute von 2,9 %.

1997 veröffentlichten Ha, Lee und Cha⁹ eine Totalsynthese durch intramolekulare Allen-Cyclisierung (Abb. 3, rechts). Mit 24 Stufen und 4,1 % Gesamtausbeute an Clavepictin B ist sie etwas kürzer als die Synthese nach Momose et al.

Die neueste Totalsynthese stammt von Ma et al.¹⁰ aus 2006 (Abb. 3, mitte). Sie zeigt erhebliche Ähnlichkeiten zur Arbeit von Momose et al., ist mit 17 Stufen jedoch deutlich kürzer als die beiden früheren Synthesen und liefert mit 5,3% Gesamtausbeute nochmals eine Steigerung um 29% gegenüber der Synthese nach Ha et al.

⁸ N. Toyooka, Y. Yotsui, Y. Yoshida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 15, 4882-4883.

⁹ J. D. Ha, D. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4550-4551.

¹⁰ S. Yu, X. Pu, T. Cheng, R. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, 8, 15, 3197-3182.

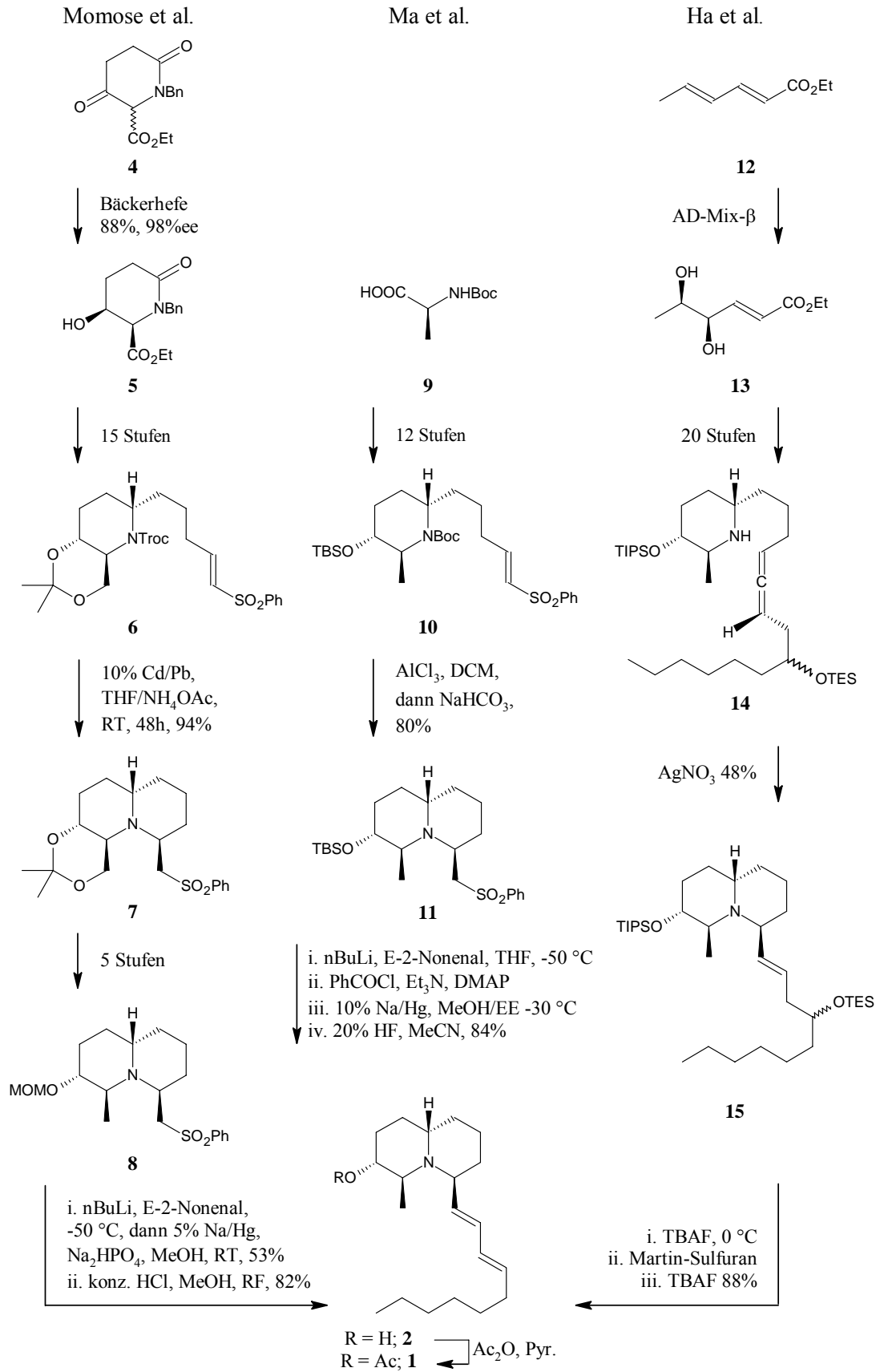


Abb. 3: Clavepictinsynthesen – Übersicht: Links nach Momose et al. (1996), Mitte nach Ma et al. (2006) und rechts nach Ha et al. (1997).

Bei allen Synthesen wurde zunächst der methylsubstituierte Piperidinring aufgebaut, und die Nucleophilie des Stickstoffs in einer intramolekularen Additionsreaktion für den Ringschluss zum Chinolizidin genutzt. Bei Momose et al. und Ma et al. stellen die α,β -ungesättigten Sulfone **6** bzw. **10** die Elektrophile dar. Sie gehen im Zuge der Ringschlüsse in die Sulfone **7** bzw. **11** über, die jeweils die Ankerpunkte zum Einführen der olefinischen Seitenketten über eine Julia-Olefinierung darstellen.

Bei Ha et al. wird ein Allen **14** mit Silberionen aktiviert, um zum Ringschluss zu führen. Es entsteht das Allylamin **15**, an welchem zunächst die benachbarte Alkoholfunktion freigesetzt wird und das dann durch Dehydratisierung mit Martin-Sulfuran in die Dien-Struktur der Clavepictine übergeht.

In allen Synthesen wurde aus Clavepictin B Clavepictin A durch Veresterung mit Acetanhydrid in Pyridin gewonnen.

Ha et al. und Ma et al. etablierten die Methylgruppe an C-4 und die Alkoholfunktion an C-3 bereits vor dem Ringschluss, während dafür nach der Synthese von Momose et al. weitere Schritte am Chinolizidin-Gerüst erforderlich waren.

Mit *N*-Boc-geschütztem Alanin **9** als optisch aktivem Ausgangsmaterial haben Ma et al. eine Ex-Chiral-Pool-Synthese gewählt, um die optische Aktivität sicherzustellen. Momose et al. stützten sich auf eine enzymgesteuerte Reduktion mit Bäckerhefe¹¹, und Ha et al. auf eine asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless¹².

¹¹ N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Momose, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 21, 3715-3718.

¹² H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

1.2.3. Synthese über Aza-Claisen-Umlagerung und eine neue Umlagerung

Ein anderer Zugang sollte über eine zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt erfolgen. Hiermit beschäftigte sich A. Siegler¹³ im Rahmen seiner Dissertation.

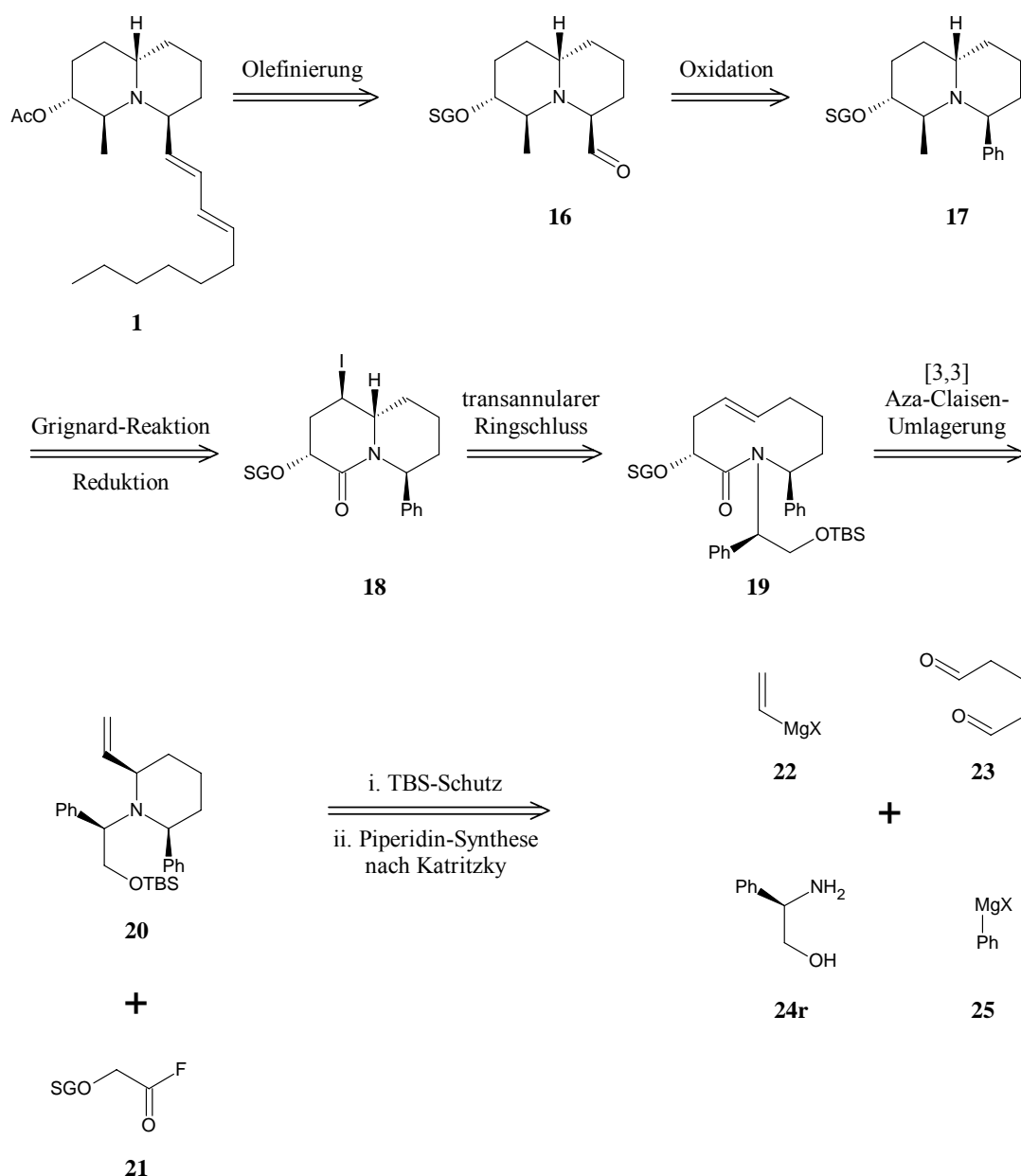


Abb. 4 : Retrosynthese des Clavepictins A (**1**) nach A. Siegler. X = Cl, Br.

¹³ A. Siegler: Synthese von optisch aktiven 2-Vinyl-piperidinen – Schlüsselbausteine für die Clavepictin-Totalsynthese, Dissertation, Mainz, **2011**

Analog Momose et al. bzw. Ma et al. bietet sich der Aufbau der Seitenkette mittels Olefinierung (Wittig, Julia) an. Der Vorläuferaldehyd **16** könnte dann durch oxidativen Abbau eines Aromaten aus Chinolizidin **17** gewonnen werden. Dieses wiederum sollte über eine Methylierungs-Reduktionssequenz aus Lactam **18** hergestellt werden können, das durch transannularen Ringschluss aus dem Umlagerungsprodukt **19** erhalten würde. Die beiden Edukte der Umlagerung, das Allylamin **20** und das Säurefluorid **21** sind leicht zugänglich. Das Säurefluorid lässt sich aus der entsprechenden Säure mit Cyanurfluorid darstellen, und das Allylamin ist nach Katritzky¹⁴ in zwei Stufen zugänglich:

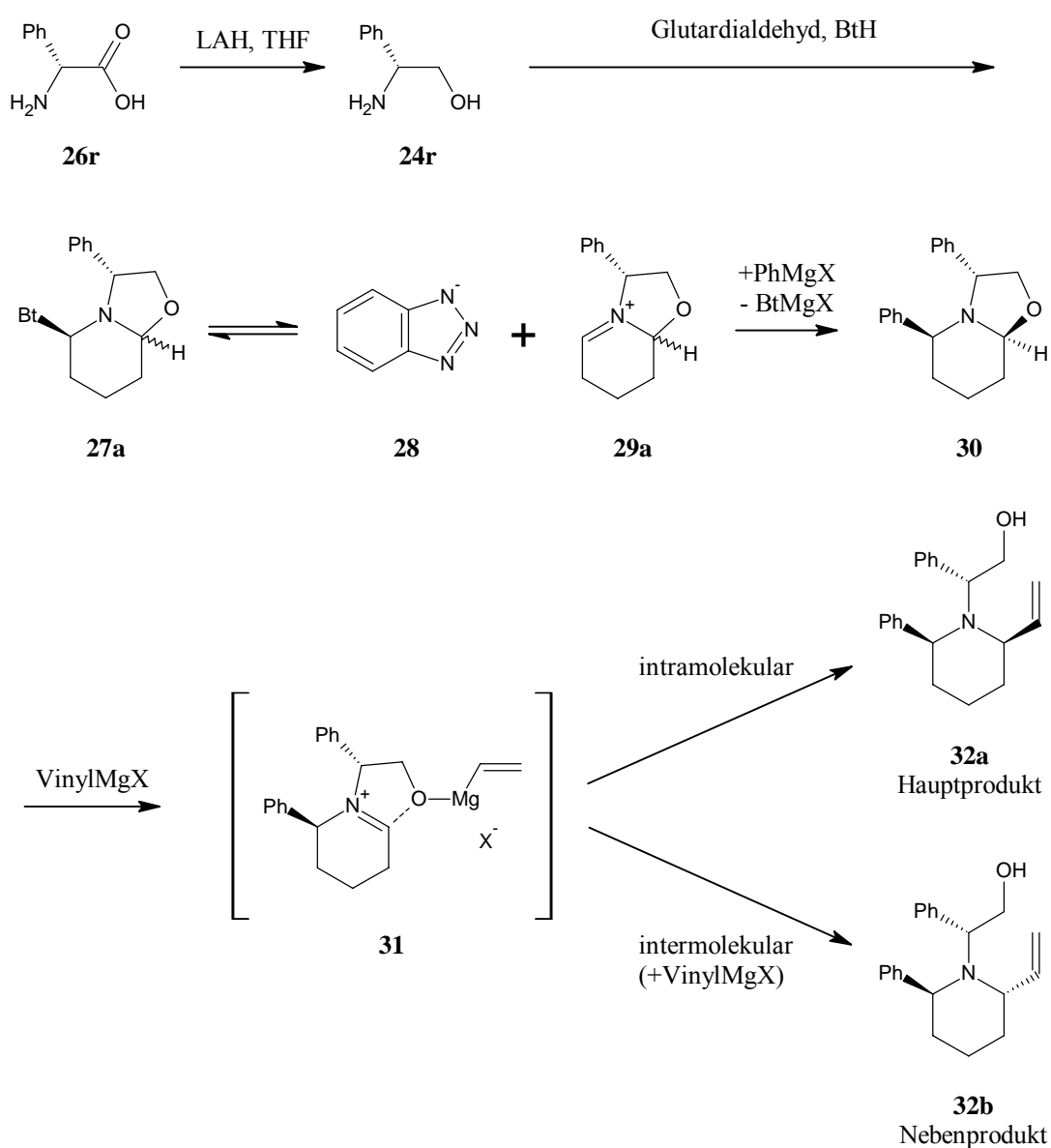


Abb. 5: Piperidinsynthese nach Katritzky.

¹⁴ A. R. Katritzky, G. Qiu, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6699 - 6703

Optisch aktive, enantiomerenreine 2,6-disubstituierte Piperidine nach Katritzky:

Einen raschen Zugang zu 2,6-disubstituierten, enantiomerenreinen Piperidinen eröffnen die auxiliarkontrollierten Synthesen nach Husson^{15,16,17} bzw. Katritzky. Als chirale Hilfsgruppe dient jeweils (*R*)-Phenylglycinol (**24r**), welches durch LAH-Reduktion aus (*R*)-Phenylglycin (**26r**) in einer Stufe gewonnen werden kann. (*R*)-Phenylglycinol wird mit Glutardialdehyd (**23**) und KCN (Husson) bzw. Benzotriazol (Katritzky) zu einem aktivierten Bisaminal **27** kondensiert (Mischung aus Diastereomeren). Im Anschluss können nun die Fluchtgruppen am Piperidin sukzessive gegen Alkyl-, Aryl- oder Wasserstoffsubstituenten ersetzt werden. Da die Reaktion des von Husson eingeführten Zyanids den Einsatz äquimolarer Mengen an Silbersalzen erfordert, empfiehlt sich insbesondere die Katritzky-Methode unter Nutzung des leichter zu verdrängenden Benzotriazols. Die Reaktionsfolge vom Kondensationsprodukt **27** kann nach Katritzky wie folgt beschrieben werden:

Zunächst dissoziiert ggf. mit Hilfe des Lewis-sauren Metallzentrums eines Grignard-Reagenzes die Piperidin-Benzotriazol-Bindung unter Ausbildung eines Iminiumions **29**. Dieses wird dann im zweiten Schritt durch ein Nukleophil abgefangen, welches *anti* zum Phenylring im Auxiliarsegment diastereoselektiv zum Intermediat **30** mit 2,6-*cis*-ständigen Wasserstoffatomen reagiert. Dabei gelingt der Einbau von Alkylgruppen gegenüber Arylgruppen mit geringerer Diastereoselektivität, da die Alkylgruppen reaktiver sind. Die zweite Substitution erfordert wieder die Bildung eines intermediären Iminiumions, nun aber unter Aufbrechen des Auxiliarrings. Die damit fehlende konformative Fixierung des steuernden Auxiliärzentrums verursacht potentiell geringere Diastereoselektivitäten in dieser Umsetzung. A. Siegler fand, dass insbesondere dann, wenn im ersten Schritt ein Wasserstoffzentrum eingebaut wurde, die zweite Alkylierung ein 5:4-Gemisch der beiden Produktdiastereomere liefert. Im Gegensatz dazu gelingen Synthesen von 2,6-disubstituierten Piperidinen mit deutlich höheren Selektivitäten, denn der zuerst eingeführte größere Substituent beeinflusst offensichtlich die zweite Alkylierung (möglicherweise aufgrund höherer Inversions- bzw. Rotationsbarrieren

¹⁵ L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7754

¹⁶ L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4475

¹⁷ J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 670

der Seitenkette). Auffällig ist, dass vorzugsweise das 2,6-*cis*-konfigurierte Piperidin entsteht. Ausgehend von den Katritzky'schen Untersuchungen hat sich nach der ersten Alkylierung der 2,6-*cis*-Bicyclus (vgl. **30**) gebildet. Bei Vorkomplexieren des Lewis-sauren Grignard-Reagenzes an den Sauerstoff des Amins wird nach Ringöffnung die zweite Alkylierung intramolekular von der Seite der austretenden Fluchtgruppe erfolgen (vgl. **32a**). Die intermolekulare Reaktion liefert dagegen vorzugsweise das 2,6-*trans*-Produkt (vgl. **32b**).

Die Aza-Claisen-Umlagerung plante A. Siegler ursprünglich als Schlüsselschritt in seiner Synthese ein. Ausgehend von Piperidin **34** (**43a**) sollte nach Reaktion mit einem Säurefluorid **35** und Trimethylaluminium ein 10-Ring-Lactam mit hoher Diastereoselektivität aufgebaut werden, wobei unmittelbar das stereogene Heteroatomzentrum in 3-Position erhalten werden sollte. Der Mechanismus der Aza-Claisen-Umlagerung kann wie folgt beschrieben werden:

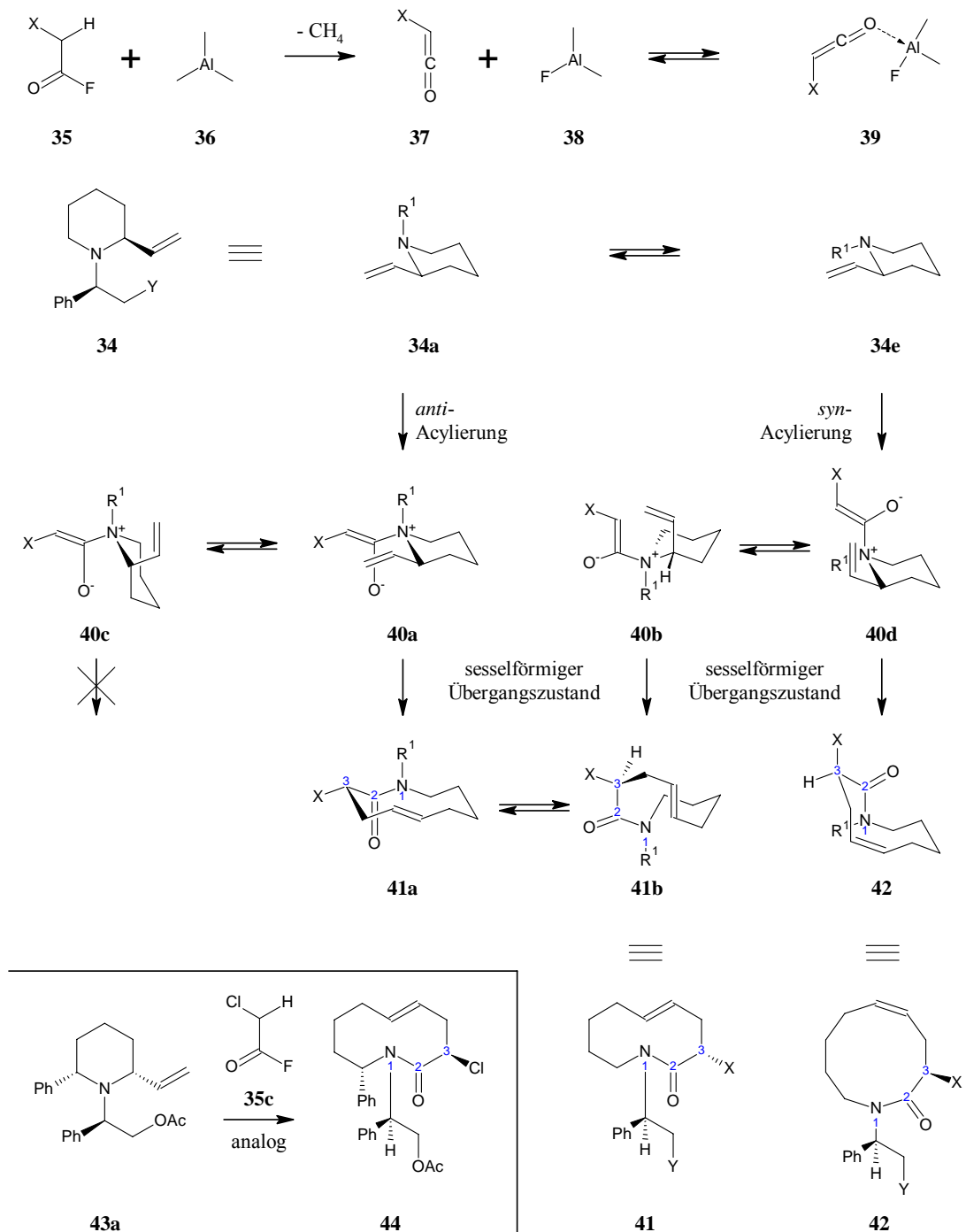


Abb. 6: Postulierter Mechanismus der Aza-Claisen-Umlagerung und vorgelagerte Reaktionen. Y sind geschützte Alkoholgruppen, X verschiedene Heteroatomfunktionen.

Mechanismus der Aza-Claisen-Umlagerung

Säurefluoride **35** und Trimethylaluminium reagieren unter Methanabspaltung zu Lewis-Säure-aktivierten Ketenen **39**. Im nächsten Schritt erfolgt die Addition des Ketens an das freie Elektronenpaar des Piperidins, wobei die Acylierung

grundsätzlich 1,2-*syn* oder 1,2-*anti* zu dem Stickstoff benachbarten Vinylsubstituenten erfolgen kann. Die so erzeugten zwitterionischen Acylammoniumenolate lagern dann im Sinne einer 3,3-sigmatropen Verschiebung (Aza-Claisen-Umlagerung) vorzugsweise über einen sesselförmigen Übergangszustand um. Aus dem 1,2-*anti*- Acylammoniumenolat **40a** entsteht unmittelbar das 3*S*,*pS* Lactam **41a** (mit *trans*-Amidanordnung bzgl. O und R¹). Aus dem 1,2-*syn*-Acylammoniumenolat **40b** entsteht dasselbe Lactam **41b** nur mit *cis*-Amidanordnung. Da sich beide Lactamkonfigurationen rasch ineinander umwandeln, wird insgesamt unabhängig vom Acylierungsdiastereomer ein Hauptprodukt **41** gebildet. Im Gegensatz dazu sind Umlagerungen aus dem Konformer **40c** (zu großer Abstand der reaktiven Zentren) und **40d** nicht möglich bzw. wurden nicht beobachtet.

Die Verwendung von Säurefluoriden anstelle der leichter zugänglichen Säurechloride ist nötig, um konkurrierende Von-Braun-Abbau-Reaktionen zu unterdrücken. Säurechloride reagieren auch ohne Lewis-Säuren direkt mit tertiären Aminen zu Acylammoniumsalzen und nucleophilen Chloridionen. Auch in Gegenwart von Aluminium-Lewis-Säuren sind Chloride nicht fest genug am Aluminium gebunden und können abgespalten werden. Die Nucleophile reagieren ihrerseits mit den in-situ erzeugten Acylammoniumsalzen unter Bildung von Amiden und Alkyl- bzw. Allylchloriden.

Säurefluoride zeigen sich gegenüber den tertiären Aminen als viel reaktionsträger. Die Acylierung erfolgt erst nach Aktivierung des Fluorids durch die Lewis-Säure, evtl. unter Abspaltung des Protons. Darüber hinaus ist die Al-F-Bindung signifikant stabiler als die Al-Cl-Bindung; das Freisetzen von nucleophilem Fluorid kann ausgeschlossen werden. Folgerichtig kann man mit dem Einsatz von Säurefluoriden und Trimethylaluminium Abbaureaktionen weitgehend vermeiden, auch fluoridlabile Schutzgruppen werden nicht gespalten.

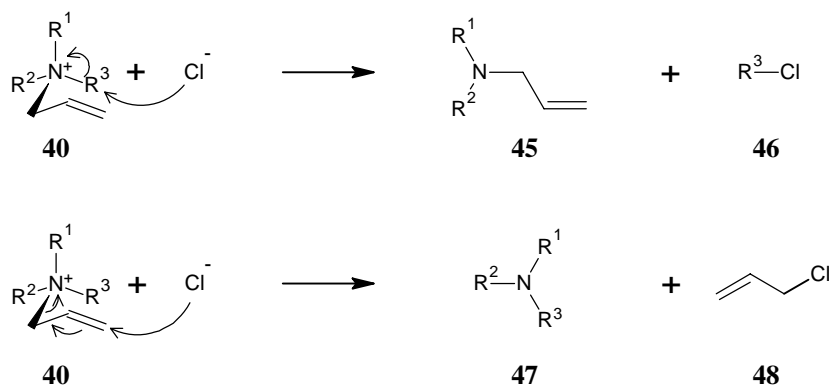


Abb. 7: Von-Braun-Abbau, schematisch. Oben direkt, unten über Allylinversion.

Die von A. Siegler durchgeführten Umlagerungsversuche zeigten, dass sich die verwendeten Edukte häufig nur mit geringen Ausbeuten umlagern ließen.

Es wurden verschiedene 2-Vinylpiperidine des Typs **34**, sowie die 2,6-disubstituierten Piperidine **43** mit Säurefluoriden des Typs **35** unter Einwirkung von Trimethylaluminium umgesetzt. Die Alkoholfunktion der Vinylkomponente wurde dabei als Methyl- oder TBS-Ether geschützt.

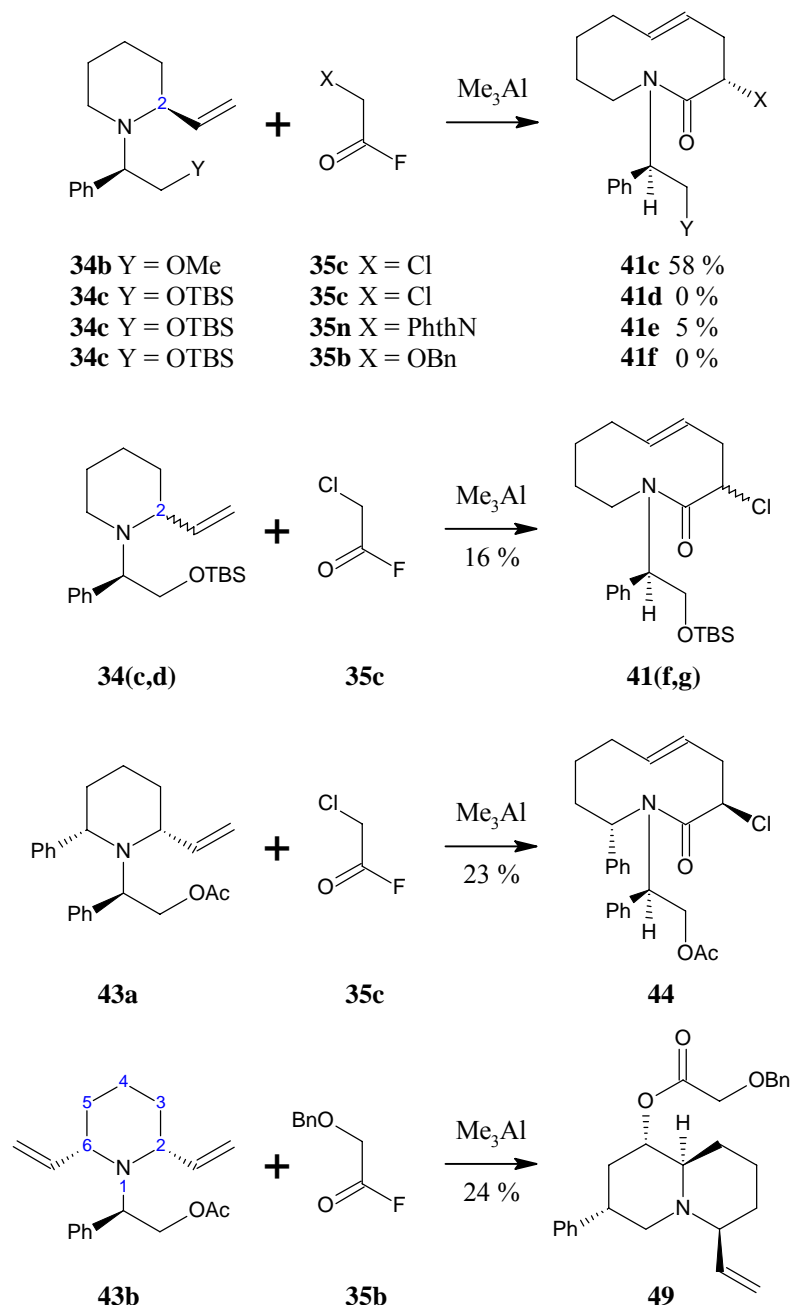


Abb. 8: Ausbeuten der Aza-Claisen-Umlagerung bzw. gefundene Produkte nach A. Siegler

Mit einfachen 2-Vinylpiperidinen konnten die besten Resultate erzielt werden. Hier ist das Stickstoffatom mit zwei verzweigten und einer unverzweigten Seitenkette substituiert. Die Reaktion des Methylethers **34b** mit dem aktivierten Chloracetylfluorid **35c** lieferte das 10-Ringlactam **41c** mit bis zu 58% Ausbeute als reines Diastereomer. Im Gegensatz dazu scheitert die entsprechende Umlagerung des TBS-Ethers **34c** offenbar aufgrund der stärkeren sterischen Abschirmung; Es wurde kein Lactam **41d** isoliert. Ähnliche Resultate lieferten die Kombinationen

Silylether **34c** und die Säurefluoride **35b** (X = OBn) und **35n** (X = NPht), nur im letztgenannten Experiment wurden 5% des Umlagerungsproduktes gefunden.

Der Einsatz eines Diastereomergemisches **34(c,d)** lieferte hingegen ein Umlagerungsprodukt mit 16% Ausbeute. Da das reine (2*S*)-Piperidin **34c** nicht reagierte, muss hier offenbar das (2*R*)-Piperidin **34d** umgelagert worden sein. Offenbar liegt im (2*R*)-Piperidin **34d** die „matched“- im (2*S*)-Ausgangsmaterial **34c** die „mismatched“-Kombination vor. Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren ist offensichtlich von erheblicher Bedeutung für den Erfolg der Umlagerung.

Auch das 2,6-disubstituierte Piperidin **43a** mit kleiner Acetatschutzgruppe auf dem Sauerstoff und der günstigen relativen Anordnung von Auxilliar- und Allylzentrum lieferte nach Umsetzen mit Säurefluorid **35c** das 10-Ringlactam **44** in 23 % Ausbeute.

Ein überraschendes Resultat lieferte die Umlagerung von 2,6-*cis*-Divinylpiperidin **43b** mit Benzyloxyacetylfluorid (**35b**): Anstelle des erwarteten Lactams wurde das Chinolizidin **49** mit 24 % Ausbeute isoliert.

Evtl. wurde auch aus **43a** ein analoges Chinolizidin gebildet, dass infolge der fehlenden Doppelbindung und des basischen Charakters bei der Aufarbeitung jedoch nicht erwartet und daher nicht isoliert wurde. Zusammenfassend lässt sich aus den Aza-Claisen-Umlagerungsstudien schließen:

- Große Reste behindern bzw. verhindern die Ringaufweitung.
- Die Aza-Claisen-Umlagerung verläuft über einen definierten Übergangszustand, sodass zwischen (2*R*)-**34d**, das reagiert, und seinem Diastereomer (2*S*)-**34c**, das nicht reagiert, unterschieden werden kann. Auch in Amin **43b** wurde zwischen der Vinylgruppe an C-2 (*R*) und C-6 (*S*) differenziert.
- Die Acetate neigen zu einer anderen Umlagerung, die offenbar gegenüber der Aza-Claisen-Umlagerung bevorzugt ablaufen kann.

Alle Befunde lassen sich auf den großen sterischen Anspruch der eingesetzten Amine zurückführen. Vom Diisopropylethylamin ist bekannt, dass es kaum Nukleophilie zeigt. Der übliche Einsatz erfolgt als sogenannte Hünig-Base. Die von A. Siegler eingesetzten monosubstituierten Piperidine **34** zeigen ein ähnlich ausgeprägtes Verzweigungsmuster: Der Piperidinring entspricht an der nicht-substituierten Seite einer Ethylgruppe, an der anderen jeweils eher einer Isopropylgruppe. Der dritte Substituent des Stickstoffs trägt mit der Phenylgruppe

einen noch größeren Rest als eine Isopropylgruppe. Die 2,6-disubstituierten Piperidine **43** zeigen eine weitere Verzweigung und entsprechen damit eher einem Triisopropylamin. Das Stickstoffatom ist damit weitgehend gegen Elektrophile von außen abgeschirmt, was dann die Acylierung und nachfolgende Aza-Claisen-Umlagerung stark einschränkt. Im Fall des Acetats **43b** trat eine andere Reaktion zur Bildung des Chinolizidins **49** auf, deren Entdeckung Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit war.

Der Mechanismus zur Bildung der Chinolizidine wird in Kapitel 2.3.4 (S. 43) diskutiert.

1.2.4. Die neue Umlagerung im Fokus: Aziridiunium-Olefin-Cyclisierung

Die von A. Siegler gefundene Umlagerung stellt eine neue Möglichkeit zum Aufbau von Chinolizidinen dar. Daher könnte sie im Rahmen einer Synthese von Clavepictinen verwendet werden. Besonders nützlich wäre es, die in den Clavepictinen vorhandene Methylgruppe bereits mit der Umlagerung korrekt zu installieren. Dies sollte möglich sein, wenn anstelle des von A. Siegler verwendeten Piperidins **43** solche des Typs **50** verwendet würden, die bereits um diese Methylgruppe verlängert sind.

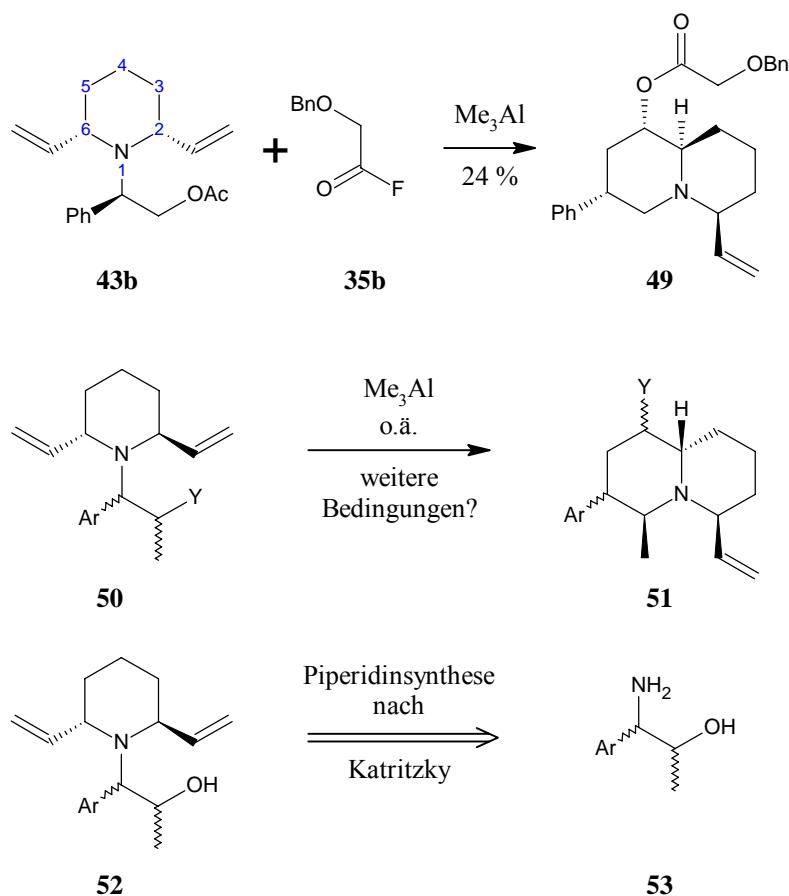
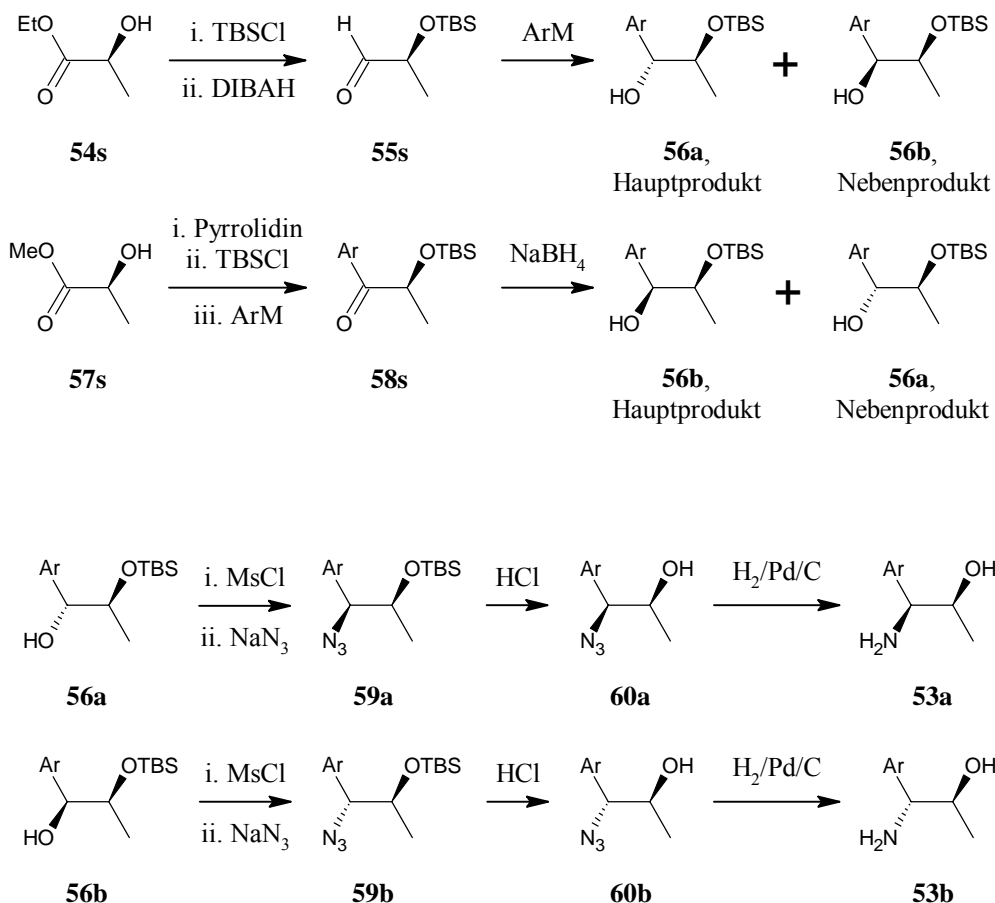


Abb. 9: Umlagerung von A. Siegler (oben); neue Syntheseidee (mitte); Aufbau der Piperidine **52** aus den optisch aktiven Aminen **53** (unten). Y = OAc o.ä., Ar = Aromat.

Sie sollten nach einer Vorschrift von Katritzky aus den Aminoalkoholen **53** zugänglich sein. In meiner Diplomarbeit¹⁸ beschäftigte ich mich daher mit dem Aufbau dieser Aminoalkohole. Die beiden Diastereomere **53a** und **53b** konnten durch eine Sequenz von Reduktion und Arylierung aus Milchsäurederivaten gezielt dargestellt werden:



Zusammenfassend:

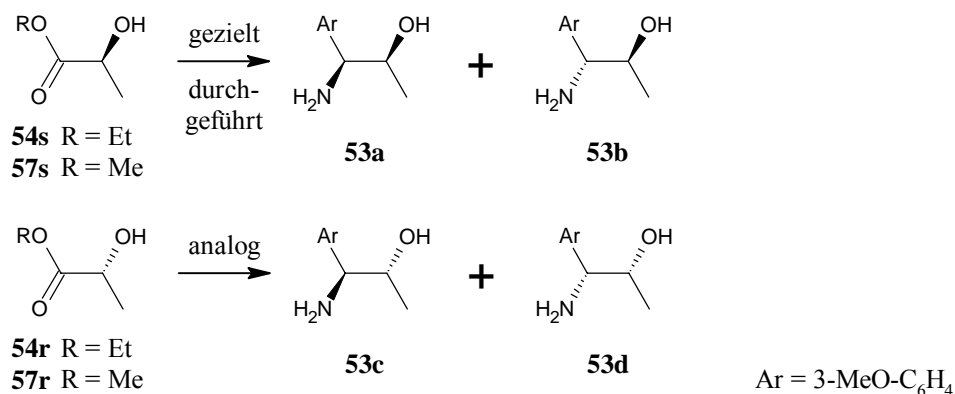


Abb. 10: Syntheschema der Aminoalkohole **53** (Diplomarbeit).

¹⁸ P. Limberg: Synthesen von Chinolizidin-Alkaloid-Vorstufen, Diplomarbeit, Mainz, 2007

Ausgehend von (*S*)-Ethyl-lactat **54s** wurde der Aminoalkohol **53a** in 7 Stufen und einer Gesamtausbeute von 19 % dargestellt. Nach Silylschutz der Hydroxylfunktion wurde die Estergruppe durch Reduktion mit DIBAH zum Aldehyd **55s** reduziert. Die anschließende Grignard-Reaktion lieferte die Benzylalkohole **56a** und **56b** als leicht trennbares Diastereomergemisch. Die Stereokontrolle ist durch das Felkin-Anh-Model¹⁹ zu erklären; Es entstand bevorzugt Alkohol **56a**. Es konnte gezeigt werden, dass aus (*S*)-Methyl-lactat (**57s**) nach Amidierung mit Pyrrolidin und ebenfalls Schützen der Alkoholfunktion, eine Arylierung des Amids zum Keton **58s** und anschließende Reduktion ebenfalls zu den Arylalkoholen **56a** und **56b** führt, jedoch unter Inversion der Stereoselektivität, da nun das Hydrid anstelle des Aromaten unter der Steuerung des benachbarten Zentrums eingeführt wurde. Somit sind beide Arylalkohole **56a** und **56b** selektiv zugänglich. Es folgte die Mesylierung der Alkoholfunktion und die Substitution durch das kleine Nukleophil Azid. Diese Substitution erfolgte bei beiden Mesylaten gleich gut bei 60° C streng unter Inversion. Bei der Umsetzung von **56a** wurde nur **59a** erhalten und die Umsetzung eines Gemischs aus **56a** und **56b** führte zu einem Gemisch der Azide **59a** und **59b**, die das gleiche Verhältnis wie die Edukte aufwiesen. Anschließendes Freisetzen der Alkoholfunktion und Hydrierung des Azids **60a** führte zum Aminoalkohol **53a**, der nun in die Katritzky-Piperidinsynthese eingesetzt werden konnte.

Aus den entsprechenden (*R*)-Lactaten **56r** bzw. **59r** sollten analog die Aminoalkohole **53c** und **53d** zugänglich sein, womit alle vier Diastereomere **53** bei Bedarf selektiv aufgebaut werden können.

Die Synthesesequenz erlaubt das Einbauen verschieden substituierter Aromaten, sodass sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Aromaten unter den Bedingungen der neuen Umlagerung untersucht werden können.

¹⁹ M.Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tett. Lett.* **1968**, 18, 9, 2199-2204.

2. Spezieller Teil

2.1. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Clavepictinsynthese weiterzuentwickeln. Dabei sollte zum einen die auxiliarkontrollierte Piperidinsynthese nach Katritzky hinsichtlich der Anforderungen der Totalsynthese modifiziert, eingehend untersucht und optimiert werden. Zum anderen sollte die von A. Siegler gefundene neue Umlagerung zum Schlüsselschritt des Aufbaus von enantiomerenreinen Chinolizidinen etabliert werden.

2.2. Syntheseplan

Die Clavepictine A und B sowie das Pictamin zeichnen sich durch das gemeinsame Chinolizidingerüst **61** aus, das durch abschließende Manipulationen (Abbau des Aromaten zur Hydroxyl- oder Acetatfunktion, reduktive Entfernung des Substituenten Y, Spaltung des Olefins zum Aldehyd und anschließende Olefinierung nach Wittig oder Julia) aus den Chinolizidinen **51** zugänglich sein sollte. Diese Chinolizidine **51** lassen sich über die neu gefundene Umlagerung A. Sieglers, dem Schlüsselschritt der Synthese, aus den Piperidinderivaten **50s** darstellen. 2,6-Divinylpiperidine **52s** sind wiederum nach Katritzky aus den Aminoalkoholen **53** zugänglich, die aus käuflichen Milchsäureestern dargestellt werden können.

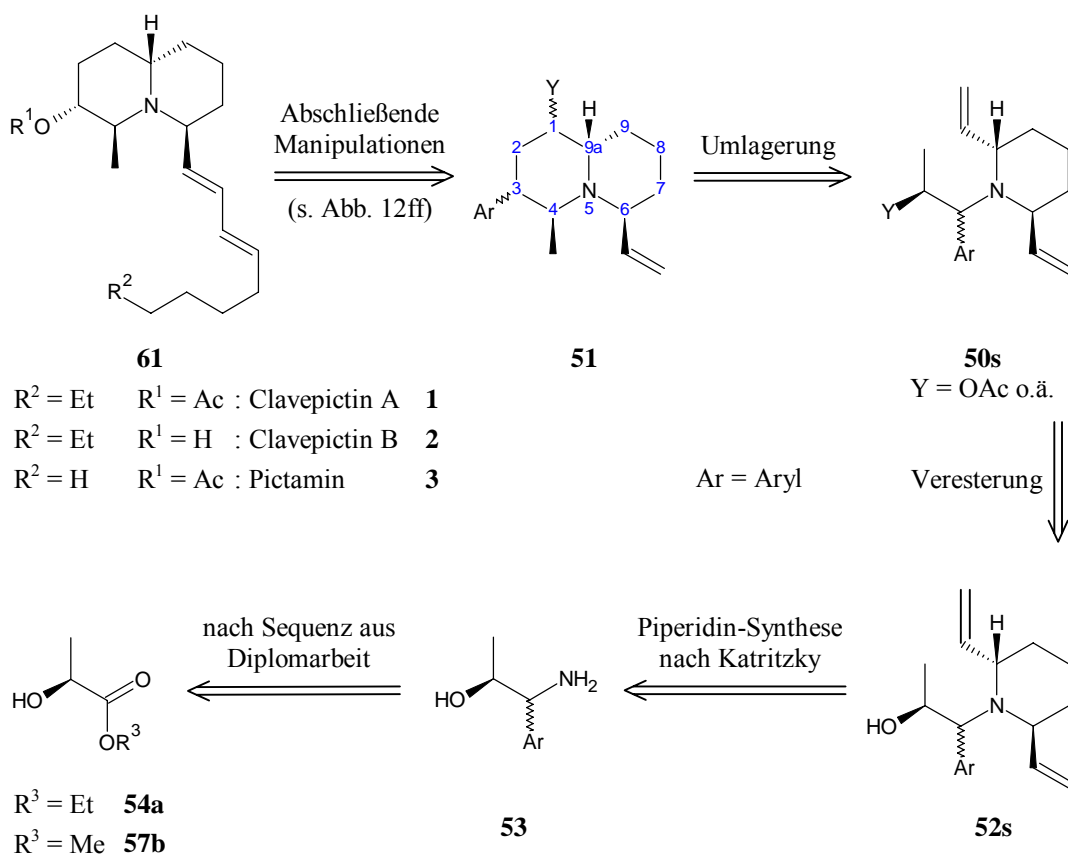


Abb. 11: Retrosyntheseplan, Übersicht.

Abschließende Manipulationen

Offensichtlich ist, dass die zur Umlagerung benötigte Arylfunktion, die im Chinolizidin an C-3 zu stehen kommt, in eine Alkoholfunktion überführt und die Vinylfunktion an C-6 zur Olefinkette der Naturstoffe verlängert werden müssen.

Die Vinylgruppe sollte ozonolytisch in den Aldehyd **63** überführbar sein, der dann über eine Horner- oder Wittig-Olefinierung zur Olefinkette verlängert werden könnte. Dabei ist auf die Bildung der *E*-Konfiguration zu achten.

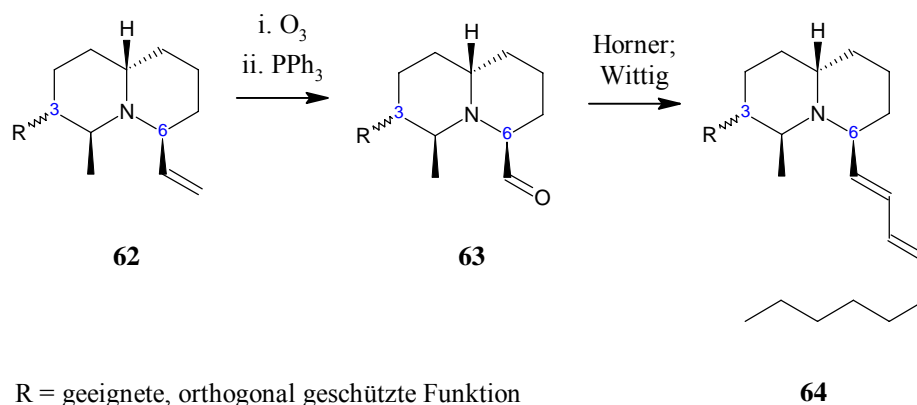


Abb. 12: Einführen der Olefinkette

Zur Überführung des Aromaten in eine Sauerstofffunktion wurde zunächst an eine rutheniumkatalysierte Oxidation (Djerassi-Rylander-Oxidation) gedacht. Diese führt zunächst zur Carbonsäure **66**. Die Konfiguration an C-3 bleibt dabei erhalten. Die Säure könnte nach Amidieren (Weinrebamid) zum Methylketon **67** alkyliert werden. Evtl. könnte zur Korrektur der Konfiguration an C-3 auf dieser Stufe epimerisiert werden. Eine Baeyer-Villiger-Oxidation führt dann zum Acetat **68**. Alternativ könnte die veresterte Säure enolisiert und ozonolytisch gespalten werden. Das erhaltene Keton würde zum Alkohol **69s** reduziert. Dabei sollte das Hydrid *trans* zur benachbarten Methylgruppe (an C-4) eintreten, und somit zur (*S*)-Konfiguration des C-3 führen. Verestern nach Mitsunobu führt unter Inversion zum (*3R*)-Acetat **68**.

Während aller oxidativen Operationen ist die Vinylgruppe an C-6 zuvor durch eine geeignete andere Funktion zu ersetzen.

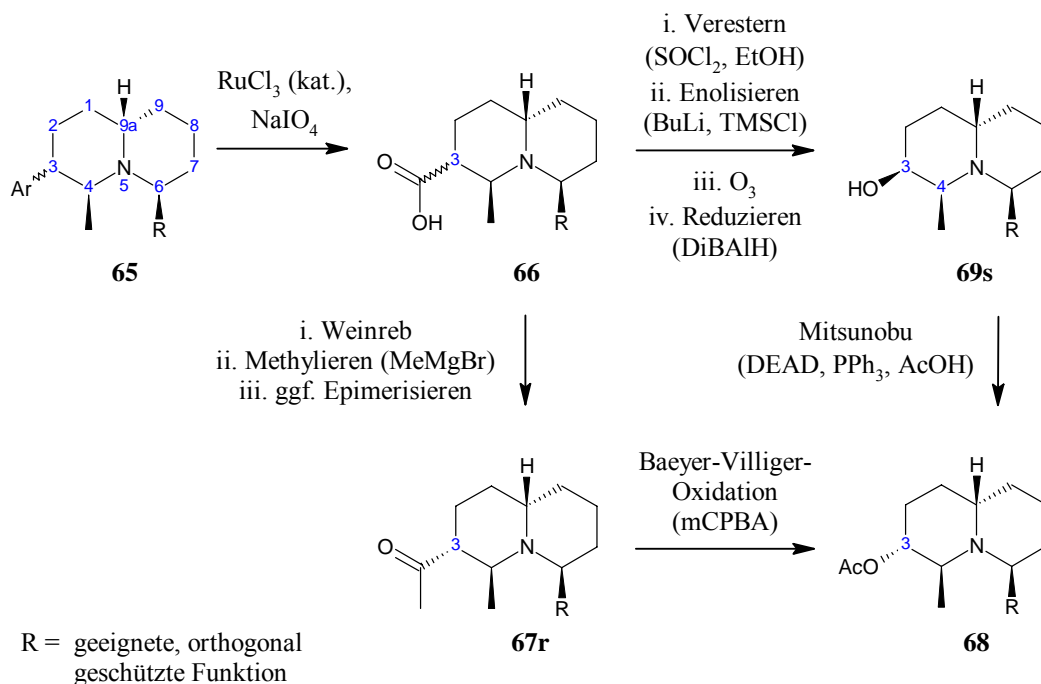


Abb. 13: Rutheniumkatalysierter Aromatenabbau. In Klammern sind mögliche Reagenzien für die Einzelschritte gezeigt.

Alternativ erscheint auch eine Peroxidierung des benzylichen C-3 mit anschließender Umlagerung zum Keton **71** im Sinne einer Hock'schen Phenolsynthese denkbar. Das so erzeugte Keton **71** könnte wieder reduktiv in den Alkohol **69** überführt werden, der anschließend je nach erhaltener Konfiguration an C-3 entweder direkt (Steglich) oder unter Inversion (Mitsunobu) zum Acetat **68** verestert werden könnte.

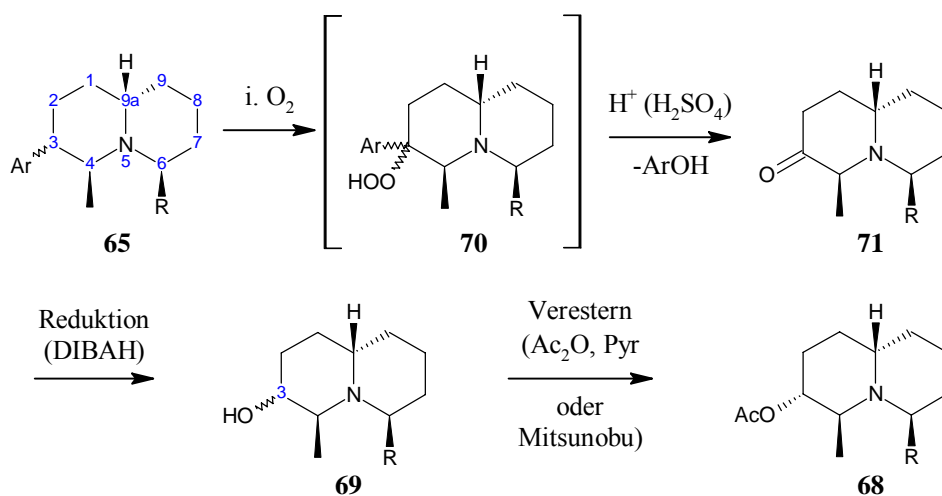
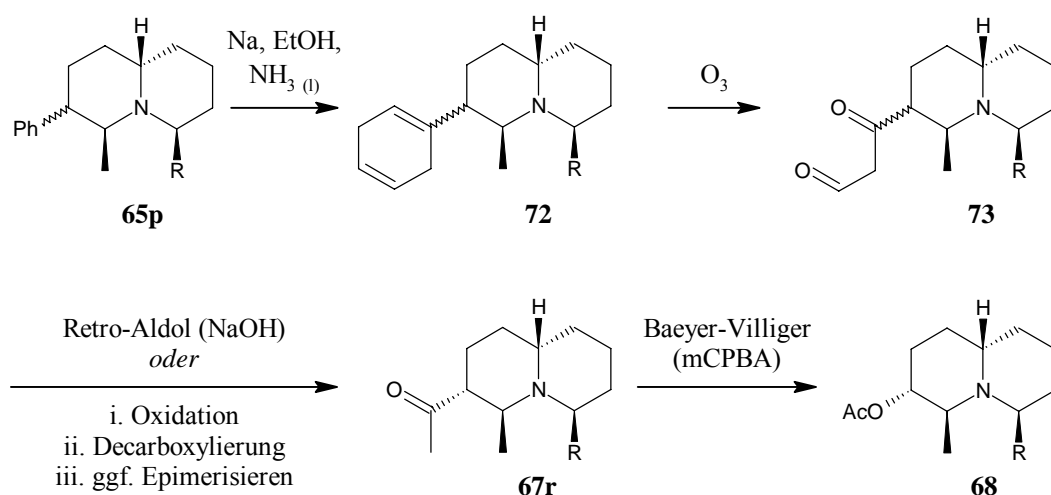


Abb. 14: Aromatenabbau nach Hock'scher Phenolsynthese

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Reduktion des Aromaten zum 1,4-Dien **72** nach Birch und anschließender Ozonolyse. Der so erhaltene β -Keto-Aldehyd **73** könnte entweder einer Retro-Aldol-Reaktion unterworfen werden, oder zur Säure oxidiert und decarboxyliert werden, um Keton **67** zu erhalten. Hier besteht wieder die Möglichkeit zur Epimerisierung an C-3 (Enolisieren, Protonieren). Das Keton **67** sollte anschließend mittels Baeyer-Villiger-Oxidation in das Acetat **68** überführt werden.



R = geeignete, orthogonal geschützte Funktion

Abb. 15: Aromatenabbau über Birch-Reduktion und Ozonolyse

Die beiden Teilschritte des Aromatenabbaus und des Olefinketteneinbaus müssen aufeinander abgestimmt sein, damit sie sich nicht gegenseitig stören. Die am besten geeignete Sequenz kann nicht im Voraus angegeben werden, da nicht ausreichend Informationen über die Durchführbarkeit der Einzelstufen vorliegen. Daher wird hier auf die Angabe eines eindeutigen Retrosynthesewegs verzichtet.

Die neue Umlagerung

Die von A. Siegler beschriebene Umlagerung des 2,6-*cis*-Divinylpiperidins **43b** in Gegenwart von Trimethylaluminium und eines Nucleophils zum Chinolizidin **49** ist bisher ein Zufallsfund. Da der Drehwert des Chinolizidins nahe Null war, wurde offenbar eine symmetrische Zwischenstufe **74** durchlaufen. Auch die Ausbeute war mit 24% noch nicht befriedigend. Hier gilt es zunächst, die Reaktion zu reproduzieren und dann diesen an sich sehr raschen Zugang zu Chinolizidinen zum Einsatz in der Clavepictinsynthese breit angelegt zu optimieren.

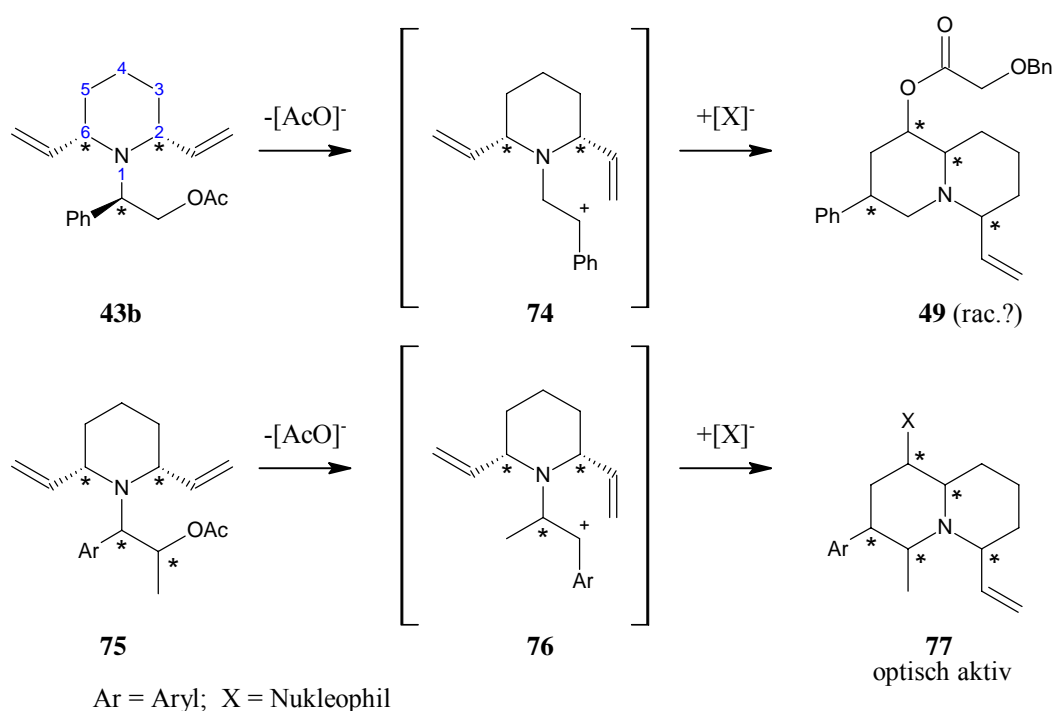


Abb. 16: Arbeitshypothese zur Umlagerung. Oben: Von A. Siegler durchgeführt, unten: Planung dieser Arbeit. Weitere Details zum Mechanismus s. Kapitel 2.3.4 , S. 43f.

Zunächst muss durch Variation der Fluchtgruppe und Lewis-Säure die Ausbeute der Umlagerung verbessert werden. Der zusätzliche frühzeitige Einbau der im Produkt geforderten Methylgruppe ermöglicht dabei das Vermeiden von symmetrischen meso-Zwischenstufen wie **76**. Damit soll die Reaktion für enantio(diastereo)-selektive Synthesen nutzbar gemacht werden. Da über die Stereoselektivität des Prozesses nichts bekannt ist, muss hier durch Einsatz diverser diastereomerenreiner 2,6-Divinylpiperidine ermittelt werden, welche Faktoren die Umlagerung wie

beeinflussen, um letztendlich die optimale Auslegung des Startmaterials für die Totalsynthese zu ermitteln.

Auxiliarkontrollierte Piperidinsynthesen nach Husson und Katritzky sind zwar in der Literatur beschrieben, unterliegen jedoch hinsichtlich der Ausbeuten und Stereoselektivitäten starken Schwankungen in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster. Hier ist bereits zu Beginn eine breit angelegte Optimierung von Synthese und Aufreinigung notwendig.

Da der Mechanismus der Piperidinsynthese nach Katritzky und die Darstellung der Aminoalkohole **53** bereits in früheren Kapiteln (1.2.4, S. 20) beschrieben wurden, werden diese retrosynthetischen Schritte hier nicht mehr detailliert ausgeführt.

Für den Aufbau der Chinolizidine ist also folgende Synthese geplant:

1. Herstellung der 1-Amino-1-aryl-2-propanole **53** aus Milchsäureestern
2. Synthese von 2,6-Divinylpiperidinen **79** nach Katritzky
3. Umlagerung zu Chinolizidinen **51**
4. Folgereaktionen mit dem Ziel einer Clavepictin-Totalsynthese

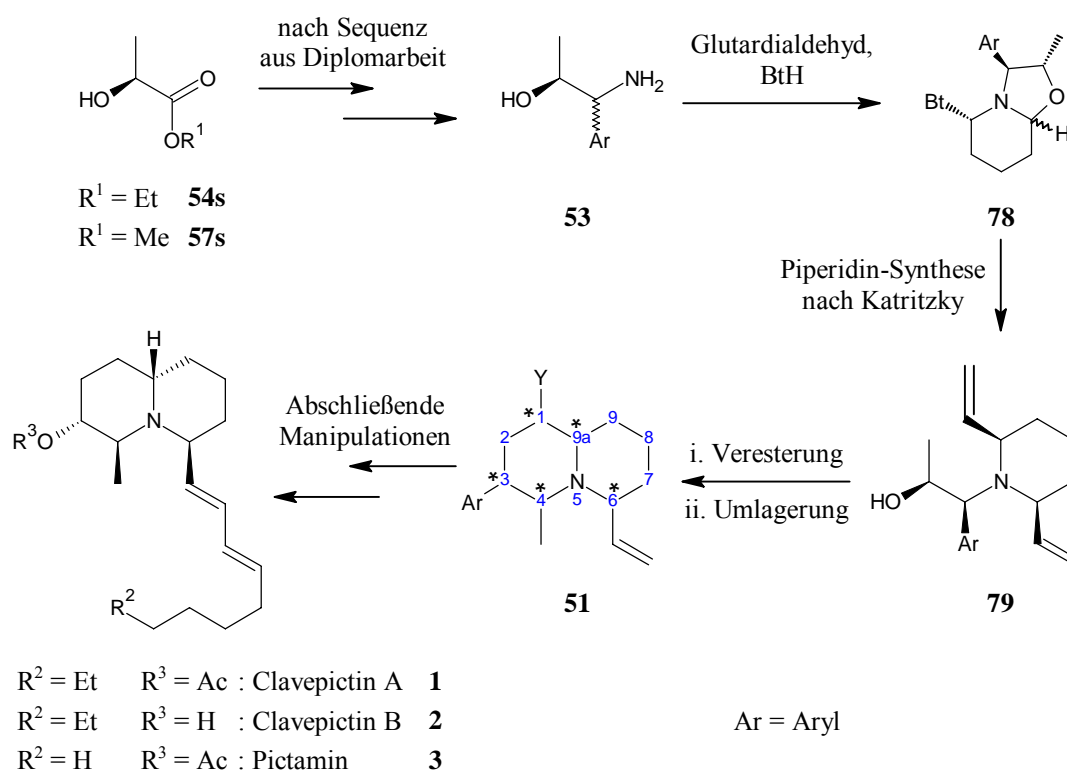


Abb. 17: Zusammenfassung der geplanten Syntheseroute

2.3. Synthesen und Ergebnisse

2.3.1. Synthese der Aminoalkohole

Da die Darstellung jedes Aminoalkohols **53** über sieben Stufen erfolgte und damit recht aufwendig ist, wurde zu Beginn der vorliegenden Arbeit zunächst ein Modellsystem entwickelt. Es galt optimierte Bedingungen für die geplante Piperidinsynthese zu finden und erste Umlagerungsversuche zur Reproduzierbarkeit und zur Optimierung der Ausbeute durchzuführen.

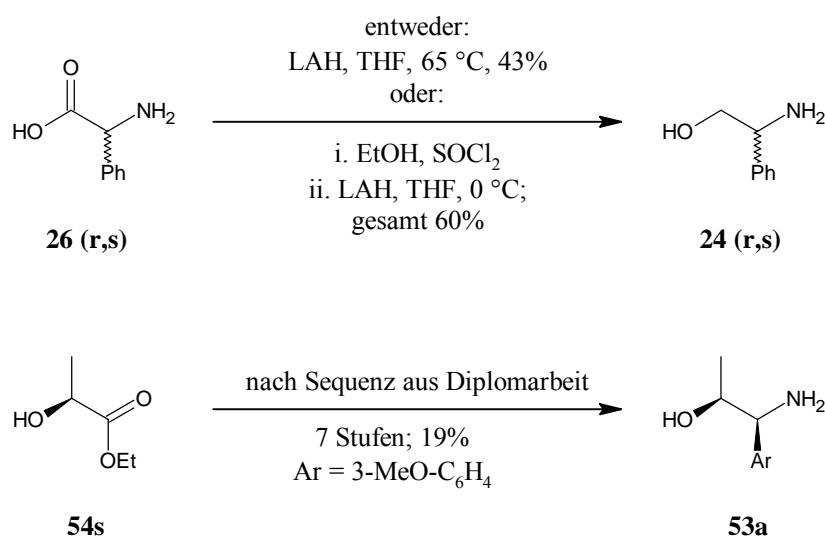


Abb. 18: Modell (oben) für schnelleren Piperidinzugang. Unten: Optisch aktive Aminoalkohole

Als Modellsystem wurde aus racemischem Phenylglycin **26** der Aminoalkohol **24** dargestellt. Die Darstellung gelang durch direkte Reduktion der Säurefunktion von **26** mit LAH in siedendem THF mit 43% Ausbeute. Eine alternative zweistufige Sequenz, bestehend aus einer Veresterung und anschließender Reduktion mit LAH bei 0°C, ergab insgesamt 60% Ausbeute.

Aus dem so erhalten racemischen Aminoalkohol **24** ließen sich zwar nur Racemate der Divinylpiperidine herstellen, für die zunächst anvisierte Optimierung der Umlagerung in Bezug auf Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute durch Variation von Lewis-Säure und Fluchtgruppe war dies aber unerheblich. Grundsätzlich war natürlich auch der Start von enantiomerenreinen Phenylglycin möglich. Solange jedoch eine Carbonylfunktion das Proton am stereogenen Zentrum neben dem Aromaten zusätzlich aktiviert muss mit (teilweiser) Racemisierung gerechnet

werden. Der Erhalt der chiralen Information müsste stets sorgfältig überprüft und bewiesen werden.

Optisch aktive Aminoalkohole wurden im Rahmen der Methyl-Serie hergestellt, die Synthese lehnte sich an die in der Diplomarbeit entwickelte Sequenz an.

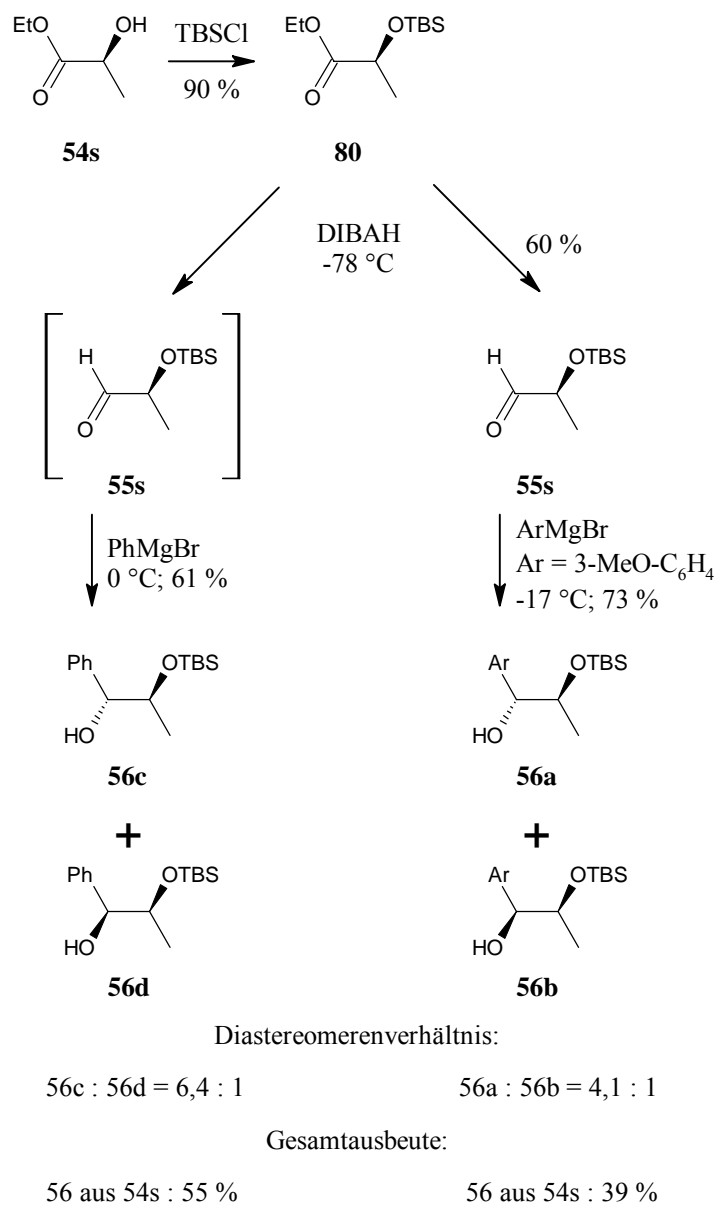


Abb. 19: Synthese der Benzylalkohole **56**. Rechts die Syntheseroute der Diplomarbeit, links weiter optimierte Sequenz.

Ausgehend von (*S*)-Milchsäureethylester (**54s**) wurde nach TBS-Schutz (**80**) die Esterfunktion bei tiefer Temperatur mit DIBALH *in situ*²⁰ zum Aldehyd **55s**

²⁰ Grundsätzlich kann der Aldehyd **55s** isoliert und dann erst der Grignard-Reaktion unterworfen werden. Die zweistufige Sequenz ergibt jedoch niedrigere Ausbeuten (39 % ausgehend von Ethyllactat **54s**).

reduziert. Nach Zugabe des ArMgBr konnten die Alkohole **56** mit 55 % Ausbeute über 3 Schritte erhalten werden. Die Reaktion verlief diastereoselektiv und lieferte nach dem Felkin-Anh-Modell ein Diastereomergemisch mit **56c** : **56d** = 6,4 : 1. Die Diastereomere **56c** und **56d** lassen sich leicht per Normalphasen-HPLC an Nucleosil 50-5 mit 2,5% EE in n-Hexan trennen.

Die Einführung der Stickstofffunktion erfolgte durch Mesylierung der Hydroxylgruppe und anschließender Substitution gegen Azid. Während die Aktivierung problemlos vonstatten ging, bedurfte die Substitution höherer Reaktionstemperaturen. Bei 60 °C über 17 Stunden wurde das Azid **59c** diastereoselektiv mit einer Ausbeute von 50 % erhalten. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C führte zu einem kleinen Epimerisierungsgrad von **59c** : **59d** = 17 : 1 (nach $^1\text{H-NMR}$ -Analyse). Offenbar ermöglichte die hohe Temperatur auch kleine Anteile an $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen.

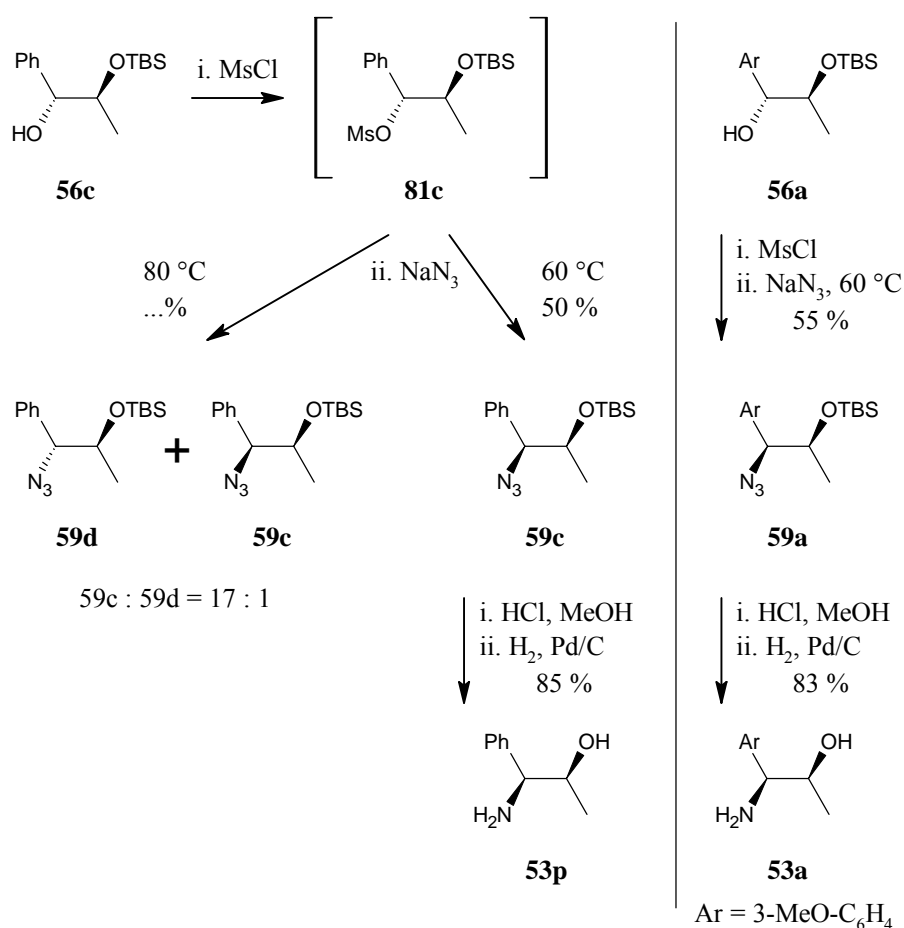


Abb. 20: Einführen der Stickstofffunktion als Azid und Umwandlung zum Aminoalkohol. Rechts im Rahmen der Diplomarbeit links im Rahmen dieser Arbeit.

Aus dem Azid **59c** wurde nach der Sequenz aus der Diplomarbeit durch saure Etherspaltung und anschließende Hydrierung der Aminoalkohol **53p** mit 85 % Ausbeute dargestellt. Umsetzen mit Salzsäure in Aceton lieferte aus **53p** das entsprechende Hydrochlorid **53h**, dessen Struktur und abs. Konfiguration durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden konnte. Auch die Struktur von **53a** konnte (bereits im Rahmen der Diplomarbeit) mittels Kristallstrukturanalyse bewiesen werden.

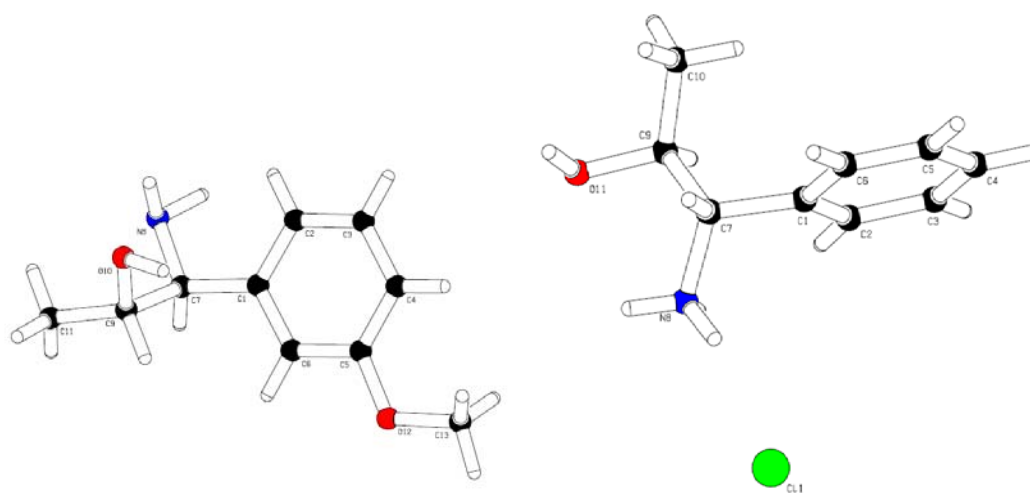


Abb. 21: Strukturbeweis über Kristallstrukturanalyse desamins **53a** (links) und des Hydrochlorids **53h** (rechts).

Die Gesamtausbeuten der Aminoalkohole **53a** und **53p** betragen somit 23 bzw. 19 % bzgl. des Ethyllactats **54s**. Der (rac.) Aminoalkohol **24** wurde in 60 % Ausbeute aus Phenyglycin dargestellt. Alle drei Aminoalkohole standen somit für die Katritzky-Piperidin-Synthese zur Verfügung.

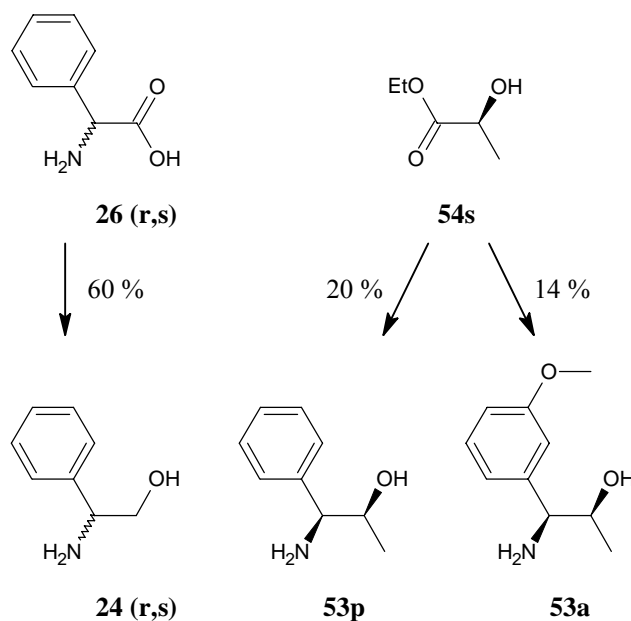


Abb. 22: Dargestellte Aminoalkohole zur Piperidinsynthese nach Katritzky mit Gesamtausbeuten.

2.3.2. Piperidinsynthese

Die Synthese der 2,6-Divinylpiperidine erfolgte nach einem modifizierten von Katritzky publizierten Protokoll:

Je ein Äquivalent Aminoalkohol und Benzotriazol wurden in DCM gelöst, mit kat. Mengen DMAP versetzt und ein Äquivalent Glutaraldehyd als 50%ige (w/w) wässrige Lösung zugegeben. Das Gemisch wurde einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die wässrige Phase an MgSO_4 gebunden, das Salz mehrmals mit DCM gewaschen, die Filtrate vereinigt und das DCM im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde direkt in abs. Et_2O oder abs. THF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre mit 3 bis 5 Äquivalenten Vinylmagnesiumchlorid (oder -bromid) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Es wurde für ca. 17 h gerührt, dann durch Zugabe von 10 %iger $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ hydrolysiert und die Produkte mit Et_2O extrahiert. Sie wurden zunächst per Flashchromatographie (ca. 10% EE / n-Hexan) gereinigt und dann per HPLC (Normalphase, ca. 3% EE / n-Hexan) getrennt.

Erreichte Ausbeuten und Produktverteilung können der folgenden Tabelle entnommen werden:

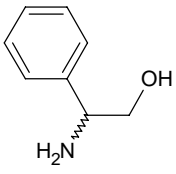
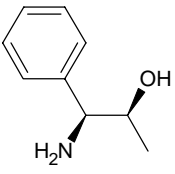
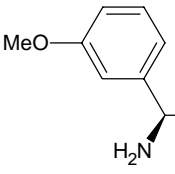
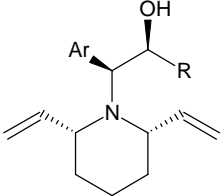
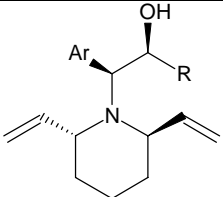
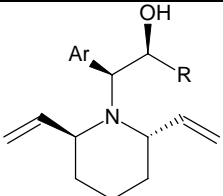
relative Produktverteilung der Piperidine ²¹	 24(r,s)	 53p	 53a
 82b	78,7 % 82b	86,1 % 82p	87,3 % 82a
 83b	3,7 % 83b	12,4 % 83p	12,7 % 83a
 84b	17,6 % 84b	1,5 % 84p	0 % 84a
Gesamtausbeute in %	28,4 ²²	60,0	57,9

Abb. 23: Produktverteilung und Ausbeuten der Piperidinsynthesen: Die Spalten geben die relative Produktverteilung in Prozent an. Die unterste Zeile gibt die Gesamtausbeute an aufgeführten Produkten der Reaktionen wider.

Da die Hauptdiastereomere **82** im ¹H-NMR-Spektrum zwei Vinylsignale lieferten, musste es sich um die 2,6-*cis*-Divinylpiperidine handeln. Alle Diastereomere waren Öle, sodass die abs. Konfiguration der Piperidinzentren der Nebendiastereomere nicht direkt via Kristallstrukturanalyse bewiesen werden konnte. Piperidin **83p** ließ sich jedoch zum 3,5-Dinitrobenzoat **85p** verestern, dessen Kristalle die Festlegung der abs. Konfiguration als (2*R*,6*R*)-Divinylpiperidin belegte.

²¹ Aus dem racemischen Aminoalkohol **24(r,s)** wurden wieder racemische Piperidine erhalten. In diesem Fall sind die gezeigten Produktkonfigurationen als relativ zueinander anzusehen. Bei den beiden anderen sind sie als absolut anzusehen. Ar und R ergeben sich aus den Edukten.

²² Hier wurde ein älteres Gebinde von Vinylmagnesiumbromid verwendet, dass evtl. nicht mehr volle Aktivität besaß.

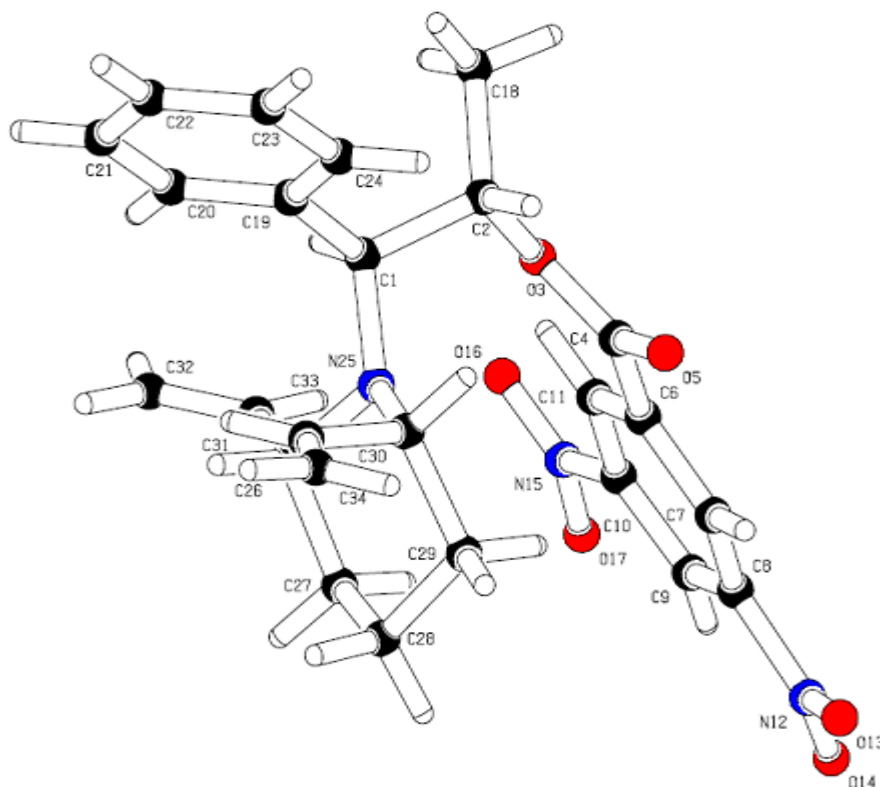
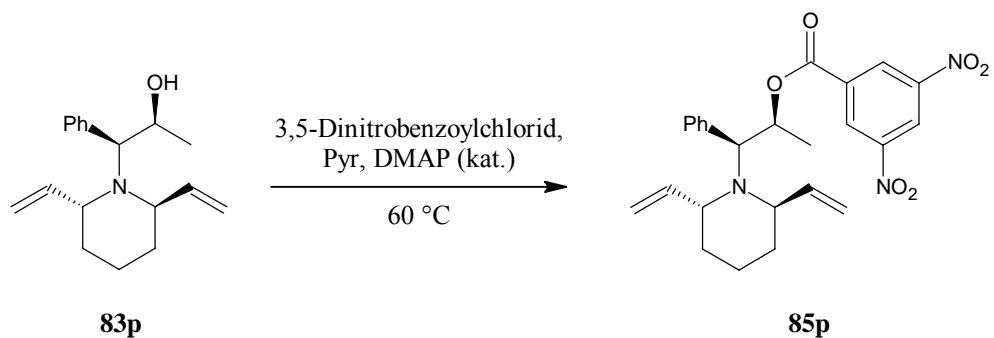


Abb. 24: Strukturnachweis über 3,5-Dinitrobenzoat **85p**.

Da sich die chemischen Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale und die Kopplungskonstanten des Piperidins **83a** von denen des **83p** lediglich im Aromatenteil und die NMR-spektroskopischen Daten des Piperidins **83b** sich nur durch die gegenüber **83p** fehlende Methylgruppe an C-8 unterscheiden, konnte auch deren abs. Konfiguration bzgl. der Piperidinzentren im Analschluss als gesichert angesehen werden.

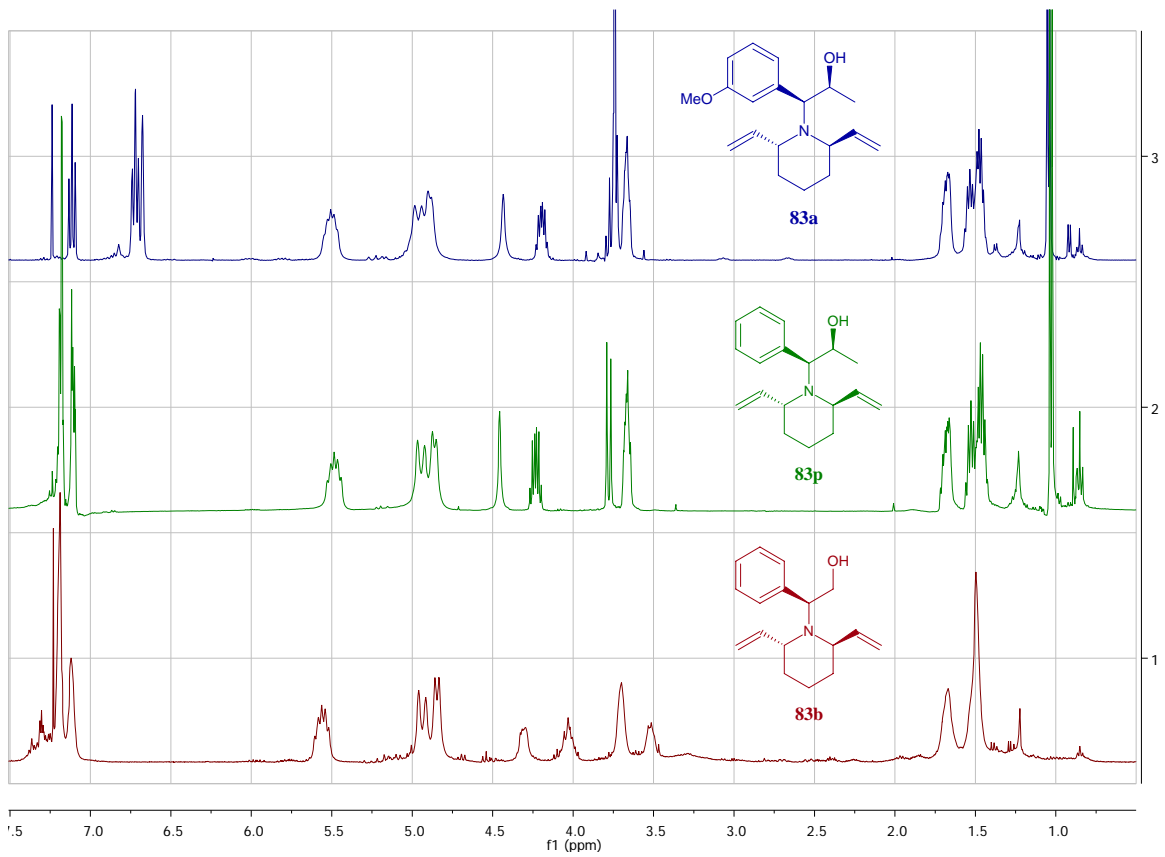


Abb. 25: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Piperidine **83** im Vergleich.

Auch die NMR-Spektren der Piperidine **84** entsprachen einander.

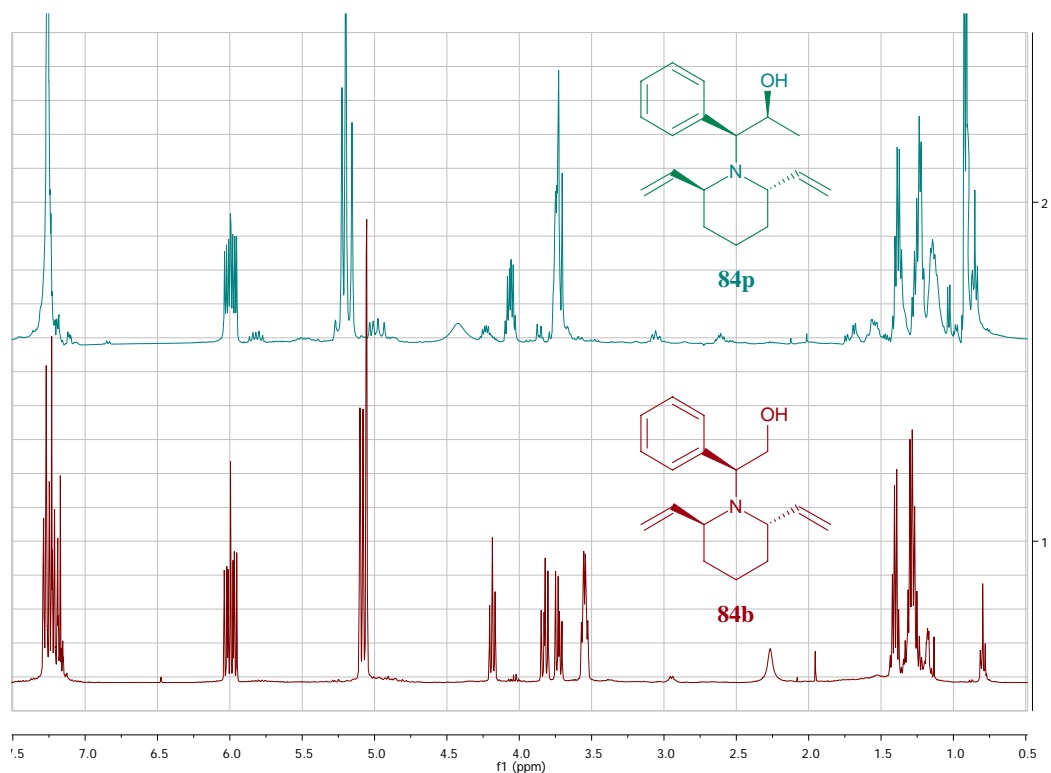


Abb. 26: ¹H-NMR-Spektren der Piperidine **84**.

Während die Produktverteilung der Piperidine, die aus den optisch aktiven Aminoalkoholen **53p** und **53a** erhalten wurden, sich stark ähnelten, wick die Verteilung der Piperidinnebendiastereomere, die aus dem racemischen Aminoalkohol **24(r,s)** dargestellt wurden, davon ab. Die Produktverteilung der optisch aktiven Piperidine kann folgendermaßen erklärt werden:

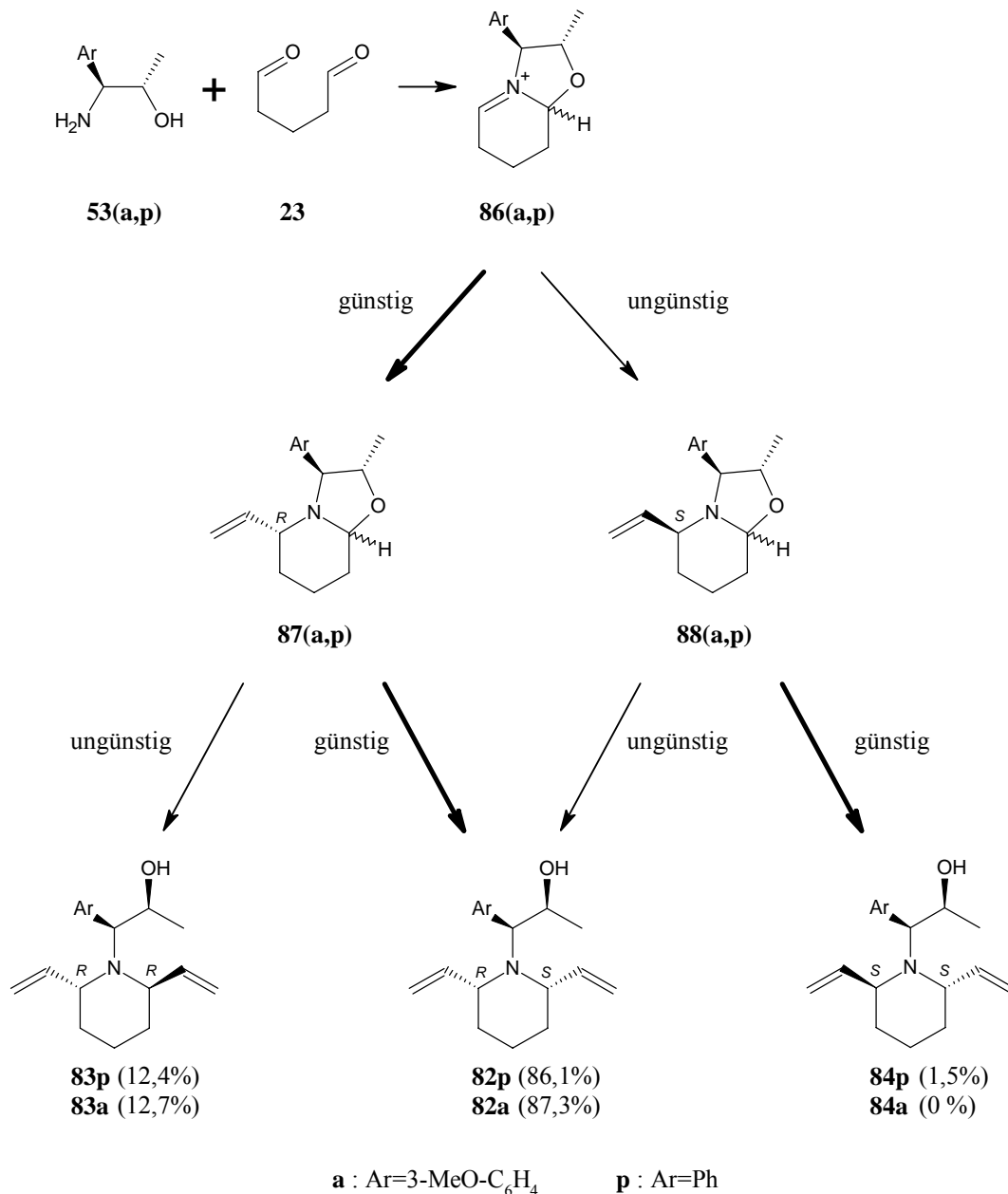


Abb. 27: Stereoselektivität der 2,6-Divinylpiperidinsynthese. In Klammern ist der prozentuale Produktanteil angegeben.

Da im Iminiumion **86** eine Seite durch den Aromaten abgedeckt wird, erfolgt die Vinyladdition bevorzugt von der dem Aromaten abgewandten Seite. Die Bildung von Oxazolidin **87** ist also gegenüber **88** bevorzugt. Aus diesem Zwischenprodukt wird, wie in Kapitel 1.2.3 (S. 11) beschrieben, bevorzugt das (2*R*,6*S*)-konfigurierte Produkt **82** gebildet. Die Öffnung des Oxazols erfolgt nach Aktivierung des Ethers durch das Lewis-saure Magnesiumzentrum des Vinylmagnesiumhalogenids. Das so entstandene Vinylmagnesiumalkoholat überträgt nun seine Vinylgruppe bevorzugt

von der Seite der Austrittsgruppe auf das Iminiumion. Das 2,6-*cis*-Produkt fällt als Hauptprodukt an. Aus Arbeiten von Higashiyama et al.²³ geht außerdem hervor, dass die Zweitsubstitution an Oxazolen des Typs **88** bevorzugt die *trans*-konfigurierten Produkte **84** liefert. Der Zweitsubstituent ist über das Magnesiumion an der Alkoholatgruppe koordiniert (**89**), sodass diese dem elektrophilen Iminiumkohlenstoff zugewandt sein muss, damit die Addition erfolgen kann. Somit wird der Aromat dieses Segments auf die β -Seite gedreht, an die auch der Ersts substituent gebunden ist. Beide Substituenten bilden zusammen eine große sterische Barriere aus, sodass die Addition des Zweitsubstituenten von der α -Seite erfolgt.

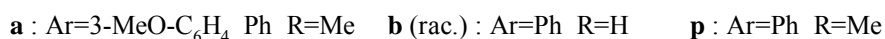
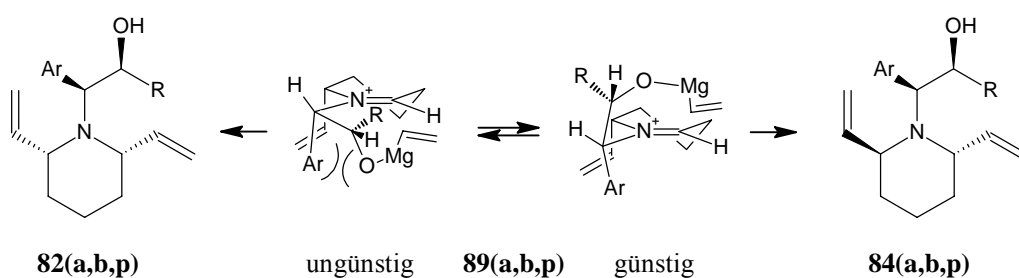


Abb. 28: Nach Higashiyama et al. bevorzugte Bildung des *trans*-Produktes aus Oxazolen des Typs **88**.

Die Selektivität der Zweitsubstitution aus **88** ist größer als die aus **87**. Insgesamt wird daher **82** als Hauptprodukt, **83** als bevorzugtes und **84** als weniger bevorzugtes Nebenprodukt erhalten. Die höhere Selektivität des Aminoalkohols **53a** gegenüber der des Aminoalkohols **53p** im Zuge der Piperidinsynthese könnte auf dessen elektronenreicheren Aromaten zurückzuführen sein.

²³ H. Poerwono, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Kubo, S. Ohmiya, H. Takahashi, *Tetrahedron* 54, **1998**, 13955 - 13970

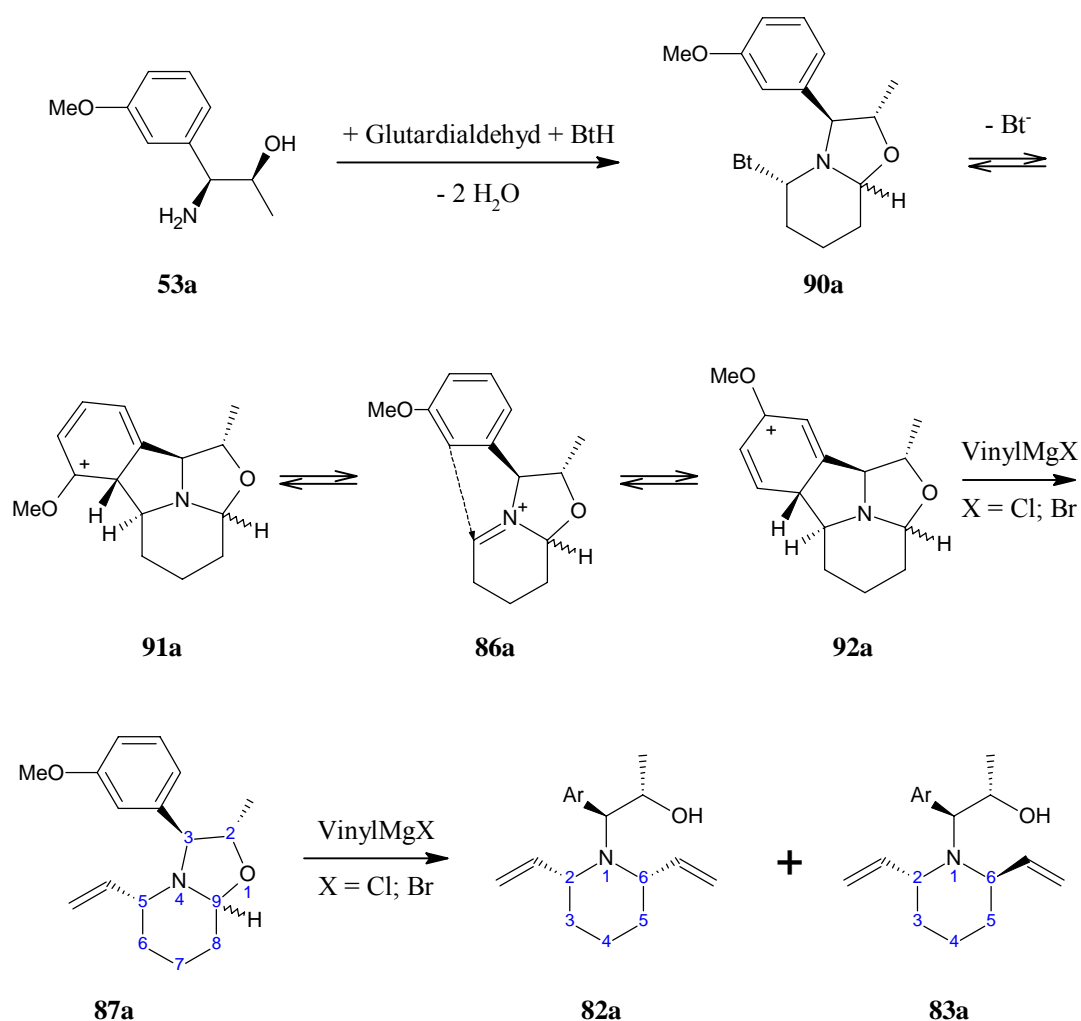


Abb. 29: Mechanistische Erklärung zur höheren Diastereoselektivität der Piperidinsynthese aus Aminoalkohol **53a**.

Nach der Dissoziation des Benzotriazolids muss sich ein Iminiumion bilden, das durch den Aromaten im Oxazolidin von der β -Seite abgeschirmt wird. Je elektronenreicher der Aromat ist, desto effizienter sollte die Stabilisierung durch Ausbildung eines π -Komplexes oder gar eines σ -Komplexes ausfallen. Das nukleophile Grignard-Reagenz kann damit nur von der abgewandten α -Seite an das Intermediat addieren, es bildet sich hochselektiv Oxazolidin **87a**. Ausgehend von diesem Intermediat liefert die zweite Vinylierung ausschließlich die Produkte **82a** und **83a**; **84a** wird nicht gebildet.

Aus dem racemischen Aminoalkohol **24(r,s)** wurde zwar ebenfalls das *cis*-2,6-Divinylpiperidin **82b** als Hauptprodukt erhalten, die beiden Nebenprodukte schienen jedoch im Vergleich zu den Produkten aus Aminoalkohol **53p** in

vertauschter Selektivität gebildet worden zu sein. Eine mögliche Erklärung ist, dass Piperidin **83b** durch Nebenreaktionen zersetzt wurde, wodurch weniger davon isoliert werden konnte. Dafür spricht ebenfalls die niedrige chemische Gesamtausbeute an Piperidinen aus dem Aminoalkohol **24(r,s)**.

A. Siegler erhielt aus dem optisch aktiven Aminoalkohol **24r** neben dem *cis*-2,6-Divinylpiperidin **93** nur das Nebendiastereomer **94**, wobei Haupt- und Nebenprodukt wieder im etwa gleichen Verhältnis (14:86 gegenüber 12:86) wie im Falle des hier untersuchten Aminoalkohols **53p** erhalten wurden.

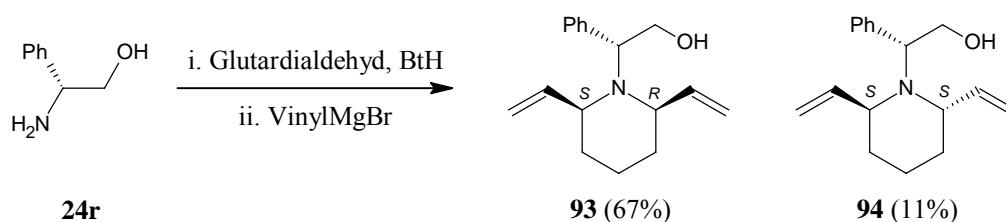


Abb. 30: Produktverteilung des optisch aktiven Aminoalkohols **24r** nach A. Siegler.

Diese gleichartige Produktverteilung lässt sich dann wieder nach dem oben ausgeführten Mechanismus erklären. Die abweichende Verteilung des Racemats **24(r,s)** gegenüber dem optisch aktiven Aminoalkohol **24r** kann auch auf unterschiedliche Reaktionstemperaturen zurückgeführt werden. Alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Vinylierungen erfolgten bei 0 °C, während sie A. Siegler bei tieferer Temperatur (-78 °C) durchführte. Die erste Vinylierung ist daher bei tiefen Temperaturen als sehr selektiv anzusehen. Bei höheren Temperaturen wird dagegen auch das Analogon zu Oxazol **88** gebildet, aus dem das dritte Diastereomer **84b** hervorgehen kann.

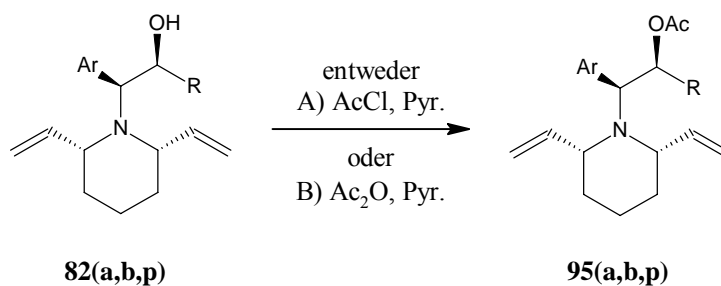
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aus den Phenylderivaten bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C alle drei Diastereomere erhalten werden. Bei tiefer Temperatur oder elektronenreicheren Aromaten verläuft die Erstsabstitution selektiver, sodass nur zwei Diastereomere erhalten werden. Das Hauptprodukt ist immer das 2,6-*cis*-substituierte Piperidin **82**. Es erfordert eine spätere Korrektur der absoluten Konfiguration am vinyltragenden Kohlenstoff, falls kein Epimer des Clavepictins hergestellt werden soll. Epimere des Naturstoffs könnten jedoch ebenfalls biologisch relevant sein und sind noch nicht untersucht worden. Daher

wurde zunächst mit dem in größeren Mengen erhaltenen Hauptdiastereomer weitergearbeitet.

2.3.3. Veresterung der Alkohole

Bei der Modellverbindung **82b** wurde auf die Methylgruppe an C-8 verzichtet, daher handelte es sich dabei um einen primären Alkohol, während die optisch aktiven Verbindungen **82a** und **82p** sekundäre Alkohole waren. Dementsprechend gelang die Veresterung des besser zugänglichen primären Alkohols innerhalb weniger Stunden bei Raumtemperatur, während die sekundären Alkohole erst nach einigen Tagen und erhöhter Temperatur vollständig in die Acetate überführt waren. Die größten Ausbeuten wurden mit Acetanhydrid in Pyridin erreicht.

Das aktivere Acetylchlorid vermochte den Alkohol **82a** in 5 Stunden bei 0 °C zu verestern. Da sich im Laufe der Reaktion Pyridinhydrochlorid bildet, welches ausfiel, wurde dennoch bevorzugt Acetanhydrid in Pyridin verwendet. Hier blieb die Lösung klar und es wurden bessere Ausbeuten erzielt.



Bedingungen und Ausbeuten der Veresterungen	A AcCl, Pyr.	B Ac ₂ O, Pyr.
R = H, Ar = Ph 82b (rac.)	-	5h RT 96% 95b
R = Me, Ar = Ph 82p	-	72h 60°C + 19d RT 82% 95p
R = Me, Ar = 3-MeO-C ₆ H ₄ 82a	5h 0°C 53% 95a	89h 60°C 99,5% 95a

Abb. 31: Veresterung der Piperidine.

2.3.4. Die Umlagerung – Der Schlüsselschritt der Synthese

Die von A. Siegler im Rahmen seiner Dissertation entdeckte Umlagerung stellt eine Möglichkeit dar, aus 2,6-Divinylpiperidinen direkt Chinolizidine herzustellen. Der Umweg über die Aza-Claisen-Umlagerung zu den 10-Ring-Lactamen und die anschließende transanulare Ringkontraktion entfällt. Das von ihm vorgestellte Originalexperiment wurde wie folgt geführt:

Divinylpiperidin **43b** wurde in DCM unter Zugabe von Kaliumcarbonat und Benzyloxyacetylfluorid mit Trimethylaluminium versetzt und nach 90 h Rühren konnte das Chinolizidin **49** mit einer Ausbeute von 24 % als Hauptprodukt erhalten werden (s. Abb. 8, S. 16).

Folgende Hypothese über den zugrunde liegenden Mechanismus war aufgestellt worden:

Der hohe sterische Anspruch des Amins verhinderte die Addition des Säurefluorids bzw. des entsprechenden Ketens. Stattdessen koordinierte überschüssiges Trimethylaluminium oder das aus dem Säurefluorid gebildete Keten als Lewis-Säure am Carbonylsauerstoffs des Acetats. Dieses wurde durch den Elektronenzug als Fluchtgruppe aktiviert. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs konnte nun intramolekular das Acetat nukleophil nach einem S_N2 -Mechanismus substituieren. Dieser Reaktionsschritt verlief analog zur Substitution des Chlorids im bekannten Stickstoff-Lost. Das gebildete Aziridiniumion **96** stand vermutlich im Gleichgewicht mit dem Benzylkation **97**, welches aufgrund seiner Symmetrie als meso-Verbindung die chirale Information verloren hatte. Alternativ könnte das Aziridiniumion direkt (2. S_N2 -Reaktion) durch ein externes Nukleophil geöffnet worden sein, wobei sich die Intermediate **98** bildeten. Der intramolekulare Angriff einer Vinylgruppe auf das Benzylkation, oder in den Intermediaten **98** durch Substitution des eingetretenen Nukleophils an C-8 unter erneuter Inversion von C-8 führte zum Ringschluss. Der entstandene Elektronenmangel an C-9 bzw. C-11 wurde durch gleichzeitigen Eintritt eines Nukleophils, hier des Benzyloxyacetats, ausgeglichen. Als weitere Alternative konnte der Ringschluss auch durch Angriff einer Vinylgruppe auf ein Aziridiniumion unter Überspringen der Intermediate **97/98** erfolgen. Die Analyse des Chinolizidins ergab einen spezifischen Drehwert $[\alpha]$ von nahezu Null. Daraus musste gefolgert werden, dass die Transformation zum

erheblichen Anteil über das meso-Intermediat **97** verlief. Die Reaktion über eine Kaskade von S_N2-analogen Inversionen, bei der die Chiralität erhalten bliebe, konnte damit weitestgehend ausgeschlossen werden.

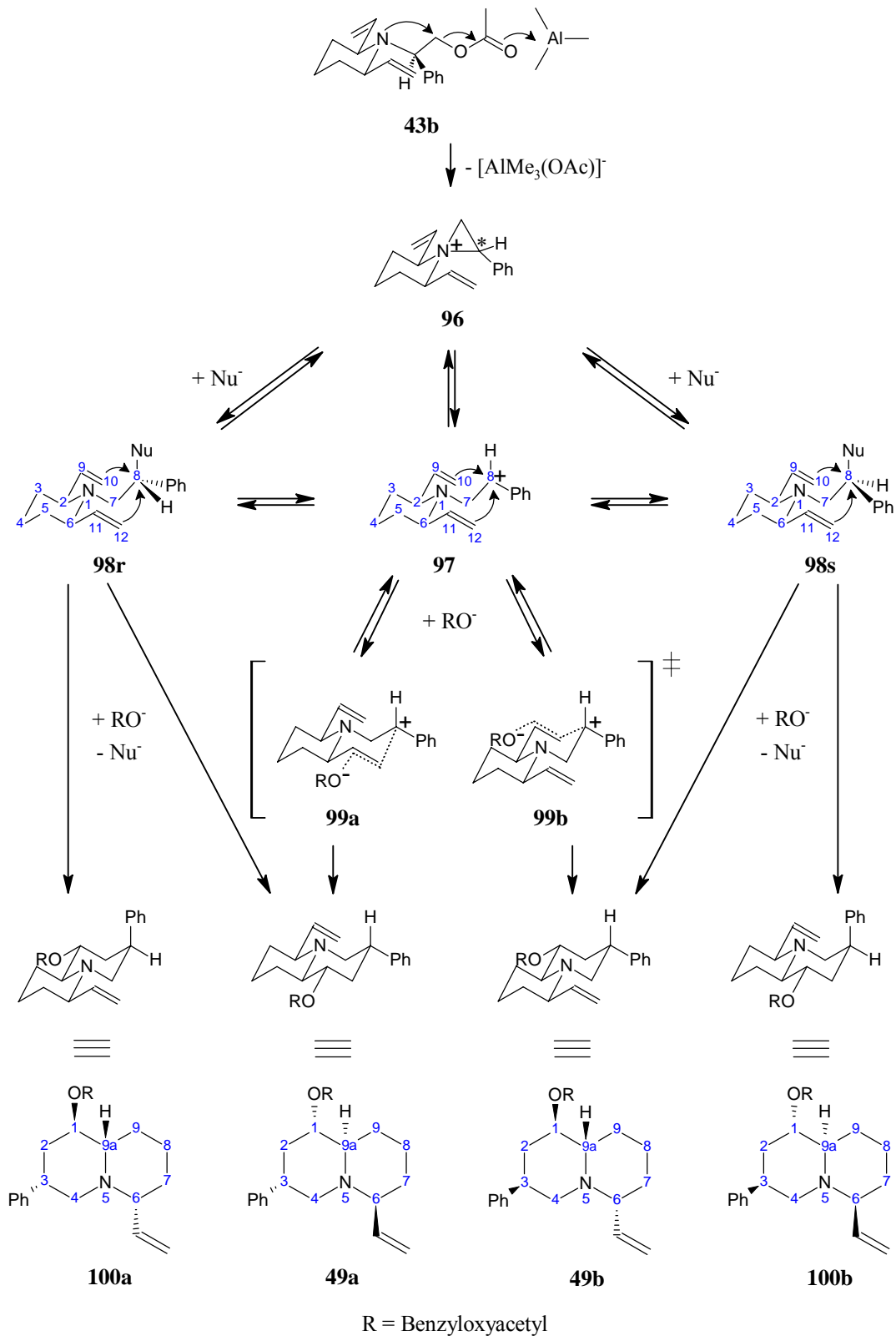


Abb. 32: Vermuteter Mechanismus der neuen Umlagerung zu Beginn der Arbeit.

Es galt also folgende Fragen zu klären:

1. Welche der eingesetzten Reagenzien sind für die Umlagerung erforderlich?
2. Lässt sich die Umlagerung bzgl. Ausbeute (und Stereoselektivität) steigern?
3. Gibt es Nebenprodukte, die weitere Schlüsse auf den Mechanismus zulassen?
4. Kann die Umlagerung auch mit dem methylierten Derivat **101** durchgeführt werden?

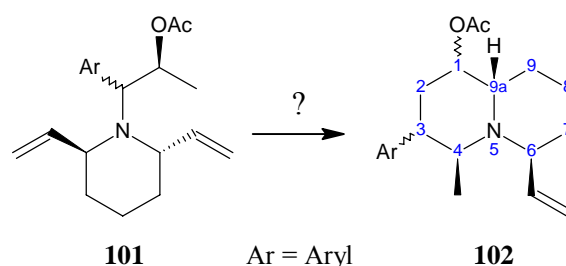


Abb. 33: Methylierte Divinylpiperidine **101** und mögliches Umlagerungsprodukt **102**.

5. Welche Stereoisomere werden erhalten?

Stimmt die Hypothese hinsichtlich des Reaktionsweges, so sollten für die Umlagerung weder Kaliumcarbonat noch das Säurefluorid nötig sein. Daher wurden auf diese Reagenzien ab den ersten Umlagerungsversuchen verzichtet. Als Lösemittel wurde zunächst wie bei A. Siegler abs. DCM verwendet. Es konnte jedoch kein Umlagerungsprodukt gefunden werden. Die eingesetzten Edukte wurden zersetzt.

Ein möglicher Grund lag in der hohen Löslichkeit von Salzen in DCM. Beispielsweise könnte das Benzylkation **97** durch Deprotonierung in das Enamin **103** übergegangen sein, ehe es durch eine der Vinylgruppen angegriffen wurde. Dieses wurde dann bei der Aufarbeitung zum 2,6-Divinylpiperidin (**104**) und Phenylacetaldehyd (**105**) hydrolysiert. Die genannten Produkte sind schließlich im Zuge wässriger Aufarbeitung oder chromatographischer Reinigung verloren gegangen.

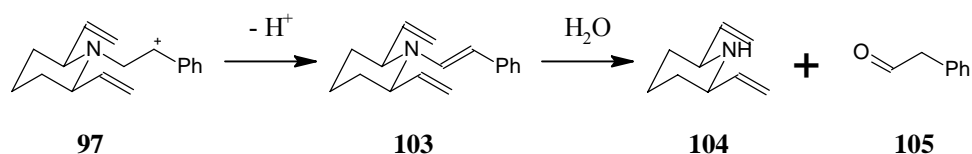
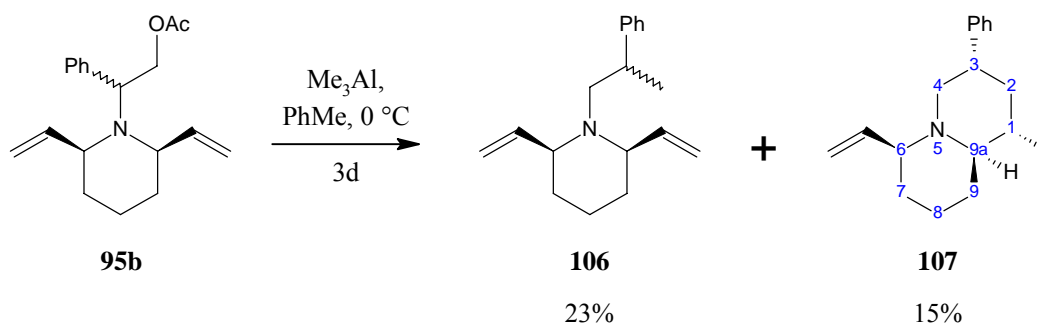


Abb. 34: Möglicher Abbauweg des Benzylkations **97**.

Es stellte sich daher die Frage, ob sich nicht auch das Toluol, in welchem das Trimethylaluminium gelöst war, als Lösemittel eignen sollte. Es wurde auf das Lösemittel DCM verzichtet wodurch die erste Umlagerung des racemischen Piperidins **95b** zum (racemischen) Chinolizidin **107** mit 15% Ausbeute gelang. Allerdings wurde als Hauptprodukt (23%) das Amin **106** gefunden.



Alle racemisch.

Abb. 35: Erste erfolgreiche Chinolizidinsynthese. Als Hauptprodukt wurde Amin **106** isoliert.

Entgegen der Erwartung wurde keine Acetatgruppe in das Produkt eingebaut, sondern es fand eine Methylierung statt. Vom Chinolizidin **107** wurde nur ein Diastereomer gefunden. Die relative Anordnung der Substituenten konnte aus NMR-Spektren abgeleitet werden.

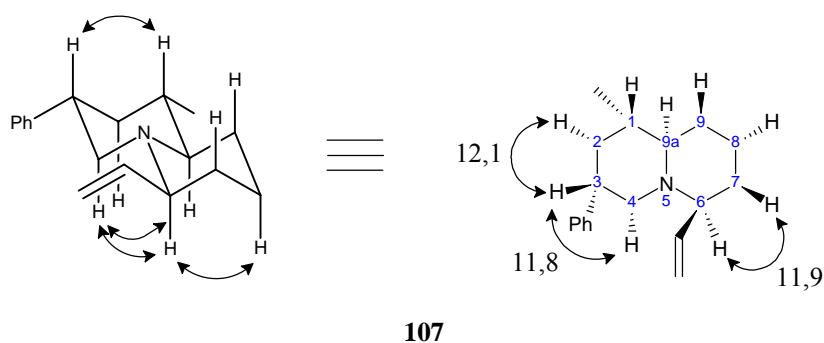


Abb. 36: Struktur von Chinolizidin **107**. Links ausgewählte NOE-Kontakte, rechts große Kopplungskonstanten, die auf 1,2-diaxiale Protonen schließen lassen²⁴.

Die Methylgruppen konnten nur aus Trimethylaluminium stammen. Da dieses aber eine Elektronenmangelverbindung ist, kann es nur Methylgruppen (als Anionen) übertragen, wenn zunächst ein Anion am Aluminium koordiniert. Hierfür kam das Trimethylaluminiumacetat $[\text{Me}_3\text{Al}(\text{OAc})]^-$ in Frage, das unmittelbar bei dem Fluchtgruppenverlust entstand. Die Übertragung gelang leichter, wenn ein starkes Elektrophil zur Verfügung stand. Das Aziridiniumion **96** stellte ein solches Elektrophil dar, dessen Methylierung zur Bildung desamins **106** führte. Evtl. vollzog sich aber auch zuerst die Bildung des Benzylkations **97** unter Öffnung des Aziridiniumions. Dieses war sterisch weniger gehindert und konnte daher besser als das Aziridiniumion angegriffen werden. Die Übertragung der Methylgruppe war in jedem Fall irreversibel. Der Angriff einer Vinylgruppe auf das Benzylkation erfolgte zwar intramolekular und könnte daher schnell nach der Benzylkationbildung erfolgt sein. Allerdings erforderte der Angriff die Bildung eines Kations an C-9 bzw. C-11; eines im Gegensatz zum Benzylkation nicht mesomeriestabilisierten sekundären Kations. Der Ringschluss zum Chinolizidin wäre allenfalls als Gleichgewichtsreaktion mit Schwerpunkt auf dem stabileren Benzylkation **97** anzusehen. Durch gleichzeitige Reaktion mit einem Nukleophil an C-9 bzw. C-11 würde der Ringschluss begünstigt. Dann wäre jedoch ein hohes Maß an Ordnung im Übergangszustand **108** erforderlich, da zu der korrekten Orientierung der am zu bildenden Sechsering beteiligten Atome noch die Orientierung des Nukleophils hinzukäme. Die Methylierung erfolgte deshalb schnell am Aziridiniumion **96** oder dem Benzylkation **97**, langsamer an einem

²⁴ Viele der Kopplungskonstanten konnten nicht bestimmt werden, da die Signale überlagerten. Auch manche NOE-Kontakte konnten deshalb nicht eindeutig zugeordnet werden und sind nicht dargestellt.

Intermediat **98**, und etwas langsamer, wenn der Ringschluss unter Methylierung von C-9 bzw. C-11 erfolgen sollte. Die Methylierung des Aziridiniums, des Benzylkations oder des Intermediats **98** führte zu Amin **106**, nur die Methylierung an C-9 bzw. C-11, die den synchronen Ringschluss voraussetzte, lieferte das Chinolizidin **107**. So erklärt sich, weshalb das Chinolizidin nur als Nebenprodukt gefunden wurde, oder anders gesagt, weshalb die Methylierung an C-8 gegenüber dem Ringschluss bevorzugt war.

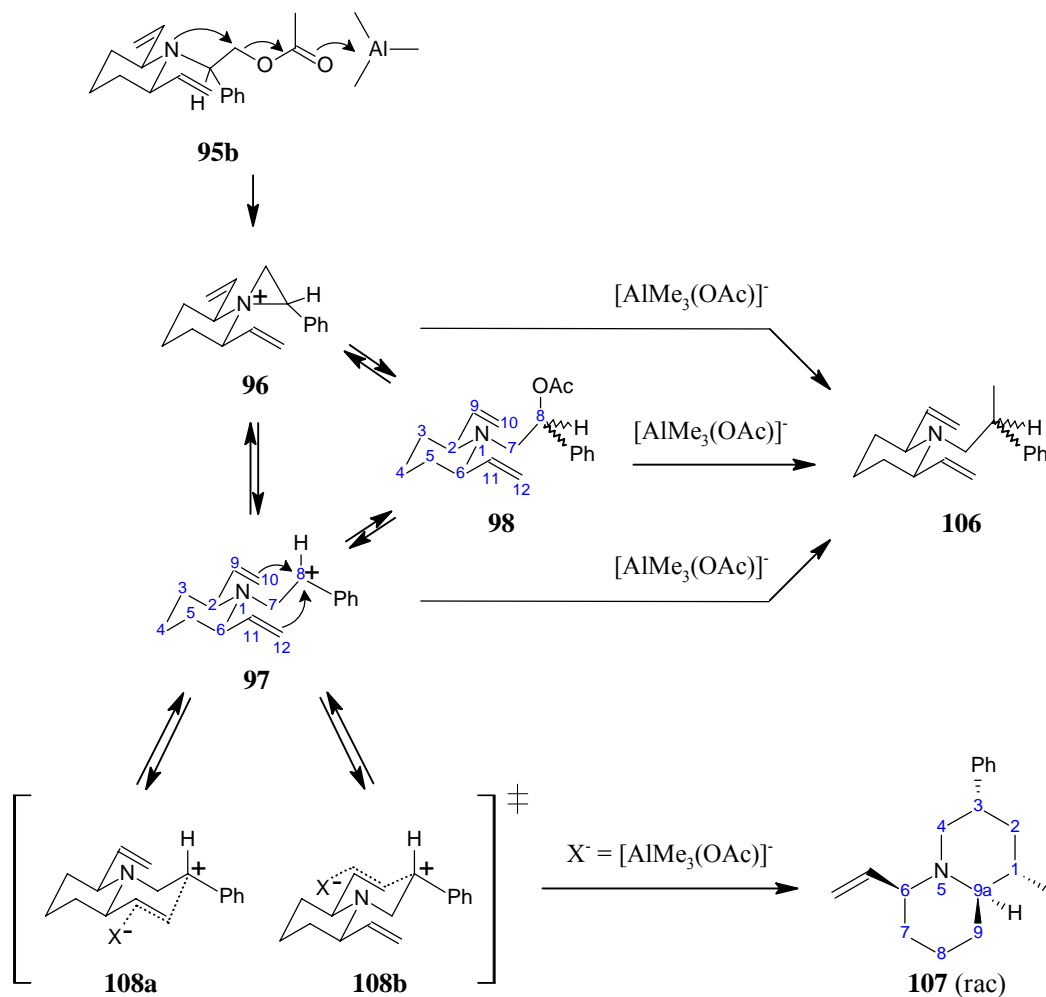


Abb. 37: Mechanistische Erklärung zur Bildung von Amin **106** als Hauptprodukt.

Die eindeutige Lage der Methylgruppe im Chinolizidin **107** legte die Vermutung nahe, dass bei der Ringbildung tatsächlich ein geordneter Übergangszustand **108** für die Methylierung durchlaufen wurde.

Im racemischen Benzylkation **97** waren die beiden Vinylgruppen enantiotop und sollten gleichermaßen zur Chinolizidinbildung befähigt gewesen sein. Somit musste sich aus dem Benzylkation **97** Chinolizidin **107** als Racemat bilden.

Erwartungsgemäß wurden keine methylierten Produkte gefunden. Das Chinolizidin **109b** wurde als Hauptprodukt erhalten, seine Ausbeute betrug 35 %; Es wurde also deutlich mehr Chinolizidin als zuvor mit Trimethylaluminium erhalten. Die relative Anordnung der Substituenten konnte erneut mittels NMR-Spektroskopie bestimmt werden.

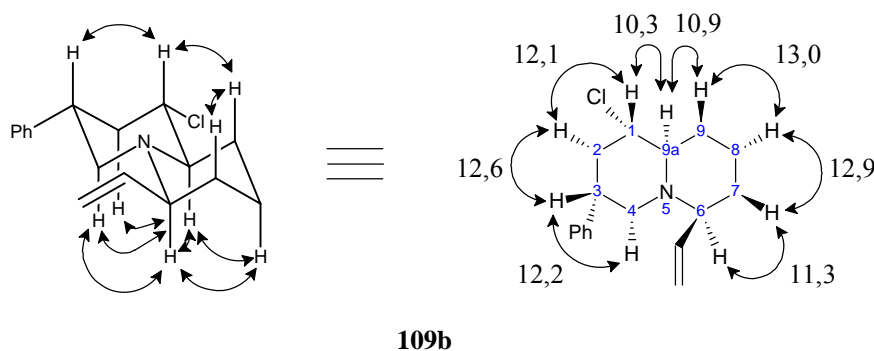


Abb. 39: Struktur von Chinolizidin **109b**. Links ausgewählte NOE-Kontakte, rechts große Kopplungskonstanten, die auf 1,2-diaxiale Protonen schließen lassen.

Das im Dimethylaluminiumchlorid enthaltene Chlorid stellte einen weniger stark gebundenen Liganden dar, sodass dieser bevorzugt als Nukleophil übertragen wurde. Diese Übertragung war reversibel, da immer eine Lewis-saure Aluminiumspezies zurückblieb, und das Halogenid wieder als Fluchtgruppe aus dem Molekül entrissen werden konnte. Somit konnte dem Chlorid als Nukleophil eine kationenstabilisierende Rolle zugeschrieben werden. Statt der Methylgruppe fand sich nun das Chlorid an C-1. Alternativ hätte auch das Acetat übertragen werden können. Da das Dimethylaluminiumchlorid jedoch in großem Überschuss eingesetzt wurde, war das Ausbleiben von Acetatspezies bereits statistisch erklärbar. Bedachte man zusätzlich der Oxophilie des Aluminiums, sprach dieses Argument ebenfalls für den bevorzugten Einbau von Chlorid in das Molekül und ein Verbleiben des Acetats am Aluminium.

Aus dieser zweiten Umlagerung konnte also geschlossen werden:

- Dimethylaluminiumchlorid übertrug bevorzugt Chlorid. Diese Übertragung war reversibel, sodass mehr Chinolizidin gebildet werden konnte, da keine Intermediate irreversibel abgefangen wurden.

- Es wurde mehr Chinolizidin gebildet. Somit mussten Chinolizidine auch thermodynamisch begünstigte Produkte sein.
- Es wurde ausschließlich ein Diastereomer gebildet. Das sprach für geordnete Übergangszustände, von denen offenbar nur solche durchlaufen wurden, die zu dem gefundenen Produkt führten.

Der nächste Schritt bestand nun im Einbau der Methylgruppe an C-4 im Chinolizidin und die Verwendung optisch aktiver Edukte.

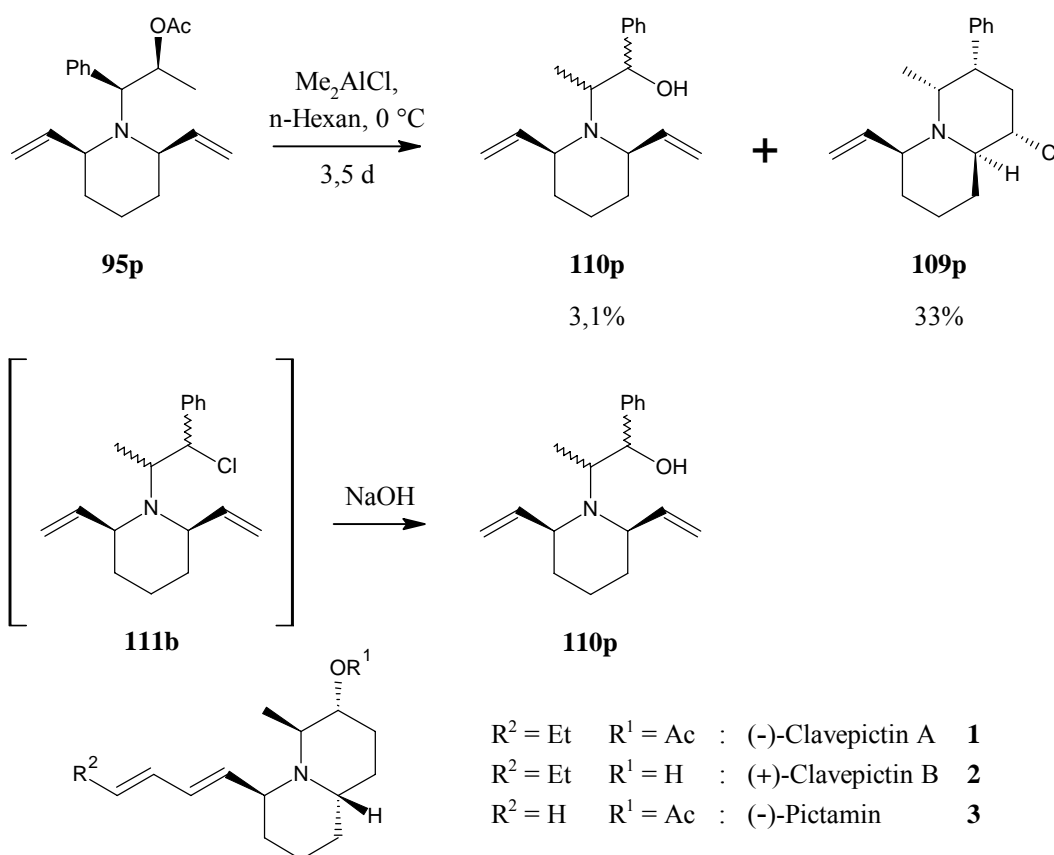


Abb. 40: Dritte Umlagerung: Optisch aktiv. Das Nebenprodukt **110p** ging vermutlich aus dem Chlorid **111p** hervor. Unten: Zielmoleküle.

Die Umsetzung des Acetats **95p** gelang unter den Standardreaktionsbedingungen glatt. Das Chinolizidin **109p** wurde mit 33 % Ausbeute gebildet. Es wurde nur dieses eine Chinolizidin gefunden. Daneben konnte der Alkohol **110p** in 3,1 % Ausbeute als Nebenprodukt identifiziert werden. Es wurde nur ein Alkohol gefunden; die abs. Konfiguration der Produkte konnte nicht unabhängig überprüft werden. Aus den NMR-Spektren (^1H , ^{13}C) ging wieder die äquatoriale Lage des

Chlorids an C-1 im Chinolizidin **109p** hervor. Die Methylgruppe des Edukts wurde wie erwartet an C-4 des Chinolizidins gefunden; sie stand axial.

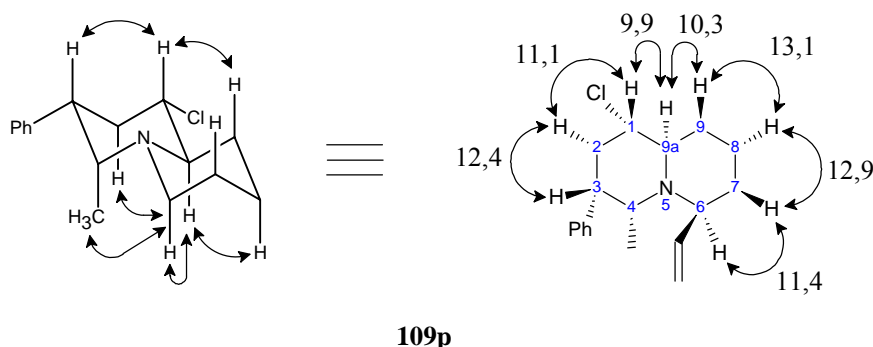


Abb. 41: Struktur von Chinolizidin **109p**. Links ausgewählte NOE-Kontakte, rechts große Kopplungskonstanten, die auf 1,2-diaxiale Protonen schließen lassen.

Zum Ausschütteln des Reaktionsgemisches wurde 10%ige NaOH_(aq) verwendet, da sie das Aluminium als Aluminat löst und die Amine gleichzeitig in ihrer nicht-protonierten Form vorlagen, sodass ihr Übergang in die org. Phase nicht behindert wurde. Das Auftreten des Alkohols **110p** könnte auf die Hydrolyse des entsprechenden Benzylchlorids **111p** unter den Aufarbeitungsbedingungen zurückzuführen sein. Das Benzylchlorid **111p** sollte dabei hydrolyseempfindlicher gewesen sein als das sekundäre Chlorid **109p**, sodass das erste hydrolysiert wurde, das zweite dagegen problemlos isoliert werden konnte. Das Benzylchlorid **111p** selbst wurde nicht gefunden.

Ein Vergleich mit den Zielmolekülen zeigte, dass die relative Anordnung des Brückenwasserstoffs und der Methylgruppe korrekt waren. Beide Funktionen sollten jedoch auf der anderen Seite des Chinolizidinrings liegen.

Die Umlagerung wurde auch in größerem Maßstab durchgeführt, um die Produktverteilung besser bestimmen zu können und evtl. weitere Nebenprodukte charakterisieren zu können. Die Reaktionszeit wurde auf 3 Wochen bei Raumtemperatur ausgedehnt.

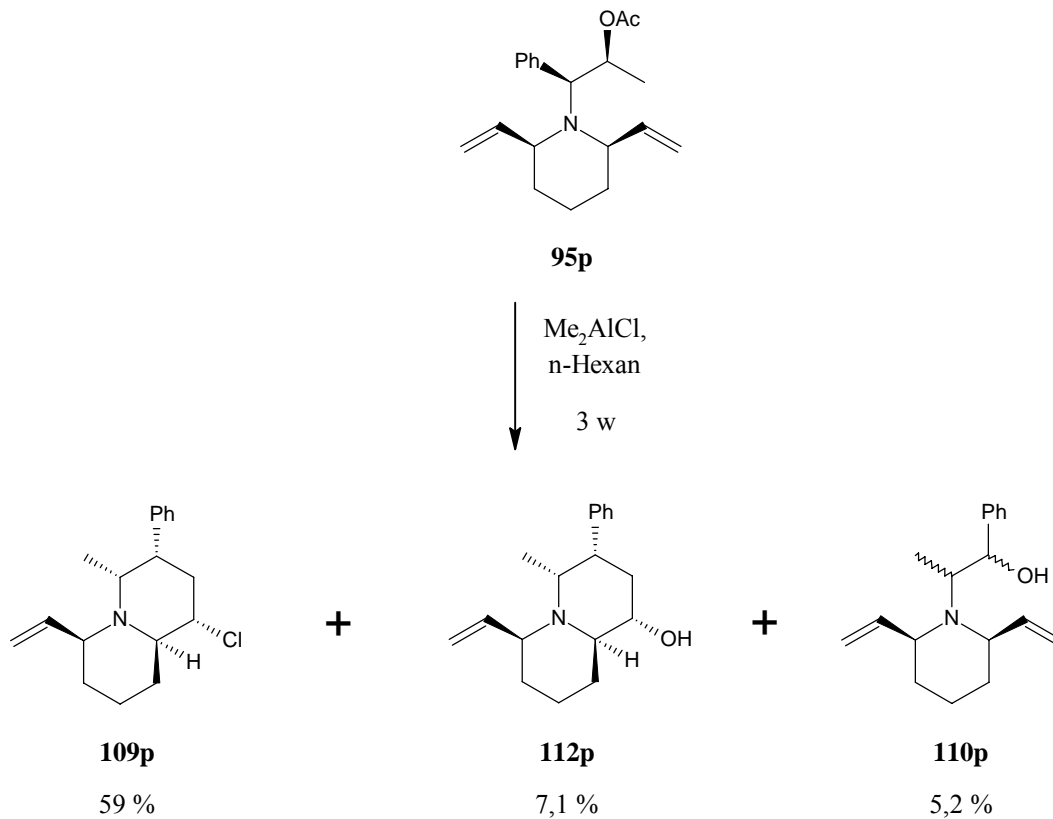


Abb. 42: Wiederholte Umlagerung. Bei längerer Reaktionszeit vergrößerte sich die Ausbeute an Chinolizidinen. Es wurde auch der Alkohol **112p** gefunden.

Durch die längere Reaktionszeit wurde mehr Chinolizidin **109p** (59 %) erhalten. Der ebenfalls isolierte Alkohol **112p** war vermutlich auf Hydrolyse des Chlorids **109p** oder eines Acetats zurückzuführen. Die äquatoriale Anordnung der Alkoholgruppe ließ vermuten, dass das Chlorid unter zweifacher Inversion des C-1 substituiert wurde. Als zwischenzeitlich eintretendes Nukleophil könnte der Stickstoff fungiert haben, da sich dann erneut reversibel ein Aziridiniumion gebildet hätte²⁵. Es wäre aber auch möglich, dass der Alkohol **112p** auf das C-1-Epimer des Chlorids **109p** zurückzuführen ist, das ebenfalls aus der Umlagerung stammen kann. Dieses Chlorid hätte sich nicht nach S_N2 durch den intramolekularen Stickstoff substituieren lassen. Dafür wäre hier die direkte Substitution durch Wasser besser möglich gewesen.

²⁵ Bei einem späteren Dihydroxylierungsversuch (s. Kap. 2.3.5.2, S. 81) wurde das Chlorid **109p** für 3 Wochen in einem Wasser / Ethanol – Gemisch (1/2) gerührt, wobei sich der Alkohol **112p** (26 %) bildete.

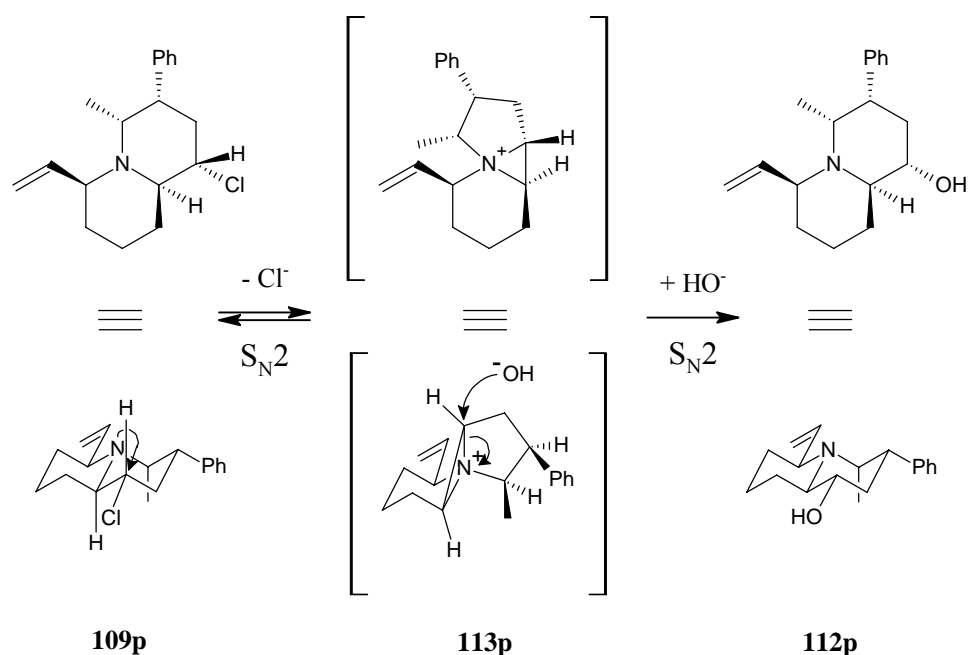


Abb. 43: Bildung des Alkohols **112p** aus dem Chlorid **109p** über das Aziridiniumion **113p**.

Die absolute Konfiguration der stereogenen Zentren war auch beim Alkohol **112p** nicht überprüfbar, da dieser zwar zuverlässig auskristallisierte, jedoch immer in feinen Nadeln mit hohem Verzweigungsgrad. Das Hydrochlorid des Chinolizidins **109p** kristallisierte ebenso stark verzweigt, und erwies sich zudem als hygroskopisch, da die Kristalle an der Luft zunehmend zerliefen. Es konnte daher keine Kristallstrukturanalyse angefertigt werden.

Bei dem Versuch, den Alkohol **112p** mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (**114**) zu verestern, wurde statt des erwarteten Benzoats **115p** das Chlorid **109p** erhalten. Auch dieser Befund legte nahe, dass Substitutionen an C-1 der gebildeten Chinolizidine unter Bildung des Aziridiniumions **113p** verliefen. Es war anzunehmen, dass zunächst die erwartete Veresterung unter Bildung des Benzoats **115p** und Pyridiniumhydrochlorid stattfand. Aus dem Ester wurde unter synchronem Einfall des Stickstoffs 3,5-Dinitrobenzoat eliminiert, wobei sich das Aziridiniumion **113p** ausbildete. Das im Vergleich zum 3,5-Dinitrobenzoat kleinere Chlorid trat als Nukleophil bevorzugt in das Aziridiniumion ein, wodurch Chinolizidin **109p** gebildet wurde. Die Nukleophilie des 3,5-Dinitrobenzoats wurde außerdem durch teilweise Protonierung geschwächt.

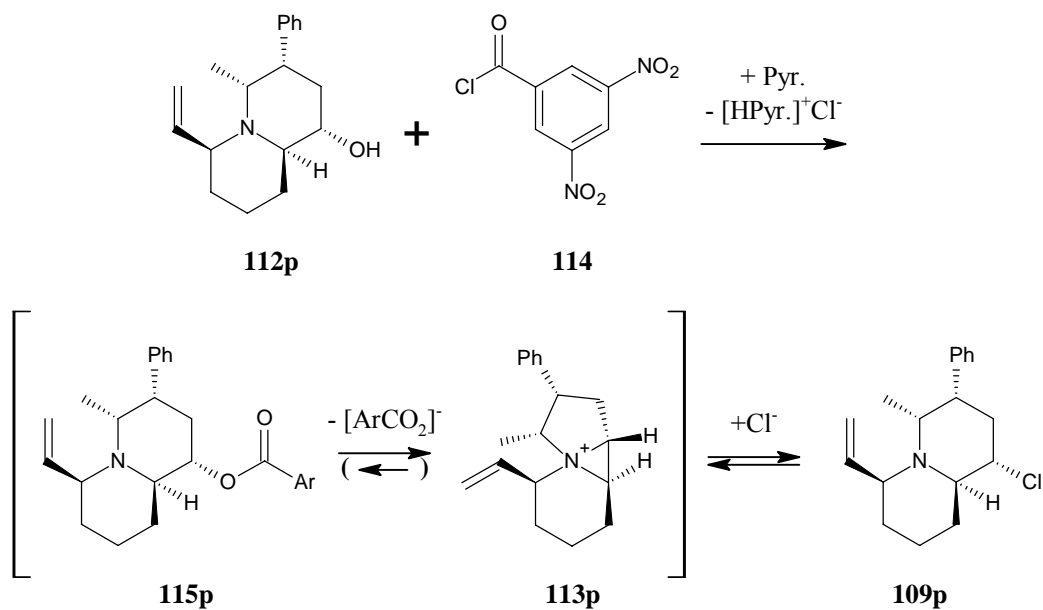


Abb. 44: Bildung des Chlorids **109p** aus dem Alkohol **112p** unter Einwirken von Säurechlorid **114** in Pyridin.

Die Umlagerung des 3-Methoxyphenyl-substituierten Piperidins **95a** wurde analog zum Phenylderivat **95p** geführt. Mit 35 % Ausbeute wurde als Hauptprodukt das analoge Chinolizidin **109a** gebildet, und als Nebenprodukte wurden der Alkohol **112a** mit 2,2 % Ausbeute und der Alkohol **110a** mit 5,7 % Ausbeute isoliert.

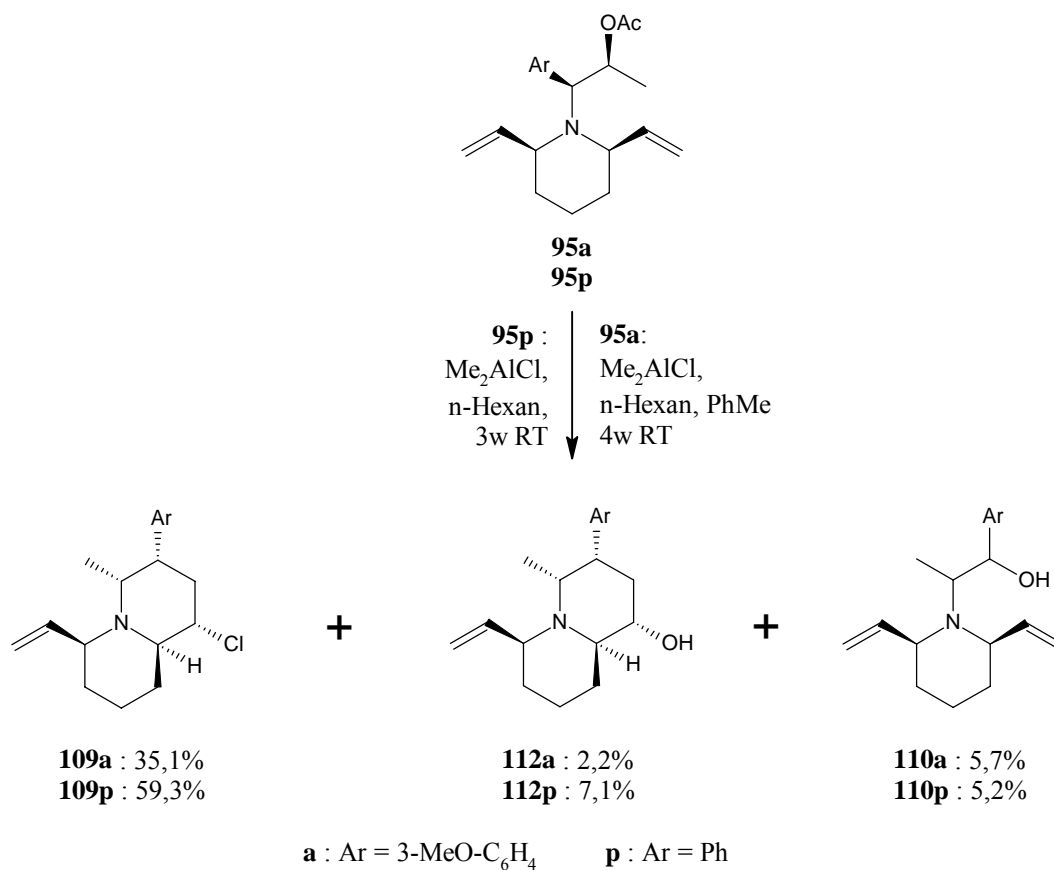


Abb. 45: Umlagerung des anisylsubstituierten Piperidins **95a** und Vergleich der Ausbeuten mit den Phenylderivaten.

Die relative Anordnung der Substituenten konnte erneut mittels NMR-Spektroskopie bestimmt werden.

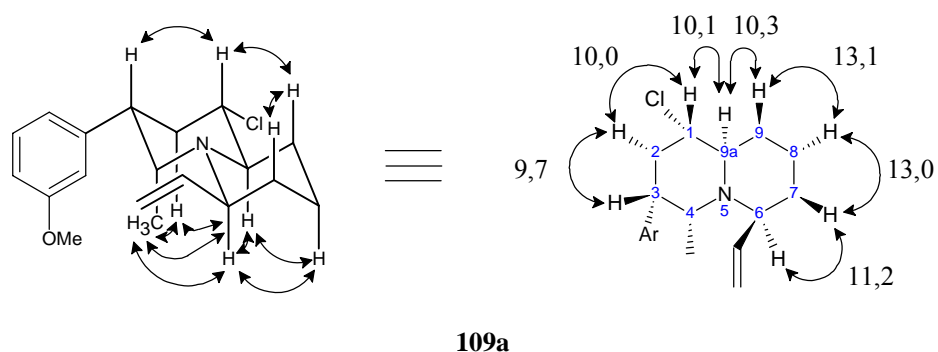


Abb. 46: Struktur von Chinolizidin **109a**. Links ausgewählte NOE-Kontakte, rechts große Kopplungskonstanten, die auf 1,2-diaxiale Protonen schließen lassen.

Da der Anisylrest im Piperidin **95a** elektronenreicher war, konnte er das intermediäre Benzylkation **117** besser stabilisieren. Somit ließen sich die geringeren Chinolizidinausbeuten gegenüber des Phenylderivats erklären.

Es wurde nun untersucht, ob auch wasserfreies Aluminiumchlorid als Lewisäure ausreichende Reaktivität zeigte, die Umlagerung einzuleiten.

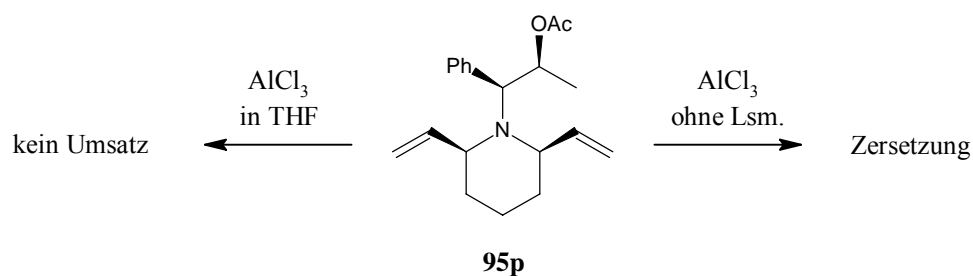


Abb. 47: AlCl_3 als Lewis-Säure ist in THF nicht geeignet, das Piperidin **95p** umzulagern.

In fester Form reagierte das Aluminiumchlorid mit dem Piperidin **95p** verzögert unter sehr starker Hitzeentwicklung und vollständiger Zersetzung des Moleküls. Die Reaktionswärme sollte also besser durch ein Lösemittel abgeführt werden. Aluminiumchlorid ist weder in n-Hexan noch in Toluol löslich, sodass THF als Lösemittel verwendet wurde. Beim Lösen der Säure trat starke Erwärmung auf. Der Ester ... wurde zugegeben und das Gemisch für zehn Tage gerührt. Es fand jedoch kein Umsatz statt und das Edukt konnte vollständig zurückgewonnen werden. Vermutlich konnte keine ausreichende Koordination der Lewis-Säure am Acetat erreicht werden, da THF bereits einen zu stark koordinieren Liganden darstellt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit Dimethylaluminiumchlorid in unpolaren Lösemitteln Divinylpiperidine von vorgestellter Struktur **95** diastereoselektiv in die Chinolizidine **109** umlagern lassen. Bei ausreichend langer Reaktionsdauer werden dabei hohe Ausbeuten (59 %) erreicht. Die relative Konfiguration lässt sich aus den COSY- und NOE-NMR-Spektren ableiten:

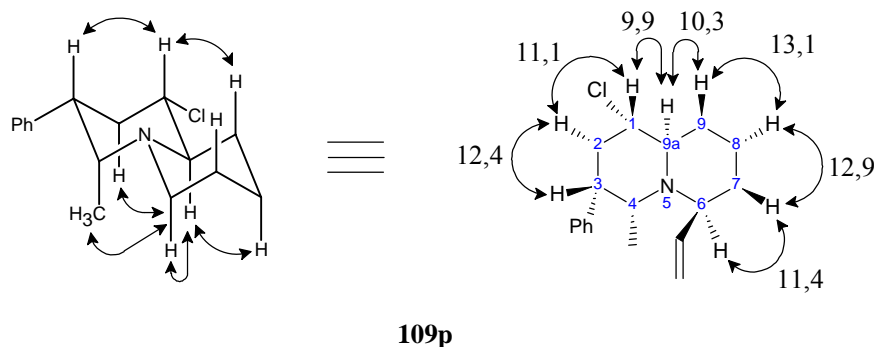


Abb. 48: Struktur von Chinolizidin **109p**. Links ausgewählte NOE-Kontakte, rechts große Kopplungskonstanten, die auf 1,2-diaxiale Protonen schließen lassen.

Folgender Mechanismus wird zur Erklärung der Stereoselektivität herangezogen:

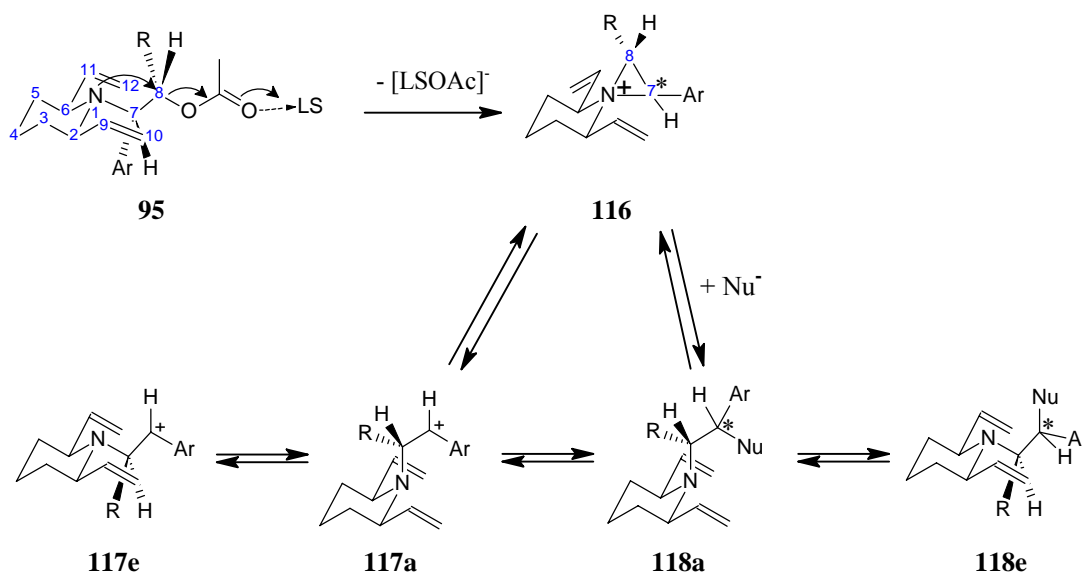


Abb. 49: Postulierter Mechanismus der neuen Umlagerung I: Bildung des Aziridiniumions **116**, Ringöffnung und Stickstoffinversion. LS = Lewis-Säure; Ar = Aryl; R = CH₃ / H.

Es ist anzunehmen, dass im Piperidinring beide Vinylgruppen äquatoriale Positionen einnehmen, da dies durch ihre *cis*-Stellung zueinander möglich ist, und gegenüber der ringinvertierten Konformation, in der beide Vinylgruppen axial stünden, energetisch günstiger ist. Außerdem werden aufgrund der Allylspannung die Allylwasserstoffe (an C-9 bzw. C-11) antiperiplanar zu den Piperidinwasserstoffen der benachbarten Kohlenstoffe C-2 bzw. C-6 angeordnet sein.

Das Acetat wird zunächst von einer starken Lewissäure (LS) am Carbonylsauerstoff koordiniert, wodurch sich die Elektronendichte dort verringert und somit das

Austreten des Acetats gefördert wird. Gleichzeitig verursacht das freie Elektronenpaar des Stickstoffs von der Rückseite einen Elektronenschub, sodass Austreten des Acetats und Ringschluss zum Aziridiniumion **116** synchron unter Inversion des Kohlenstoffs C-8 verlaufen. Dieses liegt nun vermutlich mit dem Benzylkation **117** im Gleichgewicht, wodurch die chirale Information an C-7 verloren geht. Das Aziridiniumion kann durch ein externes Nukleophil (Nu^-) unter Inversion des Kohlenstoffs C-7, also nach einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution, reversibel geöffnet werden. Wenn vor der Bildung des Aziridiniumions **116** wie oben gezeigt alle Stickstoffsubstituenten in günstigen äquatorialen Positionen stehen, so steht unmittelbar nach der Ringöffnung der Exo-Piperidinrest in einer axialen Position (**117a** bzw. **118a**) und wird durch Stickstoffinversion schnell in eine äquatoriale Position (**117e** bzw. **118e**) wechseln. Erfolgt der Ringschluss aus der unwahrscheinlicheren (nicht gezeigten) stickstoffinvertierten Konformation, so kommt der Rest nach der Ringöffnung direkt in äquatorialer Position zum Stehen. Erfolgt die Ringöffnung über das Benzylkation **117** und ist der Rest R ein Wasserstoffatom, so ist **117** symmetrisch. Alle weiteren Schritte sollten dann zu einem Racemat führen, falls das Kation **117** nicht als inneres Ionenpaar solvatisiert ist, also das nicht gezeigte Gegenion noch in der unmittelbaren Nähe des Kations verbleibt und dabei eine Seite für nukleophile Angriffe abschirmt. Im Fall des von A. Siegler eingesetzten Materials gilt $\text{R}=\text{H}$ und $\text{Ar}=\text{Ph}$. Er fand jedoch eine (geringfügig) optisch aktive Spezies als Produkt, so dass anzunehmen ist, dass dieser symmetrische (meso) Reaktionsweg zwar nicht ausschließlich, aber doch überwiegend durchlaufen wurde.

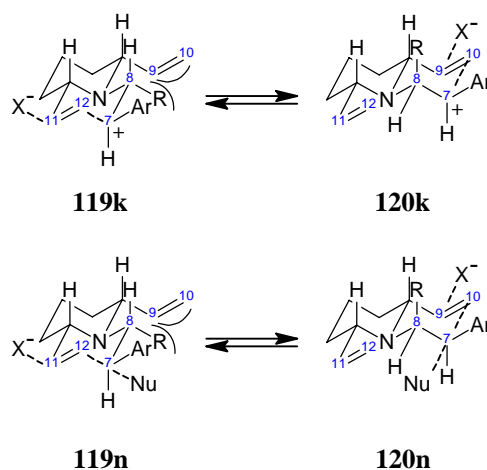


Abb. 50: Postulierter Mechanismus der neuen Umlagerung II: Seitenselektivität. Ist R = Me, ist **120** gegenüber **119** bevorzugt. Ar = Aryl; R = H / Me; X = Cl / Me.

Prinzipiell sind beide Vinylgruppen zur folgenden Ringbildung befähigt. Es wurde jedoch bei allen Umlagerungen nur ein Produkt gefunden, sodass es eine Seitenselektivität bzgl. der Vinylgruppen geben muss. Ist der Rest R kein Wasserstoff, sondern eine Methylgruppe, so geht diese den Gauche-Abstoßungen durch die Vinylgruppen aus dem Weg, indem sie eine axiale Position (**120**) einnimmt. Dadurch wird der Benzylkohlenstoff C-7 auf eine Seite des Piperidinrings gedreht und steht damit nur noch der dortigen Vinylgruppe zum Ringschluss bereit. Die (*R*)-Konfiguration des Kohlenstoffs C-8 (für R = Me) führt also zur Bevorzugung der (*R*)-Vinylgruppe (C-9; C-10). Ist R = H und führt das vorgelagerte Gleichgewicht mit dem Benzylkation **117** zum vollständigen Verlust der chiralen Information an C-8, so sind **119** und **120** gleichwertig, womit die Seitenselektivität aufgehoben wird.

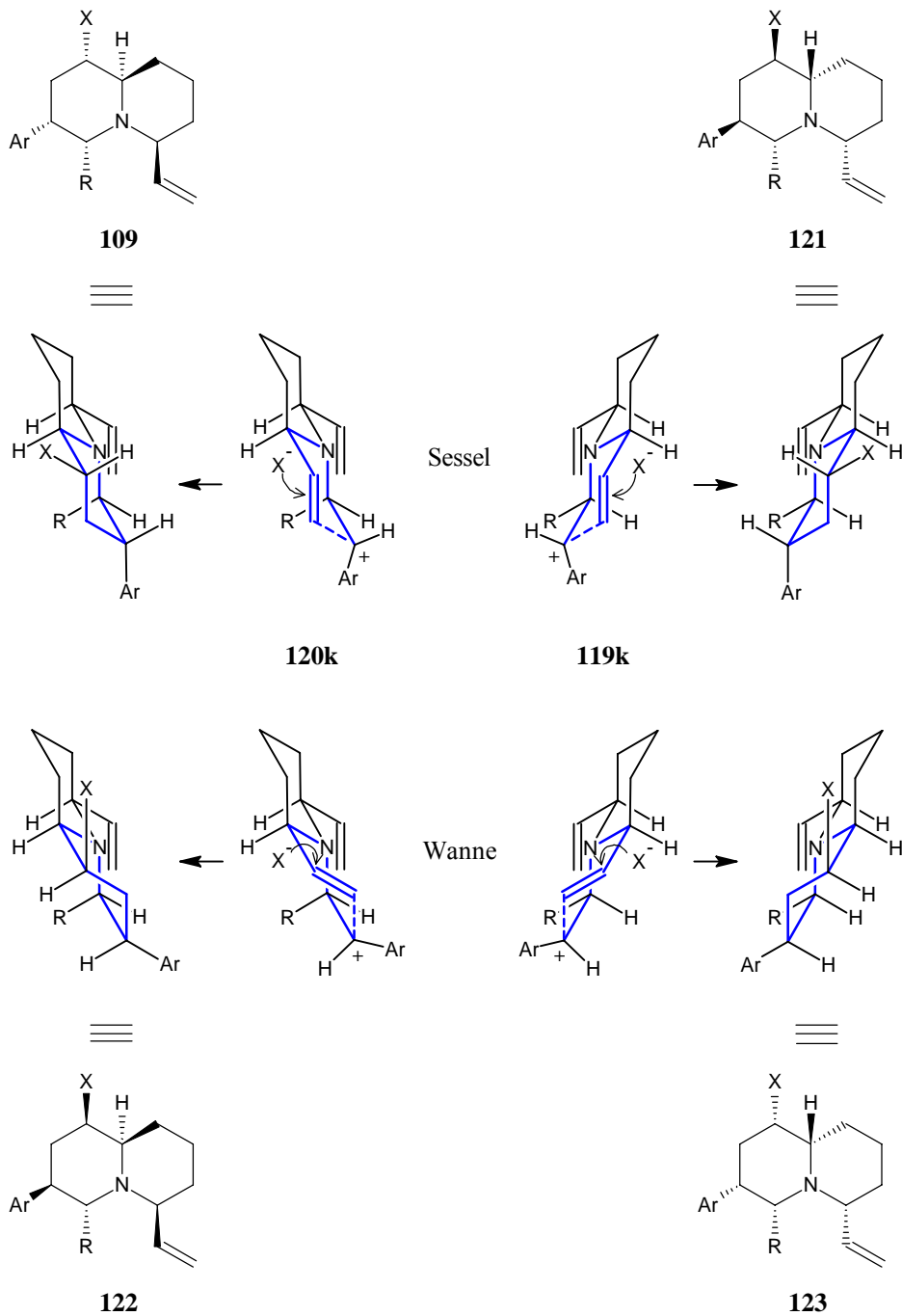


Abb. 51: Postulierter Mechanismus der neuen Umlagerung III: Übergangszustände und Stellung der eintretenden Gruppe X. Links weicht der Rest R den Vinylgruppen aus (günstig). Sesselförmige Übergangszustände (oben) bewirken eine *syn*-Stellung von X und dem Brückenwasserstoff, wannenförmige eine *anti*-Stellung. Es wurden ausschließlich Chinolizidine der Struktur **109** gefunden (Ar = Aryl, X = Cl, Me, R = Me, H).

Der Ringschluss zum Chinolizidin erfolgt über einen nukleophilen Angriff der Vinylgruppe auf den Benzylkohlenstoff C-7, wobei der Elektronenunterschuss an C-9 bzw. C-11 der Vinylgruppe durch synchronen Einfall eines Nucleophils (X^-)

ausgeglichen wird. Somit tritt kein sekundäres Kation an C-9, oder C-11 auf. Dieses wäre energiereicher als das Benzylkation **117**, und müsste unter erneuter Ringöffnung zurück reagieren. Die Synchronität von Ringschluss und Einfall des Nucleophils (X^-) setzt eine geeignete Orbitalgeometrie voraus, an deren Einstellung alle sechs Zentren des neu zu bildenden Rings und das eintretende Nucleophil (X^-) beteiligt sind. Daher erfolgt der Ringschluss langsamer als der vorangehende Schritt, die Öffnung des Aziridiniums.

Es sind grundsätzlich sessel- oder bootsförmige Übergangszustände möglich. Sesselförmige Übergangszustände führen zu einer *syn*-Stellung des Nucleophils (X^-) und des Brückenwasserstoffs, bootsförmige zu einer *anti*-Stellung. Findet die Reaktion an der (*R*)-Vinylgruppe statt (Abb. 51, links), wird der sesselförmige Übergangszustand (Abb. 51, oben) bevorzugt, da der Aromat der Vinylgruppe weiter entfernt stehen kann. Im Falle der (*S*)-Vinylgruppe (Abb. 51, rechts) sollte bevorzugt ein wannenförmiger Übergangszustand (Abb. 51, unten) durchlaufen werden, da dann die Abstoßung von Aromat und Vinylgruppe minimiert wird. Da bei allen Umlagerungen nur Produkte der Struktur **109** gefunden wurden, ist anzunehmen, dass sowohl die Auswahl der Vinylgruppe als auch des Übergangszustands hoch selektiv erfolgen.

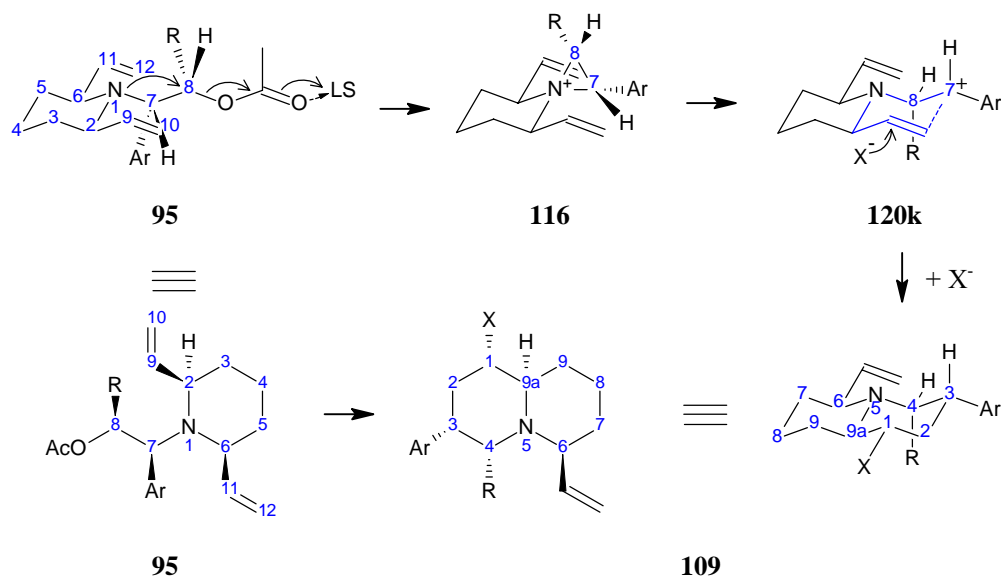


Abb. 52: Postulierter Mechanismus der neuen Umlagerung IV: Zusammenfassung des bevorzugten Reaktionsverlaufs (Ar = Aryl, R = Me / H, X = Me / Cl).

Die Ausbildung des Aziridiniums **116** erfolgte unter Inversion des Kohlenstoffs C-8, die anschließende Ringöffnung zum Benzylkation **117** führte zum Verlust der

chiralen Information an C-7. Aus der (*R*)-Konfiguration des C-8 folgt die bevorzugte Reaktion an der (*R*)-Vinylgruppe, wobei ein sesselförmiger Übergangszustand (**120k**) durchlaufen wird, der zur *syn*-Stellung der Substituenten X und des Brückenwasserstoffs führt. Damit wurde aus **95** bevorzugt **109** gebildet.

Nach Ringschluss zum Chinolizidin ergibt sich folgender Stand der Synthese:

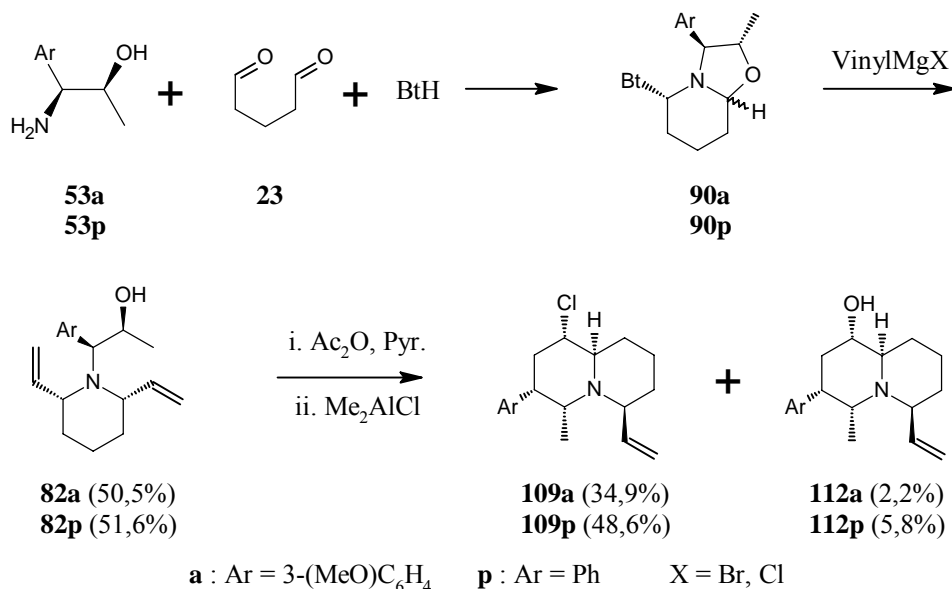


Abb. 53: Rascher, selektiver Aufbau des Chinolizidingerüsts.

Optisch aktiver Aminoalkohol **53**, Glutardialdehyd (**23**) und Benzotriazol werden zunächst zum aktivierten Bisaminol **90** kondensiert, das sofort mit zwei Äquivalenten Vinylmagnesiumchlorid(bromid) zum 2,6-*cis*-Divinylpiperidin **82** weiter umgesetzt wird. Nach Aktivieren der OH-Gruppe als Acetat erfolgt die kationische Umlagerung unter Einwirkung der Lewis-Säure Dimethylaluminiumchlorid, wodurch die optisch aktiven Chinolizidine **109** diastereoselektiv aufgebaut werden. Als Nebenprodukte fallen die Alkohole **112** an. Da der Substituent an C-1 reaktiv entfernt werden muss, können sowohl die Chloride **109** als auch die Alkohole **112**, ggf. nach Aktivierung als Tosylat, weiter verwendet werden.

Von den Aminoalkoholen **53** werden somit nur 4 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 25,0 % (**109p**) bzw. 17,6 % (**109a**) zu den Chinolizidinen benötigt. Dabei wird aus einem Piperidin **82** genau ein Chinolizidin (als Chlorid **109**, und geringe Mengen als Alkohol **112**) gebildet.

2.3.5. Transformationen am Chinolizidin

Allgemeine Übersicht

Nachdem die Umlagerung der Piperidine **82** unter Ringschluss zu den Chinolizidinen **109** erfolgreich durchgeführt wurde, galt es nun, die erhaltenen Moleküle weiter zu den Clavepictinen umzusetzen. Dabei standen zwei Manipulationen bzw. Ziele im Vordergrund: Die Verlängerung der Vinylgruppe zur Olefingruppe der Zielmoleküle und der Abbau des Aromaten an C-3 zur Alkoholfunktion.

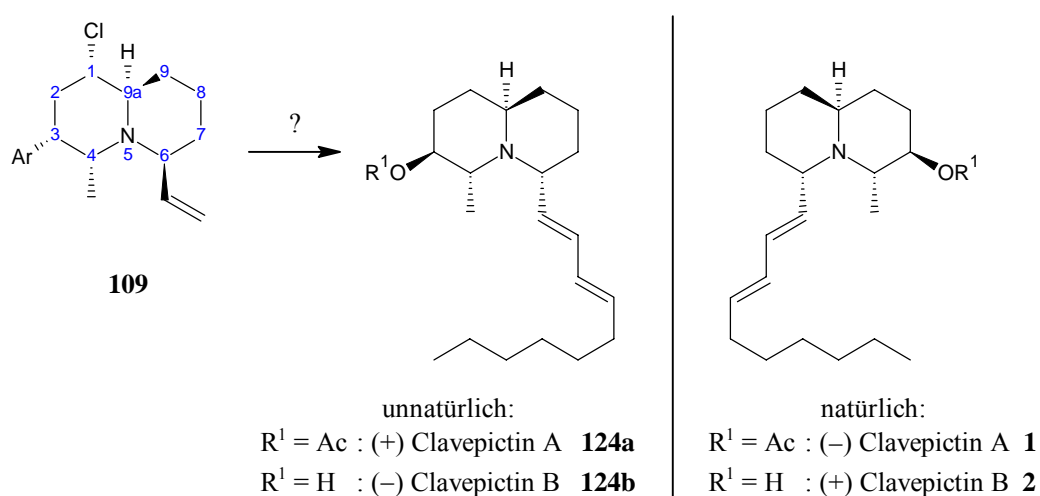


Abb. 54: Übersicht Transformationen am Chinolizidin. Der Aromat muss zur Alkoholfunktion abgebaut werden, die Vinylgruppe unter Inversion des C-6 zum Olefin verlängert werden. Wenn aus den (*S*)-Lactaten die unnatürlichen Clavepictine **124** erhalten werden, sind analog aus den (*R*)-Lactaten die natürlichen Clavepictine zugänglich.

Die größere Herausforderung stellte der Aromatenabbau dar. Deshalb wurde dieser fokussiert bearbeitet und die Olefinierung zurückgestellt.

2.3.5.1. Abbau des Aromaten

Mit Peroxidat und Rutheniumkatalysator

(Djerassi-Rylander-Oxidation)

Wie in der Retrosynthese beschrieben könnte der Aromat unter Rutheniumkatalyse mit Peroxidat zur Karbonsäure abgebaut werden. Solche Oxidationen gelingen besonders bei elektronenreichen Aromaten gut, weswegen das 3-Anisol in der Synthese eingeführt wurde. Zur praktischen Umsetzung dieser ersten Idee kam es nicht, da sich während der Arbeit alternative erfolgsversprechendere Ideen fanden.

Abbaustudien analog zur Hock'schen Phenolsynthese

Besonders einfach wäre der Aromat in Analogie zur Hock'schen Phenolsynthese abzubauen. Benzylpositionen sind radikalisch leicht zu peroxidieren. Allerdings gilt es hier, die Vinylfunktion zuvor aus dem Molekül zu entfernen.

Zur Vereinfachung wurde deshalb zunächst Cumol als Modellverbindung verwendet.

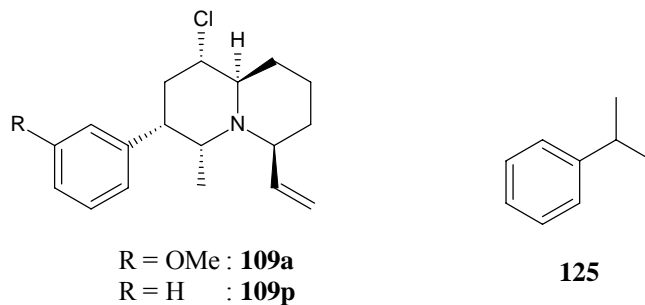


Abb. 55: Cumol als Modellverbindung für den Abbau nach Hock.

Hydroperoxide sind in Reinform explosiv. Daher werden sie entweder in Lösung aufbewahrt, wie bei *tert*-Butylhydroperoxid in aliphatischen Kohlenwasserstoffen, oder auf einem festen Trägermaterial, wie z.B. mCPBA auf mCBA, stabilisiert. Auch das Hydroperoxid des Cumols ist als 80%ige Lösung in Cumol erhältlich.

Technisch²⁶ wird Cumol bis ca. 20% Umsatz peroxidiert, die Lösung durch Abdestillieren des Cumols aufkonzentriert und dann mit Säure zum Phenol und Aceton umgesetzt. Abdestilliertes Cumol wird zurückgeführt.

Hier sollte das eingesetzte Cumol vollständig peroxidiert werden, da der Aromat am Chinolizidin ebenfalls vollständig umgesetzt werden sollte und sicher nicht zu destillieren ist. Für den vorliegenden Fall musste also ein zusätzliches Lösemittel verwendet werden, dass seinerseits keine Peroxide bildet und das Cumol dennoch zu lösen vermag. Dazu boten sich unverzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffe an. In einem ersten Versuch wurde eine 11%ige (w/w) Lösung von Cumol in Cyclohexan verwendet. Es zeigte sich jedoch bald, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der Peroxidation offenbar stark von der Konzentration des Cumols abhing, da die Reaktion nur sehr langsam ablief. Es war zu vermuten, dass die gebildeten Peroxylradiale nur schnell reagieren, wenn die Konzentration an leicht reagierenden (benzyllischen) Wasserstoffatomen hoch ist. Bei starker Verdünnung durch Lösemittel wurde die Reaktion kaum durchführbar. Die Reaktionskontrolle gestaltete sich ebenfalls schwierig: Für größere Ansätze (0,2 mol) beschriebene Redox titrationen²⁷ wurden für kleinere Ansätze heruntergerechnet.

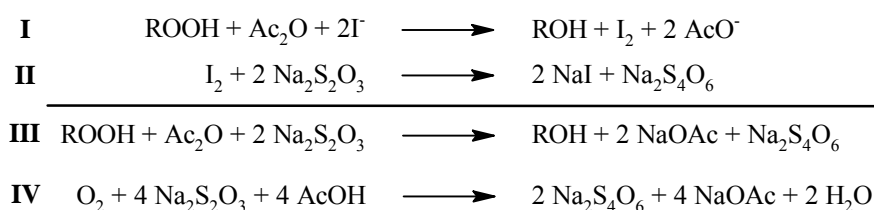


Abb. 56: Redoxgleichungen zur Titration

Proben der Reaktionslösung wurden mit KI und Ac₂O versetzt (**I**, Abb. 56). Nach 10 Minuten wurde mit Wasser versetzt, das Iod durch Stärke angezeigt und beide Phasen mit Natriumthiosulfat titriert (**II**, **III**, Abb. 56). Die bei der Titration des Peroxidgehalts erhaltenen Werte schwankten stark (um 10%). Da sich die Phasen Wasser / Cyclohexan nicht mischen besteht Grund zu der Annahme, dass ein Teil des Iods in der org. Phase blieb und in der Zeit der Titration nicht in die wässrige Phase überging. Wurde der Iodzahlkolben nach der Titration verschlossen, tauchte

²⁶ EUROTECNICA DEVELOPMENT and LICENSING S.P.A., Patent: WO2003/76381 A1, **2003**

²⁷ H. G. O. Becker, R. Mayer, W. Berger, K. Müller et al., *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, **2000**, 207.

die Violettfröbung des Iod-Stärkekomplexes innerhalb einiger Minuten wieder auf. Das angezeigte Iod könnte aus der org. Phase stammen, oder durch den im Kolben eingeschlossenen Luftsauerstoff (IV, Abb. 56) gebildet worden sein, da dieser Iodid ebenfalls zu Iod oxidieren kann. Unter Verwendung von Ethanol, um beide Phasen zu vereinen, kam es nicht mehr zur Bildung des Iod-Stärke-Komplexes, was vermutlich auf eine andere Form der Stärkesolvatation zurückzuführen ist, oder durch Verdrängung des Iods im Inneren der Stärkehelices durch Ethanol. Tetrabutylammoniumiodid als Phasentransfersalz löste sich nicht in Cyclohexan. Kontrolltitrationen einer *tert*-Butylhydroperoxidlösung lieferten ebenfalls stark schwankende Titrationsergebnisse. Es blieb unklar, an welcher Stelle die Fehlerquelle zu suchen sei. Möglicherweise reagierte das in Acetanhydrid unlösliche Kaliumiodid nur unzureichend mit dem Hydroperoxid der org. Phase. Möglicherweise störte auch der im Kolben erhaltene Luftsauerstoff, der bei vollständigem Umsatz mehr als das zehnfache an Titrand verbrauchen würde als die maximal mögliche Peroxidmenge durch die geführte Autoxidation. Somit schied die Titration als quantitative Reaktionskontrolle aus.

Eine DC-Kontrolle (Cyclohexan als Laufmittel) lieferte nur ein qualitatives Ergebnis. Der Umsatz konnte nicht bestimmt werden, es sei denn, er war vollständig. Dazu erwies sich Cumol allerdings als zu leicht flüchtig und es verschmierte zusätzlich an der Laufmittelfront. Geringe Mengen Cumols, wie sie bei näherungsweise vollständigem Umsatz vorhanden gewesen wären, hätte man nicht gesehen und dann die Reaktion verfrüht beendet. Daher schied auch die DC als Reaktionskontrolle aus.

Es wurde ein neuer Ansatz mit höherer Ausgangskonzentration (50% w/w) Cumol / Cyclohexan gestartet, um die Reaktionsgeschwindigkeit zu steigern und eine Reaktionskontrolle per HPLC entwickelt:

Eine analytische Umkehrphasen-Säule mit Füllmaterial „Gemini-NX-5U C18 11 08“ wurde ein Gemisch aus 95% Methanol / 5% Wasser als Laufmittel und einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml / min konditioniert. Zur Kalibrierung wurden Lösungen verschiedener Cumolkonzentrationen in Cyclohexan, wie sie im Lauf der Reaktion zu erwarten wären, angesetzt und mit Methanol im gleichen Maß verdünnt, wie es auch mit 20 µl der Reaktionslösung durchgeführt wurde. Die Kalibrationslösungen enthielten dann zwischen 960 µg und 9,6 µg Cumol pro ml, entsprechend 0% bzw. 99% Umsatz. 60 µl einer bereiteten Probe wurden in die

Injektionsspritze aufgezoogen und damit die ca. 20 µl fassende Injektionsschleife gespült. Durch das Spülen wurde sichergestellt, dass immer gleiche Volumina injiziert wurden. Da die Injektionsspritze ein gewisses Totvolumen (z.B. in der Nadel) hat, enthielt sie stets geringe Mengen der zuvor eingefüllten Lösung. Diese Restmenge führt beim Wechseln der Probe zu einer Verdünnung. Daher wurde die gleiche Probe sofort injiziert, bis die Restmenge durch die neue Probe ersetzt war, und somit jede weitere Injektion gleichgroße Signale lieferte. Üblicherweise war dies bei der 3. Injektion erreicht. Durch die dreifache Injektion konnte sowohl das Herauswaschen der vorherigen Probe aus der Injektionsnadel verfolgt werden, als auch die statistische Sicherheit der tatsächlich auf die Säule gegebene Stoffmenge abgeschätzt werden. Im Rahmen der Messgenauigkeit (0,5 mm) konnte keine Abweichung der Signalhöhe bei gleicher Probe festgestellt werden. Somit wurde die Methode als statistisch sicher angesehen.

Die erhaltenen Cumolsignale am UV-Detektor waren sehr schmal und hoch, so dass die Signalhöhe anstelle des Integrals zur Bestimmung des Cumolgehaltes herangezogen werden konnten. Das Cumol lieferte ein Signal nach 3,8 min, das Reaktionsgemisch ein weiteres nach 2,8 min, das als Peroxidsignal interpretiert wurde. Das deutlich spätere, breitere Cyclohexansignal wurde nur am RI-Detektor beobachtet.

Da die beiden Moleküle Cumol und α -Cumylhydroperoxid²⁸ bei 254 nm unterschiedliche Extinktionsfaktoren haben werden, wurde zur Berechnung des Umsatzes nur die Abnahme des Cumolsignals verwendet. Die zu erwartende Zunahme des früheren Signals wurde qualitativ beobachtet. Die erhaltene Cumolsignalhöhe wurde immer mit den beiden Signalhöhen ins Verhältnis gesetzt, die ihr aus Kalibrationslösungen am nächsten kamen und daraus die Restmenge an Cumol im Reaktionsgemisch errechnet. Die Abnahme des Cumols wurde als Fortschreiten der Reaktion interpretiert. Sie konnte so sehr gut und quantitativ verfolgt werden. Für jede Cumolbestimmung mussten nur 20 µl aus der Reaktionslösung entnommen werden.

Mit der gegenüber dem ersten Ansatz verringerten Lösemittelmenge zeigte sich jedoch, dass der durch die Lösung geleitete Sauerstoffstrom das Lösemittel bei den 80 °C Reaktionstemperatur erheblich durch den aufgesetzten Kühler mitriss. Bei

²⁸ Auch die Bezeichnung Cumolhydroperoxid ist geläufig: *Organikum*, 3.Nachdruck, 15. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1984, 218.

dem vorrangigen Versuch war dies sicher auch der Fall gewesen, aber weniger auffällig gewesen. Im mehrstündigen Abstand musste Lösemittel aufgefüllt werden, wodurch die Reaktion nicht mehr unbeaufsichtigt über Nacht fortgesetzt werden konnte.

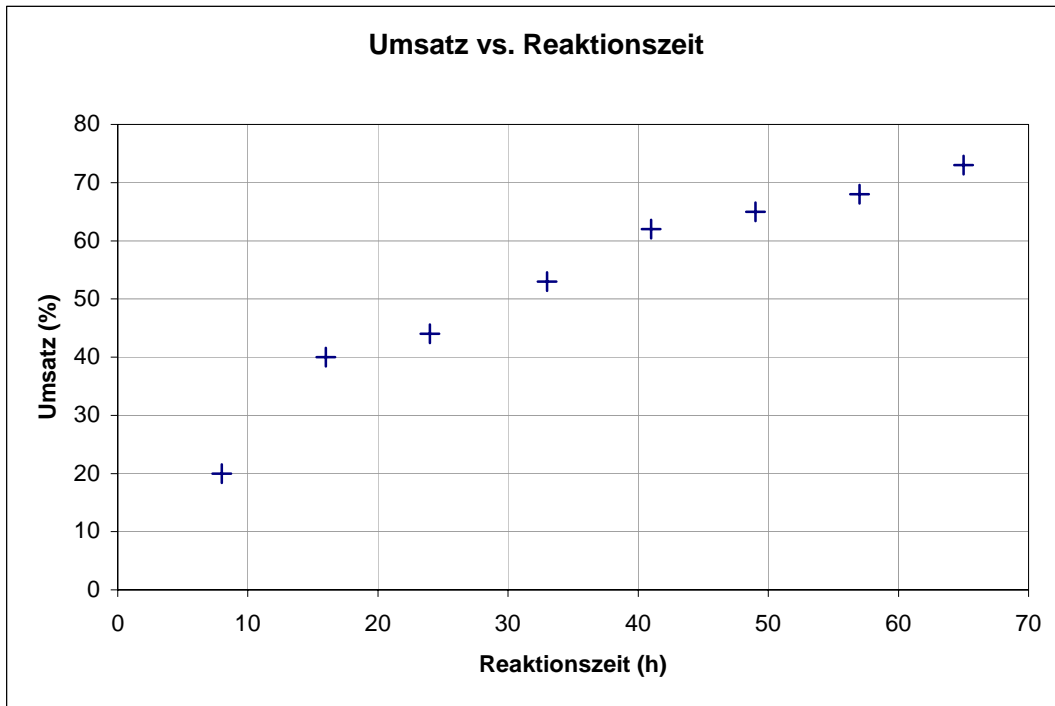


Abb. 57: Zeitlicher Verlauf des Umsatzes, errechnet aus der Abnahme des Cumols.

Während innerhalb der ersten 8h Reaktionszeit 20% Umsatz errechnet wurden und innerhalb der nächsten 9h 40%, zeigte sich, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigendem Umsatz stark abnahm. Am achten Reaktionstag, bei einer Reaktionszeit von 8h bis 9h pro Tag, stieg der Umsatz nur noch von 68% auf 73% an. Daher wurde die Reaktion beendet, da 80% oder 90% Umsatz vermutlich erst nach unangemessen langen Reaktionszeiten (und noch längeren Arbeitszeiten) erreicht würden. Die direkte Peroxidierung schied somit vorerst als Reaktionsweg zum Aromatenabbau aus.

Das Mitreißen von Lösemittel offenbart zusätzlich die Möglichkeit, dass auch Cumol mitgerissen wurde. In diesem Fall sind die errechneten Umsätze eigentlich noch geringer. Der höhere Siedepunkt des Cumols gegenüber dem Cyclohexan sollte sich allerdings in kleineren Verlusten niederschlagen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die untersuchte Peroxidationsgeschwindigkeit stark von der Konzentration des Edukts abhängt, und deshalb mit

fortschreitendem Umsatz schnell zu langsam wird. Annähernd hohe Umsätze (>80%) sind daher nur durch ungeeignet große Reaktionszeiten zu erreichen.

Im Zuge der Untersuchungen konnte jedoch eine HPLC-basierende Methode zur quantitativen Reaktionskontrolle von Peroxidationen entwickelt werden, die sich für ähnliche Anwendungen als wertvoll erweisen könnte.

Aromatenabbau über die Birch-Ozonolyse-Sequenz

Aromaten (**126**) lassen sich nach Birch in flüssigem Ammoniak mit Alkalimetallen und einem Alkohol als nicht zu azide Protonenquelle zu 1,4-Dienen (**130**) reduzieren^{29,30}. Der Übertrag eines solvatisierten Elektrons auf den Aromaten liefert im ersten Schritt nach Lösen des Metalls im Ammoniak das Radikalanion **127**. Radikal- und Anionencharakter sind dabei prinzipiell über alle Zentren des Aromaten verteilt.

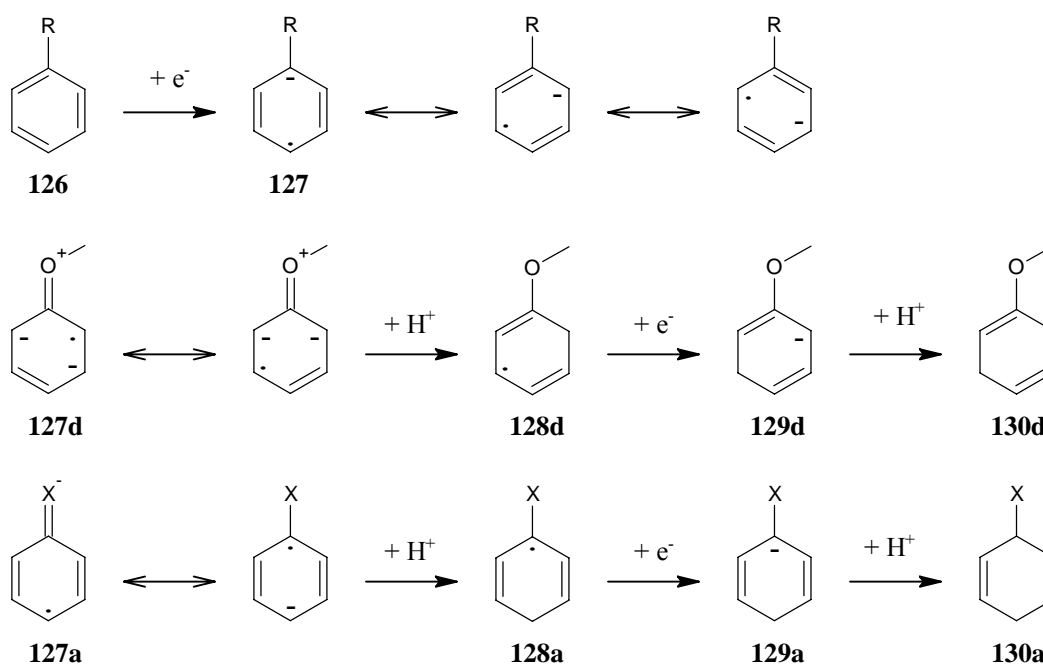


Abb. 58: Birch-Reduktion von Aromaten: Allgemeine Übersicht. X ist ein Elektronenakzeptorsubstituent; Die Methoxygruppe dient als Beispiel für einen Elektronendonorsubstituent.

²⁹ A. J. Birch, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 3, 553-556

³⁰ H. E. Zimmerman, P. A. Wang: The Regioselectivity of the Birch Reduction, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2205 – 2216.

Die folgende Protonierung wird durch die Substituenten bestimmt. Liegt ein Elektronendonator-Substituent vor, so erhöht dieser die Elektronendichte besonders in ortho-Position, sodass die Protonierung dort stattfindet. Ein Elektronenakzeptorsubstituent senkt die negative Ladungsdichte über Mesomerieeffekte in ipso- und meta-Position, und über Induktionseffekte in ortho-Position. Die Protonierung erfolgt daher an der Position mit höchster verbleibender Ladungsdichte, also in para-Position zum Substituent. Der verbleibende Radikalcharakter manifestiert sich am stabilsten in para-Position zur Erstprotonierung, da die Radikalstelle dann eine zweifache Vinylposition einnimmt. Er verbleibt somit meta zum +M-Substituent und ipso zum –M-Substituent. Unter Einfang eines weiteren Elektrons bildet sich ein Anion, das aus dem gleichen Grund an derselben Position protoniert wird. Somit werden aus donorsubstituierten Aromaten die 1,4-Diene **130d** und aus akzeptorsubstituierten Aromaten die 2,5-Diene **130a** erhalten.

Die Birch-Reduktion liefert meist keine vollständigen Umsätze, sodass das erhaltene Edukt-Produkt-Gemisch wiederholt umgesetzt wird, bis vollständiger Umsatz erreicht wird. Eine immer auftretende Nebenreaktion ist die Bildung von Wasserstoff aus dem Metall und dem Alkohol, weswegen beide meist in hohen Überschüssen eingesetzt werden.

Im vorliegenden Fall wurde als Modellverbindung zunächst wieder auf Cumol zurückgegriffen.

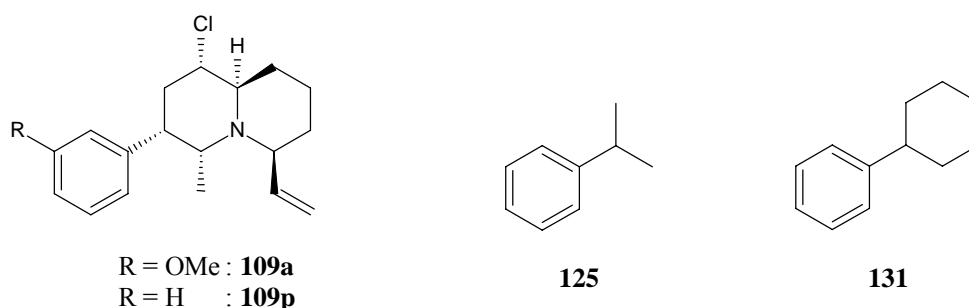


Abb. 59: Cumol (**125**) und Cyclohexylbenzol (**131**) als Modelle für die Birch-Reduktion

Bei ersten Versuchen wurde ein Überschuss an Natrium in Ammoniak gelöst und das Cumol in abs. Ethanol zugetropft. Nach mehreren Stunden Rührens wurde mit weiterem Ethanol verdünnt, der Ammoniak durch langsames Erwärmen entfernt, das Ethanol der erhaltenen Lösung weitgehend am Rotationsverdampfer

abdestilliert und der Rückstand mit Cyclohexan aus Wasser extrahiert. Es zeigte sich, dass ca. 50% der eingesetzten Masse verloren ging, und die erhaltenen Substanzen weitgehend aus Cumol bestanden. Offenbar ging Cumol oder das erwartete 1-Isopropyl-1,4-cyclohexadien (**132**) beim Abdestillieren der Lösemittel mit über.

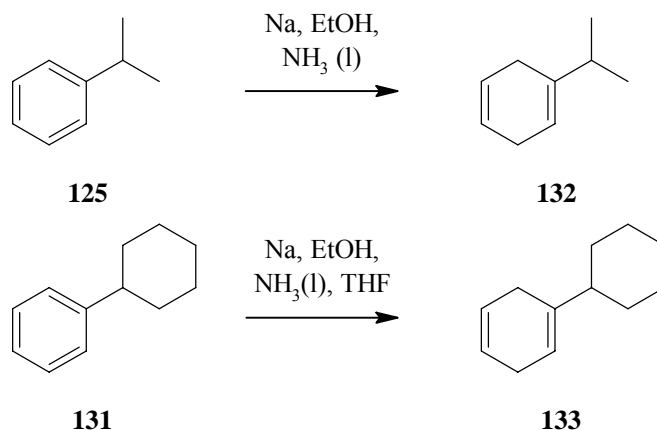


Abb. 60: Erwartete Produkte der Birch-Reduktion.

Daher wurde als zweite Modellverbindung das weniger flüchtige Cyclohexylbenzol **131** verwendet. Die Massenverluste konnten damit vermieden werden. Allerdings hat es einen Schmelzpunkt von 5 °C³¹ und fiel aus der ethanolischen Lösung beim Eintropfen in flüssigen Ammoniak aus. Daraus resultierten geringe Umsätze von 17%, wobei das nicht umgesetzte Edukt zusammen mit dem Produkt wiedergewonnen wurde. Die zu geringe Löslichkeit eingesetzter Aromaten in flüssigem Ammoniak wird häufig durch Zugabe von Diethylether oder THF ausgeglichen. Versuche mit Ether zeigten, dass sich auf der Ammoniakphase eine zweite, flüssige Phase bildete. Durch starkes Rühren konnten die Phasen ausreichend in Kontakt gebracht werden, so dass bessere Ausbeuten (85%; 2,7 g) erreicht wurden. Bei einem größeren Ansatz (10g Cyclohexylbenzol) brach die Ausbeute auf 32% ein. Durch erneutes Umsetzen des Gemischs unter gleichen Bedingungen konnten 94% Ausbeute (9,7 g) erzielt werden.

Mit THF-Zusatz gelang es, die Reaktion homogen zu fahren. Dazu wurde auch die Reihenfolge der Reagenzzugabe verändert: In den auskondensierten Ammoniak wurde das Edukt in Ethanol bei unter -70 °C zugetropft, wobei es ausfiel. Dann wurde unter Rühren soviel THF zugegeben, bis eine klare Lösung entstand. Zuletzt

³¹ *Handbuch für Feinchemikalien*, Acros Organics, 2006/2007

wurde das Natrium in kleinen Stücken zugegeben, wobei sich eine zweite, sehr kleine flüssige Phase auf der Hauptmenge bildete. Durch starkes Rühren wurden die Phasen vermischt und zeigten die erwartete tiefblaue Farbe. Unterbrach man das Rühren kurz, trennten sich die Phasen wieder. Die Blaufärbung der unteren ließ langsam nach und konnte durch Rühren wieder verstärkt werden. Am Modell zeigte die Methode zunächst keinen Unterschied zur Zugabe von Ether als Cosolvens. In einem letzten Ansatz wurde das Natrium nicht direkt vollständig zugegeben, sondern nur ein Teil, und immer bei Nachlassen der Blaufärbung ein weiterer. Der Reaktionsfortschritt konnte somit sehr leicht beobachtet werden. Nach der vollständigen Zugabe des ersten Äquivalents Natrium wurde sogar eine Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Dennoch wurden weitere 1,5 Äquivalente Natrium in kleinen Portionen zugegeben. Durch diese Methode wurden am Modell Cyclohexylbenzol ein Gemisch aus ca. 75% Produkt (2g) und 25% Edukt erhalten. Das Chinolizidin **109p** lieferte 92% (327 mg) Produkt, das kein Edukt mehr enthält.

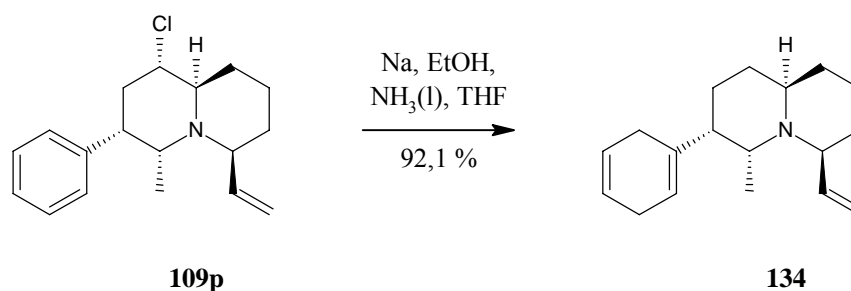


Abb. 61: Beste Ausbeute der Birch-Reduktion am Chinolizidin **109p**.

Neben der Birch-Reduktion des Aromaten zum Dien erfolgte wie erwartet die Dehalogenierung an C-1. Analog zur Bildung eines Grignard-Reagenz führte die Umsetzung des Chlorids **135** mit Natrium unter Halogen-Metall-Austausch zur Bildung des stark basischen Alkylnatriums **136**, das schnell mit Ethanol unter Bildung des Kohlenwasserstoffs **137** und Natriumethanolats reagierte. Somit wurden zwei Schritte, die Dehalogenierung und die Reduktion des Aromaten, in einem Ansatz durchgeführt.

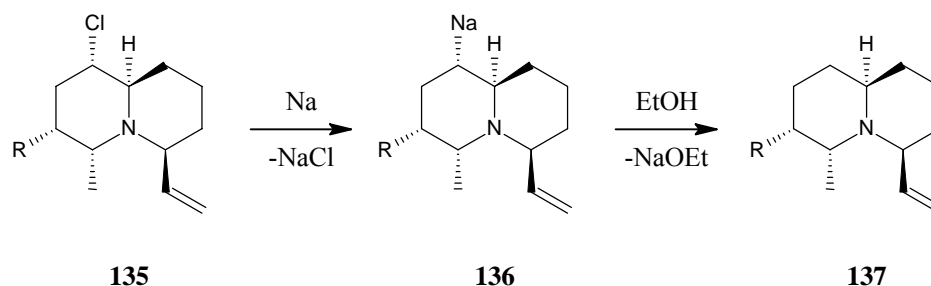


Abb. 62: Dehalogenierung unter Birch-Bedingungen. R = Ph; 1,4-Cyclohexadienyl

Als Modellverbindung wurde somit das 1-Cyclohexyl-1,4-cyclohexadien (**133**) mit Cyclohexylbenzol als Verunreinigung erhalten. Außerdem konnte über Birch-Reduktion das Chinolizidin **134** in Reinform erhalten werden.

Die anschließende Ozonolyse gestaltete sich bisher nicht mit dem erhofften Erfolg. Die Ozonaddition wurde generell bei -78°C durchgeführt. Die 1,3-dipolare Cycloaddition des Ozons an olefinische Doppelbindungen verläuft selbst bei tiefen Temperaturen sehr schnell. Somit werden Nebenreaktion des Ozons bzw. des Sauerstoffs, mit dem das Ozon durch die Apparatur geleitet wird, zurückgedrängt. Insbesondere die Oxidation von tertiären Aminen, wie sie die einzusetzenden Chinolizidine darstellen, tritt somit praktisch nicht auf.

Unter den Reaktionsbedingungen sollte also die angestrebte 1,3-dipolare Cycloaddition des Ozons an die Doppelbindungen **138** überwiegen. 1,3-dipolare Cycloreversion des Primärozonids **139** führt zur Bildung einer Carbonylgruppe **140** und eines Carbonyloxids **141**. In inerten Lösemitteln findet erneute 1,3-dipolare Cycloaddition dieser Komponenten zur Bildung des Sekundärozonids **142** statt. Sind Alkohole **144** oder Carbonsäuren **147** anwesend, kann das Carbonyloxid mit diesen Hydroperoxyether **145** bzw. Hydroperoxyester **148** bilden. All diese Sekundärprodukte lassen sich im Sauren hydrolysieren oder reaktiv spalten. Bei der Hydrolyse wird zunächst die Ether- bzw. Esterbindung hydrolysiert und aus den entstehenden Hydroperoxyhalbketalen **146** (oder Hydroperoxyhalbacetalen) im Folgeschritt Wasserstoffperoxid eliminiert. Reduktive Aufarbeitungen greifen an der Peroxidbindung an. Die dabei gebildeten Halbketale bzw. Halbacetale setzen die Ketone bzw. Aldehyde frei.

Das Carbonyloxid **141** kann auch polymerisieren. Die Peroxyvollketale **149** (bzw. Acetale) lassen sich nicht hydrolysieren und werden nur schwer hydriert.

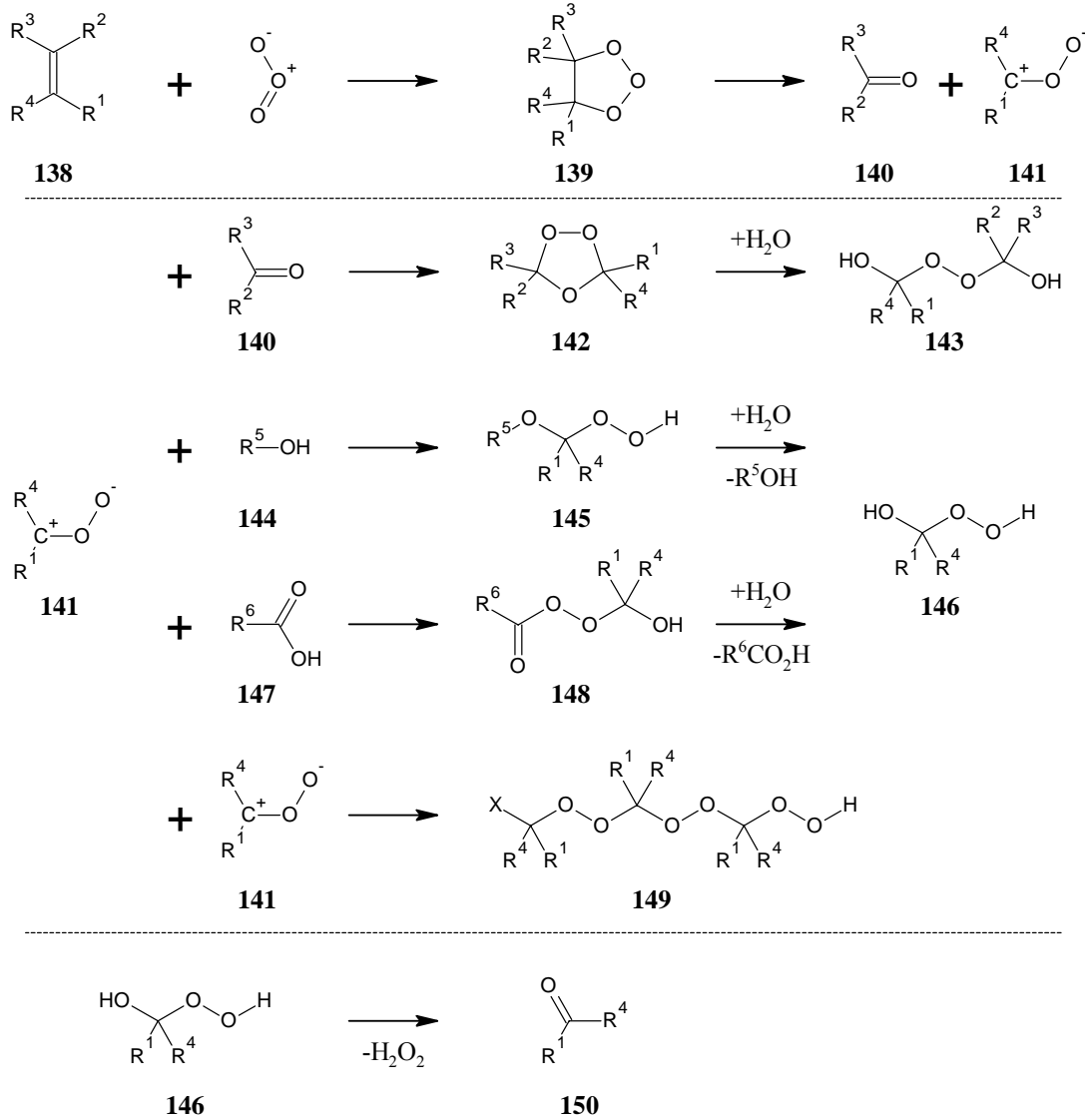


Abb. 63: Allgemeiner Mechanismus der Ozonolyse mit saurer Hydrolyse. Das freigesetzte Wasserstoffperoxid oxidiert Aldehyde (ein R = H) teilweise zu Säuren.

Zunächst wurde die Modellverbindung **133** untersucht. Unter der üblichen reduktiven Aufarbeitung mit Triphenylphosphin sollte der β -Keto-aldehyd **151** und Malondialdehyd (**152**) gebildet werden. Beide Verbindungen haben hohe Carbonylaktivität und neigen daher zu Folgereaktionen. Unter reduktiver Aufarbeitung der Ozonide wurde auch kein Produkt gefunden.

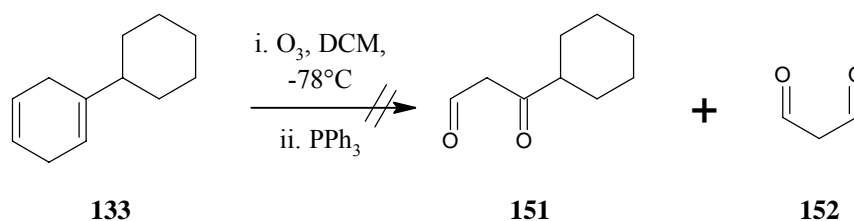


Abb. 64: Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung. Es wurden keine Produkte gefunden.

Eine oxidative Aufarbeitung unter Zugabe von Wasserstoffperoxid und Ameisensäure zum Oxidieren der entstehenden Aldehyde sollte Folgereaktionen verhindern und somit zu einem einheitlicheren Reaktionsverlauf führen.

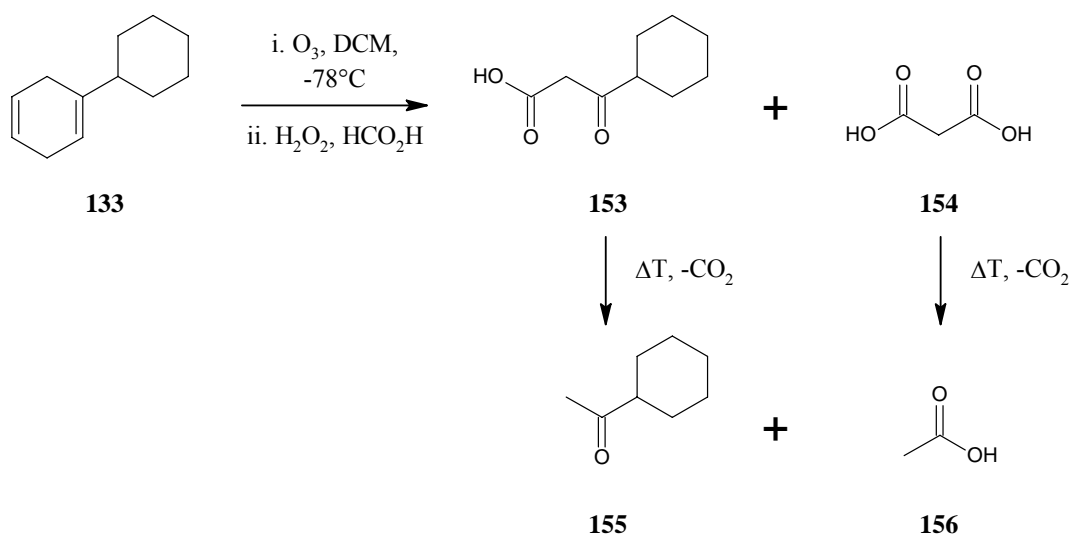


Abb. 65: Ozonolyse mit oxidativer Aufarbeitung.

Aus Wasserstoffperoxid und Ameisensäure bildet sich zunächst Peroxyameisensäure **157**, die sich an den Aldehyd addiert **158**. Anschließend wird Ameisensäure eliminiert, wobei die Carbonsäure **159** zurückbleibt. Da Ameisensäure selbst Aldehydqualitäten aufweist, zersetzt sich Perameisensäure beim Erhitzen nach demselben Mechanismus zu CO_2 und Wasser, wenn kein leichter zu oxidierender Aldehyd mehr anwesend ist.

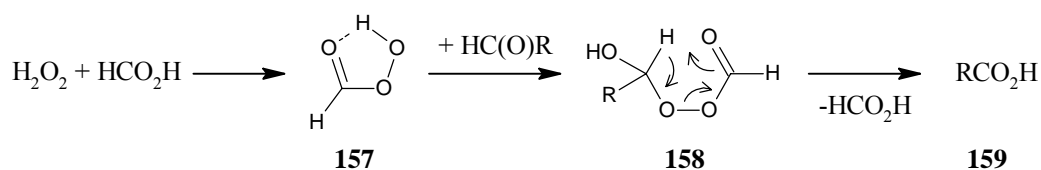


Abb. 66: Oxidation der Aldehyde.

Die aus der Modellverbindung **133** erzeugten β -Ketocarbonsäuren **153** und **154** sollten im Säuren unter Erhitzen Decarboxylieren und somit das destillierbare Cyclohexylmethylketon (**155**) und Essigsäure (**156**) bilden. Auf eine Isolierung der Säuren **153** und **154** wurde verzichtet, da im Falle der Chinolizidine an dieser Stelle Aminosäuren zu erwarten wären, deren Löslichkeit in org. Lösemitteln üblicherweise schlecht ist.

Wasserstoffperoxid und Ameisensäure sind sehr polar und folglich nicht ausreichend in DCM löslich. Daher wurde im zweiten Ansatz zunächst Ethanol als Lösemittel verwendet. Das Edukt, seinerseits sehr unpolar, fiel bei der tiefen Reaktionstemperatur jedoch aus. Daher wurde mit DCM verdünnt. Es zeigte sich, dass sich bei der Ozonolyse die erwartete Blaufärbung, die einen Überschuss an Ozon und somit das Ende der Reaktion anzeigt, erst erheblich später einstellte. Die Zugabe des Reaktionsgemisches zu einem Gemisch aus Ameisensäure und Wasserstoffperoxidlösung führte zu einer Lösung, auf deren Oberfläche kleine Öltropfchen (vermutlich von Cyclohexylbenzol) schwammen. Sie wurde für 3 Tage zum Sieden erhitzt, bis keine Peroxide mehr angezeigt wurden. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck fraktioniert. Jedoch konnte auch hier kein Produkt gefunden werden.

In einem dritten Ansatz wurde zunächst DCM bei -78°C vorgelegt und mit Ozon gesättigt. Dann wurden einige Tropfen des Edukts in Ethanol zugegeben, bis die Blaufärbung verschwand. Trat sie wieder auf, wurde weiter zugetropft. Das Verschwinden und Wiederauftreten der Blaufärbung geschah relativ schnell. Durch die sukzessive Zugabe des Edukts in einen Ozonüberschuss sollte dessen Addition an das Olefin weiter fokussiert werden. Zur Aufarbeitung wurde die klare, farblose Reaktionslösung mit Ethanol verdünnt, und bei reduziertem Druck das DCM bei 40°C abdestilliert. Dann wurden Wasserstoffperoxid und Ameisensäure zugegeben und unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Peroxidkonzentration nahm erheblich langsamer ab als bei dem zuvor durchgeführten Versuch. Erst nach 11 Tagen waren keine Peroxide mehr nachweisbar. Die Lösung bildete unter Kühlung zwei Phasen, von denen die obere aus Ethanol und Ethylformiat bestand. Die untere wurde mit Diethylether extrahiert, das Extrakt über Kalziumchlorid getrocknet und der Ether abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Normaldruck fraktioniert. Dabei

wurden Gemische aus Ethylformiat, Ethanol und Ethylacetat erhalten. Die Ester können auf die entsprechenden Säuren zurückgeführt werden. Somit wurde zumindest die Bildung der Essigsäure nachgewiesen. Hinweise auf Cyclohexlmethylketon wurden nicht gefunden.

In einem letzten Ansatz wurde das Chinolizidin **134** in DCM bei -78°C ozonisiert. Die noch kalte, trübe Lösung wurde mit Wasserstoffperoxid und Ameisensäure versetzt, wobei diese auf der Oberfläche schwammen und sich gelb färbten. Es wurde mit Wasser verdünnt, und das DCM in leichtem Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde für 3 Stunden auf 110°C erhitzt, wobei er sich braun färbte. Aus der Lösung konnten mit Cyclohexan Spuren von Parafinöl³² extrahiert werden. Aus der verbliebenen wässrigen Lösung konnte kein Produkt auskristallisiert werden. Die hier zu vermutende Aminosäure **159** sollte daher mit Thionylchlorid in Ethanol verestert werden. Dabei bildete sich ein feinverteilter dunkler Feststoff, der in keinem Lösemittel löslich erschien. Er machte auch ein Ausschütteln unmöglich.

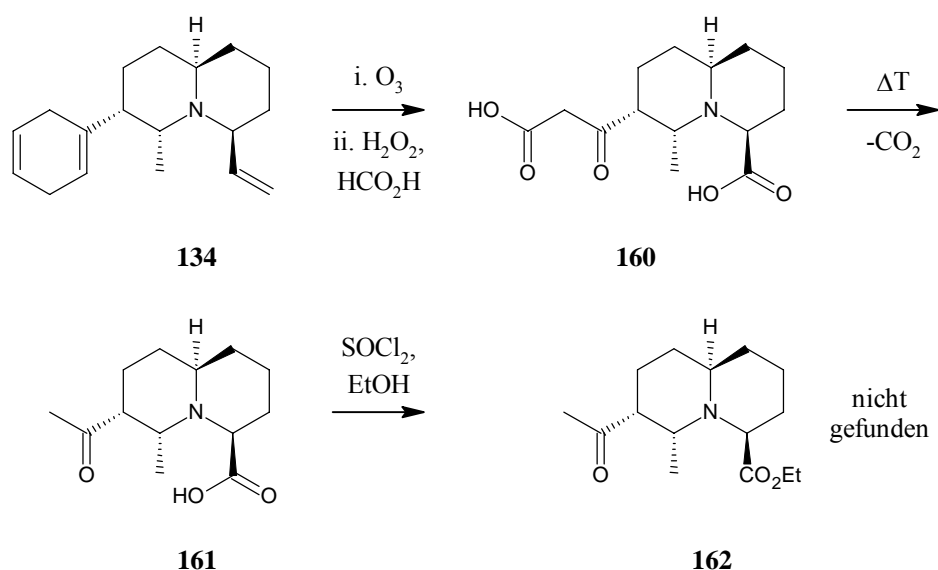


Abb. 67: Letzte Ozonolyse am Chinolizidin **134**. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Insgesamt gestaltet sich die Ozonolyse daher als schwierig, da die zunächst gebildeten Ozonide nicht analysiert werden können. Ihre Umsetzung unter reduktiven oder oxidativen Bedingungen zu isolierbaren Produkten führte bisher zu

³² Das Parafinöl stammt aus der Birch-Reduktion, da das verwendete Natrium unter Parafinöl aufbewahrt wurde, und dieses nicht vollständig durch Eintauchen des Metalls in Cyclohexan entfernt wurde.

keinem einheitlichen Ergebnis. Variation von Lösemittel und Aufarbeitung könnten jedoch noch zu brauchbaren Produkten führen.

Über die untersuchten Aromatenabbausequenzen kann daher folgendes zusammengefasst werden:

Peroxidationen nach Hock führen in akzeptablen Reaktionszeiträumen nur zu unbefriedigenden Umsätzen. Außerdem ist eine einfache Kontrolle des Reaktionsfortschritts nicht möglich.

Die Reduktion des Aromaten nach Birch gelang in sehr guten Ausbeuten.

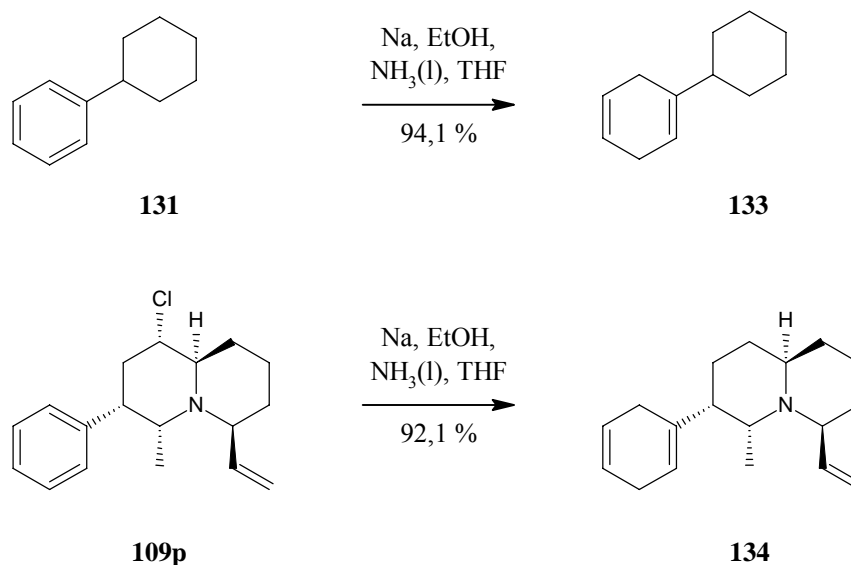


Abb. 68: Birch-Reduktion des Chinolizidins **109p** und Modellverbindung **131**.

Gleichzeitig wurde aus Chinolizidin **109p** das Chlorid entfernt, sodass diese Reaktion zwei zielführende Schritte umfasst. Die angestrebte Ozonolyse des Diens **134** (und der Modellverbindung **133**) ist bisher weder unter reduktiven noch oxidativen Aufarbeitungsbedingungen gelungen. Hier besteht jedoch noch Variationsspielraum bzgl. der verwendeten Lösemittel und der genauen Aufarbeitungsmethode. Auch der Abbau der Doppelbindung vor der Birch-Ozonolyse-Sequenz bietet sich an. Die Zahl der potenziellen Produkte würde reduziert, die einfachere Reaktionsführung müsste jedoch mit einer höheren Gesamtstufenzahl bezahlt werden.

2.3.5.2. Funktionalisierung der Vinylgruppe

Dihydroxylierungen

Um die Bildung von Aminosäuren zu vermeiden, wurde versucht, die Vinylgruppe vor der Ozonolyse zu einem Diol **163** zu oxidieren, das dann als Silylether **164** geschützt werden, und später zum Aldehyd **166** gespalten werden könnte.

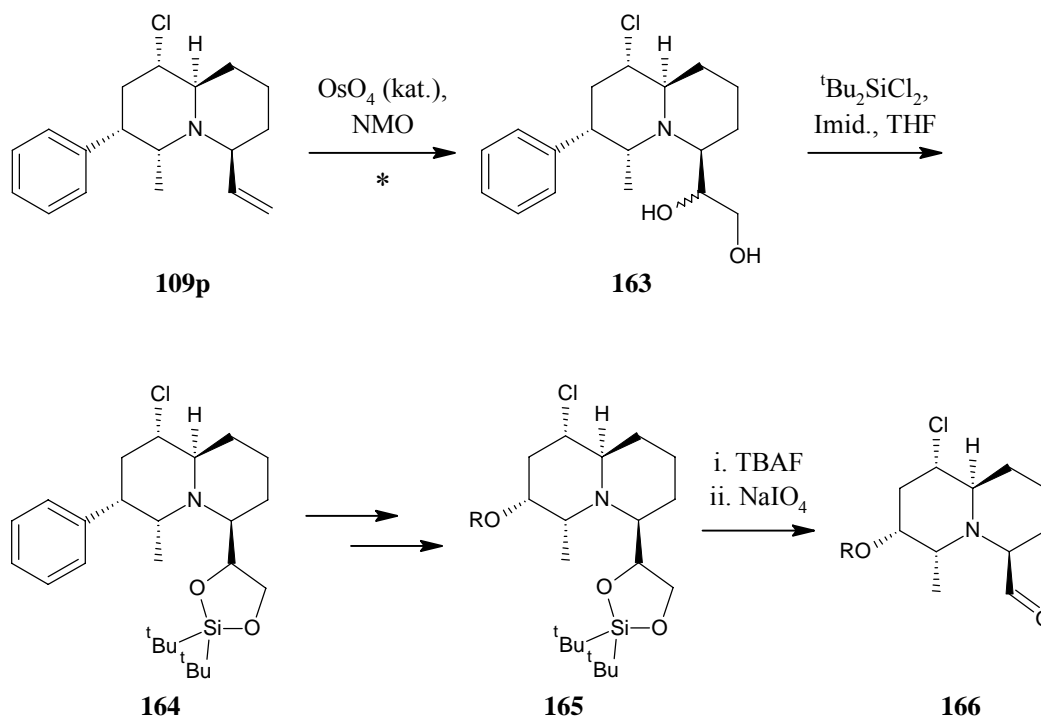


Abb. 69: Geplante Funktionalisierung der Vinylgruppe.

Es zeigte sich, dass die Vinylgruppe des Amins **109p** nicht zu dihydroxylieren war. Osmiumtetroxid wurde in katalytischen Mengen mit NMO als Cooxidans verwendet.

Im ersten Ansatz wurden Osmiumtetroxid und NMO in Wasser vorgelegt und mit dem Chinolizidin **109p** in Aceton versetzt. Das Zweiphasengemisch wurde stark gerührt und die Reaktion per DC verfolgt. Es zeigte sich kein Umsatz. Auch die Zugabe von THF führte nicht zur Reaktion. Nach 3 Wochen wurde mit Natriumbisulfit reduziert und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Dabei wurde das Edukt wiedergewonnen. Das Misslingen wurde auf eine unzureichende Durchmischung der Phasen zurückgeführt.

Daher wurde im zweiten Ansatz Ethanol statt Aceton verwendet. Nach 3 Wochen wurde wieder mit Natriumbisulfit reduziert, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Neben dem Edukt wurden 26,4 % des Alkohols **112p** und 4,5 % des Ethers **167** durch Flashchromatographie isoliert. Dirole wurden nicht gefunden.

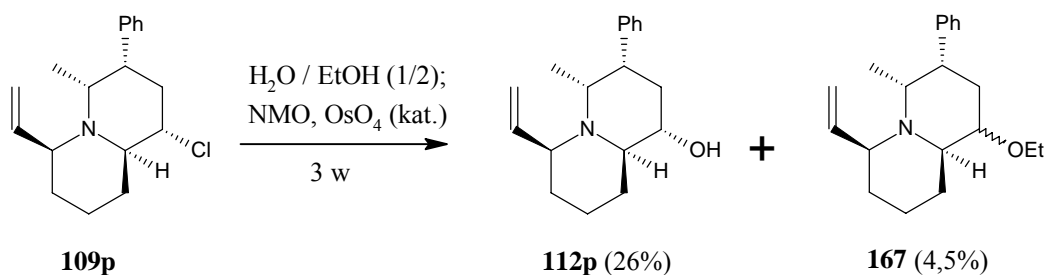


Abb. 70: Hydrolyse- bzw. Alkoholyseprodukte als Nebenreaktion. Die gewünschte Dihydroxylierung fand nicht statt.

Im dritten Ansatz wurde wieder Aceton verwendet. Als Lösungsvermittler wurde THF verwendet. Als wässrige Phase wurde ein Phosphatpuffer (pH 7) verwendet. Es bildeten sich wieder zwei Phasen und es fiel ein Feststoff (vermutlich Teile der Puffersalze) aus. Nach 24 Stunden wurde wie oben aufgearbeitet. Das Edukt konnte quantitativ wiedergewonnen werden.

Um die eingesetzten Reagenzien Osmiumtetroxid und NMO (**172**) zu testen, wurden sie mit Cyclohexen (**168**) umgesetzt. Die Reaktion wurde analog zum ersten Ansatz geführt und lieferte über Nacht 45% des erwarteten Diols **170**, das keine Verunreinigungen enthielt. Die niedrige Ausbeute kann auf ein Verdampfen des flüchtigen Cyclohexens zurückgeführt werden, da das Reaktionsgefäß nicht vollständig verschlossen war. Der Versuch zeigte jedoch, dass die eingesetzten Reagenzien in der erwarteten Weise zu reagieren vermögen.

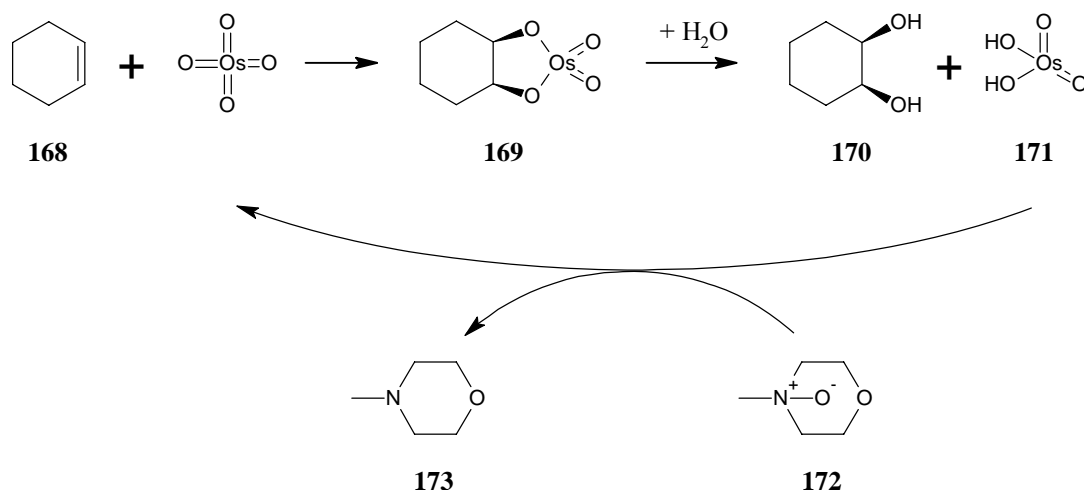


Abb. 71: Mechanismus der Dihydroxylierung am Beispiel Cyclohexen.

Im vierten Ansatz wurde Pyridin zugesetzt. Auch hier wurde das Edukt vollständig wiedergewonnen.

1M Zitronensäure als Hilfsligand sollte die Dihydroxylierung im 5. Ansatz vorantreiben. Als Lösemittel wurde ein Wasser / *tert*-Butanol-Gemisch verwendet. Zur Aufarbeitung wurde die trübe Lösung mit dem stark basischen Anionentauscher Amberlyst A26 (OH) versetzt und dieser mehrfach mit *tert*-Butanol und Wasser gewaschen. Die vereinten Phasen wurden vom Lösemittel befreit und verbleibendes Wasser durch Kodestillation mit *tert*-Butanol ausgeschleppt. Der braune Rückstand bestand aus dem Edukt und NMO. Beide Substanzen wurden quantitativ zurückgewonnen.

Zuletzt wurden NMO und das Chinolizidin **109p** in 1M Zitronensäure in *tert*-Butanol gelöst und ein Äquivalent Cyclohexen zugegeben. Dieses bildete eine zweite Phase. OsO₄ wurde zugegeben, das Gefäß verschlossen und die Phasen 20 Stunden miteinander verrührt. Danach wurde wie oben mit Ionentauscher aufgearbeitet. Es wurde kein Diol gefunden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die angestrebten Dihydroxylierungen durch das Chinolizidin **109p**, oder einer Verunreinigung darin, inhibiert wurden. Solche Inhibierungen bestehen meist darin, dass die Hydrolyse des intermediären Osmatesters (analog zu **169**) nicht oder nicht ausreichend schnell stattfindet.

Epoxidierungsstudien

Da die Dihydroxylierungen erfolglos waren, wurde alternativ eine Epoxidierung angestrebt.

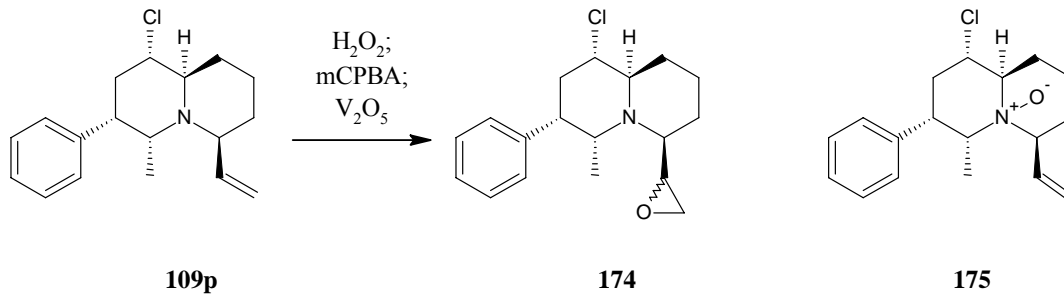


Abb. 72: Experimente zur Epoxidierung. Das Epoxid kann als Schutzgruppe des Diols **163** angesehen werden. Experimentell wurde statt des Epoxids meist kein Umsatz oder die Bildung des N-Oxids **175** gefunden.

Zunächst wurde als Oxidans mCPBA in Methanol / Wasser verwendet. Zum gelösten Chinolizidin wurden 2 Äquivalente Schwefelsäure gegeben. Dennoch trat die Oxidation des Stickstoffs in den Vordergrund. Neben dem N-Oxid (83,4 %) **175** wurde noch Edukt isoliert.

Dann wurde die Epoxidierung mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure untersucht. Nach 7 Tagen wurde mit konz. Ammoniak verdünnt und die Lösung mit DCM extrahiert. Es wurden das Edukt und das N-oxid **175** gefunden.

Zuletzt wurde das Chinolizidin in DMF / Wasser mit Vanadium(V)oxid als Katalysator und Percarbamid als Cooxidans bei 60° C umgesetzt. Die sehr dunkle, klare Lösung wurde mit Ammoniumchloridlösung angesäuert und Peroxidüberschüsse durch Natriumhydrogensulfit reduziert. Die ausfallenden Vanadiumsalze wurden abfiltriert. Die saure Lösung (pH 2) wurde mit DCM extrahiert. Dieses Extrakt enthielt das Hydrochlorid des Edukts. Die wässrige Lösung, in der die Chinolizidine als Salze vermutet wurden, wurde mit Natriumcarbonat auf pH 10 gestellt und nochmals mit DCM extrahiert. Hierin wurde kein Chinolizidin gefunden.

Das Ausbleiben der Epoxidierung auf könnte auf sterische Gründe zurückgeführt werden. Das erscheint jedoch wenig plausibel, da die Vinylgruppe eigentlich ausreichend zugänglich sein sollte.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die oxidative Transformation der Doppelbindung in Epoxide oder Diole nicht praktikabel erscheint. Letztendlich muss die Synthese wohl über die oxidative Spaltung (Ozonolyse) und Schutz der Seitenkettensauerstofffunktion erfolgen. Für diesen neuen Weg sind umfassende Untersuchungen notwendig, die nicht mehr Teil dieser Arbeit sind.

2.4. Zusammenfassung / Ausblick

2.4.1. Zusammenfassung

Im Rahmen der Doktorarbeit wurde eine kurze substratkontrollierte Chinolizidinsynthese entwickelt. Aus den Aminoalkoholen **53**, deren Synthese von (*S*)-Milchsäureethylester ausgehend in der Diplomarbeit entwickelt wurde, konnten die 2,6-Divinylpiperidine **82**, **83** und **84** gezielt dargestellt werden. Als Hauptprodukte wurden die *cis*-konfigurierten Divinylverbindungen erhalten. Beim unsubstituierten Phenylrest (**53p**) wurden alle drei Diastereomere gebildet, beim 3-Methoxyphenylrest (**53a**) wurde neben dem Hauptdiastereomer nur ein weiteres Diastereomer gefunden.

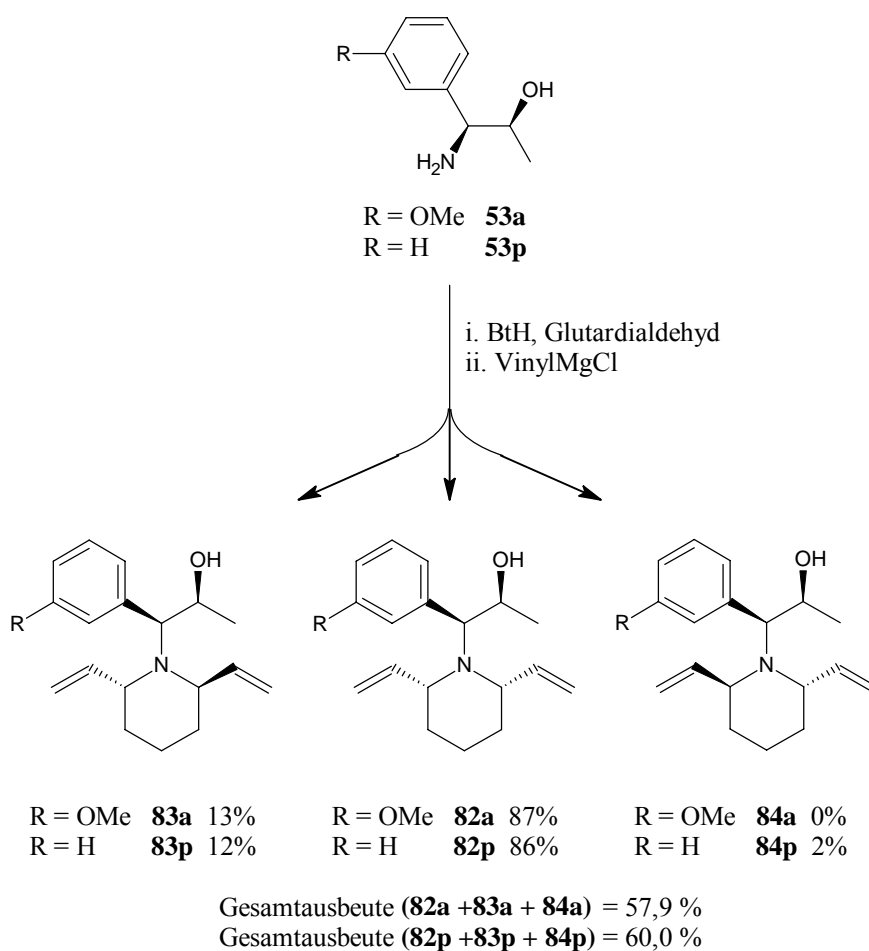


Abb. 73: Zusammenfassung I: Synthese der Divinylpiperidine. Die relative Produktverteilung ist in % angegeben.

Die abs. Konfigurationen des Divinylpiperidins **83p** konnte über das entsprechende 2,5-Dinitrobenzoat **85p** gesichert werden. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der gemessenen NMR-Spektren kann auch die abs. Konfiguration bzgl. der Vinylgruppen des Piperidins **83a** im Analogieschluss als gesichert angesehen werden.

Die Hauptdiastereomere **82a** und **82p** ließen sich nach Veresterung über die neue Umlagerung mit Dimethylaluminiumchlorid in die Chinolizidine **109** überführen. Die Nebendiastereomere wurden noch nicht umgesetzt. Die Umlagerung verlief hoch stereoselektiv, da aus einem Edukt nur ein Chinolizidin gebildet wurde. Dazu wurde zwischen den beiden Vinylgruppen differenziert und der Einbau des Nucleophils (Chlorid) an C-1 erfolgte ausschließlich äquatorial. Die Auswahl der Vinylgruppe erfolgte offenbar maßgeblich über die relative Anordnung des eindeutig konfigurierten methylgruppentragenden Kohlenstoffzentrums C-4 und die bevorzugte Konformation des Piperidinrings, in der beide Vinylgruppen äquatoriale Positionen einnehmen.

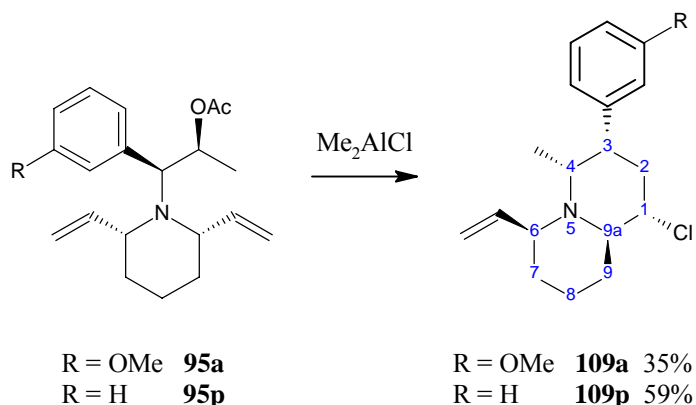


Abb. 74: Zusammenfassung II: Umlagerung

Die *cis*-Stellung der Vinylgruppen in den Piperidinen **95** bewirkt eine *trans*-Stellung der Vinylgruppe und des Brückenwasserstoffs in den Chinolizidinen **109**. Aus der *anti*-Stellung von Acetat und Arylrest in den Edukten resultiert eine *syn*-Stellung der Methylgruppe und des Aromaten in den Chinolizidinen.

Die Methylgruppe an C-4 und der Brückenwasserstoff (an C-9a) nehmen eine *cis*-Stellung ein, wie sie auch in den Zielmolekülen vorhanden ist. Diese beiden Zentren wurden somit, zumindest relativ zueinander, korrekt aufgebaut. Eine absichernde Bestimmung der absoluten Konfiguration der Chinolizidine steht noch

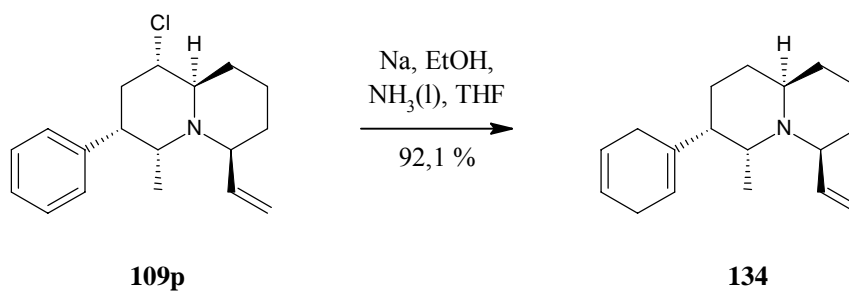


Abb. 76: Zusammenfassung IV: Birch-Reduktion des Chinolizidins **109p** zum Dien **134**.

Aus bisherigen Ozonolyseversuchen des Dienes **134** und des 1-Cyclohexyl-cyclohexa-1,4-diens (**133**) wurden keine der erwarteten Produkte isoliert.

Die Vinylgruppe im Chinolizidin **109p** ließ sich unter keinen der getesteten Bedingungen dihydroxylieren oder epoxydieren. Hier ist offensichtlich eine alternative Reaktionsfolge aus Abbau des Olefins und anschließendem Abbau des Aromaten notwendig.

Es ist außerdem an der Modellverbindung Cumol untersucht worden, ob der Aromat in den Chinolizidinen **109** auch analog zur Hock'schen Phenolsynthese abgebaut werden könnte. Um die Peroxidation quantitativ verfolgen zu können, wurde eine HPLC-basierende Analysemethode entwickelt. Damit konnte gezeigt werden, dass die Peroxidationsgeschwindigkeit der Modellverbindung Cumol stark konzentrationsabhängig war, wodurch befriedigende Umsätze nicht in angemessener Zeit erreicht werden konnten.

2.4.2. Ausblick

Vorschlag zur Weiterführung der Clavepictinsynthese

Die Synthese könnte zu den unnatürlichen Clavepictinen vollendet werden. Hierfür sind noch einige Schritte erforderlich, deren Reihenfolge sich an der Durchführbarkeit bzw. den höheren Ausbeuten der Einzelschritte orientieren wird. Hier soll ein Synthesepan vorgestellt werden, der vermutlich eine gut machbare Route beschreibt.

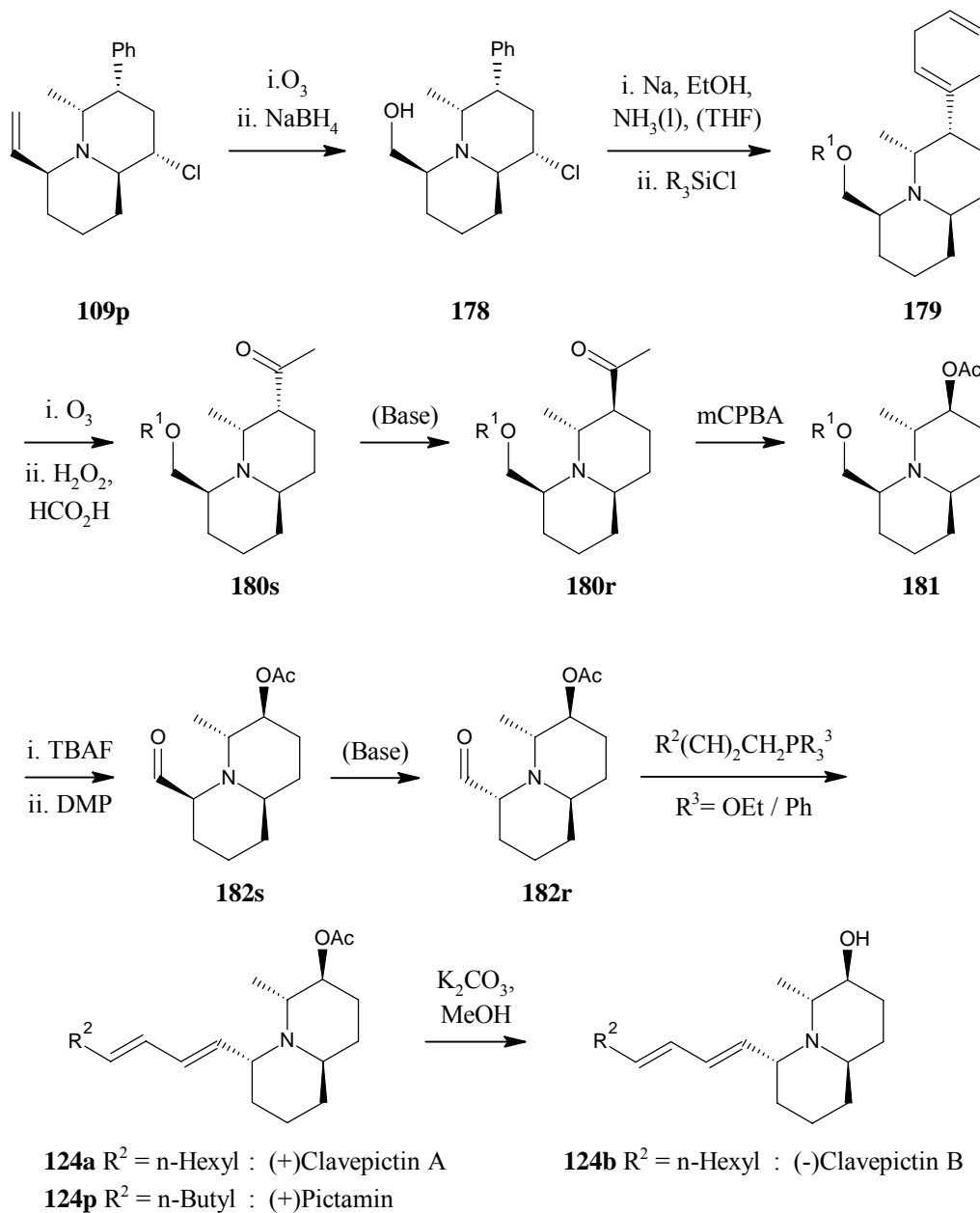


Abb. 77: Möglicher Abschluss der Clavepictinsynthese. Aus Chinolizidinen **109** werden die nicht natürlichen Clavepictine erhalten.

Wenn die Vinylgruppe des Chinolizidins **109p** nicht dihydroxyliert oder epoxidiert werden kann, könnte sie per Oxonolyse mit reduktiver Aufarbeitung durch NaBH₄ in den Alkohol **178** überführt werden. Dieser sollte unter den erarbeiteten Birch-Bedingungen intermediär ein Alkoholat liefern, das mit einem Chlorsilan zum Silylether **179** abgefangen werden kann. Ozonolyse dieses Diens mit oxidativer Aufarbeitung und anschließender Decarboxylierung sollte das Keton **180s** liefern, das nach Epimerisierung über eine Baeyer-Villiger-Oxidation in das Acetat **181** überführt wird. Abspalten des Silylschutzes mit TBAF und Oxidation des Alkohols führt zum Aldehyd **182**, der nach Epimerisierung über eine Olefinierung nach Horner (R³ = OEt) oder Wittig (R³ = Ph) Zugang zum nicht natürlichen (+)-Clavepictin A (**124a**, R² = n-Hexyl) oder zum nicht natürlichen (+)-Pictamin (**124p**, R² = n-Butyl) ermöglicht. Verseifen des Esters führt dann zum nicht natürlichen (-)-Clavepictin B (**124b**).

Reaktionen der Nebendiastereomere

Ausgehend von (*S*)-Ethyllactat wurde im Rahmen der Diplomarbeit die Synthese der Aminoalkohole **53** entwickelt. Diese verläuft über die Alkohole **56**, deren Diastereomerenverteilung nach dem Felkin-Anh-Modell erklärt werden kann. Aus den Hauptprodukten **53a** und **53p** wurden die *cis*-2,6-Divinylpiperidine **82** als Hauptdiastereomere gebildet, deren Acetate zu den Chinolizidinen **109** umgesetzt wurden. Verläuft diese Umlagerung wie postuliert über das Benzylkation **120**, so geht die Stereoinformation des C-7 verloren, so dass nach der gleichen Sequenz aus den Aminoalkoholen **53b** und **53e** die selben Chinolizidine **109** (in gleicher Ausbeute) erhalten werden sollten.

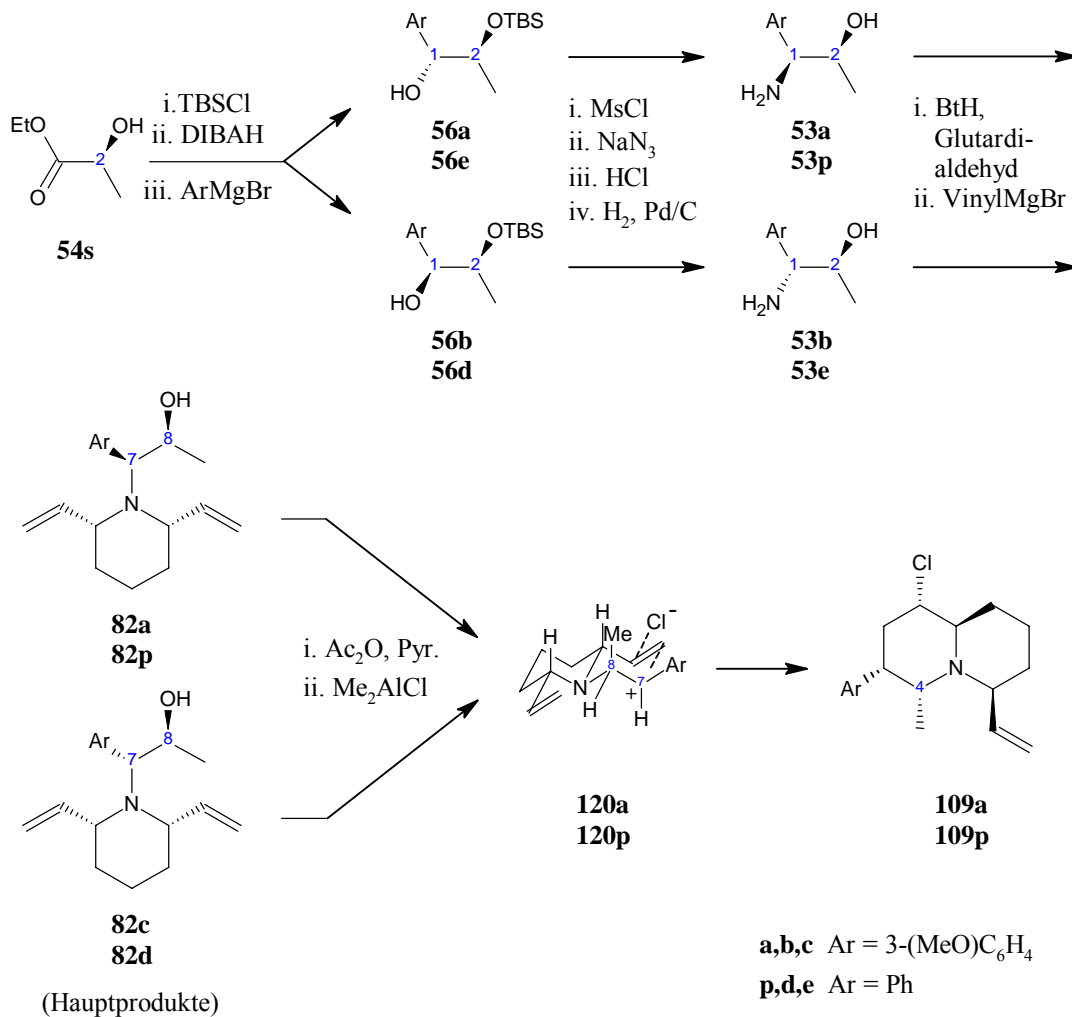


Abb. 78: Aus den Aminoalkoholen **53b,e** sollten die selben Chinolizidine **109** erhalten werden wie aus den Aminoalkoholen **53a,p**.

Die *trans*-2,6-Divinylpiperidine **83** und **84**, die bisher als Mindermengenprodukte isoliert wurden, könnten nach Veresterung (**183**; **184**) ebenfalls mit Dimethylaluminiumchlorid umgesetzt werden. Es ist zu erwarten, dass ebenfalls ein Benzylkation durchlaufen wird, sodass die abs. Konfiguration des C-7 der Acetate unerheblich für die Umlagerungsprodukte ist. Findet der Ringschluss auch hier über einen sesselförmigen Übergangszustand statt, so nimmt in diesem der Aromat eine äquatoriale Position ein, wodurch auch der Eintritt des Chlorids ebenfalls in die günstige äquatoriale Position bevorzugt sein wird. Aromat, Chlorid, Brückenwasserstoff und Vinylgruppe stehen dann in den Chinolizidinen **187** bzw. **190** auf derselben Seite.

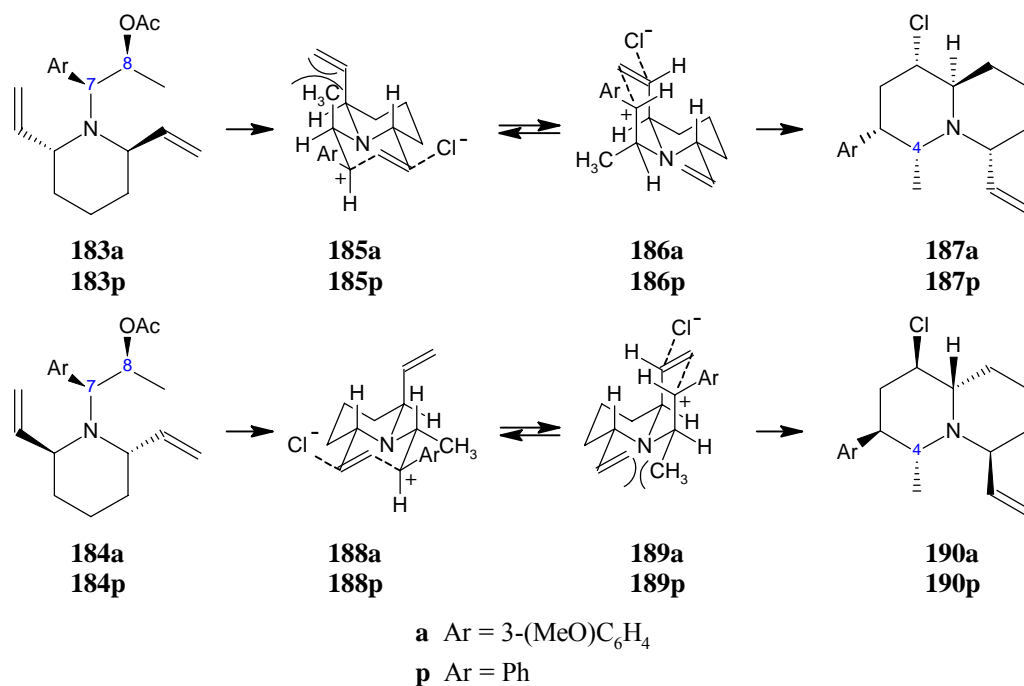


Abb.79: Umlagerung der *trans*-2,6-Divinylpiperidine **183** und **184**.

Die absolute Konfiguration des C-8 der Acetate wird in Abhängigkeit der abs. Konfiguration der Piperidinzentren C-2 und C-6 Einfluss auf den Übergangszustand bei der Chinolizidinbildung nehmen:

Im Fall der (2*R*,6*R*)-Divinylpiperidine **183** wird ein Übergangszustand **186** bevorzugt sein, in dem der Ringschluss an einer bzgl. des Piperidinrings axialständigen Vinylgruppe stattfindet. In diesem Fall steht der anderen Vinylgruppe nur der kleinere Wasserstoffsubstituent des C-8 entgegen, anstelle der größeren Methylgruppe, wie dies im Übergangszustand **185** der Fall wäre.

Analog dazu ist zu erwarten, dass im Fall der (2*S*,6*S*)-Divinylpiperidine **184** der Ringschluss an einer äquatorialständigen Vinylgruppe über den Übergangszustand **188** stattfindet.

Zusammenfassend sollten aus (*S*)-Ethyllactat (**54s**) die Chinolizidine **109**, **187** und **190** erhalten werden. Aus (*R*)-Ethyllactat (**54r**) sollten analog die Chinolizidine **191**, **192** und **193** zugänglich sein. Die Clavepictine sind am leichtesten aus **192** zugänglich, da lediglich C-3 invertiert werden muss. Aus dem Chinolizidin **191**, das nach der vorgestellten Synthesesequenz aus (*R*)-Ethyllactat als Hauptprodukt zu erwarten ist, sollten die Clavepictine durch Epimerisieren des C-3 und C-6 zugänglich sein.

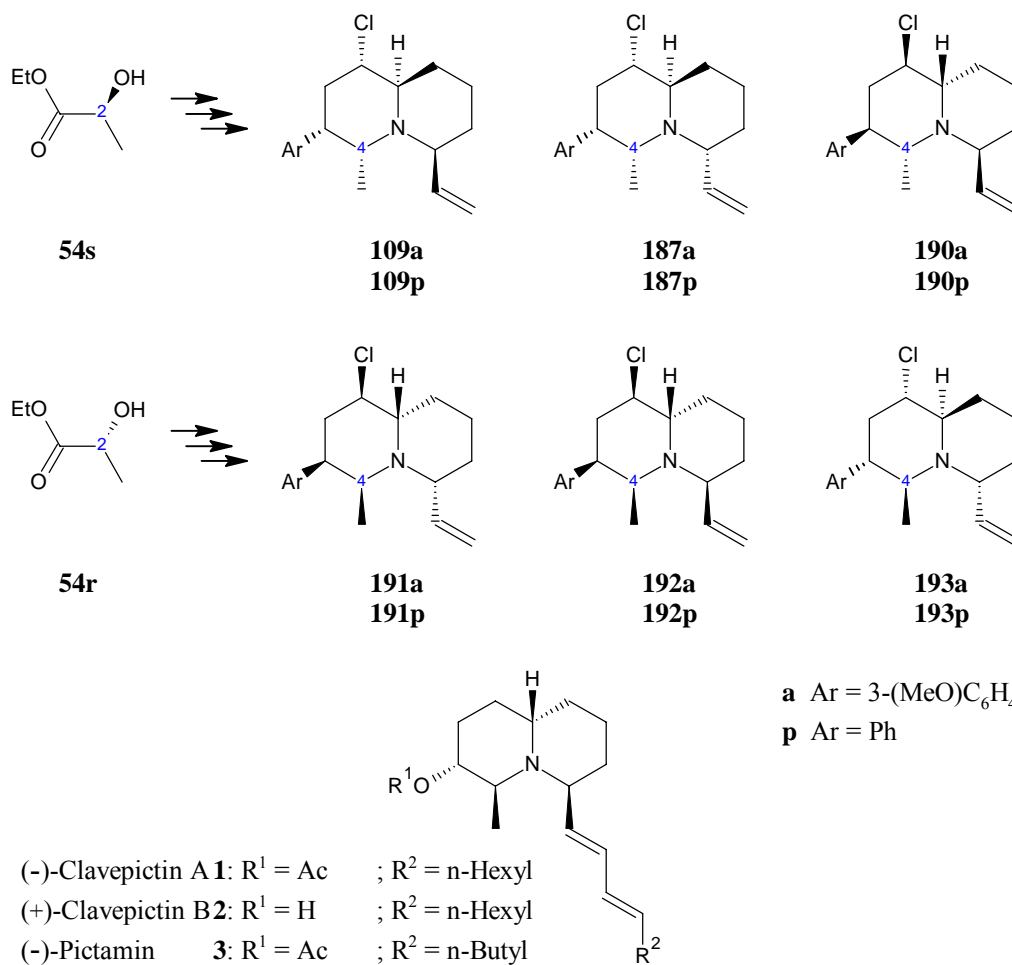


Abb. 80: Erwartete Umlagerungsprodukte im Vergleich mit den Zielmolekülen.

Der in dieser Arbeit entwickelte Zugang zu Chinolizidinen hat bisher eine hohe Diastereoselektivität bewiesen. Stimmen die oben aufgeführten Überlegungen, dann eröffnet der vorgestellte Weg flexible und selektive Synthesemöglichkeiten einer großen Zahl von Clavepictinen, Pictaminen und weiteren Chinolizidinen. Damit könnten die Leitstrukturen breit variiert werden – vielleicht können auf diesem Sektor neue interessante Wirkstoffe gefunden werden.

3. Experimentell

3.1. Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgräte

Lösungsmittel / Reagenzien:

Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Gegebenenfalls wurden die Lösungsmittel folgendermaßen absolutiert:

Acetanhydrid:

Acetanhydrid wurde unter Stickstoff über Nacht mit Phosphorpentoxid verrührt, abgesaugt, erneut mit Phosphorpentoxid versetzt und über eine Kolonne bei Normaldruck abdestilliert.

Pyridin:

Pyridin wurde über Natronplätzchen gelagert und bei Normaldruck unter Stickstoff über eine Kolonne abdestilliert.

DCM:

DCM wurde für mehrere Stunden über Kalziumhydrid unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann abdestilliert.

DMF:

DMF wurde wasserfrei in Gebinden mit Molsieb 3Å erworben.

THF / Ether / Toluol / n-Hexan / Cyclohexan / Cumol:

Das Lösungsmittel wurde unmittelbar vor Gebrauch über Natrium mit Benzophenon getrocknet und dann abdestilliert.

Die Aufbewahrung nicht absolutierten Ethers (zum Extrahieren) erfolgte über Natriumhydroxid.

Ethanol / Methanol:

Je 1 l Alkohol wurde mit 7 g Natrium getrocknet und abdestilliert.

Pyrrolidin:

250 ml Pyrrolidin wurden mit 2 g Natrium getrocknet und abdestilliert.

Triethylamin:

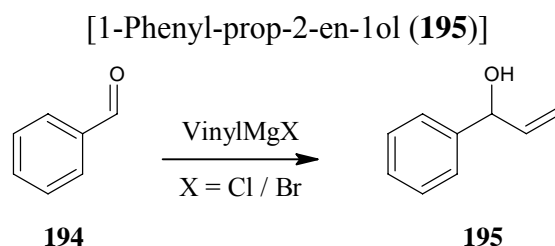
TEA wurde mehrere Stunden über Natriumhydroxid unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann abdestilliert.

Benzylaldehyd (als Kontrollreagenz):

40 ml „Benzaldehyd“ (älteres Gebinde) wurden mit 100 ml Et₂O verdünnt und viermal mit ca. 50 ml ges. NaHCO₃(aq) gewaschen, bis jeweils keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde und die Waschlösung zuletzt noch pH > 7 aufwies. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und der Et₂O im leichten Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 73 mbar über eine kurze Kolonne destilliert (bp. 97 °C). Es wurden ca. 30 ml Benzaldehyd erhalten, die nach ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse sauber waren, und unter Stickstoff und Lichtausschluss aufbewahrt wurden. Nach knapp zwei Jahren konnten per ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse noch keine Veränderungen beobachtet werden.

Vinyl-Grignard-Reagenzien:

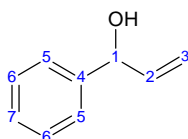
Vinylmagnesiumchlorid (oder Bromid) wurde wie folgt auf Reinheit getestet:



In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben wurden unter Argon 15 ml abs. Et₂O auf 0° C gekühlt und 2,8 ml 1,69 M Vinylmagnesiumchlorid (4,73 mmol, 1,0 Äq.) zugetropft. Dabei wurde eine braune Lösung, evt. mit wenig Niederschlag, erhalten. Dann wurden 532 mg abs. Benzaldehyd (**194**; 5,01 mmol; 1,06 Äq.) zugetropft. Dabei trat weitgehende Entfärbung und kein weiterer Niederschlag auf. Nach 2 Stunden wurde mit 0,1 ml Wasser (5,56 mmol, 1,18 Äq.) hydrolysiert. Dabei verschwand die Farbe vollständig. Der Feststoff wurde abgesaugt. Da aus dem Filtrat weiterer Feststoff ausfiel, wurde es mit weiteren 0,5 ml Wasser versetzt. Es wurde ein voluminöser, farbloser Niederschlag und eine klare, org. Lösung

erhalten. Der Feststoff wurde abgesaugt und zweimal mit 5 ml Et₂O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es blieben 593 mg Öl zurück. Dieses bestand aus dem erwarteten Produkt, sodass das Grignard-Reagenz als verwendbar anzusehen ist (Test positiv). Der Test ist negativ, wenn das erhaltene Öl zu weiten Teilen aus Benzalkohol oder Benzaldehyd besteht.

Ausbeute (Test positiv): 593 mg farbloses Öl, 4,42 mmol (93,4 % d. Th. bzgl. Vinylmagnesiumchlorid)



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.38-7.25 (m, 5H, Ph); 6.04 (ddd, 1H, ³J = 16.9 Hz, ³J = 10.5 Hz, ³J = 5.9 Hz, 2); 5.34 (dt, 1H, ³J = 17.1 Hz, ^{2/3}J = 1.6 Hz, 3Z); 5.21-5.17 (m, 2H, 1, 3E); 1.93 (s br, 1H, OH).

Substanz literaturbekannt³³.

Magnesiumspäne (für Grignard-Reaktionen):

6,3 g Magnesiumspäne wurden in einer großen Fritte dreimal mit 5%iger Salzsäure überschichtet und jeweils nach kurzem Aufschäumen abgesaugt. Die glänzenden Späne wurden genauso dreimal mit Methanol und dann dreimal mit Et₂O gewaschen. Es wurden 5,9 g aktivierte Magnesiumspäne erhalten, von denen die zu verwendende Menge schnell abgewogen und dann direkt in der Apparatur unter Et₂O gegeben wurde. Nicht benötigte aktivierte Späne wurden gelagert und unmittelbar vor Gebrauch erneut aktiviert.

Chromatographie:

Zur **präparativen Flash-Chromatographie** wurde Kieselgel 60 (Partikelgröße 0.040 – 0.063 mm; 230-400 mesh ASTM) der Firma *Merck* verwendet.

³³ Hamasaka, Go; Muto, Tsubasa; Uozumi, Yasuhiro
Angewandte Chemie, International Edition, **2011**, 50, 21, 4876 - 4878

Zur Trennung von Substanzen sehr ähnlicher Polarität und zum Erhalten besonders reiner Substanzen wurde **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie** (HPLC) durchgeführt. Es wurden Modulsysteme der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber) und Waters / Millipore (Injektionssystem U6K9) verwendet. Für Normalphasenchromatographien wurden Säulen von Knauer (32x250 mm bzw. 64x250 mm für präparative und 4x250 mm für analytische Trennungen) mit „Nucleosil 50-5“ gepackt verwendet. Für Umkehrphasenchromatographie wurden Säulen (21.2x250 mm präparativ, 4.6x250 mm analytisch) mit „Gemini-NX-5µ C18 110A“ der Firma Phenomenex verwendet. Als Laufmittel für Normalphasen wurde n-Hexan mit Essigsäureethylester- oder Isopropanolzusatz verwendet, für die Umkehrphasen wurden Methanol-Wasser-Gemische eingesetzt.

Dünnschichtchromatographien zur Reaktionskontrolle wurden mit kieselgelbeschichteten Aluminiumfertigplatten 60 F254 der Firma *Merck* durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm.

Die Mischungen der Laufmittel sind jeweils als Volumenverhältnisse angegeben.

Als Anfärbereagenzien dienen:

Kaliumpermanganatlösung:	0,05%ige wässrige Lösung von KMnO_4
Ninhydrin-Lösung:	200 mg Ninhydrin in 100 ml Ethanol
Anisaldehyd-Lösung:	1 ml Anisaldehyd in 2 ml konz. H_2SO_4 und 100 ml Eisessig
Vanillinreagenz:	1 g Vanillin in 100 ml Etanol; dann DC in 50%ige H_2SO_4 .
Schlittlers Reagenz:	0,15 g Hexachloroplatinsäure und 3 g KI in 100 ml Wasser
Cer-Reagenz:	1 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, 2,5 g Phosphormolybdänsäure, 8 ml H_2SO_4 in 100 ml Wasser
DNPH-Reagenz:	0,4% (w/v) Dinitrophenylhydrazin in 7% (w/v) Salzsäure

IR-Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit einem *Fourier Transform Infrarot Spektrometer* (FT/IR-400plus) mit der *single reflection horizontale ATR* (ZnSe-Kristall) Einheit

der Firma *Jasco* im Bereich von 650 bis 4000 Wellenzahlen pro cm aufgenommen und mit *Jasco Spectra Manager für Windows* analysiert.

NMR-Spektroskopie:

Die NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur an einem *Bruker AM 300* oder *ARX 400*, mehrdimensionale Spektren an einem *AV 400* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ wurden dabei jeweils auf das Protonensignal des Lösungsmittels (CDCl_3) kalibriert und relativ zum Signal von Tetramethylsilan angegeben.

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei einer Frequenz von 100 MHz, die ^1H -NMR-Spektren bei 400 MHz aufgenommen.

Um die Signale den entsprechenden Kernen zuzuordnen, sind die Kohlenstoff- bzw. Heteroatome des jeweiligen Moleküls durchnummeriert worden. Die Nummerierung ist willkürlich. Bei ähnlichen Strukturen wurden ähnliche Nummerierungsmuster verwendet.

Bei den *cis*-2,6-Divinylpiperidinen ist es nicht möglich, die Signale der beiden diastereomeren Seiten bzgl. der zugrundeliegenden abs. Konfiguration (*2R* oder *6S*) uneindeutig zuzuordnen. Daher erfolgt die Zuordnung willkürlich, sodass zumindest ersichtlich wird, welche Signale zu einer Seite gehören.

FD-Massen-Spektroskopie:

Die FD-Massenspektren wurden mit einem *Finnigan MAT 95* der Firma *Micromass* im FD-Modus aufgenommen. Angegeben sind die physikalischen Ladungs-Masse-Verteilungen (m/z)-Wert der Molekülkationen. Der Molpeak ist mit $[\text{M}]^+$ gekennzeichnet.

HR-ESI-Massen-Spektroskopie:

Hochaufgelöste Massenspektroskopie wurde an einem *MAT 711* der Firma *Varian* durchgeführt. Angegeben sind die physikalischen Ladungs-Masse-Verteilungen (m/z)-Wert der Molekülkationen. Der Molpeak ist mit $[\text{M}]^+$ gekennzeichnet.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden an einem *vario EL* der Firma *Foss-Heraeus* durchgeführt.

Polarimetrie:

Die Drehwerte wurden mit einem *241 Polarimeter* der Firma *Perkin-Elmer* bei Raumtemperatur (22 °C) bei den Wellenlängen 546 nm und 578 nm einer Quecksilberdampflampe gemessen und mit „Chemtools – 7.0“ auf die Natrium-D-Linie extrapoliert. Die Konzentration (c) der Messlösung ist in Klammern (in g / 100 ml) angegeben. Falls nicht anders vermerkt, wurde in DCM der Firma Merck (UVasol-Dichlormethan für die Spektroskopie) gemessen.

Schmelzpunkte:

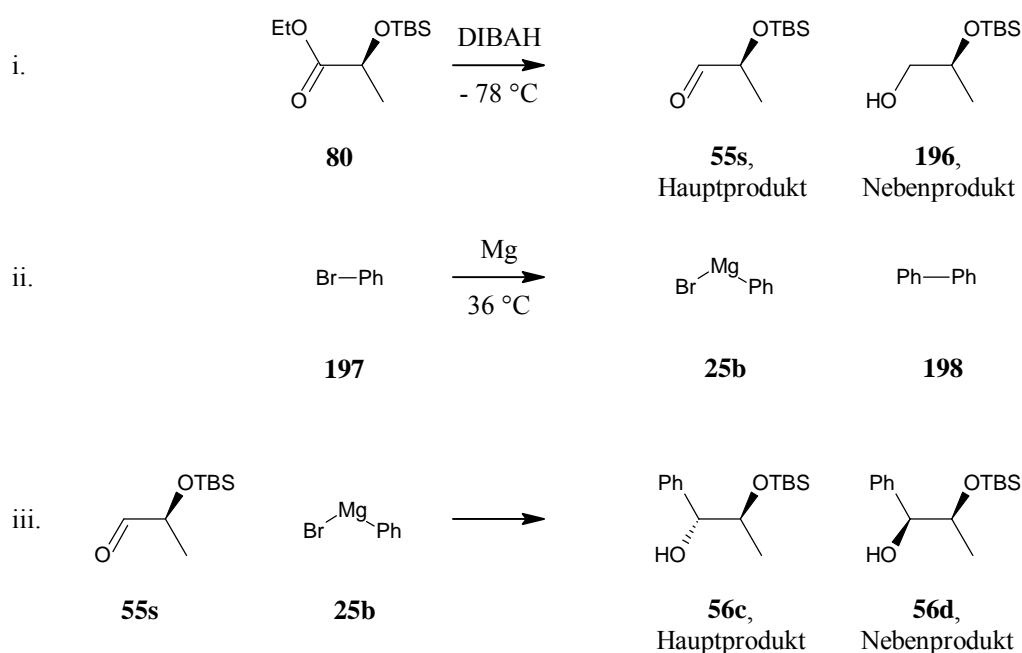
Schmelzpunkte wurden mit einem *Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli* der Firma *Büchi* bestimmt.

3.2. Durchgeführte Synthesen bzw. Studien

(1*R*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-propan-1-ol (56c)

(1*S*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-propan-1-ol (56d)

(2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-propan-1-ol (196)



i. In einem ausgeheizten 2 l Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre 57,5 g des Esters **80** (247 mmol; 1,00 Äq.) in ca. 630 ml abs. Et₂O gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dann wurden 219 ml einer 1,1 M Lösung von DIBAH (241 mmol; 0,98 Äq.) in n-Heptan tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 5 Stunden bei -78 °C gehalten.

ii. 7,60 g (313 mmol; 1,27 Äq.) frisch aktivierte Magnesiumspäne wurden in einen ausgeheizten 500 ml Dreihalsholben mit Rückflusskühler und Tropftrichter unter Stickstoffatmosphäre mit ca. 200 ml abs. Et₂O überschichtet. Über den Tropftrichter wurden 3,96 g von 46,6 g (297 mmol, 1,20 Äq.) Brombenzol zugegeben. Die Reaktion sprang direkt an. Das restliche Brombenzol wurde in 60 ml abs. Et₂O gelöst und bei Abklingen der Reaktion so zugetropft, dass ein geringer Rückfluss erhalten blieb. Nach vollständiger Zugabe wurde mittels Föhn mehrmals zum

Sieden erhitzt, bis alles Metall abreagiert hatte. Die tiefbraune Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt.

- iii. Die Lösung aus i. wurde auf $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und unter Rühren die Lösung aus ii. durch eine Kanüle zügig zugetropft. Es trat eine leichte Trübung und fast vollständige Entfärbung ein. Über Nacht erreichte die Lösung Raumtemperatur.

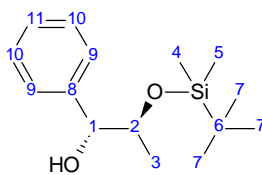
Die klare, fast farblose Lösung wurde auf 0°C gekühlt und zunächst tropfenweise mit 150 ml Wasser hydrolysiert. Es wurde mit Phosphorsäure versetzt, bis der farblose Niederschlag eben gelöst war. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige zweimal mit je 100 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit je 100 ml Wasser, zweimal mit je 100 ml ges. $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ und einmal mit 100 ml ges. $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieben 64,1 g klares Öl zurück. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit n-Hexan / EE = 4 / 1 vorgereinigt, wobei 55,4 g Öl erhalten wurden. Die Produkte wurden mit 2,5 % EE in n-Hexan per HPLC getrennt.

Eine der Flashchromatographiefraktionen bestand vorwiegend aus dem Alkohol **196**. Die Fraktion wurde nicht per HPLC gereinigt, da der Alkohol auch aus den anderen Fraktionen isoliert werden konnte. Seine Ausbeute kann daher nicht exakt angegeben werden. Der Alkohol ist literaturbekannt³⁴.

Ausbeute: 34,49 g Hauptprodukt (**56c**); 129,5 mmol; 52,4 % d.Th.
 5,375 g Nebendiastereomer (**56d**); 20,17 mmol; 8,2 % d. Th.
 129,6 mg Diastereomeregemisch (**56c/d**); 486,4 μmol ; 0,2 % d. Th.
 (Zusammen: 40,00 g; 150,1 mmol; 60,8 % d.Th.)
 Ca. 1,3 g des Alkohols **196**; 6,83 mmol; 2,8 % d.Th.

dr. : **56c** / **56d** = 6,42 / 1

³⁴ Jamieson, A. G.; Sutherland, A.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 10, 2123 – 2131.

1(R, 2S)-2-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-propan-1-ol (56c):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.33-7.21 (m, 5H, Ph); 4.65 (d, 1H, ³J = 4.2 Hz, 1); 3.98 (dq, 1H, ³J = 6.2 Hz, ³J = 4.2 Hz, 2); 2.48 (s, 1H, OH); 0.95 (d, 3H, ³J = 6.2 Hz, 3); 0.88 (s, 9H, 7); 0.04 (s, 3H, 4); 0.01 (s, 3H, 5).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

140.7 (8); 128.1 (10); 127.3 (11); 126.4 (9); 77.5 (1); 72.5 (2); 25.8 (7); 18.1 (6); 17.2 (3); -4.6 (4); -5.1 (5).

IR (ν in cm⁻¹):

3441 (m, br); 3032 (w); 2954 (m); 2929 (m); 2885 (m); 2856 (m); 1494 (w); 1471 (m); 1453 (m); 1380 (w); 1324 (w); 1254 (s); 1196 (w); 1137 (s); 1087 (s); 1045 (w); 1007 (m); 971 (m); 938 (w); 894 (m); 831 (s); 811 (w); 774 (s); 756 (w); 698 (s); 665 (m).

EA: Berechnet (%): C 67,61 H 9,84

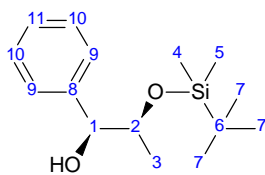
Gefunden (%): C 67,37 H 9,71

[α]_D²²: + 10,84 (c = 1,04g / 100 ml)

FD-MS: 107.4 [PhCHOH]⁺; 159.4 [TBSOCHCH₃]⁺; 209.3 [M-*t*Bu]⁺; 267.4 [M]⁺

Racemat literaturbekannt³⁵.

³⁵ Y. Zhao, A. W. Mitra, A. H. Hoveyda, L. M. Snapper, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 44, 8471-8474; *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 44, 8623-8626.

(1*S*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-propan-1-ol (**56d**):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.37-7.22 (m, 5H, Ph); 4.37 (d, 1H, ³J = 6.1 Hz,); 3.65 (p, 1H, ³J = 6.1 Hz,); 3.03 (s, 1H, OH); 1.10 (d, 3H, ³J = 6.2 Hz,); 0.91 (s, 9H,); 0.04 (s, 3H,); -0.03 (s, 3H,).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

151.4 (8); 128.2 (10); 127.6 (11); 126.9 (9); 78.8 (1); 73.7 (2); 25.8 (7); 20.1 (3); 18.0 (6); -4.4 (4); -5.1 (5).

IR (ν in cm⁻¹):

3556 (w); 3482 (m, br); 3032 (w); 2954 (w); 2929 (w); 2886 (w); 2857 (w); 1494 (w); 1471 (w); 1452 (w); 1389 (w); 1362 (w); 1254 (s); 1196 (m); 1133 (s); 1086 (s); 1053 (s); 1007 (w); 964 (s); 892 (s); 833 (s); 808 (w); 776 (s); 760 (w); 699 (s); 666 (w).

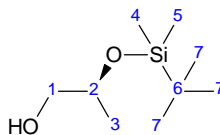
FD-MS: 107.2 [PhCHOH]⁺; 159.3 [TBSOCHCH₃]⁺; 209.3 [M-*t*Bu]⁺; 267.5 [M+H]⁺

EA: Berechnet (%): C 67,61 H 9,84

Gefunden (%): C 67,44 H 9,95

[α]_D²²: + 57,40 (c = 1,22g / 100 ml)

(2S)-2-(tert-Butyl-dimethylsiloxy)-propan-1-ol (196):



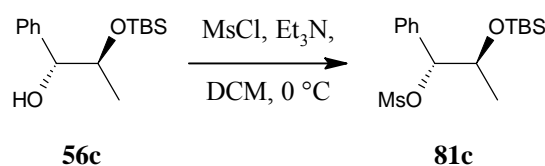
400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

3.88 (pd, 1H, ³J = 6.3 Hz, ³J = 3.7 Hz, 2); 3.47 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1);
 3.33 (dd, 1H, ²J = 10.9 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1); 1.86 (s, 1H, OH), 1.09 (d, 3H, ³J =
 6.2 Hz, 3); 0.87 (s, 9H, 7); 0.06 (s, 6H, 4, 5).

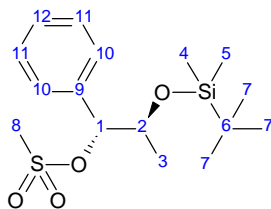
Substanz literaturbekannt³⁶.

³⁶ R. A. Pilli, M. M. Victor, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5910-5916 oder
 A. G. Jamieson, A. Sutherland, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2123-2131

(1*R*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenylpropylmethansulfonat (81c)



In einem 500 ml Rundkolben wurden 15,578 g des Alkohols **56c** (68,8 mmol; 1,00 Äq.) in ca. 150 ml abs. DCM gelöst und mit 16,444 g (162,5 mmol; 2,3 ? Äq.) TEA versetzt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und 8,354 g (72,9 mmol; 1,06 Äq.) MsCl wurden zuge tropft. Der Reaktionsverlauf wurde per DC verfolgt (CH / EE = 8 / 1; Cer-Reagenz). Nach 6 Stunden wurden weitere 0,855 g (7,46 mmol; 0,11 Äq.) MsCl zuge tropft. Nach weiteren 16 Stunden war vollständiger Umsatz erreicht. Die Suspension wurde mit ca. 300 ml Ether verdünnt und mit 70 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit ca. 60 ml Et₂O extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit 60 ml ges. NaHCO_{3(aq)}, dann mit 60 ml ges. NaCl_(aq) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurden die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

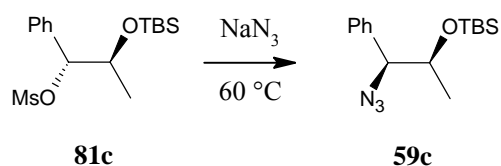


400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.38 – 7.28 (m, 5H, 10, 11, 12); 5.26 (d, 1H, ³J = 5.5 Hz, 1); 4.09 (p, 1H, ³J = 6.1 Hz, 2); 2.70 (s, 3H, 8); 1.19 (d, 3H, ³J = 6.2 Hz, 3); 0.77 (s, 9H, 7); -0.03 (s, 3H, 4); -0.21 (s, 3H, 5).

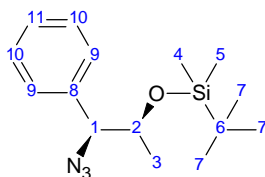
IR (ν in cm⁻¹):

3034 (w); 2931 (m); 2857 (m); 1496 (w); 1472 (m); 1413 (w); 1361 (s); 1256 (s); 1176 (s); 1145 (m); 1111 (m); 1062 (w); 1005 (w); 976 (w); 942 (s); 914 (w); 827 (s); 810 (m); 777 (s); 754 (w); 734 (m); 700 (s); 666 (w); 648 (w); 622 (w).

(1*S*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenylpropylazid (59c**)**

In einem 1 l Rundkolben wurde das Mesylat S 024 01 (68,8 mmol; 1,0 Äq.) in 500 ml abs. DMF gelöst, mit 13,42 g Natriumazid (206,4 mmol; 3,0 Äq.) versetzt und für 17 Stunden auf 60 °C erhitzt. Bei Raumtemperatur wurde die Suspension mit ca. 400 ml Wasser verdünnt und die wässrige Phase viermal mit ca. 250 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ca. 400 ml halbges. NaCl_(aq), dann mit ca. 200 ml ges. NaCl_(aq) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurden die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand (15,56 g) wurde an Kieselgel gereinigt (n-Hexan / Ether = 100 / 1).

Ausbeute: 9,974 g **59c**; 34,2 mmol; 49,7 % d. Th. über 2 Stufen.



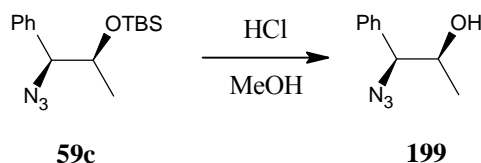
400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.36 – 7.27 (m, 3H, 10, 11); 7.26 – 7.22 (m, 2H, 9); 4.23 (d, 1H, ³J = 7.2 Hz, 1); 3.93 (dq, 1H, ³J = 7.2 Hz, ³J = 6.2 Hz, 2); 0.99 (d, 3H, ³J = 6.2 Hz, 3); 0.90 (s, 9H, 7); 0.07 (s, 3H, 4); 0.06 (s, 3H, 5).

IR (ν in cm⁻¹):

3032 (w); 2954 (m); 2929 (m); 2895 (w); 2857 (m); 2099 (s); 1494 (w); 1471 (m); 1454 (m); 1375 (w); 1362 (w); 1344 (w); 1286 (w); 1254 (s); 1138 (s), 1098 (s), 1068 (w); 997 (s); 938 (m); 890 (m); 830 (s); 811 (m); 775 (s); 759 (m); 698 (s); 665 (m).

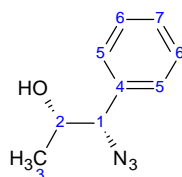
Auf weitere Analysen wurde zugunsten der zügigen Umsetzung der labilen Azidgruppe verzichtet.

(1*S*,2*S*)-1-Azido-1-phenylpropan-2-ol (199)

In einem 1 l Rundkolben wurden 9,974 g des Silylethers **59c** (34,2 mmol; 1,00 Äq.) in ca. 500 ml Methanol gelöst und mit 3 ml konz. HCl (37%; 36,5 mmol; 1,07 Äq.) versetzt. Nach 3 Stunden zeigte eine DC-Kontrolle vollständigen Umsatz an. Es wurden 6,1 g (72,6 mmol) frisch gemörseretes NaHCO₃ zugegeben. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand (teilweise Feststoff) mehrfach in Toluol suspendiert und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Das Produkt fiel als klares, leicht grünliches Öl an.

Ausbeute: 6,081 g, klares, leicht grünes Öl; 34,3 mmol, quantitativ.

R_f: 0,24 (CH / EE = 1/1); Anisaldehyd- oder Cerreagenz



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.42-7.26 (m, 5H, Ph); 4.29 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, 1); 3.87 (dq, 1H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 6.31 Hz, 2); 2.25 (s br, 1H, OH); 1.02 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, 3).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

136.7 (4); 128.9 (5/6); 128.8 (5/6); 127.7 (7); 73.4 (1); 70.9 (2); 19.1 (3).

IR (ν in cm⁻¹):

3401 (s br); 3063 (w); 3032 (w); 2977 (m); 2898 (m); 2100 (s); 1493 (m); 1454 (m); 1396 (w); 1371 (w); 1249 (s); 1133 (m); 1091 (m); 960 (s); 913 (m); 878 (m); 833 (w); 757 (s); 700 (s); 668 (m); 617 (w).

FD-MS: 177.3 [MH]⁺; 103.2 [PhCN]⁺

EA: Berechnet (%): C 61,00 H 6,26 N 23,71
 Gefunden (%): C 59,35 H 6,31 N 23,50

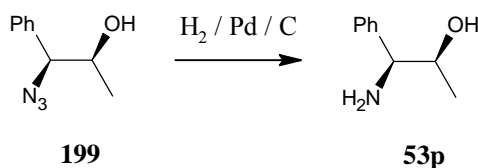
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: + 235,0 (c = 1,11 g / 100 ml) (Lit³⁷: $[\alpha]_{578}^{25}$: + 250 (c = 0,02 g / ml, CHCl₃))

Substanz literaturbekannt³⁷.

³⁷ P. Besse, H. Veschambre, R. Chenevert, M. Dickman, *Tetrahedron: Asym.*, **1994**, 5, 9, 1727-1744

Reduktion des Azids

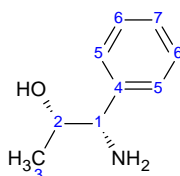
(1*S*,2*S*)-1-Amino-1-phenylpropan-2-ol (**53p**)



6,031 g das Azids **199** (34,0 mmol) wurden in ca. 250 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze Pd/C (10 % Pd) versetzt. Der Kolben wurde langsam evakuiert, bis das Lösemittel zu Sieden begann. Der Unterdruck wurde durch Einleiten von Stickstoff ausgeglichen. Durch mehrfaches Wiederholen wurde so die verbliebene Luft durch Schutzgas verdrängt, das dann nach dem selben Vorgehen durch Wasserstoff ersetzt wurde. Die Lösung wurde kräftig gerührt und der Reaktionsfortgang per DC verfolgt. Als Laufmittel wurde CH / EE = 8 / 1 verwendet. Das Edukt hatte einen $R_f = 0,21$. Als Färbereagenz wurde Anisaldehyd verwendet. Nach 6 Tagen war die Reaktion vollendet. Der Katalysator wurde über Celite 535 abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, erneut über Celite 535 filtriert und mit Ether nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt enthielt noch Methanol oder Wasserreste. Daher wurde es in wenig Toluol aufgenommen, und dieses am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die azeotrope Trocknung wurde mit CH wiederholt. Es wurden 4,358 g des Amins **53p** erhalten, die beim Stehenlassen auskristallisierten.

Eine kleine Probe wurde zum Umkristallisieren in Aceton gelöst und mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der zu große Rückstand wurde mit Toluol und Methanol versetzt und erneut eingeengt. Beim langsamen Verdampfen der Lösemittelreste kristallisierten größere Kristalle des Hydrochlorids (**200**) aus.

Ausbeute: 4,358 g Amin **53p** als farblose Kristalle; 28,82 mmol; 84,8 % d. Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.31-7.19 (m, 5H, Ph); 3.74 (dq, 1H, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.1 Hz, 2); 3.55 (d, 1H, ³J = 8.1 Hz, 1); 2.87 (s br, 3H, OH, NH₂); 0.99 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, 3).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

143.3 (4); 128.6 (6); 127.4 (7); 127.1 (5); 71.7 (2); 63.1 (1); 20.0 (3).

IR (ν in cm⁻¹):

3356 (w); 3061 (w); 3029 (w); 2968 (w); 2873 (w); 1585 (m); 1493 (m); 1453 (m); 1370 (m); 1310 (w); 1184 (w); 1114 (m); 1044 (w); 1027 (w); 964 (w); 914 (m); 810 (w); 759 (s); 700 (s); 647 (w); 629 (m).

FD-MS: 152.3 [MH]⁺ ; 106.3 [PhCHNH₂]⁺

EA: Berechnet (%): C 71,49 H 8,67 N 9,26
 Gefunden (%): C 70,77 H 8,55 N 9,30

[α]_D²²: + 38,5 (c = 1,02g / 100 ml)

Substanz literaturbekannt³⁸.

³⁸ J. W. Evans, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9948-9957

mp (des Hydrochlorids **53h**): 193 °C (Lit.³⁹ : 192-193 °C).

Kristallstrukturdaten des Hydrochlorids (**53h**):

Raumgruppe: P 2₁2₁2₁ (orthorhombisch)

Absorption: $\mu = 0.33 \text{ mm}^{-1}$

Kristallgröße: 0.5 x 0.5 x 0.5 mm³ farbloser Block

Gitterkonstanten: a = 6.2512(2) Å; b = 7.4915(3) Å; c = 21.8069(10) Å;
V = 1021.2(1) Å³; z = 4; F(000) = 400 (berechnet aus 9332
Reflexen mit 2.7° < θ < 28.8°)

Temperatur: -80°C

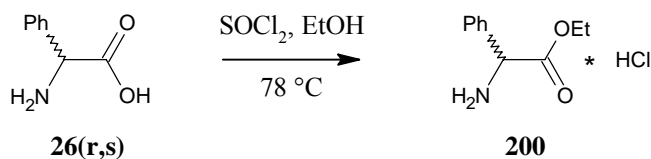
Dichte: $d_{\text{rön}} = 1.221 \text{ gcm}^3$

Weitere Daten siehe Anhang.

³⁹ V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2274-2278

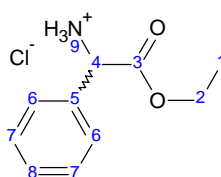
Veresterung von Phenylglycin

Phenylglycinethylesterhydrochlorid (200)



In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 5,0 g rac. Phenylglycin (**26**; 33,1 mmol; 1,0 Äq.) in 100 ml abs. Ethanol vorgelegt und unter starkem Rühren ca. 18 ml frisch destilliertes Thionylchlorid (248 mmol; 7,5 Äq.) zugetropft. Dabei entstand schnell eine klare Lösung unter Wärme- und Gasentwicklung⁴⁰, die sich langsam schwarz färbte. Nach vollständiger Zugabe wurde unter Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung abgeklungen war (ca. 2h). Es wurde für 17h bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden Ethanol und überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert. Der schwarze Rückstand kristallisierte beim Abkühlen vollständig aus. Er wurde portionsweise in insgesamt ca. 250 ml Ethanol gelöst und filtriert. Das Lösemittel wurde abdestilliert (50 °C, 190 mbar), der feste Rückstand in CHCl₃ suspendiert und die unlöslichen grauen Kristalle wurden abgesaugt. Das Filtrat wurde eingengt und der beim Abkühlen ausfallende Feststoff in gleicher Weise abgetrennt. Die vereinigten grauen Kristalle (ca. 7 g) wurden wiederholt aus siedendem Ethanol umkristallisiert, bis sie farblos waren.

Ausbeute: 5,79 g farblose Kristalle, 26,8 mmol; 81,1 % d. Th.



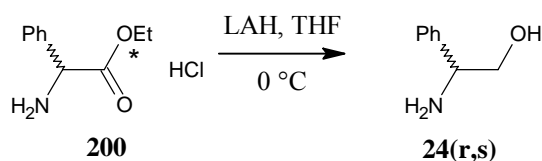
400 MHz-¹H-NMR (D₂O, δ in ppm):

7.54 – 7.48 (m, 3H, 7, 8); 7.48 -7.43 (m, 2H, 6); 5.25 (s, 1H, 4); 4.79 (s, 3H⁴¹, 9); 4.30 (dq, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2a); 4.25 (dq, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, 2b); 1.19 (t, 3H, ³J = 7.2 Hz, 1).

Substanz literaturbekannt⁴².

⁴⁰ Die Gase wurden oberhalb des Kühlers entnommen und durch einen Blasenähler und drei Gaswaschflaschen geleitet. Die erste enthielt CaCl₂, die zweite blieb leer und die dritte enthielt eine 20% NaOH_(aq).

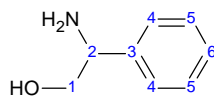
⁴¹ Mit dem Lösemittelpack überlagert.

2-Amino-2-phenyl-ethanol (24; Phenylglycinol, rac.)

In einem ausgeheizten 4 l Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Kühler mit Blasenähler wurden unter Stickstoffatmosphäre 25g LAH (95%; 626 mmol; 6,51 Äq.) in ca. 2 l abs. THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit 33,20 g des Esters **200** (153,9 mmol; 1,00 Äq.) versetzt. Dabei trat starke Gasentwicklung auf. Nach vollständiger Zugabe wurde für einen Tag bei Raumtemperatur weitergerührt, dann wieder auf 0 °C gekühlt und 44 ml Wasser (2,44 mol, 1,95 Äq. bzgl. LAH) in 150 ml THF wurden vorsichtig zugetropft. Es wurde für mehrere Stunden gerührt, die graue Suspension abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit.

Der Filterkuchen wurde mit 10%iger NaOH_(aq) ausgeschüttelt, wobei er farblos wurde. Die org. Phase wurde durch Zentrifugieren des Niederschlags dekantierbar. Der Niederschlag wurde weitere zweimal mit THF in der gleichen Weise extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit und Wasserspuren durch Toluol ausgeschleppt. Das Produkt fiel zunächst als fast farbloses zähes Öl an, das nach kurzer Zeit vollständig kristallisierte.

Ausbeute: 14,41 g Produkt (**24**); 105,0 mmol; 68,3 % d.Th.



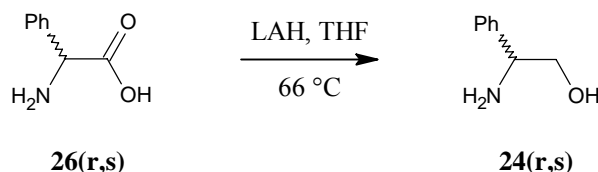
400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.36 – 7.21 (m, 5H, Ph); 4.01 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ³J = 4.2 Hz, 2); 3.69 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1); 3.52 (dd, 1H, ²J = 10.7 Hz, ³J = 8.4 Hz, 1); 2.40 (s br, 3H, OH, NH₂).

Substanz literaturbekannt⁴³.

⁴² Duhamel, L.; Plaquevent, J. -C., *Bull. Soc. Chim. France*, **1982**, 2, 1-2, 75 - 83 oder Betsbrugge, J. V.; Tourwe, D.; Kaptein, B.; Kierkels, H.; Broxterman, R., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 27, 9233 – 9240.

⁴³ Bretschneider; Karpitschka, *Monatshefte für Chemie* **1953**, 84, S. 1043, 1048, 1052

Direkte Reduktion von Phenylglycin mit LAH**2-Amino-2-phenyl-ethanol (24)**

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührfisch und Rückflusskühler wurden unter Stickstoffatmosphäre 5 g LAH (132 mmol; 3,70 Äq.) in ca. 300 ml abs. THF vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Dann wurden 4,89 g⁴⁴ Phenylglycin (35,7 mmol; 1,00 Äq.) in kleinsten Portionen zugegeben, wobei immer starkes Schäumen auftrat. An der Eintrittsstelle bildete sich eine Grünfärbung, die schnell durch eine Rotfärbung ersetzt wurde. Nach vollendeter Zugabe wurde über Nacht weiter zum Sieden erhitzt, wobei die Rotfärbung verschwand und wieder eine graue Suspension vorlag. Diese wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 13,2 ml Wasser (733 mmol; 1,39 Äq. bzgl. LAH) hydrolysiert. Dabei trat heftige Gasentwicklung auf. Es wurden weitere 10 ml Wasser und weitere 50 ml Wasser in 50 ml THF zugegeben. Die klare Lösung wurde vom Niederschlag getrennt, am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit und in Et₂O aufgenommen. Der Niederschlag wurde in 10%iger NaOH_(aq) aufgeschwemmt und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über NaOH getrocknet, filtriert und für 2 Wochen im Gefrierfach unter Verschluss aufbewahrt. Dann wurden die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 2,4 g Rohprodukt erhalten. Dieses wurde in Et₂O aufgenommen und erneut das Lösemittel abdestilliert. Der Rückstand zerfiel in einen farblosen Brei und ein klares, orangenes Öl. Die Phasen wurden getrennt. Das Öl war das Produkt.

Ausbeute: 2,15 g Produkt (**24**); 15,5 mmol; 43,4 % d.Th.

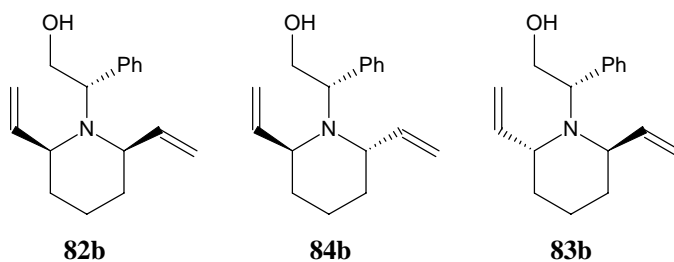
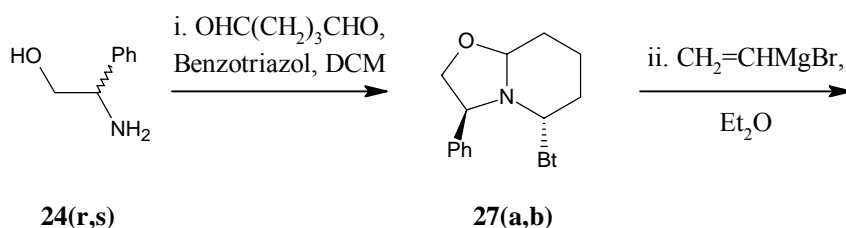
⁴⁴ Es wurden 7,2 g in einer Schnecke vorgelegt. 2,31 g davon blieben beim Zugeben am Hals und in der Schnecke hängen, von wo sie nach der Reaktion wieder entnommen wurden, so dass nur die oben genannte Menge tatsächlich reagieren konnte. Auch die angegebene Ausbeute bezieht sich auf die oben genannte Menge.

(Racemische) Synthese der Modellpiperidine

(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac.)
(82b)

(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac.)
(83b)

(2S)-2-[(2S,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac.)
(84b)



- i. In einem 100 ml Rundkolben wurden 2,15 g des Aminoalkohols **24(r,s)** (15,5 mmol; 1,00 Äq.) in ca. 70 ml DCM gelöst und mit 1,884 g (15,66 mmol; 1,01 Äq.) Benzotriazol versetzt. Nach kurzer Zeit fiel ein farbloser Niederschlag aus. Es wurden 3,130 g einer 50%igen Lösung von Glutardialdehyd in Wasser (15,63 mmol; 1,01 Äq.) zugegeben. Dabei ging der Niederschlag wieder in Lösung. Nach 2,5 Stunden waren nach DC keine Edukte mehr vorhanden. Die Phasen wurden getrennt, die org. Phase mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieb eine klare, klebrige Substanz zurück, die direkt weiter umgesetzt wurde.
- ii. Das rohe Bisaminal wurde in einem 250 ml Rundkolben in ca. 100 ml abs. Et_2O gegeben, wobei ein Teil sich nicht löste. Eine Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF (0,7 M; ca. 76 ml, ca. 53,2 mmol; 3,4 Äq.) wurde unter Eiskühlung zugetropft. Es fiel ein farbloser Niederschlag aus.

Die Suspension wurde für 3 Stunden gerührt, dann mit 100 ml Et₂O verdünnt und bei 0 °C mit 2 ml Wasser (111 mmol; 7,17 Äq.) hydrolysiert. Dabei entfärbte sich die Suspension. Sie wurde filtriert, der Filterkuchen 5 Mal mit je 12 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 20 ml 10%iger NaOH_(aq), zweimal mit je 20 ml Wasser und zuletzt mit 20 ml ges. NaCl_(aq) gewaschen, dann über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieben 1,161 g grünes Öl zurück. Die Reinigung erfolgte per Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH / EE = 17 / 2.

Ausbeute: 862 mg Produkt; 3,35 mmol; 21,6 % d.Th., bestehend aus drei Diastereomeren (**82b**, **83b**, **84b**), die ungetrennt weiter umgesetzt wurden.

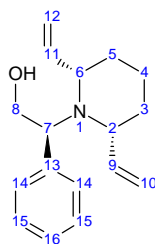
Die zweite Stufe wurde auch in THF statt Et₂O durchgeführt. Dadurch wurde weniger reines Produkt erhalten. Eine Ausbeutensteigerung wurde nicht beobachtet. Aus einem weiteren Ansatz wurden die Diastereomere mit n-Hexan / EE = 8 / 1 vorgereinigt und per HPLC mit 2% EE in n-Hexan getrennt.

Ausbeute: 944 mg Piperidin **82b**, 3,67 mmol, 22,3 % d. Th.;
211 mg Piperidin **84b**, 820 µmol, 4,99 % d. Th.;
44 mg Piperidin **83b**, 171 µmol, 1,04 % d. Th.

Gesamt: 1199 mg; 4,66 mmol; 28,4 % d.Th. bzgl. des eingesetzten Aminoalkohols **24(r,s)**.

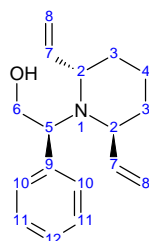
dr: **83b** / **84b** / **82b** = 1 / 4,8 / 21

84b / **82b** = 1 / 4,5

(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac., **82b**):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.32-7.21 (m, 5H, 14, 15, 16); 5.99 – 5.88 (m, 1H, 11); 5.88 – 5.75 (m, 1H, 9); 5.22 (d, 1H, ³J = 16.9 Hz, 10Z); 5.15 (d, 1H, ³J = 10.2 Hz, 10E); 4.98 (d, 1H, ³J = 10.3 Hz, 12E); 4.90 (d, 1H, ³J = 17.3 Hz, 12Z); 4.41 (dd, 1H, ³J = 10.7 Hz, ²J = 6.1 Hz, 8); 4.06 (t, 1H, ³J = 10.5 Hz, 7); 3.58 (ddd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 8.9 Hz, ²J = 6.1 Hz, 8); 3.42 (d, 1H, ³J = 7.9 Hz, OH); 3.26 – 3.14 (m, 1H, 6); 2.81 (dd, 1H, ³J = 14.3 Hz, ³J = 7.8 Hz, 2); 1.58 (ddt, 2H, ³J = 11.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 3.8 Hz, 3ax, 5ax.); 1.47 – 1.31 (m, 3H, 3äq., 4ax., 5äq.); 1.29 – 1.12 (m, 1H, 4äq.).

Substanz literaturbekannt¹³.

(2S)-2-[(2S,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac., **84b**):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.40-7.36 (m, 2H, 10); 7.36 – 7.30 (m, 2H, 11); 7.30 – 7.24 (m, 1H, 12); 6.10 (ddd, 2H, ³J = 17.3 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 6.8 Hz, 7); 5.18 (dt, 2H, ³J = 18.9 Hz, ^{2/4}J = 1.3 Hz, 8Z); 5.17 (dt, 2H, ³J = 10.3 Hz, ^{2/4}J = 1.3 Hz, 8E); 4.29 (t, 1H, ³J = 7.4 Hz, 5); 3.93 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.9 Hz, 6); 3.83 (dd, 1H, ²J = 10.8 Hz, ³J = 7.0 Hz, 6); 3.65 (tdt, 2H, ³J = 6.6 Hz, ³J = 4.4 Hz, 4J = 1.4 Hz, 2); 2.37 (s, 1H, OH); 1.55 – 1.46 (m, 2H, 4); 1.45 – 1.31 (m, 4H, 3).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

141.1 (7); 140.6 (9); 128.9 (10); 128.2 (11); 127.2 (12); 115.2 (8); 62.2 (5); 60.2 (6); 56.3 (2); 30.3 (3); 19.7 (4).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, $^1\text{H-COSY}$, $^1\text{H-NOE}$) im Anhang.

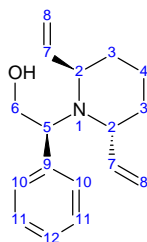
FD-MS: 257.3 $[\text{M}]^+$; 258.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-ESI-MS: 258.1859; ber.: 258.1858 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR (ν in cm^{-1}):

3398 (m br); 3068 (w); 2932 (s); 2864 (m); 2801 (w); 1641 (w); 1495 (w); 1450 (w); 1418 (w); 1329 (w); 1214 (w); 1184 (w); 1107 (w); 1025 (s); 998 (m); 915 (s); 867 (w); 738 (m); 698 (s).

(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac., **83b**):



400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ in ppm):

7.22-7.03 (m, 5H, 10, 11, 12); 5.63 – 5.43 (m, 2H, 7); 4.94 (d, 2H, $^3\text{J} = 17.2$ Hz, 8Z); 4.85 (d, 2H, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, 8E); 4.36 – 4.22 (m, 1H, 5); 4.11 – 3.94 (m, 1H, 6); 3.76 – 3.63 (m, 2H, 2); 3.58 – 3.44 (m, 1H, 6); 3.29 (s, 1H, OH); 1.74 – 1.60 (m, 2H, 3); 1.59 – 1.42 (m, 4H, 3, 4).

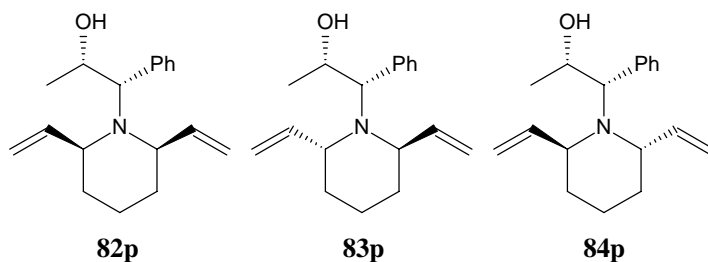
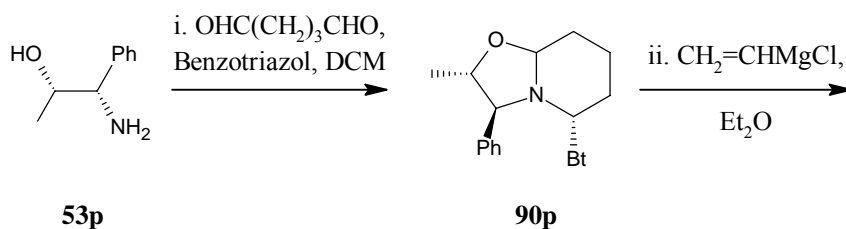
Substanz literaturbekannt¹³.

Synthese optisch aktiver Piperidine I:

**(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol
(82p)**

**(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*R*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol
(83p)**

**(1*S*,2*S*)-1-[(2*S*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol
(84p)**



- i. In einem 250 ml Rundkolben wurden 4,0 g des Aminoalkohols **53p** (26,45 mmol; 1,00 Äq.) in 5 ml DCM zu 3,159 g Benzotriazol (26,52 mmol; 1,00 Äq.) gegeben und mit DCM auf ca. 150 ml verdünnt. Zu der klaren Lösung wurden unter Rühren 5,298 g einer 50%igen Lösung von Glutardialdehyd in Wasser (26,46 mmol, 1,00 Äq.) getropft. Nach wenigen Tropfen trat eine Trübung auf, die weiter zunahm. Nach 2,5 Stunden wurden die Phasen getrennt, die wässrige wurde zweimal mit je 40 ml DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das zähflüssige, grüne Öl wurde ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.
- ii. Das Rohprodukt wurde in einem 500 ml Rundkolben in ca. 250 ml abs. Et₂O suspendiert, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Es wurde auf -78 °C gekühlt und 75 ml einer 1,69 M Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in THF (126,75 mmol, 2,39 Äq.) zugetropft. Die Grignard-Reagenz-Lösung

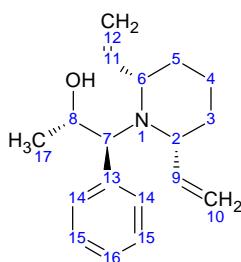
entfärbte sich direkt beim Eintropfen. Nach ca. 2,5 Stunden wurde mit 100 ml Et₂O verdünnt, auf 0 °C gekühlt und mit 15 ml Wasser (833 mmol; 6,6 Äq. bzgl. Grignard-Reagenz) tropfenweise hydrolysiert. Aus der feinen Suspension entwickelte sich ein Gas. Es bildete sich eine zusammenhängende feste Phase und eine klare, farblose flüssige Phase aus. Die org. Phase wurde abgetrennt. Der Feststoff wurde in 100 ml Wasser suspendiert und es wurde solange 5% Salzsäure zugetropft, bis der Niederschlag gerade gelöst war. Dann wurde mit NaHCO₃ pH ≥ 7 eingestellt und mit 100 ml Et₂O, danach zweimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 ml 10% NaOH_(aq) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit 12 % EE in n-Hexan vorgereinigt und mit 2% EE in n-Hexan per HPLC getrennt.

Ausbeute: 3710,1 mg Piperidin **82p**; 13,67 mmol; 51,7 % d.Th.
64,2 mg Piperidin **84p**; 236,6 µmol; 0,895 % d. Th.
534,5 mg Piperidin **83p**; 1,969 mmol; 7,44 % d.Th.

Zusammen: 4308,8 mg; 15,88 mmol; 60,0 % d.Th.

dr.: **82p** / **84p** / **83p** = 58 / 1 / 8,3

82p / **83p** = 6,9 / 1

(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol (82p):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.33 – 7.22 (m, 5H, Ph); 6.00 (ddd, 1H, ³J = 17.4 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 8.4 Hz, 9); 5.82 (ddd, 1H, ³J = 17.4 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 8.8 Hz, 11); 5.25 (dd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ²J = 1.1 Hz, 12Z); 5.18 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, 12E); 5.02 (dd, 1H, ³J = 10.3 Hz, ²J = 1.4 Hz, 10E); 4.96 (ddd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ²J = 1.3 Hz, ⁴J = 0.6 Hz, 10Z); 4.51 (s, 1H, OH); 4.23 (dq, 1H, ³J = 10.6 Hz, ³J = 5.9 Hz, 8); 3.86 (d, 1H, ³J = 10.5 Hz, 7); 3.06 (ddd, 1H, ³J = 11.6 Hz, ³J = 8.8 Hz, ³J = 3.1 Hz, 6); 2.62 (td, 1H, ³J = 8.6 Hz, ³J = 5.1 Hz, 2); 1.62 – 1.51 (m, 2H, 5äq, 4äq.); 1.44 – 1.31 (m, 3H, 3, 5ax.); 1.19-1.06 (m, 1H, 4ax.); 0.91 (d, ³J = 5.9 Hz, 3H, 17).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

144.0 (9, 11); 134.9 (13); 130.3 (14); 127.7 (15); 127.4 (16); 115.7 (12); 114.2 (10); 70.9 (7); 64.9 (8); 63.7 (6); 60.3 (2); 35.7 (3); 34.4 (5); 22.8 (4); 20.3(17).

IR (ν in cm⁻¹):

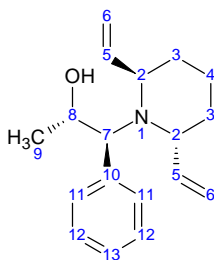
3407 (m br); 3077 (m); 3031 (w); 2973 (w); 2935 (s); 2856 (w); 1832 (w); 1755 (w); 1638 (m); 1601 (w); 1494 (m); 1453 (m); 1399 (s); 1361 (w); 1344 (w); 1325 (w); 1301 (s); 1217 (w); 1174 (w); 1126 (w); 1112 (w); 1094 (m); 1070 (w); 1048 (s); 1018 (s); 1003 (s); 912 (s); 886 (s); 867 (m); 835 (m); 791 (s); 752 (s); 704 (s); 658 (s); 624 (w); 609 (w).

[α]_D²²: + 61,8 (c = 1,01 g / 100 ml)

EA: Berechnet (%): C 79,66 H 9,28 N 5,16
 Gefunden (%): C 79,78 H 9,03 N 5,98

FD-MS: 271.4 [M]⁺

(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*R*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol (83p):



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.22 – 7.15 (m, 3H, 12, 13); 7.13 – 7.08 (m, 2H, 11); 5.48 (dt, 2H, ³J = 17.0 Hz, ³J = 8.4 Hz, 5); 4.94 (d, 2H, ³J = 17.2 Hz, 6E); 4.84 (d, 2H, ³J = 9.4 Hz, 6Z); 4.45 (s br, 1H, OH); 4.24 (dq, 1H, ³J = 11.6 Hz, ³J = 5.9 Hz, 8); 3.78 (d, 1H, ³J = 10.1 Hz, 7); 3.67 (dt, 2H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 5.1 Hz, 2); 1.74 – 1.61 (m, 2H, 3); 1.53 (dt, 2H, ²J = 12.3 Hz, ³J = 6.1 Hz, 3); 1.45 (dt, 2H, ³J = 11.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, 4); 1.03 (d, 3H, ³J = 5.9 Hz, 9).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

140.2 (5); 137.4 (10); 129.8 (11); 128.0 (12); 127.3 (13); 114.8 (6); 67.8 (7); 62.6 (8); 56.3 (2); 35.0 (3); 19.4 (9); 18.9(4).

[α]_D²²: + 80,8 (c = 1,27 g / 100 ml)

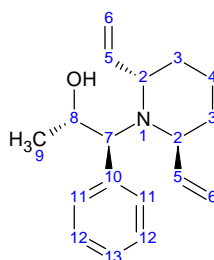
EA: Berechnet (%): C 79,66 H 9,28 N 5,16
 Gefunden (%): C 79,95 H 9,20 N 5,52

IR (ν in cm⁻¹):

3378 (m br); 3074 (w); 3030 (w); 2972 (w); 2933 (s); 2866 (w); 1642 (w); 1602 (w); 1494 (m); 1454 (w); 1399 (m); 1328 (w); 1279 (m); 1215 (w); 1121 (w); 1099 (w); 1075 (w); 1054 (s); 1002 (m); 912 (s); 885 (m); 861 (w); 788 (s); 745 (s); 100 (s); 650 (m).

FD-MS : 271.4 [M]⁺; 272.4 [M+H]⁺

HR-ESI-MS: 272.2022; ber.: 272.2014 [M+H]⁺

(1*S*,2*S*)-1-[(2*S*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol (84p):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.28 – 7.16 (m, 5H, Ph); 5.99 (ddd, 2H, ³J = 17.3 Hz, ³J = 10.7 Hz, ³J = 5.0 Hz, 5); 5.21 (dt, 2H, ³J = 10.6 Hz, ^{2/4}J = 1,5 Hz, 6E); 5.18 (dt, 2H, ³J = 17.3 Hz, ^{2/4}J = 1.6 Hz, 6Z); 4.43 (s br, 1H, OH); 4.06 (dq, 1H, ³J = 12.0 Hz, ³J = 6.0 Hz, 8); 3.74 (qd, 2H, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2); 3.72 (d, 1H, J = 10.1 Hz, 7); 1.43 – 1.35 (m, 2H,); 1.30 – 1.19 (m, 3H,); 1.12 (ddd, 1H, J = 18.6 Hz, J = 12.4 Hz, J = 6.8 Hz,); 0.92 (d, 3H, ³J = 6.0 Hz, 9).

75 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

140.8 (5); 130.0 (11); 128.2 (12); 127.4 (13); 115.4 (6); 68.6 (7); 64.9 (8); 56.0 (2); 26.3 (3); 19.9 (4); 19.4 (9).

[α]_D²²: + 37,4 (c = 1,74 g / 100 ml)

EA: Berechnet (%): C 79,66 H 9,28 N 5,16
 Gefunden (%): C 78,22 H 8,92 N 6,13

FD-MS: 271.3 [M]⁺

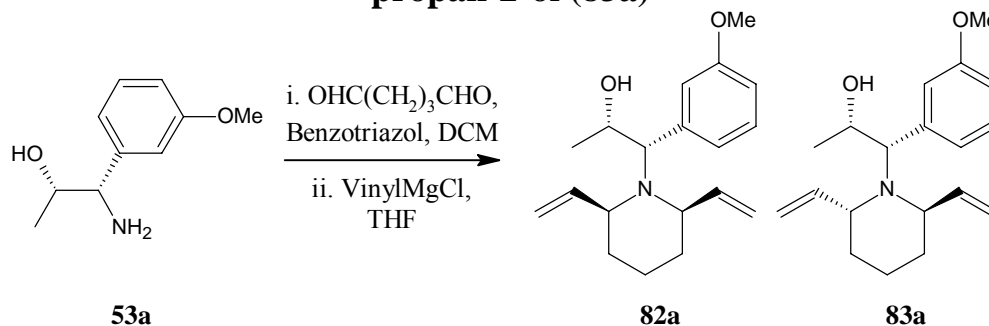
IR (ν in cm⁻¹):

3414 (m br); 3081 (w); 3029 (w); 2933 (s); 2863 (m); 1639 (m); 1493 (w); 1454 (m); 1398 (m); 1370 (w); 1278 (m); 1210 (w); 1117 (m); 1052 (m); 1000 (m); 915 (s); 883 (w); 866 (w); 783 (m); 750 (s); 704 (s); 644 (m).

Synthese optisch aktiver Piperidine II:

(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-2-ol (82a)

(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*R*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-2-ol (83a)



- i. In einem 50 ml Rundkolben wurden 602 mg des Aminoalkohols **53a** (3,32 mmol; 1,00 Äq.) mit 394 mg Benzotriazol (3,31 mmol; 1,00 Äq.) in 20 ml DCM gelöst und tropfenweise mit 684 mg einer 50%igen, wässrigen Lösung von Glutardialdehyd (3,42 mmol; 1,03 Äq.) versetzt. Dabei trat eine Trübung auf. Nach 3 h kräftigen Rührens wurden die Phasen getrennt, die wässrige wurde fünfmal mit je 4 ml DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Der Rückstand schäumte dabei stark auf. Es blieben 1,314 g eines klaren, zähen, leicht grünen Öls zurück.
- ii. Das Bisaminal wurde direkt in ca. 15 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und es wurden 8 ml einer 1,9 M Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in THF (15,2 mmol; 2,3 Äq.) zugetropft. Dabei blieb die braune Farbe der klaren Grignard-Reagenzlösung erhalten und es fiel ein farbloser Niederschlag aus, der sich jedoch gut verrühren ließ. Nach 19 Stunden wurde mit 15 ml Et₂O verdünnt, auf 0 °C gekühlt und es wurden 0,5 ml Wasser zugetropft. Unter Gasentwicklung entfärbte sich die Suspension und es fiel weiterer Feststoff aus. Es wurde für 2 Stunden gerührt, der Feststoff abgesaugt und fünfmal mit je 5 ml Et₂O gewaschen. Der Feststoff wurde in 12 ml 5%iger HCl_(aq) gelöst und sofort mit Na₂CO₃ auf pH = 7 gestellt, wobei erneut etwas Niederschlag auftrat. Die wässrige Suspension wurde fünfmal mit je 5 ml Et₂O extrahiert. Alle org. Phasen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieben 1,456 g eines rotbraunen Öls zurück. Dieses bestand nach ¹H-NMR-Analyse aus

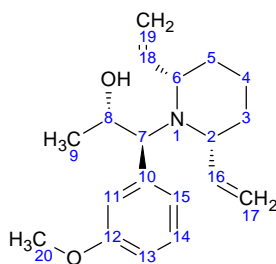
Benzotriazol und den erwarteten Produkten. Es wurde mit 92% EE / n-Hexan über Kieselgel filtriert, wobei 1,476 g oranges Öl erhalten wurden. Dieses wurde mit 8% EE / n-Hexan per Flashchromatographie vorgereinigt und die Diastereomere wurden per HPLC mit 3% EE / n-Hexan (Nucleosil 50-5) getrennt. Es wurden zwei Diastereomere erhalten.

Ausbeute: 506,3 mg Piperidin **82a**; 1,68 mmol; 50,6 % d. Th.;
73,6 mg Piperidin **83a**; 0,244 mmol; 7,34 % d. Th.;
Gesamt: 579,9 mg; 1,92 mmol; 57,9 % d. Th.

dr: **82a** / **83a** = 6,9 / 1

(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-2-ol

(82a):



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.21 (dt, 1H, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 14); 6.87-6.77 (m, 3H, 11, 13, 15); 6.02 (ddd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 8.4 Hz, 16); 5.81 (ddd, 1H, ³J = 17.4 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 8.8 Hz, 18); 5.25 (dd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ²J = 0,9 Hz, 19Z); 5.18 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 1.3 Hz, 19E); 5.04 (dd, 1H, ³J = 10.5 Hz, ²J = 1.4 Hz, 17E); 5.00 (dd, 1H, ³J = 18.8 Hz, ²J = 0.8 Hz, 17Z); 4.49 (s, 1H, OH); 4.20 (dq, ³J = 11.8 Hz, ³J = 5.9 Hz, 8); 3.83 (d, 1H, ³J = 10.5 Hz, 7); 3.77 (s, 3H, 20); 3.07 (ddd, 1H, J = 11.6 Hz, J = 8.8 Hz, J = 3.0 Hz, 6); 2.71- 2.63 (m, 1H, 2); 1.56 (dtd, 2H, J = 10.1 Hz, J = 6.8 Hz, J = 3.1 Hz, 5äq., 4äq.); 1.45 – 1.31 (m, 3H, 3, 5ax.); 1.22 – 1.07 (m, 1H, 4ax.); 0.92 (d, 3H, ³J = 5.9 Hz, 9).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

159.1 (12); 144.1 (16); 144.0 (18); 136.4 (10); 128.6 (14); 122.8 (11); 116.2 (15);
115.7 (19); 114.1 (17); 112.5 (13); 70.9 (7); 64.9 (8); 63.7 (6); 60.4 (2); 55.1 (20);
35.8 (3); 34.4 (5); 22.8 (4); 20.3 (9).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

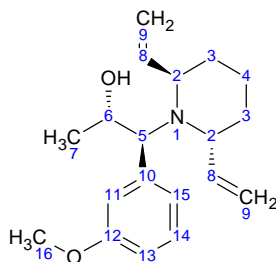
[α]_D²²: + 67,6 (c = 1,07 g / 100 ml)

IR (ν in cm⁻¹):

3403 (m, br); 3077 (m); 2936 (s); 2834 (m); 1844 (w); 1749 (w); 1639 (m); 1599
(s); 1582 (s); 1491 (s); 1455 (m); 1415 (w); 1399 (s); 1365 (m); 1315 (m); 1261 (s);
1216 (w); 1170 (m); 1128 (m); 1112 (w); 1096 (m); 1070 (w); 1047 (s); 1019 (s);
1006 (m); 912 (s); 885 (s); 836 (w); 799 (s); 759 (s); 708 (s); 668 (w); 656 (m); 608
(m).

FD-MS: 301.5 [M]⁺; 603.6 [2M+H]⁺; 256.5 [M-(CH₃CHOH)]⁺

HR-ESI-MS: 302.2124; ber.: 302.2120 [M+H]⁺

(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*R*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-2-ol(83a):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.14 (t, 1H, ³J = 7.9 Hz, 14); 6.79 – 6.68 (m, 3H, 11, 13, 15); 5.11 (ddd, 2H, ³J = 17.3 Hz, ³J = 9.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, 8); 4.96 (d, 2H, ³J = 17.1 Hz, 9Z); 4.89 (d, 2H, ³J = 9.9 Hz, 9E); 4.47 (s, 1H, OH); 4.20 (dq, 1H, ³J = 11.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 6); 3.74 (s, 3H, 16); 3.74 (d, 1H, ³J = 9.8 Hz, 5); 3.67 (dt, 2H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 5.1 Hz, 2); 1.73 – 1.63 (m, 2H, 3); 1.58 – 1.50 (m, 2H, 3); 1.50 – 1.42 (m, 2H, 4); 1.05 (d, 3H, ³J = 5.9 Hz, 7).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

159.3 (12); 140.2 (8); 138,9 (10); 128,9 (14); 122.2 (15); 115.7 (11); 114.8 (9); 112.4 (13); 67.6 (5); 62.6 (6); 56.3 (2); 55.1 (16); 35.0 (3); 19.4 (7); 18.9 (4).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

IR (ν in cm⁻¹):

3374 (m, br); 3073 (w); 2934 (s); 1750 (w); 1599 (s); 1583 (s); 1491 (s); 1456 (w); 1435 (w); 1401 (m); 1264 (s); 1215 (w); 1165 (w); 1122 (w); 1101 (w); 1048 (s); 1002 (m); 917 (s); 883 (m); 795 (w); 781 (s); 763 (s); 735 (w); 705 (s); 685 (w); 668 (m); 656 (w).

[α]_D²²: + 88,1 (c = 1,04 g / 100 ml)

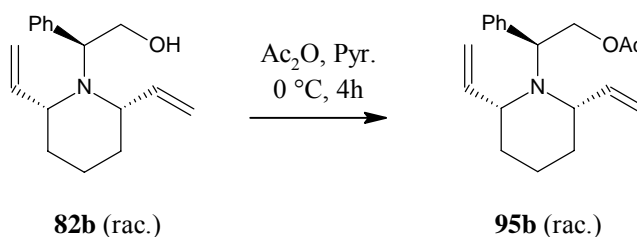
FD-MS: 301.5 [M]⁺; 602.8 [2M+H]⁺; 256.6 [M-(CH₃CHOH)]⁺

HR-ESI-MS: 302.2131; ber.: 302.2120 [M+H]⁺

Veresterung der Modellpiperidine

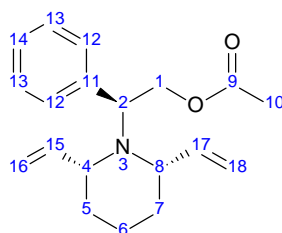
(2*R/S*)-2-[(2*R,6S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethylacetat

(95b)



733 mg (2,85 mmol; 1,0 Äq.) des Alkohols **82b** wurden in 15 ml abs. Pyridin (186 mmol; 65 Äq.) mit 7 mg DMAP (57,2 μmol ; 0,02 Äq.) gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 0,9 ml (9,52 mmol; 3,3 Äq.) abs. Acetanhydrid unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Nach 4 Stunden wurde mit 30 ml Et₂O verdünnt, und mit 4 ml 10%ig NaOH_(aq) (10 mmol; 3,5 Äq.) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Pyridinreste wurden durch wiederholtes Aufnehmen des Rückstands in Toluol und Abdestillieren unter vermindertem Druck ausgeschleppt. Es blieben 821 mg braunes Öl zurück. Sie wurden ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 821 mg; 2,74 mmol; 96,2 % d. Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.31 (d, 2H, ³J = 7.5 Hz, 12); 7.25 (t, 2H, ³J = 7.4 Hz, 13); 7.22 – 7.16 (m, 1H, 14); 5.88 (ddd, 1H, ³J = 17.4 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 8.4 Hz, 15); 5.48 (ddd, 1H, ³J = 17.4 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 9.0 Hz, 17); 5.09 – 4.99 (m, 3H, 16/18); 4.83 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.6 Hz, 16E/18E); 4.62 (dd, 1H, ²J = 11.0 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1a); 4.58 (dd, 1H, ²J = 11.1 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1b); 4.44 (dd, 1H, ³J = 7.9 Hz, ³J = 5.9 Hz, 2); 3.08 (td, 2H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 3.4 Hz, 4, 8); 1.97 (s, 3H, 10); 1.64 – 1.57 (m, 1H, 5/6/7); 1.55 – 1.17 (m, 5H, 5, 6, 7).

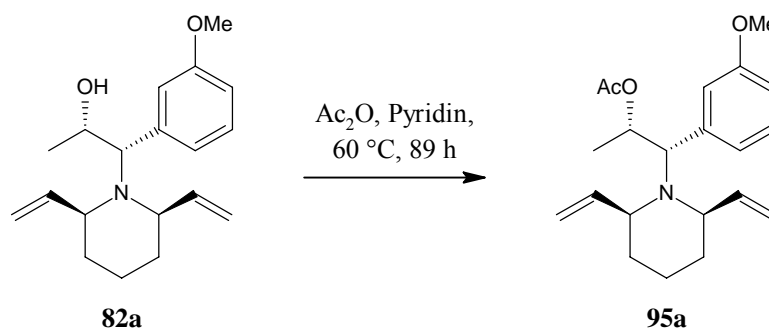
100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

170.9 (9); 143.5 (15); 143.3 (17); 139.9 (11); 128.7 (12); 127.6 (13); 126.7 (14);
115.1 (18); 114.3 (16); 64.5 (1); 63.0 (2); 62.0 (8); 60.7 (4); 34.3 (5); 34.2 (7); 22.3
(10); 21.0 (6).

Substanz literaturbekannt¹³.

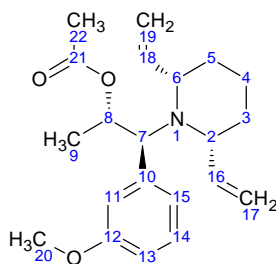
Veresterung mit Acetanhydrid:

(1*S*,2*S*)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-(3-methoxyphenyl)- 1-methylethylacetat (**95a**)



In einem 25 ml Rundkolben wurden 468,3 mg des Alkohols **82a** (1,55 mmol; 1,0 Äq.) in 10,5 ml abs. Pyridin (130,1 mmol; 84 Äq.) gelöst, mit 9 mg DMAP (73,7 μmol ; 0,05 Äq.) versetzt und es wurden 460 mg abs. Acetanhydrid (4,51 mmol; 2,9 Äq.) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem Ballon verschlossen und unter Rühren für 89 Stunden auf 60 °C erhitzt. Dabei wurde die anfänglich klare, farblose Lösung braun. Nach Kühlen auf 0 °C wurde zunächst mit 25 ml Et₂O verdünnt, dann wurden 5 ml einer 10%igen NaOH_(aq) (12,5 mmol; 1,4 Äq. bzgl. Ac₂O) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige wurde fünfmal mit je 5 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wurde in ca. 70 ml Toluol gelöst und dieses ebenfalls am Rotationsverdampfer abdestilliert. Letzte Pyridinreste wurden dreimal mit je 5 ml Toluol ausgeschleppt. Es blieben 553 mg braunes Öl zurück, welches nach ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse aus dem Produkt und Toluolspuren bestand.

Ausbeute: 529,6 mg Acetat **95a**; 1,54 mmol; 99,5 % d. Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.19 (t, 1H, J = 7.8 Hz, 14); 6.85-6.76 (m, 3H, 11, 13, 15); 5.98 (ddd, 1H, J = 17.3 Hz, J = 10.5 Hz, J = 7.7 Hz, 16) 5.83 (ddd, 1H, J = 17.7 Hz, J = 10.1 Hz, J = 8.7 Hz, 18); 5.58 (dq, 1H, J = 10.0 Hz, J = 6.1 Hz, 8); 5.14 – 5.01 (m, 4H, 17, 19); 4.12 (d, 1H, J = 9.9 Hz, 7); 3.78 (s, 3H, 20); 3.03 (td, 1H, J = 9.2 Hz, J = 3.2 Hz, 6); 2.94 (td, 1H, J = 7.7 Hz, J = 5.3 Hz, 2); 2.09 (s, 3H, 22); 1.58 – 1.46 (m, 2H, 4äq., 5); 1.45 – 1.30 (m, 3H, 3, 5); 1.21 – 1.08 (m, 1H, 4ax.); 0.96 (d, 3H, ³J = 6.1 Hz, 9).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

170.7 (21); 158.9 (12); 144.5 (16); 144.0 (18); 137.9 (10); 128.4 (14); 122.8 (15); 116.0 (11); 114.6 (19); 113.7 (17); 112.3 (13); 70.6 (8); 67.5 (7); 61.8 (6); 59.5 (2); 55.1 (20); 33.9 (3); 33.5 (5); 21.6 (22); 21.1 (4); 18.5 (9).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

[α]_D²²: + 15,2 (c = 1,09 g / 100 ml)

IR (ν in cm⁻¹):

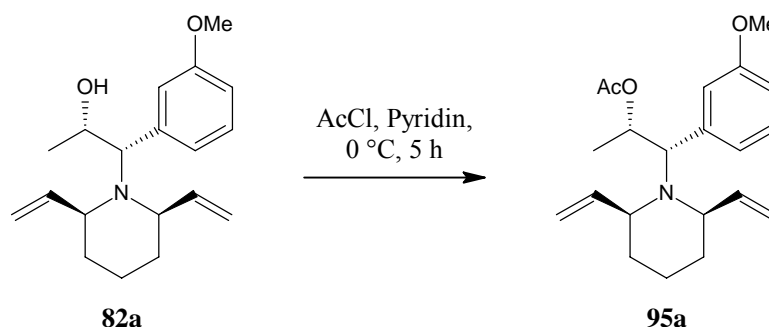
3074 (w); 2935 (m); 2856 (w); 1734 (s); 1641 (w); 1598 (w); 1583 (w); 1489 (m); 1452 (w); 1437 (w); 1371 (s); 1245 (s); 1161 (w); 1093 (w); 1049 (s); 955 (w); 913 (s); 791 (m); 763 (w); 754 (w); 710 (m); 668 (w); 661 (w); 657 (w).

FD-MS: 343.6 [M]⁺

HR-ESI-MS: 344.2214; ber.: 344.2226 [M+H]⁺

Veresterung mit Acetylchlorid

(1*S*,2*S*)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-(3-methoxyphenyl)- 1-methylethylacetat (**95a**)

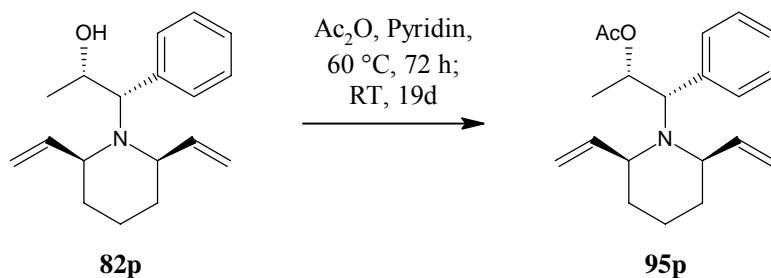


In einem 5 ml Rundkolben mit Rührfisch wurden unter Stickstoffatmosphäre 69 mg des Alkohols **82a** (229 μmol , 1 Äq.) in 1,1 ml abs. Pyridin (1,067 g; 13,5 mmol, 59 Äq.) mit ca. 0,3 mg DMAP (2,46 μmol , 0,01 Äq.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurden unter Rühren 0,4 ml Acetylchlorid (440 mg, 5,61 mmol, 24,5 Äq.) zugetropft. Dabei fiel ein weißer voluminöser Niederschlag aus. Nach 2 Stunden wurde mit 2 ml Et₂O verdünnt und eine DC-Kontrolle durchgeführt. Es wurde noch kein vollständiger Umsatz angezeigt, daher wurde erneut auf 0 °C gekühlt und weitere 0,3 ml Acetylchlorid (4,21 mmol; 18,4 Äq.) wurden zugetropft. Dabei schäumte der Et₂O auf. Nach weiteren 3 Stunden wurde mit 2 ml Wasser hydrolysiert. Hierbei siedete der Et₂O kurz auf und der Niederschlag löste sich. Es wurde mit weiteren 2 ml Et₂O verdünnt. Die gelbliche wässrige Phase wurde mit 10 ml 10%iger NaOH_(aq) (25 mmol) basisch gestellt, die org. Phase mit weiteren 8 ml Et₂O verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige wurde noch zweimal mit je 6 ml Et₂O extrahiert. Die farblose org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es blieben 59 mg Öl zurück, die aus dem Produkt und Pyridin bestanden. Das Pyridin wurde mit Toluol unter reduziertem Druck ausgeschleppt und das Produkt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 41,7 mg **95a**; 121,4 μmol ; 53,0 % d. Th.

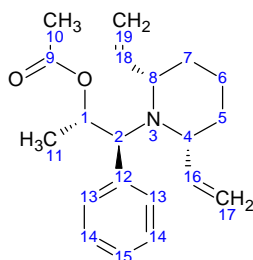
Analytische Daten stimmen mit denen aus der Veresterung mit Ac₂O überein.

(1*S*,2*S*)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-methyl-2-phenylethylacetat (95p)



In einem 500 ml Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ca. 100 ml abs. Pyridin zu 4,859 g des Alkohols **82p** (17,9 mmol, 1,0 Äq.) gegeben. 44 mg DMAP (0,36 mmol; 0,02 Äq.) wurden zugegeben und dann 6,37 g abs. Acetanhydrid (62,4 mmol; 3,5 Äq.) zügig zugetropft. Nach 20 h zeigte eine DC-Kontrolle geringen Umsatz an. Daher wurde die Lösung auf 60 °C erwärmt. Nach weiteren 24 h wurden weitere 3,073 g Acetanhydrid (30,1 mmol; 1,7 Äq.) zugegeben und für weitere 48h auf 60 °C erwärmt. Dann wurde die Lösung für 19 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei sie sich braun färbte. Eine DC-Kontrolle zeigte nun vollständigen Umsatz an. Es wurde mit 200 ml Et₂O verdünnt und mit 72 ml 10%iger NaOH_(aq) (180 mmol; 10 Äq.) versetzt, wobei leichte Erwärmung eintrat. Die beiden Phasen wurden 1h lang kräftig verrührt und dann getrennt. Die org. Phase wurde mit ca. 20 ml 10%iger NaOH_(aq) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden viermal mit je ca. 40 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über K₂CO₃ vorgetrocknet, wobei der Feststoff als Brei abdekantiert wurde. Diese wässrige Phase wurde mehrfach mit wenig Et₂O extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden erneut über Kaliumcarbonat getrocknet, wobei dieses diesmal körnig blieb. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert. Pyridinreste wurden durch wiederholtes Aufnehmen in Toluol und Abdestillieren ausgeschleppt. Es blieb ein dunkelbraunes Öl zurück, welches mit 5% EE in n-Hexan per Flash-Chromatographie vorgereinigt und dann mit demselben Laufmittel unter Zugabe von 0,1 % TEA per HPLC getrennt wurde. Neben dem Produkt wurden 392,2 mg (1,45 mmol; 8,1 %) Edukt isoliert.

Ausbeute: 4,585 g Produkt (**95p**); 14,6 mmol; 81,7 % d.Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.3 – 7.2 (m, 5H, Ph); 5.98 (ddd, 1H, ³J = 17.5 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 7.7 Hz, 16); 5.81 (ddd, 1H, ³J = 17.6 Hz, ³J = 10.1 Hz, ³J = 8.6 Hz, 18); 5.61 (dq, 1H, ³J = 10.0 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1); 5.12 - 4.99 (m, 4H, 17, 19); 4.15 (d, 1H, ³J = 9.8 Hz, 2); 3.03 (td, 1H, ³J = 9.1 Hz, ³J = 3.3 Hz, 8ax.); 2.94 (td, 1H, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 4ax.); 2.09 (s, 3H, 10); 1.59 – 1.46 (m, 2H, 6ax., 7); 1.45 - 1.29 (m, 3H, 5, 7); 1.21 – 1.07 (m, 1H, 6äq.); 0.95 (d, 3H, ³J = 6.1 Hz, 11).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

170.8 (9); 144.3 (16); 143.9 (18); 136.6 (12); 130.3 (13); 127.6 (14); 127.0 (15); 114.7 (19); 113.9 (17); 70.6 (1); 67.5 (2); 61.8 (8); 59.5 (4); 33.8 (5); 33.5 (7); 21.7 (10); 21.1 (6); 18.6 (11).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

EA: Berechnet (%): C 76,64 H 8,68 N 4,47
 Gefunden (%): C 76,15 H 8,74 N 4,42

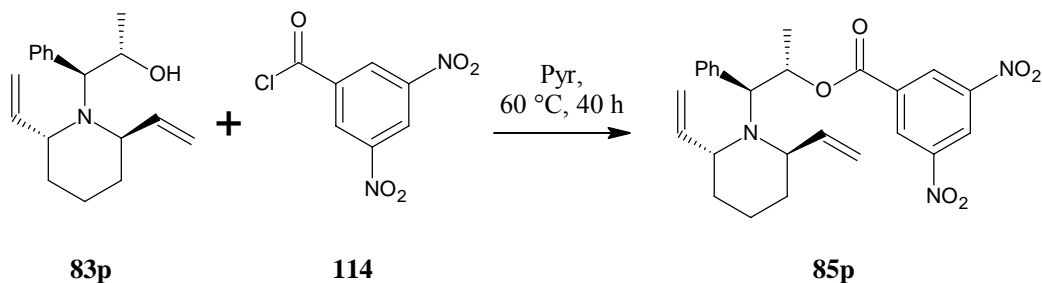
[α]_D²²: + 5,07 (c = 0,93 g / 100 ml)

IR (ν in cm⁻¹):

3074 (w); 2935 (m); 2856 (w); 1735 (s); 1638 (w); 1495 (w); 1453 (m); 1371 (s); 1246 (s); 1051 (s); 1027 (m); 913 (s); 827 (w); 754 (w); 707 (s); 656 (w); 607 (w).

FD-MS: 313.3 [M]⁺

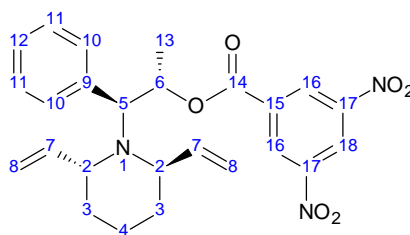
Veresterung zum 3,5-Dinitrobenzoat
(1S,2S)-2-[(2R,6R)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-methyl-2-
phenylethyl-3,5-dinitrobenzoat (85p)



In einem dickwandigen Reagenzglas wurden 114 mg des Alkohols **83p** (420 μmol ; 1,0 Äq.) in ca. 2,3 ml abs. Pyridin gelöst, mit kat. Mengen DMAP versetzt, ca. 194 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (ca. 840 μmol ; 2,0 Äq.) zugegeben und für 40h auf 60 °C erwärmt. Dann wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt, mit 6 ml Et₂O verdünnt, und tropfenweise mit 1 ml 10%iger NaOH_(aq) hydrolysiert. Die Phasen wurden mit 3 ml Wasser bzw. 4 ml Et₂O verdünnt, getrennt, und die wässrige wurde fünfmal mit je 2 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und unter Vakuum von Lösemitteln befreit. Pyridinreste wurden durch fünfmaliges Suspendieren des Rückstands in je 2 ml Toluol und Abdestillieren des Lösemittels am Rotationsverdampfer ausgeschleppt. Das Rohprodukt wurde in wenig CHCl₃ gelöst, mit n-Pentan / Et₂O = 100 / 1 überschichtet und verschlossen. Es fiel ein schwarzer Feststoff aus. Die gelbe Lösung darüber wurde abgesaugt, der Feststoff mit n-Pentan / Et₂O (100/1) gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Der Feststoff wurde in wenig CHCl₃ gelöst nochmals auf die gleiche Weise extrahiert. Aus den vereinigten Extrakten blieb ein kristalliner Feststoff zurück.

Ausbeute: 165 mg **85p**; 354 μmol ; 84,4 % d. Th.

mp: 106 – 109 °C



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

9.25 (s, 3H, 16, 18); 7.27 – 7.20 (m, 3H, 11, 12); 7.15 (dd, 2H, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 10); 6.03 (dq, 1H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 6.3 Hz, 6); 5.40 (ddd, 2H, ³J = 17.7 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 7.6 Hz, 7); 4.94 (d, 2H, ³J = 17.3 Hz, 8Z); 4.86 (d, 2H, ³J = 10.5 Hz, 8E); 4.22 (d, 1H, ³J = 10.5 Hz, 5); 3.64 (td, 2H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 3.4 Hz, 2); 1.43 – 1.34 (m, 2H, 3a); 1.26 (d, 3H, ³J = 6.3 Hz, 13); 1.31 – 1.18 (m, 2H, 4); 1.11 (dt, 2H, ²J = 12.4 Hz, ³J = 6.2 Hz, 3b).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

161.8 (14); 148.7 (17); 140.6 (7); 137.3 (9); 135.1 (15); 129.7 (10); 129.4 (16); 128.2 (11); 127.4 (12); 122.2 (18); 114.7 (8); 70.9 (6); 65.9 (5); 56.7 (2); 34.9 (3); 18.8 (4); 18.3 (13).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

[α]_D²²: + 43,83 (c = 1,28 g / 100 ml)

IR (ν in cm⁻¹):

3102 (w); 2930 (m); 2856 (w); 2810 (w); 1729 (s); 1629 (m); 1543 (s); 1457 (m); 1343 (s); 1280 (s); 1172 (s); 1075 (m); 1048 (w); 920 (s); 729 (s); 720 (s); 703 (m).

FD-MS: 465.3 [M]⁺

HR-ESI-MS: 466.1995; ber.: 466.1978 [M+H]⁺

Kristallstrukturdaten:

Summenformel	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆
Molgewicht	465.5 g mol ⁻¹
Raumgruppe	P 2 ₁ (monoklin)
Absorption	μ = 0.09 mm ⁻¹

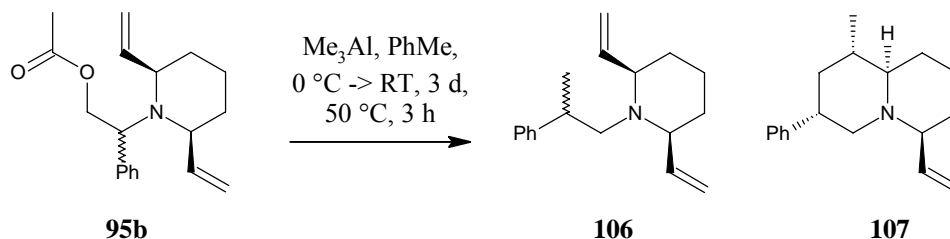
Kristallgröße	0.08 x 0.15 x 0.7 mm ³ braune Nadel
Gitterkonstanten	a = 8.9131(12) Å
(berechnet aus	b = 8.2951(8) Å β = 96.092(11)°
6373 Reflexen mit	c = 16.695(2) Å
2.4 ° < θ < 25.3°)	V = 1227.4(3) Å ³
	z = 2F(000) = 492
Temperatur	25°C
Dichte	d _{rön} = 1.26 gcm ⁻³

Weitere Daten s. Anhang.

Chinolizidinsynthesen:

(2*R*,6*S*)-1-(2-Phenylpropyl)-2,6-divinylpiperidin (**106**, rac.)

(1*S*,3*S*,6*S*,9*aR*)-1-Methyl-3-phenyl-6-vinyl-chinolizidin (**107**, rac.)



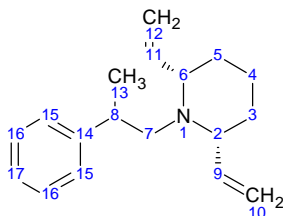
In einem 100 ml Rundkolben wurden 821 mg des Acetats **95b** (2,74 mmol, 1,0 Äq.) unter Stickstoffatmosphäre auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und unter Rühren mit 8,0 ml 2M Me_3Al (14 mmol, 5,1 Äq.) versetzt. Es wurde für weitere 3 Tage gerührt, wobei Raumtemperatur erreicht wurde. Zwecks DC-Kontrolle wurden 0,1 ml der Lösung entnommen, mit 3 ml Et_2O verdünnt und mit $\text{CH} / \text{EE} = 4 / 1$ entwickelt. Da das Chromatogramm viele Flecken ähnlicher Intensität zeigte, wurde 1 ml der Reaktionslösung entnommen, mit 30 ml Et_2O verdünnt und mit 0,7 ml Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase wurde am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Der Rückstand (118 mg) wurde mit EE über Kieselgel filtriert. Das Eluent wurde am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit und ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Rohprodukt gemessen. Pro Phenylgruppe war nur noch eine Vinylgruppe zu erkennen.

Der Rest des Reaktionsgemisches wurde für 3 Stunden auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 80 ml Et_2O verdünnt. Es wurde mit 8 ml Wasser hydrolysiert, wobei ein Feststoff ausfiel. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von MgSO_4 in einen dekantierbaren Brei umgewandelt und die org. Phase abgetrennt. Letztere wurde mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieben 674 mg eines gelben Öls zurück. Dieses wurde mit n-Hexan / $\text{EE} = 4 / 1$ an Kieselgel gereinigt. Es wurden 158 mg des Amins **106**, 104 mg des Chinolizidins **107** (als Rohprodukt) und Mischfraktionen erhalten.

Vom rohen Chinolizidin wurden im Anschluss 60 mg per HPLC gereinigt. Als Laufmittel wurde 2 % iPrOH / n-Hexan verwendet. Dabei wurden 22,4 mg reines Chinolizidin **107** erhalten.

Ausbeute: 158 mg; 619 μmol ; des Amins **106**; 22,6 % d. Th.
 104 mg; 407 μmol ; des (Roh-)Chinolizidins **107**; 14,9 % d. Th.
 12,8 mg; 49,7 μmol ; des Alkohols **82b**; 1,8 % d. Th.

(2*R*,6*S*)-1-(2-Phenylpropyl)-2,6-divinylpiperidin (**106**):



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.34 – 7.28 (m, 2H, 16); 7.25 – 7.18 (m, 3H, 15, 17); 5.86 (ddd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ³J = 10.1 Hz, ³J = 8.9 Hz, 9); 5.65 (ddd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 9.0 Hz, 11); 5.17 (dd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 1.7, 12Z); 5.04 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.6 Hz, 10E); 5.03 (dd, 1H, ³J = 10.1 Hz, ²J = 1.6 Hz, 12E); 4.97 (dd, 1H, ³J = 17.3 Hz, ²J = 0.8 Hz, 10Z); 3.10 – 2.99 (m, 1H, 8); 2.89 (t, 1H, ³J = 8.2 Hz, 6); 2.83 – 2.66 (m, 3H, 2, 7); 1.77 – 1.69 (m, 1H, 4äq.); 1.61 – 1.53 (m, 2H, 3äq., 5äq.); 1.49 – 1.39 (m, 3H, 3ax., 4ax., 5ax.); 1.26 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, 13).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

146.9 (14); 143.5 (10, 12); 128.0 (16); 127.6 (15); 125.8 (17); 114.8 (10); 114.4 (12); 67.9 (6); 66.9 (2); 60.4 (8); 39.0 (8); 33.9 (3/5); 33.8 (3/5); 23.6 (4); 19.8 (13).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

IR (ν in cm⁻¹):

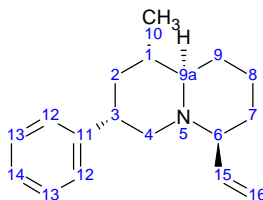
3076 (w); 3028 (w); 2932 (m); 2854 (w); 2784 (w); 1642 (w); 1602 (w); 1494 (m); 1453 (m); 1417 (w); 1380 (w); 1298 (w); 1259 (s); 1181 (w); 1147 (w); 1077 (m); 1041 (w); 1016 (w); 1000 (s); 913 (s); 856 (w); 804 (s); 759 (s); 698 (s).

EA: Berechnet (%): C 84,65 H 9,78 N 5,48
 Gefunden (%): C 79,10 H 9,94 N 5,37

FD-MS : 255.5 [M]⁺; 512.9 [2M+H]⁺

HR-ESI-MS: 256.2057; ber.: 256.2065 [M+H]⁺

(1*S*,3*S*,6*S*,9*aR*)-1-Methyl-3-phenyl-6-vinyl-chinolizidin (107, rac.):



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.23 – 7.27 (m, 2H, 13); 7.24 – 7.17 (m, 3H, 12, 14); 5.78 (ddd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 10.1 Hz, ³J = 8.8 Hz, 15); 5.07 (ddd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.8 Hz, ⁴J = 0.5 Hz, 16*Z*); 4.96 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.8 Hz, 16*E*); 3.28 (ddd, 1H, ²J = 11.6 Hz, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 4äq.); 2.89 (tt, 1H, ³J = 12.1 Hz, ³J = 3.5 Hz, 3ax.); 2.50 (ddd, 1H, ³J = 11.9 Hz, ³J = 8.9 Hz, ³J = 3.3 Hz, 6ax); 2.05-1.98 (m, 1H, 9äq.); 1.90 (dtd, 1H, ²J = 12.6 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 2.1 Hz, 2äq.); 1.88 (t, 1H, ^{2/3}J = 11.6 Hz, 4ax.); 1.80 (ddt, 1H, ²J = 12.8 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J = 3.2 Hz, 8äq.); 1.66 – 1.47 (m, 4H, 1ax., 7, 9a ax.); 1.44 – 1.26 (m, 2H, 2ax., 8ax.); 1.26 -1.11 (m, 1H, 9ax.); 0.97 (d, 3H, ³J = 6.1 Hz, 10).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

144.7 (11); 142.6 (15); 128.4 (13); 127.2 (12); 126.3 (14); 115.3 (16); 69.1 (6); 68.4 (9a); 60.7 (4); 42.4 (3); 41.3 (2); 36.9 (1); 33.9 (7); 29.8 (9); 24.1 (8); 19.1(10).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, $^1\text{H-COSY}$, $^1\text{H-NOE}$) im Anhang.

IR (ν in cm^{-1}):

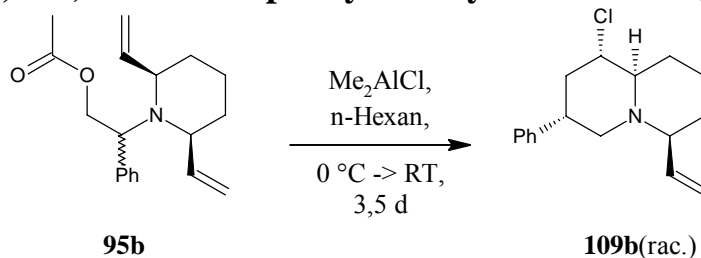
3062 (w); 3028 (w); 2928 (m); 2856 (w); 2783 (w); 1692 (w); 1642 (w); 1602 (w);
1495 (m); 1454 (s); 1360 (w); 1303 (w); 1256 (w); 1228 (w); 1183 (w); 1153 (w);
1098 (m); 1049 (m); 999 (m); 915 (s); 796 (w); 756 (s); 699 (s).

EA: Berechnet (%): C 84,65 H 9,78 N 5,48
 Gefunden (%): C 80,81 H 9,32 N 5,11

FD-MS: 255.5 $[\text{M}]^+$; 272.5 $[\text{M}+\text{O}+\text{H}]^{+45}$

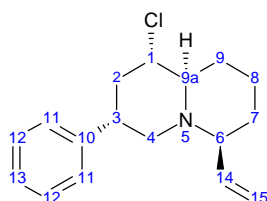
HR-ESI-MS: 256.2065; ber.: 256.2065 $[\text{M}+\text{H}]^+$

⁴⁵ Protoniertes *N*-Oxid.

(1*S*,3*S*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-3-phenyl-6-vinylchinolizidin (109b; rac.)**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 879 mg des Esters **95b** (2,94 mmol; 1,0 Äq.) auf 0 °C gekühlt und mit 12 ml einer 1M Lösung von Me₂AlCl in n-Hexan (12 mmol; 4,1 Äq.) langsam versetzt. Es bildeten sich zwei Phasen, von denen die untere erheblich kleiner, braun und trüb, die obere klar und fast farblos war. Sie wurden für 3,5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden zunächst 10 ml Toluol, dann 20 ml Et₂O zugegeben. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 10 ml 10%iger NaOH_(aq) hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige wurde zweimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieb ein rot-braunes Öl zurück (772 mg), das an Kieselgel mit n-Hexan / EE (4 / 1) gereinigt wurde. Aus den produktenthaltenden Fraktionen wurden per HPLC (Nukleosil 50-5; 5% EE / n-Hexan) 283,8 mg des Produktes (**109b**) isoliert.

Ausbeute: 283,8 mg Chinolizidin **109b**; 35,0 % d. Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.33 (t, 2H, ³J = 7.3 Hz, 12); 7.27 – 7.18 (m, 3H, 11, 13); 5.73 (ddd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 10.1 Hz, ³J = 8.8 Hz, 14); 5.11 (dd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.7 Hz, 15Z); 5.01 (dd, 1H, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.6 Hz, 15E); 3.84 (ddd, 1H, ³J = 11.8 Hz, ³J = 9.6 Hz, ³J = 4.5 Hz, 1); 3.29 (ddd, 1H, ²J = 11.8 Hz, ³J = 3.5 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 4äq.); 2.91 (tt, 1H, ³J = 12.7 Hz, ³J = 3.5 Hz, 3ax.); 2.59 (ddd, 1H, ³J = 11.4 Hz, ³J = 8.9 Hz, ³J = 3.0 Hz, 6ax.); 2.53 – 2.41 (m, 2H, 2äq., 9äq.); 2.06 (td, 1H, ³J = 10.9 Hz, ³J = 2.6 Hz, 9a ax.); 1.96 (t, 1H, ^{2/3}J = 11.6 Hz, 4ax.); 1.94 (q, 1H, ^{2/3}J = 12.4 Hz, 2ax.); 1.83 (dp, 1H, ²J = 12.7 Hz, ³J = 3.1 Hz, 8äq.); 1.69 - 1.60 (m, 1H, 7äq.); 1.50 (tdd, 1H, ^{2/3}J = 12.9 Hz; ³J = 11.1 Hz, ³J = 3.5 Hz, 7ax.); 1.44 (qt, 1H,

$^{2/3}J = 12.9$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 8ax.); 1.24 (tdd, $^3J = 13.0$ Hz, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 9ax.).

100 MHz- ^{13}C -NMR (CDCl₃, δ in ppm):

142.6 (10); 141.9 (14); 128.6 (12); 127.1 (11); 126.8 (13); 116.0 (15); 68.5 (6); 67.9 (9a); 62.8 (1); 59.8 (4); 42.9 (2); 42.2 (3); 33.8 (7); 30.1 (9); 23.5 (8).

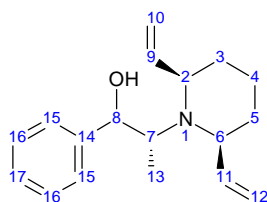
EA: Berechnet (%): C 74,03 H 8,04 N 5,08
 Gefunden (%): C 73,44 H 7,71 N 5,11

FD-MS: 275.5 [M⁺]

HR-ESI-MS: 276.1511; ber.: 276.1519 [M+H]⁺ (^{35}Cl , 100%)
 278.1544; ber.: 278.1489 [M+H]⁺ (^{37}Cl , 35%)

IR (ν in cm⁻¹):

3030 (w); 2935 (s); 2857 (m); 2787 (m); 1645 (w); 1604 (w); 1496 (m); 1454 (m);
1303 (w); 1263 (w); 1165 (w); 1101 (m); 1071 (m); 1052 (m); 998 (m); 918 (s); 800
(w); 750 (s); 698 (s); 669 (w); 632 (w).

(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-1-ol (110p):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.33-7.23 (m, 5H, 15, 16, 17); 6.03 (ddd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 9.1 Hz, 9); 5.83 (ddd, 1H, ³J = 16.8 Hz, ³J = 10.6 Hz, ³J = 8.7 Hz, 11); 5.21 (dd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.8 Hz, 10Z); 5.10-5.05 (m, 3H, 10E, 12); 4.35 (d, 1H, ³J = 10.0 Hz, 8); 3.19 (dq, 1H, ³J = 9.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, 7); 3.09 (td, 1H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 3.1 Hz, 2ax.); 3.00 (ddd, 1H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 8.8 Hz, ³J = 3.1 Hz, 6ax.); 1.77-1.67 (m, 2H, 4, 5); 1.60-1.34 (m, 4H, 3, 4, 5); 0.86 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, 13).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

143.5 (14); 143.2 (9, 11); 128.0 (15/16); 127.4 (15/16); 127.3 (17); 115.4 (12); 114,6 (10); 75,0 (8); 64,6 (6); 62,6 (7); 62,0 (2); 35,2 (3); 34,4 (5); 23,4 (4); 7,7 (13).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

EA: Berechnet (%): C 79,66 H 9,28 N 5,16
Gefunden (%): C 79,28 H 8,84 N 6,29

FD-MS: 271.5 [M⁺]; 272.5 [MH⁺]

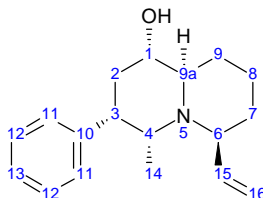
[α]_D²²: - 23,2 (c = 1,20g / 100 ml)

IR (ν in cm⁻¹):

3319 (m, br); 3077 (w); 3029 (w); 2975 (w); 2935 (m); 2856 (w); 2813 (w); 1678 (w); 1658 (m); 1641 (m); 1604 (w); 1494 (m); 1455 (m); 1443 (w); 1416 (m); 1373(m); 1348 (w); 1323 (w); 1302 (m); 1249 (w); 1201 (m); 1181 (m); 1143 (s);

1129 (w); 1091 (s); 1070 (s); 1041 (s); 1027 (s); 997 (s); 961 (m); 921 (s); 851 (w);
827 (w); 780 (s); 754 (s); 700 (s); 656 (w); 645 (m).

(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-4-Methyl-3-phenyl-6-chinolizidin-1-ol (112p):



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.29-7.23 (m, 2H, 12); 7.21-7.13 (m, 3H, 11, 13); 5.86 (ddd, 1H, ³J = 17.0 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 9.1 Hz, 15); 5.15 (dd, 1H, ³J = 10.1 Hz, ²J = 2.1 Hz, 16E); 5.06 (dd, 1H, ³J = 17.0 Hz, ²J = 2.1 Hz, 16Z); 3.36 (td, 1H, ³J = 9.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, 9a ax.)
3.34-3.25 (m, 2H, 4äq., 6ax.); 3.21 (dd, 1H, ³J = 15.8 Hz, ³J = 8.8 Hz, 1ax.); 3.15 (dt, 1H, ³J = 13.3 Hz, ³J = 6.8 Hz, 3ax.); 2.37 (dt, 1H, ²J = 12.6 Hz, ³J = 6.5 Hz, 2äq.); 2.21-2.12 (m, 1H, 9äq.); 2.10 (td, 1H, ^{2/3}J = 12.4 Hz, ³J = 8.8 Hz, 2ax.); 1.97 (dt, 1H, ²J = 15.0 Hz, ³J = 7.7 Hz, 7äq.); 1.67 (qn, 1H, ^{2/3}J = 12.3 Hz, 8ax.); 1.65-1.50 (m, 2H, 8äq., OH); 1.33 (dtd, 1H, ²J = 14.4 Hz, ³J = 10.8 Hz, ³J = 1.2 Hz, 7ax.); 1.23 (tdd, 1H, ^{2/3}J = 12.8 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 3.0 Hz, 9ax.); 0.62 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz, 14).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

141.1 (10); 138.3 (15); 128.3 (11); 128.0 (12); 126.0 (13); 115.7 (16); 79.8 (9a); 62.9 (6); 61.7 (1); 60.7 (4); 46.8 (3); 40.1 (9); 34.9 (7); 34.1 (2); 20.2 (8); 18.4 (14).

EA: Berechnet (%): C 79,66 H 9,28 N 5,16
 Gefunden (%): C 79,80 H 9,13 N 4,35

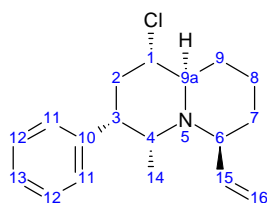
[α]_D²²: + 145,4 (c = 1,00g / 100 ml)

ESI-MS: 272.2 [MH⁺]; 288.2 [MO⁺] (N-Oxid)

IR (v in cm⁻¹):

3318 (s, br); 3076 (w); 3028 (w); 2960 (s); 2915 (s); 2879 (m); 2854 (m); 2828 (w); 1939 (w); 1850 (w); 1634 (w); 1604 (w); 1496 (m); 1457 (m); 1443 (m); 1410 (m); 1366 (m); 1348 (w); 1335 (w); 1323 (w); 1281 (w); 1264 (m); 1236 (m); 1217 (w); 1201 (w); 1173 (m); 1146 (w); 1134 (w); 1117 (s); 1076 (w); 1018 (s); 993 (w); 983 (w); 923 (s); 898 (m); 837 (w); 819 (w); 795 (w); 777 (w); 749 (s); 694 (s); 648 (w).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-4-methyl-3-phenyl-6-vinylchinolizidin (**109p**):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.28 (t, 2H, ³J = 7.4 Hz, 12); 7.19 (t, 1H, ³J = 7.3 Hz, 13); 7.14 (d, 2H, ³J = 7.4 Hz, 11); 5.76 (ddd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 10.2 Hz, ³J = 9.0 Hz, 15); 5.12 (dd, 1H, ³J = 17.2 Hz, ²J = 1.7 Hz, 16Z); 4.98 (dd, 1H, ³J = 10.1 Hz, ²J = 1.7 Hz, 16E); 3.76 (ddd, 1H, ³J = 11.1 Hz, ³J = 9.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1ax.); 3.37 (qd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, 4äq.); 3.15 (dt, 1H, ³J = 12.4 Hz, ³J = 4.2 Hz, 3ax.); 2.91 (ddd, 1H, ³J = 11.4 Hz, ³J = 9.0 Hz, ³J = 3.1 Hz, 6ax.); 2.49 (td, 1H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 2.8 Hz, 9a ax.); 2.43 (ddt, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J = 5.4 Hz, ³J = 3.2 Hz, 9äq.); 2.37-2.22 (m, 2H, 2); 1.76 (dqn, 1H, ²J = 12.8 Hz, ³J = 3.1 Hz, 8äq.); 1.62-1.55 (m, 1H, 7äq.); 1.44 (tdd, 1H, ^{2/3}J = 12.7 Hz, ³J = 11.0 Hz, ³J = 3.5 Hz, 7ax.); 1.30 (qt, 1H, ^{2/3}J = 13.0 Hz, ³J = 3.4 Hz, 8ax.); 1.12 (tdd, 1H, ^{2/3}J = 13.0 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 3.4 Hz, 9ax.); 0.64 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, 14).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

142.1 (10); 141.4 (15); 128.4 (12); 127.6 (11); 126.4 (13); 115.0 (16); 64.2 (1); 63.9 (6); 58.5 (9a); 56.1 (4); 45.5 (3); 34.1 (2,7); 31.2 (9); 23.4 (8); 2.7 (14).

EA: Berechnet (%): C 74,59 H 8,35 N 4,83
 Gefunden (%): C 74,73 H 8,45 N 5,03

$[\alpha]_D^{22}$: + 48,4 (c = 1,06g / 100 ml)

FD-MS: 289.3 [MH⁺]; 253.3 [M-(HCl)⁺] (Eliminierung)

IR (ν in cm⁻¹):

3062 (w); 3028 (w); 2932 (s); 2857 (w); 2809 (w); 1742 (w); 1643 (m); 1603 (m);
1497 (m); 1450 (s); 1418 (w); 1377 (s); 1337 (w); 1304 (w); 1251 (w); 1227 (m);
1179 (w); 1164 (w); 1144 (m); 1119 (w); 1078 (w); 1053 (m); 1021 (m); 998 (s);
949 (w); 917 (s); 877 (m); 846 (w); 778 (w); 763 (s); 735 (s); 699 (s); 670 (w); 640
(m); 618 (w).

HSQC (S) - und HMBC (M) - Signale für 109p															
10	15	12	11	13	16	1	6	9a	4	3	2;7	9	8	14	13C
142,1	141,4	128,4	127,6	126,4	115,0	64,2	63,9	58,5	56,1	45,5	34,1	31,2	23,4	2,7	ppm
1H															
M		SM													7,28
(M)			M	S											7,19
			SM	M						M					7,14
	S				M		M				M				5,76
	M				S		M				M				5,12
	(M)				S		M				M				4,98
						S		M			M	M			3,76
							M	M	S	M	M				3,37
M			M		M				M	S	M				3,15
						S					M				2,91
						M		S				S	M		2,49
															2,43
M						M		M	M	M	S				2,37-
						M		M	M	M	S				2,22
								M			M	M	S		1,76
											S	M	M		1,62-
												M	M		1,55
	M						M	M			S	M	M		1,44
							M	M			M	M	S		1,30
												M	M		1,12
						M		M	M	M		S	M		0,64
									M	M				S	14

COSY (Kopplung in Hz)- und NOE (N)- Signale für 109p																					
12	13	11	15	16Z	16E	1ax.	4äq.	3ax.	6ax.	9a ax.	9äq.	2	8äq.	7äq.	7ax.	8ax.	9ax.	14	Pos.		
7,28	7,19	7,14	5,76	5,12	4,98	3,76	3,37	3,15	2,91	2,49	2,43	2,37-2,22	1,76	1,62-1,55	1,44	1,30	1,12	0,64	ppm		
	7,3	7,4																	7,28	12	
																				7,19	13
																				7,14	11
																				5,76	15
																				5,12	16Z
																				4,98	16E
																				3,76	1ax.
																				3,37	4äq.
																				3,15	3ax.
																				2,91	6ax.
																				2,49	9a ax.
																				2,43	9äq.
																				2,37-2,22	2
																				1,76	8äq.
																				1,62-1,55	7äq.
																				1,44	7ax.
																				1,30	8ax.
																				1,12	9ax.
																				0,64	14

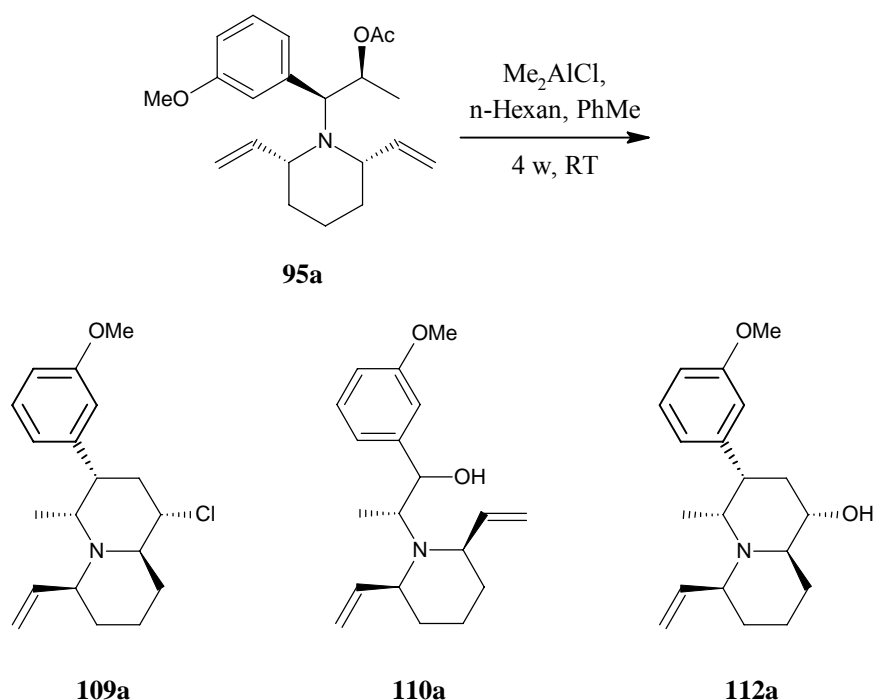
2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

Umlagerung des Anisolpiperidins **95a**

**(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-3-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-6-vinyl-
chinolizidin (**109a**)**

**(2*R*)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-
propan-1-ol (**110a**)**

**(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-3-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-6-vinyl-
chinolizidin-1-ol (**112a**)**



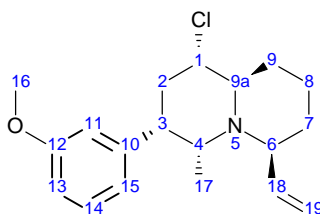
In einem 50 ml Rundkolben wurden 532 mg des Acetats **95a** (1,55 mmol; 1 Äq.) in ca. 15 ml abs. n-Hexan suspendiert, mit ca. 12 ml abs. Toluol verdünnt und mit 6 ml 1M Me₂AlCl in n-Hexan (6 mmol; 4 Äq.) versetzt. Die ersten Tropfen rauchten stark. Es bildete sich ein brauner Schwamm, der auf der klaren Lösung schwamm. Nach 4 Wochen wurde auf 0° C gekühlt, mit 15 ml Et₂O verdünnt und dann wurden 8 ml 10%ige NaOH_(aq) zugefroht. Dabei löste sich der Schwamm unter Gasbildung. Die Phasen wurden getrennt, die org. wurde mit 3 ml 10%iger NaOH_(aq) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden fünfmal mit je 15 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das braune Rohprodukt (476 mg Öl) wurde an Kieselgel mit 8% EE in n-Hexan vorgereinigt. Es wurden drei Fraktionen mit Produkten erhalten. Diese wurden per HPLC (Nu 50-5, 32x250 mm) gereinigt. Aus

den ersten beiden Fraktionen wurden mit 3% EE in n-Hexan als Laufmittel das Hauptprodukt **109a**, das Edukt **95a** und der Alkohol **110a** isoliert. Aus der dritten Fraktion konnte mit 1,5% Isopropanol in n-Hexan als Laufmittel der Alkohol **112a** isoliert werden.

Ausbeute: 168,6 mg **109a**; 527 μmol ; 35,1 % d. Th.;
 25,9 mg **110a**; 85,9 μmol ; 5,73 % d. Th.;
 10,0 mg **112a**; 33,2 μmol ; 2,21 % d. Th.;
 11,7 mg **95a** (Edukt); 34,4 μmol ; 2,29 %.

(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-3-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-6-vinyl-chinolizidin

(109a):



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.20 (t, 1H, ³J = 7.9 Hz, 14); 6.73 (dd, 2H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 13, 15); 6.68 (t, 1H, ⁴J = 1.9 Hz, 11); 5.75 (dt, 1H, ³J = 17.2 Hz, ³J = 9.5 Hz, 18); 5.12 (dd, 1H, ³J = 17.1 Hz, ²J = 1.0 Hz, 19Z); 4.97 (dd, 1H, ³J = 10.1 Hz, ²J = 1.3 Hz, 19E); 3.77 (s, 3H, 16); 3.74 (td, 1H, ³J = 10.0 Hz, ³J = 7.6 Hz, 1ax.); 3.36 (qd, 1H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.2 Hz, 4äq.); 3.12 (ddd, 1H, ³J = 9.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, ³J = 4.4 Hz, 3ax.); 2.90 (ddd, 1H, ³J = 11.5 Hz, ³J = 9.0 Hz, ³J = 3.1 Hz, 6ax.); 2.48 (td, 1H, ³J = 10.1 Hz, ³J = 2.9 Hz, 9a ax.); 2.42 (dp, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J = 2.7 Hz, 9äq.); 2.33 - 2.21 (m, 2H, 2); 1.75 (dp, 1H, ²J = 13.0 Hz, ³J = 3.2 Hz, 8 äq.); 1.57 (ddt, 1H, ²J = 12.6 Hz, ³J = 5.4 Hz, ³J = 2.9 Hz, 7 äq.); 1.43 (tdd, 1H, ^{2/3}J = 12.7 Hz, ³J = 10.9 Hz, ³J = 3.5 Hz, 7 ax.); 1.29 (qt, 1H, ^{2/3}J = 13.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, 8 ax.); 1.11 (tdd, 1H, ^{2/3}J = 13.0 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 3.7 Hz, 9 ax.); 0.65 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, 17).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

159.5 (12); 143.8 (10); 141.4 (18); 129,2 (14); 120.0 (15); 115.0 (19); 113.9 (11); 111.1 (13); 64.1 (1); 63.8 (6); 58.5 (9a); 56.0 (4); 55.2 (16); 45.5 (3); 34.1 (2, 7); 31.1 (9); 23.4 (8); 2.7 (17).

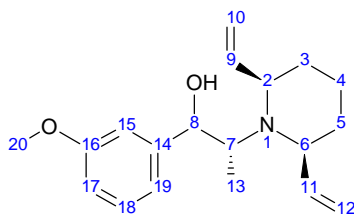
$[\alpha]_D^{22}$: + 41,2 (c = 1,04 g / 100 ml)

FD-MS: 319.4 [M]⁺

HR-ESI-MS: 320.1787; ber.: 320.1781 [M+H]⁺

IR (v in cm⁻¹):

2935 (m); 1750 (w); 1642 (w); 1600 (m); 1583 (m); 1489 (m); 1454 (w); 1435 (w);
1377 (m); 1289 (w); 1263 (s); 1242 (w); 1227 (w); 1167 (m); 1141 (w); 1049 (s);
1021 (w); 998 (w); 913 (s); 826 (w); 777 (s); 760 (w); 734 (s); 697 (s); 669 (w).

(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol(110a):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.17 (t, 1H, ³J = 8.0 Hz, 18); 6.87 - 6.00 (m, 2H, 15, 19); 6.76 (dd, 1H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 2.4 Hz, 17); 5.97 (dt, 1H, ³J = 17.5 Hz, ³J = 9.6 Hz, 9); 5.79 (dt, 1H, ³J = 18.1 Hz, ³J = 9.0 Hz, 11); 5.27 (s, 1H, OH); 5.17 (dd, 1H, ³J = 17.1 Hz, ²J = 0.9 Hz, 10Z); 5.08 – 5.00 (m, 3H, 10E, 12); 4.27 (d, 1H, ³J = 10.0 Hz, 8); 3.77 (s, 3H, 20); 3.15 (dq, 1H, ³J = 9.9 Hz, ³J = 6.8 Hz, 7); 3.05 (td, 1H, ³J = 10.2 Hz, ³J = 3.1 Hz, 2ax.); 2.97 (td, 1H, ³J = 8.6 Hz, ³J = 2.7 Hz, 6); 1.71 (ddd, 1H, ²J = 9.7 Hz, ³J = 6.1 Hz, ³J = 2.9 Hz, 4äq.); 1.66 (ddd, 1H, ²J = 12.2 Hz, ³J = 5.3 Hz, ³J = 2.8 Hz, 5 äq.); 1.57 – 1.31 (m, 4H, 3, 4 ax., 5 ax.); 0.83 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz, 13).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

159.4 (16); 145.3 (14); 143.2 (11); 143.1 (9); 128.9 (18); 120.0 (19); 115.4 (12); 114.6 (10); 113.0 (17); 112.5 (15); 75.0 (8); 64.6 (6); 62.6 (7); 61.9 (2); 55.1 (20); 35.2 (3); 34.4 (5); 23.4 (4); 8.8 (13).

[α]_D²²: - 4,36 (c = 1,04 g / 100 ml)

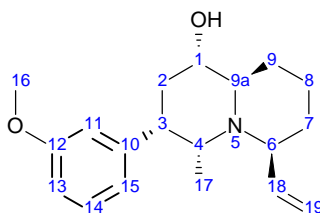
FD-MS: 301.5 [M]⁺

HR-ESI-MS: 302.2118; ber.: 302.2120 [M+H]⁺

IR (ν in cm⁻¹):

3276 (s, br); 3075 (w); 2935 (s); 2855 (w); 1749 (m); 1642 (w); 1602 (m); 1586 (m); 1487 (s); 1456 (m); 1435 (w); 1416 (w); 1315 (m); 1261 (s); 1150 (s); 1093 (m); 1039 (s); 1001 (m); 963 (w), 914 (s); 878 (w); 780 (s); 745 (w); 701 (s).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-3-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-6-vinyl-chinolizidin-1-ol (112a):400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.17 (t, 1H, ³J = 7.8 Hz, 14); 6.77 (d, 1H, ³J = 7.4 Hz, 15); 6.75 – 6.67 (m, 2H, 11, 13); 5.85 (dt, 1H, ³J = 17.6 Hz, ³J = 9.7 Hz, 18); 5.14 (d, ³J = 9.9 Hz, 19E); 5.05 (d, ³J = 17.2 Hz, 19Z); 3.77 (s, 3H, 16); 3.40 – 3.23 (m, 3H, 4äq., 6ax., 9a ax.); 3.19 (dd, 1H, ³J = 16.2 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1ax.); 3.11 (dt, 1H, ³J = 12.8 Hz, ³J = 6.9 Hz, 3ax.); 2.34 (dt, 1H, ³J = 12.3 Hz, ³J = 6.2 Hz, 2äq.); 2.15 (ddd, 1H, ²J = 11.0 Hz, ³J = 6.7 Hz, ³J = 4.7 Hz, 9äq.); 2.06 (dd, 1H, ³J = 12.4 Hz, ³J = 8.4 Hz, 2ax.); 1.95 (dt, 1H, ³J = 14.8 Hz, ³J = 7.9 Hz, 7äq.); 1.73 – 1.47 (m, 3H⁴⁶, 8, OH); 1.46 – 1.13 (m, 2H⁴⁶, 7ax, 9ax); 0.62 (d, 3H, ³J = 6.4 Hz, 17).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm)⁴⁷:

159.4 (12); 129.1 (14); 120.7 (15); 114.2 (13); 111.3 (11); 63.2 (6); 55.2 (16); 39.7 (9); 33.7 (2).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

[α]_D²²: + 53,6 (c = 1,00 g / 100 ml)⁴⁸

FD-MS: 301.4 [M]⁺

HR-ESI-MS: 302.2129; ber.: 302.2120 [M+H]⁺

⁴⁶ Diese Signale sind von den Schliffettsignalen überlagert. Die Integrale wurden daher in Analogie zu 112p gesetzt.

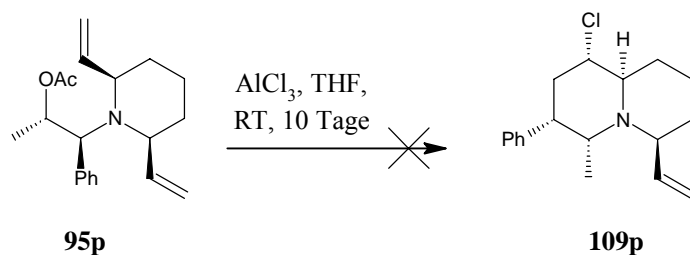
⁴⁷ In allen ¹³C-basierenden Spektren (¹³C, HSQC, HMBC) sind zu wenig Signale zu finden. Dies ist vermutlich auf zu geringe Substanzmenge zurückzuführen. Es sind nur die gefundenen Signale aufgeführt.

⁴⁸ Die Substanz war noch mit Schliff fett verunreinigt, so dass der spezifische Drehwert der Reinsubstanz vermutlich größer ist. So erklärt sich die starke Abweichung dieses (gefundenen) Drehwerts von dem der verwandten Struktur 112p.

IR (ν in cm^{-1}):

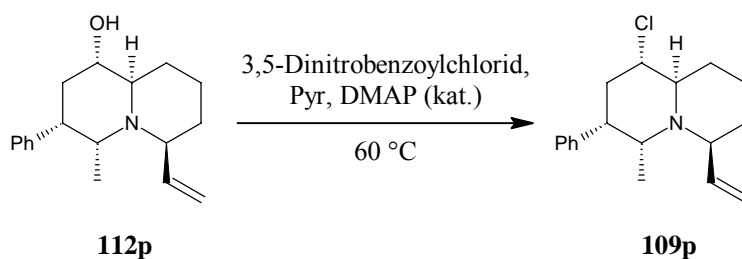
3336 (s, br); 2925 (s); 2854 (m); 1732 (w); 1602 (s); 1584 (m); 1490 (m); 1457 (s);
1437 (w); 1376 (w); 1314 (w); 1265 (s); 1159 (m); 1044 (s); 997 (w); 930 (w); 915
(w); 783 (w); 759 (m); 698 (s); 668 (m).

Umlagerungsstudie mit AlCl_3 in THF



In einem 25 ml Schlenkkolben wurden 446 mg wasserfreies AlCl_3 (98,5%; 3,29 mmol; 3,91 Äq.) vorgelegt und unter Argon in ca. 12 ml abs. THF gelöst. Dabei trat starke Erwärmung auf. Zu der klaren, farblosen Lösung wurden 264 mg des Acetats **95p** (0,842 mmol; 1,0 Äq.) bei 0 °C getropft. Nach 10 Tagen wurde die gelbliche, klare Lösung mit 12 ml Et_2O verdünnt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und 5,3 ml 10%ige $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (0,53 g NaOH ; 13,25 mmol; 4,0 Äq. bzgl. AlCl_3) wurden zugegeben. Dabei fiel zunächst ein farbloser, voluminöser Niederschlag aus, der den Kolbeninhalt zähflüssig machte, dann löste er sich wieder. Im Kolben bildeten sich zwei Phasen. Sie wurden getrennt, die untere wurde mehrmals mit je ca. 10 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Es wurden 248 mg braunes Öl erhalten, das aus Edukt bestand (94%).

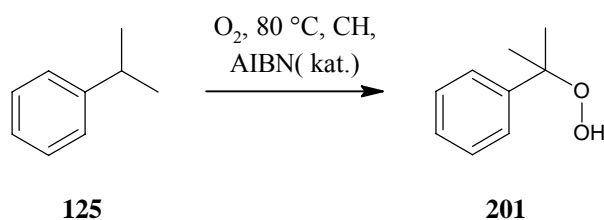
Substitution an C-1 des Chinolizidins



In einem dickwandigen Reagenzglas wurden 73 mg des Alkohols **112p** (269 μmol ; 1,0 Äq.) in ca. 1,5 ml abs. Pyridin gelöst und kat. Mengen DMAP zugegeben. Die Lösung wurde mit ca. 124 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (ca. 538 μmol ; 2,0 Äq.) versetzt und verschlossen für 40h auf 60 °C erwärmt. Die schwarz gewordene Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 4 ml Et₂O verdünnt und tropfenweise mit 0,6 ml 10%iger NaOH(aq) (1,7 mmol; 1,6 Äq. bzgl. Säurechlorid) hydrolysiert. Es wurde mit 1,5 ml Wasser und 2 ml Et₂O verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 1ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Der Rückstand wurde fünfmal in je 1ml Toluol aufgenommen und das Lösemittel erneut unter Vakuum abdestilliert, um Pyridinreste auszuschleppen. Der Rückstand wurde in CHCl₃ gelöst, wobei ein dunkler Feststoff zurückbleibt. Dieser wurde mehrfach mit Et₂O gewaschen und die org. Phasen wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Das zurückgebliebene Öl bestand aus Chinolizidin **109p**.

Ausbeute: 73 mg; 252 μmol ; 93,6 % d. Th. Chinolizidin **109p**.

Analytische Daten stimmen mit dem Umlagerungsprodukt (S. 150) überein.

(Quantitative) Hock'sche Phenolsynthese**A.**

In einem 50 ml Rundkolben wurden 0,054 g AIBN (0,3289 mmol, 0,016 Äq.) und 2,435 g abs. Cumol (20,26 mmol, 1,00 Äq.) in 19,651 g abs. CH₂Cl₂ (ca. 25 ml) gelöst (AIBN löst sich nicht) und unter langsamem Sauerstoffstrom auf 80 °C erhitzt. Mögliche Dämpfe wurden in einem aufgesetzten Dimrothkühler kondensiert, der mit einem Blasenähler mit Wasserfüllung verschlossen war. Nach drei Tagen Reaktionszeit waren erst 30% Umsatz⁴⁹ erreicht, so dass ein neuer Versuch mit höherer Konzentration (**B**) angesetzt wurde.

Reaktionskontrolle per Titration²⁸:

Nach 5 Stunden wurden 0,4675 g der Lösung entnommen, mit ca. 1,2 g Kaliumjodid und 12 ml Acetanhydrid versetzt und verschlossen. Nach 10 Minuten wurden 10 ml Wasser zugegeben und kräftig geschüttelt. Dabei löst sich der größte Teil der zunächst roten org. Phase auf. Es wurden zwei Tropfen einer 1% Stärkelösung zugegeben. Die auftretende Violettfärbung intensivierte sich durch nochmaliges Schütteln. Es wurde mit einer 0,05006 M Lösung von Natriumthiosulfat titriert. Es wurden 0,8 ml verbraucht, was auf einen Gesamtperoxidgehalt von 0,946 mmol (entspricht 4,7 % Umsatz) im Reaktionskolben schließen lässt.

Nach 22 Stunden Reaktionszeit wurden 0,647 g entnommen und wie oben auf den Umsatz geschlossen. Dieser betrug 12,2 %.

Reaktionskontrolle per DC:

Als Laufmittel wurde CH / EE = 8/1 verwendet. Cumol zeigt einen $R_f = 0,95$; Phenol $R_f = 0,38$. Das Reaktionsgemisch zeigt zwei weitere, UV-aktive Flecken bei $R_f = 0,52$ und $R_f = 0,63$. Cumol verdampft innerhalb von Minuten vollständig von

⁴⁹ Nach HPLC-Kontrolle (s. B). Aus der auf ca. 35 ml aufgefüllten Reaktionslösung wurden 50 µl entnommen, auf 5 ml aufgefüllt und davon 60 µl initiiert.

der DC-Platte. Diese wurde daher direkt nach der Entwicklung unter UV-Licht ausgewertet.

B.

In einem 10 ml Rundkolben wurden 2,403 g abs. Cumol (20,01 mmol, ca. 2,8 ml) mit abs. CH auf 5 ml aufgefüllt (Markierung am Kolben) und eine Mikrospatelspitze AIBN (ca. 34 mg, 0,21 mmol, 0,01 Äq.) zugegeben. Dann wurde wie zuvor ein Sauerstoffstrom durch die Lösung geleitet und auf 80 °C erhitzt. Nach 3 Stunden mussten 0,6 ml CH nachgefüllt werden, um wieder 5 ml Lösung im Kolben zu haben. Aufgrund des hohen Lösemittelverlustes, konnte die Reaktion nicht unbeaufsichtigt über Nacht gefahren werden, und wurde daher stets abends unterbrochen und morgens erneut angefahren. Dazu wurde eine neue Mikrospatelspitze AIBN zugegeben. Dieses löste sich ab ca. 60 °C auf.

Reaktionskontrolle per HPLC:

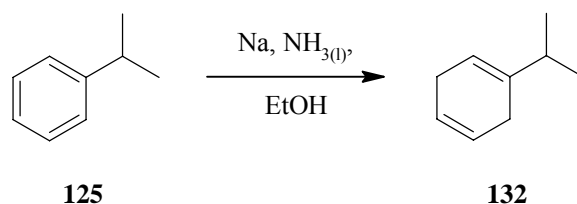
Aus der abgekühlten Reaktionslösung (Methode **B**) wurden 20 µl entnommen und auf 5 ml aufgefüllt. Davon wurden erneut 20 µl entnommen und auf 10 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 60 µl injiziert. Es wurde eine analytische Umkehr-Phasen-Säule „Gemini-NX-5U C18 11 08“ bei einem Fluss von 1 ml / min verwendet. Als Laufmittel diente 5% Wasser in Methanol. Die Injektionsschleife fasste ca. 20 µl und wurde daher jedesmal vollständig mit Lösung durchspült, sodass immer gleiche Mengen der Lösungen auf die Säule aufgetragen wurden. Zur quantitativen Umsatzbestimmung wurden Stammlösungen verschiedener Cumolkonzentrationen mit festem CH-Gehalt in Methanol angesetzt und diese zur Kalibrierung injiziert. Bei den verwendeten Konzentrationen ergeben sich ausreichend schmale Signale, dass die Signalhöhe (antelle des Integrals) zur Quantifizierung ausreichte. Zum vergleichen wurde die UV-Absorption bei 254 nm verwendet⁵⁰. Eine erhaltene Signalhöhe der Reaktionslösung wurde dann mit der Signalhöhe der Stammlösung verglichen, die am nächsten an die erhaltene Signalhöhe heranreichte. Die Injektionsspritze wurde zwischen den Wechseln verschiedener Lösungen mit Methanol gespült, sodass die gleiche Lösung danach

⁵⁰ Alle Substanzen konnten auch am Brechungsindexdifferenzdetektor nachgewiesen werden. Hier wurde auch ein CH Signal beobachtet. Allerdings hatten diese Signale ein ungünstigeres Signal-Rausch-Verhältnis und es lag wie üblich ein großer Drift vor.

mehrfach hintereinander eingespritzt werden musste, bis gleiche Signalstärken erreicht wurden, da die verbleibende Restmenge an Methanol in der Spritze die Messsignale zunächst verfälschte. Cumol hatte unter den Bedingungen eine Retentionszeit von 3,8 min. Die Reaktionslösungen zeigten ein zweites Signal bei 2,8 min, das im Laufe der Reaktion größer wurde. Nach einigen Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, da sie zu langsam ablief.

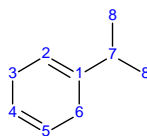
Birch-Reduktion an Cumol

1-Isopropylcyclohexa-1,4-dien (132)



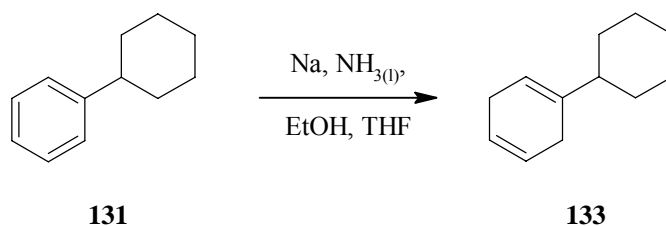
In einem 500 ml Rundkolben mit Trockeneiskühler wurden ca. 50 bis 100 ml Ammoniak einkondensiert. 4,8 g Natrium ($> 0,2$ mol; $> 2,0$ Äq.) wurden unter abs. CH geschält und in kleinen Stücken bei -78 °C im Ammoniak gelöst, wobei sich dieser schnell tiefblau färbte. Dann wurden unter Rühren 5,901 g abs. Cumol (49,1 mmol; 1,0 Äq.) und 9,55 g abs. Ethanol (207 mmol, 4,2 Äq.) in kleinen Portionen abwechselnd zugetropft. Dabei schäumte der Ammoniak stark auf. Es fiel ein farbloser Feststoff aus, der evtl. das magnetische Rühren beeinflusste. Während der gesamten Reaktion wurde ein schwacher Ammoniakstrom durch die Apparatur geleitet. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 12 ml Ethanol beendet, wobei vollständige Entfärbung eintrat. Der Kühler wurde durch eine Kolonne ersetzt, und die Kühlung entfernt, sodass der Ammoniak langsam verdampfen konnte. Am nächsten Tag wurde der fast farblose Rückstand in ca. 50 ml Wasser aufgenommen, wobei sich ein Öl abschied. Es wurde dreimal mit je 50 ml Et_2O extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Es blieben 2,991 g gelbes Öl zurück. Dabei handelte es sich um Edukt (49,9 % der Ausgangsmenge).

Der Versuch wurde mehrfach durchgeführt, wobei manchmal auch Spuren des Produktes gefunden wurden. Es wurde allerdings immer ein erheblicher Mengenverlust beobachtet, der vermutlich auf die hohen Dampfdrücke von Edukt und Produkt zurückzuführen sind.



Substanz literaturbekannt⁵¹.

⁵¹ Beger, J.; Thomas, B.; Vogel, T.; Kirmse, K.; Lang, R., *Journal für Praktische Chemie* (Leipzig), **1991**, 333, 3, 481 – 488.

1,1'-Bi(cyclohexan)-1,4-dien (133)

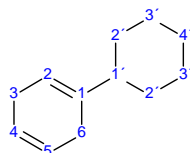
In einem 500 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Trockeneiskühler wurden unter Stickstoffatmosphäre bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ca. 150 ml Ammoniak einkondensiert. 11,5 g Natrium (0,5 mol; 3,96 Äq.) wurden in kleinen Stücken bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Ammoniak gelöst. Dann wurden 10,129 g (63,2 mmol; 1,0 Äq.) Cyclohexylbenzol (**131**) in 23,515 g abs. Ethanol (510 mmol; 4,04 Äq.) in zwei Portionen zugetropft, wobei das Edukt zunächst an der Eintropfstelle auskristallisierte. Es wurde durch Zugabe von insgesamt ca. 120 ml abs. Et_2O in einer zweiten Phase gelöst. Nach einiger Zeit wurden weitere 10 ml abs. Ethanol (ca. 7,8 g; 169 mmol; insgesamt 679 mmol; 5,37 Äq.) zugegeben. Die Temperatur stieg kurzzeitig über $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, wobei die Blaufärbung verschwand. Daraufhin wurden 1,895 g Natrium (82,4 mmol; 0,65 Äq.; insgesamt 582,4 mmol; 4,61 Äq.) zugegeben und die Blaufärbung wurde wieder erhalten.

Zum Aufarbeiten wurde die Temperatur langsam erhöht, bis die Blaufärbung verschwand. Dann wurden am Kolbenrand anhaftende Feststoffe mit Ethanol in die zweiphasige Mischung gespült. Der Trockeneiskühler wurde durch eine Kolonne ersetzt, um den Ammoniak verdampfen zu lassen. Dadurch wurde eine leicht gelbliche, klare Lösung erhalten. Diese wurde mit 18 ml Wasser (1 mol; 1,72 Äq. bzgl. Natrium) versetzt. Es bildete sich eine kleine, wässrige Phase am Kolbenboden aus. Am nächsten Tag wurden die Lösemittel am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Aus der trüben, gelben Suspension fiel dabei ein zähflüssiger Brei aus. Es wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, und siebenmal mit je ca. 50 ml CH extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieben 10,429 g eines roten, dünnflüssigen Öles zurück, das zu zwei Dritteln (67,7 %) aus Edukt und zu einem Drittel (32,3 %) aus Produkt bestand.

Das Gemisch wurde als Edukt in der gleichen Reaktion erneut eingesetzt. Diesmal wurde zunächst das Edukt in Ethanol (27 ml; 459,4 mmol; $> 3,63$ Äq.) zum

Ammoniak (150 ml) gegeben und dann zum Lösen des Edukts statt Et₂O 200 ml abs. THF verwendet. Es bildete sich eine homogene Lösung aus. 2,0 g Natrium (87,0 mmol; > 0,69 Äq.) wurden in Streifen zugegeben. Das Metall löste sich nur langsam unter Bildung einer blauen, oberflächlich rotglänzenden flüssigen Phase, die auf der farblosen anderen schwamm. Durch kräftiges Rühren wurde der Kontakt der Phasen erhöht. Unterbrach man das Rühren, trennten sich die Phasen schnell wieder. Stieg die Temperatur über -50 °C, entfärbte sich das Gemisch, daher wurde die Temperatur zwischen -70 °C und -55 °C gehalten. Bei nachlassender Färbung wurden weitere 3,53 g Natrium (153,5 mmol; insgesamt 240,5 mmol; 1,90 Äq.) in kleinen Portionen zugegeben. Zuletzt blieben beide Phasen tiefblau, womit auf vollständigen Umsatz geschlossen wurde. Die Temperatur wurde langsam erhöht, bis die Blaufärbung verschwand. Dann wurden 24 ml Ethanol zugegeben und der Ammoniak wie zuvor über eine Kolonne verdampft. Zuletzt wurde mit einem Wasserbad (47 °C) erwärmt. Der Kolben wurde verschlossen und am nächsten Tag mit 5 ml Wasser (278 mmol; 1,15 Äq. bzgl. Natrium) versetzt. Es fiel ein farbloser Niederschlag aus. Die Lösemittel wurden am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand wurde mit 20 ml Wasser und 40 ml CH versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die org. Phase wurde mit 20 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden viermal mit je 20 ml CH extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über K₂CO₃ getrocknet und am Rotationsverdampfer von den Lösemitteln befreit. Es blieben 9,928 g eines farblosen Öls zurück, das zu 97 % (w/w) aus Produkt und nur zu 1,3 % (w/w) aus Edukt bestand⁵². Da Edukt und Produkt schwer trennbar sein würden, und das Edukt nicht mit Ozon reagieren würde, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

Ausbeute: 9,648 g Dien **133** als farbloses Öl; 59,46 mmol; 94,1 % d. Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

5.77-5.55 (m, 2H, 4, 5); 5.39 (s br, 1H, 2); 2.71-2.63 (m, 2H, 3); 2.63-2.56 (m, 2H, 6); 2.00-1.47 (m, 6H, 1'ax., 2', 3', 4'); 1.32-1.04 (m, 5H, 2', 3', 4').

⁵² Die restlichen 1,6 % (w/w) waren CH.

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

140.2 (1); 124.7 (5); 124.4 (4); 116.4 (2); 45.4 (1'); 31.7 (2'); 27.3 (6); 26.8 (3/3');
26.5 (4').

IR (ν in cm⁻¹):

3025 (m); 2922 (s); 2850 (s); 2819 (m); 1686 (w); 1648 (w); 1594 (w); 1448 (s);
1428 (m); 1339 (m); 995 (w); 957 (s); 890 (w); 849 (w); 816 (w); 663 (s); 605 (m).

FD-MS: 162.6 [M⁺]

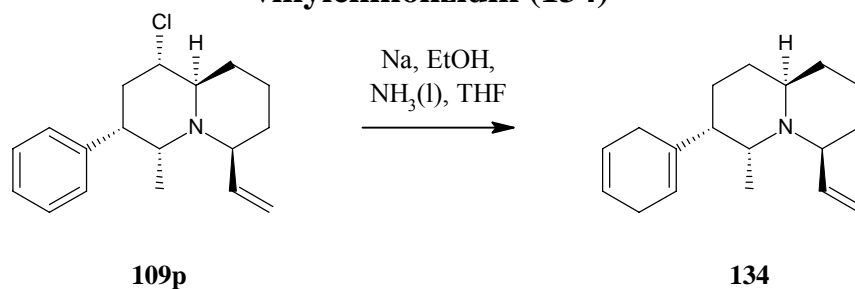
HR-ESI-MS: 185.1293; ber.: 185.1306 [M+Na]⁺

		HSQC (S) - und HMBC (M) - Signale für 133											
	¹ H	5	4	2	3	6	1'	3'	2'	4'	3'	2'	4'
	Int. ⁵³	1H	1H	1H	2H	2H	1H	2H	2H	1H	2H	2H	1H
¹³ C	ppm	5,77- 5,55		5,39	2,71- 2,63		2,63- 2,56		2,00- 1,47		1,32- 1,04		
4'	26,5		M						M	S	M		S
3; 3'	26,8			M	S			S			S	M	M
6	27,3	M				S							
2'	31,7								SM		M	SM	M
1'	45,4			M		M	S	M					M
2	116,4			S	M	M		M					
4	124,4		SM	M	M	M							
5	124,7	S			M	M							
1	140,2	M				M							

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY) im Anhang.

⁵³ Bei teilüberlagerten Signalen wurde die Integralaufteilung aus dem HSQC-Spektrum abgeleitet.

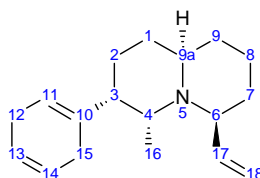
(3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-3-(Cyclohexa-1,4-dien-1-yl)-4-methyl-6-vinylchinolizidin (134)



In einen 50 ml Dreihalskolben wurden unter Stickstoffatmosphäre ca. 12 ml Ammoniak einkondensiert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 400 mg des Amins **109p** (1,390 mmol; 1,00 Äq.) in ca. 2,5 ml abs. Ethanol (43 mmol; 10 Äq.) zugetropft. Der dabei auftretende farblose Niederschlag wurde durch Zugabe von 8 ml abs. THF und kurzem Erwärmen um ca. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelöst und wieder auf unter $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und dort gehalten.

500 mg Natrium (21,765 mmol; 3,94 Äq.) wurden unter CH abgewogen. Davon wurde ein kleiner Span abgeschnitten und zur Lösung gegeben. Nach vollständigem Lösen des Metalls wurde der nächste Span zugegeben, bis eine intensive Blaufärbung auftrat. Bei nachlassender Färbung wurde erneut ein Natriumspan zugegeben. Löste sich dieser unter Ausbilden einer grauen-glänzenden leichteren Phase wurde erneut etwas Ammoniak einkondensiert, bis sich die Lösung wieder blau färbte. Nach drei Stunden wurden weitere 2,5 ml abs. Ethanol zugeben und die Natriumzugabe fortgesetzt. Nach sechs Stunden blieb die Blaufärbung über so lange Zeiträume bestehen, dass die Reaktion als beendet angesehen wurde. Die Kühlung wurde entfernt und der CO_2 -Kühler durch eine Kolonne ersetzt, durch die der Ammoniak langsam abdestillieren konnte. Zuletzt wurde der Kolben durch ein warmes Wasserbad erwärmt. Der Kolben wurde mit einem Ballon verschlossen. Nach 17 Stunden wurde der Kolbeninhalt mit Ethanol in einen 100 ml Kolben überführt und die Lösemittel weitgehend unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde auf 10 ml Wasser und 10 ml CH verteilt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige wurde fünf Mal mit je 5 ml CH extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 327 mg farbloses Öl; 1,27 mmol; 92,1 % d. Th.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

5.76 (td, 1H, ³J = 9.6 Hz, ³J = 17.3 Hz, 17); 5.65 (s br, 2H, 13/14); 5.32 (s br, 1H, 11); 5.14 (dd, 1H, ²J = 1.6 Hz, ³J = 17.1 Hz, 18Z); 4.97 (dd, 1H, ²J = 1.7 Hz, ³J = 10.1 Hz, 18E); 3.31 (dq, 1H, ³J = 4.4 Hz, ³J = 6.4 Hz, 4); 2.84 (dt, 1H, ³J = 3.1 Hz, ³J = 10.1 Hz, 6); 2.65 (dd br, 2H, ³J = 1.8 Hz, ²J = 8.9 Hz, 12); 2.59 (dtd, 1H, J = 2.1 Hz, J = 8.4 Hz, ²J = 20.8 Hz, 15); 2.44 (dtd, 1H, ³J = 1.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, ²J = 20.8 Hz, 15); 2.28 (tt, 1H, J = 2.4 Hz, J = 10.8 Hz, 9a); 2.19 (d br, 1H, ³J = 11.2 Hz, 3); 1.66-1.39 (m, 7H, 1/2/7/8/9); 1.32-1.21 (m, 2H, 1/2/7/8/9); 1.14 (ddt, 1H, ³J = 3.1 Hz, ²J = 10.5 Hz, ³J = 13.2 Hz, 1/2/7/8/9); 0.67 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz, 16).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

141.9 (17); 136.7 (10); 124.5 (13/14); 124.0 (13/14); 118.1 (11); 114.6 (18); 64.0 (6); 52.3 (4/9a); 52.3 (4/9a); 47.1 (3); 34.3 (1/2/7/8/9); 34.3 (1/2/7/8/9); 34.2 (1/2/7/8/9); 28.7 (15); 26.7 (12); 24.0 (1/2/7/8/9); 22.2 (1/2/7/8/9); 2.8 (16).

IR (ν in cm⁻¹):

3073 (w); 3024 (m); 2971 (w); 2927 (s); 2854 (m); 2819 (m); 1642 (m); 1443 (s); 1428 (w); 1376 (s); 1311 (s); 1219 (s); 1136 (m); 1111 (m); 1089 (m); 1052 (s); 1036 (m); 1022 (m); 996 (s); 958 (s); 914 (s); 876 (w); 847 (w); 823 (w); 776 (w); 747 (w); 736 (w); 665 (s).

FD-MS: 257.5 [M⁺]; 255.5 [(M-(H₂)⁺] (entspricht Aromat); 259.5 [(M+H₂)⁺]

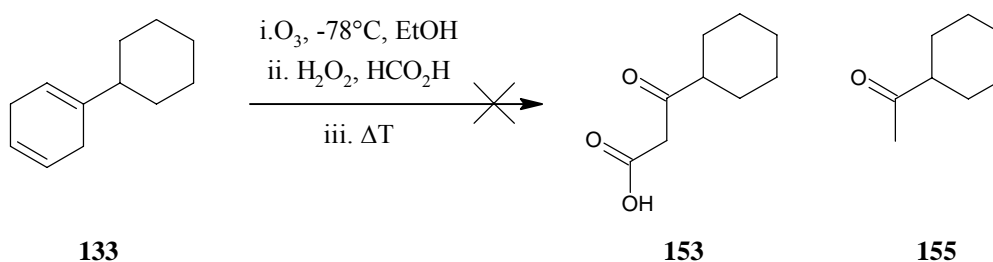
EA: Berechnet (%): C 83,99 H 10,57 N 5,44
Gefunden⁵⁴ (%): C 81,93 H 9,45 N 5,46

[α]_D²²: + 16,8 (c = 1,02g / 100 ml)

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

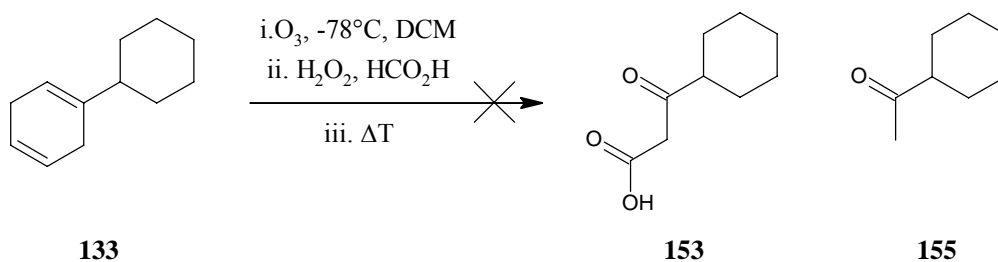
⁵⁴ Die Messung der Probe lieferte stark schwankende Ergebnisse. Die Ursache dafür ist unklar. Leider lag keine Substanz mehr vor, um die Analyse zu wiederholen.

Ozonolyse von 1,1'-Bi(cyclohexan)-1,4-dien (**133**) in Ethanol



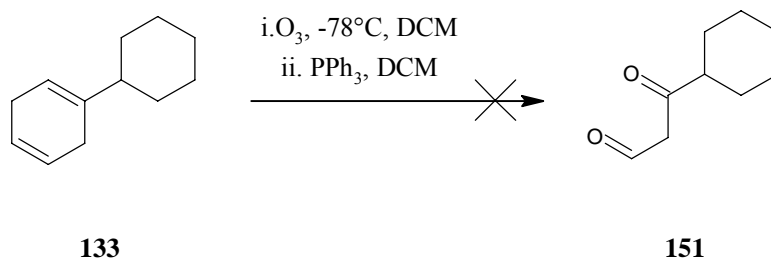
In einem 50 ml Dreihalskolben wurden 6 ml Ethanol vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und unter O₂-Atmosphäre Ozon (ca. 100 l/h O₂/O₃; ca. 2,5 g O₃/h; 300mA) eingeleitet. Auch nach längerer Zeit trat keine Blaufärbung ein. 3,17 g (16,6 mmol; 1,0 Äq.) des Diens **133** wurden in 4 ml Ethanol gelöst und langsam zugetropft. Dabei fiel ein farbloser Niederschlag aus. Es wurden ca. 12 ml DCM zugegeben, wodurch sich der Feststoff wieder löste. Auch nach längerem Ozoneinleiten (8 Stunden; ca. 20 g O₃; 0,384 mmol; Absorptionseffizienz unbekannt) trat keine Blaufärbung ein. Der Ozonstrom wurde unterbrochen und Überschüsse mit O₂ ausgeblasen. Dann wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Schliffe mit Ethanol nachgespült und der Kolben verschlossen zwei Tage stehen gelassen. Die Ozonidlösung wurde bei 0 °C zu einer Mischung aus 2 ml Wasser, 5 ml 35% Wasserstoff-peroxid (1,99 g H₂O₂, 58,4 mmol; 3,52 Äq.) und 10,5 ml Ameisensäure (275,5 mmol; 5,6 Äq. bzgl. H₂O₂-Überschuss) gegeben. Dabei trat eine Trübung auf, die auf die Ausbildung zweier flüssiger Phasen zurückzuführen war. Der Kolbeninhalt wurde unter Rühren langsam erhitzt. Zwischen 70 °C und 100 °C setzte der Rückfluss ein. Nach 2 Tagen Sieden ergab ein Peroxid-Schnelltest noch eine Konzentration von 2 mg H₂O₂/l. Nach weiteren 2 Tagen waren keine Peroxide mehr nachweisbar. Der pH-Wert betrug 2. Das Zweiphasengemisch wurde bei 180 mbar fraktioniert. Die erste Fraktion (13,809 g, Sdp. 40 °C) bestand aus Ethanol, die zweite (11,563 g, Sdp. 60 °C) zerfiel in zwei Phasen. Danach wurde der Druck auf 7 mbar reduziert und eine dritte Fraktion erhalten (791 mg, Sdp. 100 °C). In keiner konnte das Produkt gefunden werden.

Ozonolyse von 1,1'-Bi(cyclohexan)-1,4-dien (**133**) in DCM

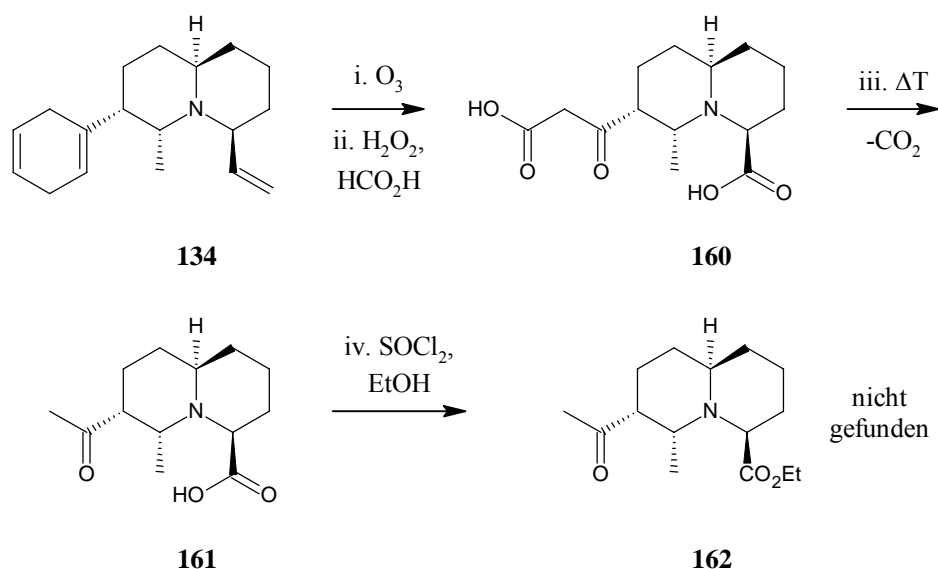


In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 50 ml DCM auf -78°C gekühlt und unter O_2 -Atmosphäre O_3 eingeleitet (100 l/h O_2/O_3 ; 300 mA) bis eine Blaufärbung eintrat. Dann wurden einige Tropfen des Diens **133** in 12 ml Ethanol zugetropft, bis die Färbung verschwand. Bei erneuter Blaufärbung wurde wieder zugetropft. Der Gasstrom riss Lösemittel mit, das von Zeit zu Zeit durch DCM ergänzt wurde. Innerhalb von 5 Stunden wurde so die gesamte Substanz umgesetzt. Der Ozonüberschuss wurde durch O_2 verdrängt und über Nacht Raumtemperatur erreicht. Die klare, farblose Lösung wurde mit Ethanol in einen 500 ml Rundkolben überführt und das DCM am Rotationsverdampfer bei zuletzt 750 mbar und 40°C abdestilliert. 11,7 g 35% $\text{H}_2\text{O}_{2(\text{aq})}$ (4,10 g H_2O_2 ; 120,5 mmol; > 2 Äq.) wurden mit 31,7 g 99 % Ameisensäure (31,38 g HCOOH ; 632 mmol; $> 11,4$ Äq.) und 16 ml Wasser (889 mmol; $> 14,8$ Äq.) gemischt und zum Destillationsrückstand gegeben. Die klare Lösung wurde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt (100°C Badtemperatur, 24h). Nach weiteren 24 Stunden Sieden (120°C Badtemperatur) war der Peroxidtest noch stark positiv, daher wurde weiter erhitzt. Am 8. Tag wurde 1 ml Ameisensäure ergänzt. Nach 11 Tagen Erhitzen waren keine Peroxide mehr nachweisbar. Die Lösung wurde auf 5°C gekühlt, wobei sie in zwei Phasen zerfiel, die getrennt wurden. Die obere bestand aus Ethanol und Ethylformiat. Die untere wurde bei Normaldruck destilliert. Dabei wurde Ethanol, Ethylformiat und Essigsäureethylester erhalten. Der Rückstand zerfiel erneut in zwei Phasen, von denen die obere aus Ethanol bestand. Die untere wurde mehrfach mit Et_2O extrahiert, über CaCl_2 getrocknet, filtriert und bei Normaldruck destilliert. Auch hier wurde das erwünschte Produkt nicht gefunden.

Ozonolyse von 1,1'-Bi(cyclohexan)-1,4-dien (133**)
mit reduktiver Aufarbeitung**



In einem 100 ml Dreihalskolben wurden 2,362 g des Diens **133** in 80 ml DCM gelöst, auf -78 °C gekühlt und unter O₂-Atmosphäre Ozon eingeleitet. Nach kurzer Zeit trat eine Blaufärbung auf, und der Ozonüberschuss wurde durch O₂ verdrängt. 8,29 g Triphenylphosphin (> 1,6 mmol; > 1,35 Äq.) wurden zugegeben und eine Stunde bei -78 °C gerührt. Dann wurde auf Raumtemperatur erwärmt und das DCM am Rotationsverdampfer abdestilliert. Aus dem rotbraunen Öl kristallisierte ein farbloser Feststoff (Triphenylphosphinoxid) aus. Daher wurde aus wenig EE umkristallisiert. Aus dem Filtrat konnte mit CH / EE (1/1) kein Feststoff mehr durch Umkristallisieren erhalten werden, da sich zwei flüssige Phasen bildeten. Daher wurden die Lösemittel wieder abdestilliert und der Rückstand per Flashchromatographie an Kieselgel getrennt. Als Laufmittel wurden n-Hexan / EE – Mischungen verwendet, wobei der EE-Anteil stufenweise von 6 % auf 74 % (v/v) gesteigert wurde. Neben Triphenylphosphin, Triphenylphosphinoxid und Cyclohexylbenzol konnte kein Produkt identifiziert werden.

Ozonolyse von **134**

In einem 50 ml Rundkolben wurden 311 mg des Diens **134** (1,21 mmol; 1,0 Äq.) in ca. 25 ml DCM gelöst, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und bei 50 l/h O_2/O_3 ; 300 mA, später mit 100 l/h, ozoniert, bis eine Blaufärbung eintrat. Überschüssiges Ozon wurde mit O_2 ausgeblasen, dann wurden 500 μl Ameisensäure (ca. 12,1 mmol; 10 Äq.) und 210 μl 35% $\text{H}_2\text{O}_2(\text{aq})$ (2,45 mmol; 2,0 Äq.) zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt. Oberhalb der Lösung haftete ein farbloser Feststoff am Kolbenrand, der durch leichtes Erwärmen schmolz und in die Lösung floss. Dort fiel ein gelber Feststoff aus, der verklumpte und beim langsamen Erwärmen wieder zerfiel. Die Phasen wurden über Nacht kräftig gerührt. Es wurden 10 ml Wasser zugegeben und das DCM wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Von der org. Phase blieben einige Tröpfchen als zähflüssiges Öl zurück. Der Kolbeninhalt wurde für 3h auf $110\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Dabei wurde er dunkelbraun und es fiel ein schwarzer Feststoff aus. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 5 ml CH extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit. Es blieben zwei ölige Phasen zurück (zusammen 23 mg), eine klar und gelb, die andere farblos und trüb. Beide Phasen ließen sich in CDCl_3 lösen. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analyse ergab, dass es sich um Cyclohexan und Parafinöl/Schliff fett handelte.

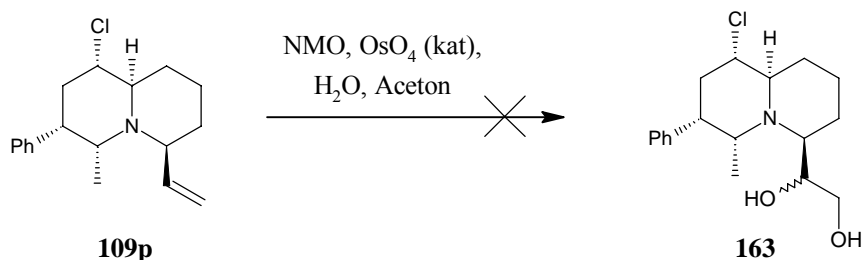
Die wässrige Phase wurde mit 0,1 ml konz. HCl (1,2 mmol; 1,0 Äq.) versetzt und das Wasser azetrop mit Toluol unter reduziertem Druck abdestilliert. Es blieb eine zähflüssige braune Masse zurück, die z.T. kristallinen Charakter zu haben schien.

Umkristallisationsversuche aus Toluol, Aceton, Wasser und Mischungen daraus scheiterten jedoch. Die Substanz löste sich nur in Aceton / Wasser (1/1). Sie wurde mit dem Feststoff von oben vereinigt, der zuvor in EtOH gelöst wurde. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer von Lösemitteln befreit, wobei 386 mg Substanz zurück bleiben.

Diese wurde in 30 ml abs. Ethanol suspendiert und bei 0 °C mit 2 ml SOCl_2 versetzt. Dann wurde für 4 h zum Sieden erhitzt (90 °C Badtemperatur). Ab 60 °C wurde leichte Gasentwicklung beobachtet. Der EtOH wurde weitgehend abdestilliert, der Rückstand auf 0 °C gekühlt und mit 1M NaOH(aq) hydrolysiert. Da keine Phasengrenze erkennbar war, wurden unter reduziertem Druck Lösemittelreste abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit DCM versetzt. Nach dem Schütteln trennten sich die Phasen nicht mehr, sondern waren von einem feinverteilten Feststoff durchzogen. Somit konnten keine Produkte gefunden werden.

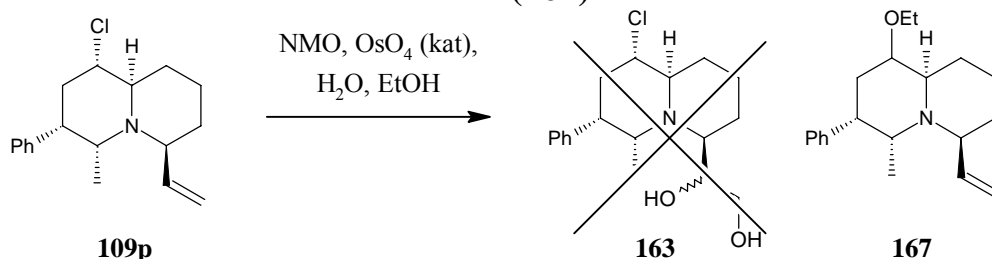
Dihydroxylierungsstudie an Vinyl **109p**:

In Aceton, zweiphasig⁵⁵



In einem 5 ml Rundkolben wurden 78,1 mg NMO-Dihydrat (666,7 μmol ; 1,09 Äq.) mit ca. 0,015 ml 4% OsO_{4(aq)} (ca. 2,3 μmol , 0,37 mol%) versetzt und mit 0,22 ml Wasser verdünnt. 178 mg des Olefins **109p** (614 μmol ; 1,00 Äq.) wurden zugegeben und mit 0,2 ml Aceton verdünnt. Die beiden Phasen wurden kräftig verrührt. Dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle (Laufmittel CH / EE = 4 / 1, Färbemittel KMnO₄) nach 20 Stunden zeigte keinen Umsatz an. Es wurden weitere 0,5 ml Aceton zugegeben und für weitere 2 Tage gerührt. Auch nach dieser Zeit war kein Umsatz feststellbar. Es wurde 1 ml THF zugegeben und für weitere 2 Wochen gerührt. Dann wurden 2,3 mg Natriumbisulfit in 0,1 ml Wasser zugegeben und für weitere 24 Stunden gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Natriumcarbonat in einen Brei verwandelt und die org. Phase mit EE verdünnt und getrennt. Der Brei wurde mit wenig Wasser gelöst und mit EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Natriumcarbonat über Nacht getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand bestand aus Edukt, das für den Dihydroxylierungsversuch in Ethanol verwendet wurde.

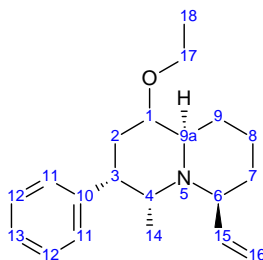
⁵⁵ Nach: V. VanRheenen, D. Y. Cha, W. M. Hartley, *Org. Synthesis, Coll. Vol. 6*, **1988**, 342; bzw. *Vol. 58*, **1978**, 43.

Dihydroxylierungsstudie an Vinyl 109p:**In Ethanol, homogen****(3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Ethoxy-4-methyl-3-phenyl-6-vinylchinolizidin⁵⁶
(167)**

In einem 10 ml Rundkolben wurden 178 mg des Olefins **109p** (614 μmol ; 1,00 Äq.) in ca. 0,5 ml Ethanol mit 80 mg NMO-Monohydrat (592 μmol , 0,96 Äq.) gelöst, mit 0,5 ml Wasser versetzt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der mit ca. 0,5 ml Ethanol wieder gelöst wurde. Es wurde 1 Tropfen 4% $\text{OsO}_{4(\text{aq})}$ (ca. 1,75 μmol ; 0,26 mol%) zugegeben, und unter Verschluss für 3 Wochen gerührt. Dann wurden 0,5 ml 10% $\text{NaHSO}_{3(\text{aq})}$ (263 μmol ; 0,43 Äq.) zugegeben. Die dunkelbraune Lösung wurde trüb. Es wurde für 1,5 Stunden gerührt, wobei die Lösung wieder fast klar wurde. Dann wurden 0,5 ml Wasser und 5 ml EE zugegeben, wobei sich zwei Phasen ausbildeten. Sie wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit je 2 ml EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen zerfielen erneut in zwei Phasen, die getrennt wurden und die wässrige wurde erneut dreimal mit je 2 ml EE extrahiert wurde. Die so erhaltenen vereinigten org. Phasen wurden über Na_2CO_3 getrocknet und im Vakuum das Lösemittel abdestilliert. Es blieben 176 mg eines braunen Öls zurück. Es wurde in EE / n-Hexan (92 / 8) gelöst und über Kieselgel filtriert. Nach dem Abdestillieren der Lösemittel blieben 147 mg zurück. Diese wurden mit EE / n-Hexan (6 / 94, schrittweise über 11 / 89 zu 20 / 80) an Kieselgel gereinigt. Dabei wurde eine Fraktion aus verunreinigtem Edukt (43 mg), 44 mg des Alkohols **112p** und (nach HPLC, EE / n-Hexan = 5 / 95; Nu 50-5) 8,3 mg des Ethylethers **167** erhalten.

Ausbeute (Ethylether **167**): 8,3 mg, μmol , 4,5% d.Th., farbloses Öl.

⁵⁶ Die Konfiguration an C-1 konnte nicht bestimmt werden, da das entsprechende $^1\text{H-NMR}$ -Signal mit denen von C-4 und C-6 überlagert.



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.30 - 7.26 (m, 2H, 12); 7.22 - 7.13 (m, 3H, 11/13); 5.89 (ddd, 1H, ³J = 17.0 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 9.1 Hz, 15); 5.16 (dd, 1H, ³J = 10.1 Hz ²J = 2.0 Hz, 16E); 5.07 (dd, 1H, ³J = 17.0 Hz, ²J = 1.9 Hz, 16Z); 3.67 (dq, 1H, ²J = 9.2 Hz, ³J = 7.0 Hz, 17); 3.44 (dq, 1H, ²J = 9.1 Hz, ³J = 7.0 Hz, 17); 3.34 - 3.24 (m, 3H, 1/4/6); 3.14 (dt, 1H, ³J = 13.3 Hz, ³J = 6.8 Hz, 3ax.); 3.03 (td, 1H, ³J = 9.4 Hz, ³J = 5.5 Hz, 9a); 2.40 (dt, 1H, ²J = 12.9 Hz, ³J = 6.6 Hz, 2äq.); 2.29 - 2.22 (m, 1H, 9äq.); 2.05 (td, 1H, ^{3/2}J = 12.5 Hz, ³J = 8.7 Hz, 2ax.); 2.00 - 1.92 (m, 1H, 7); 1.66 - 1.60 (m, 2H, 8); 1.45 - 1.31 (m, 1H, 7); 1.27 - 1.17 (m, 1H, 9ax.); 1.21 (t, 3H, ³J = 7.0 Hz, 18); 0.65 (d, 3H, J = 6.7 Hz, 14).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

141.5 (10); 138.3 (15); 128.4 (11); 127.9 (12); 125.8 (13); 115.6 (16); 86.8 (9a); 64.7 (17); 62.8 (6); 60.7 (4); 60.5 (1); 46.7 (3); 35.6 (9); 35.0 (7); 34.6 (2); 19.9 (8); 18.4 (14); 15.9 (18).

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

IR (ν in cm⁻¹):

3063(w); 3026(w); 2966(m); 2926(s); 2859(m); 1726(s); 1603(m); 1496(m); 1456(s); 1416(w); 1366(m); 1336(w); 1298(w), 1238(w); 1175(s); 1120(w); 1095(s); 1032(w); 1020(w); 991(m); 916(s); 816(w); 797(w); 750(s); 698(s); 668(m); 648(m).

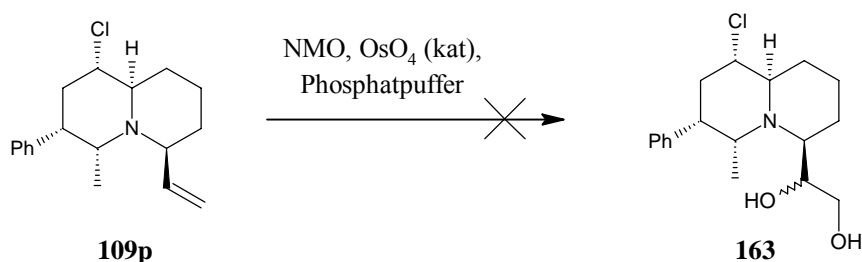
FD-MS: 299.6 [M⁺]

HRMS (ESI): Berechnet: 300.2327 [MH]⁺ C₂₀H₃₀NO
 Gefunden: 300.2326

Der spezifische Drehwert konnte aus Substanzmangel nicht bestimmt werden.

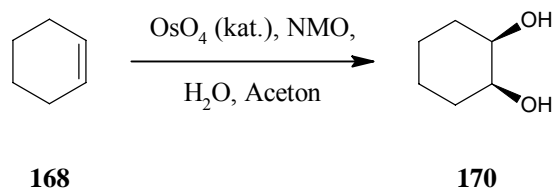
Dihydroxylierungsstudie an Vinyl **109p**:

Mit Phosphatpuffer und THF⁵⁷



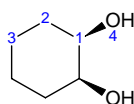
In einem dickwandigen Reagenzglas wurden 202 mg des Olefins **109p** (697 μmol ; 1,00 Äq.) in 0,75 ml Aceton und 0,75 ml THF gelöst und mit 0,75 ml 1M Phosphatpuffer (pH 7) versetzt. Es bildeten sich zwei flüssige Phasen und ein Niederschlag. 105 mg NMO (97%, 896 μmol ; 1,29 Äq.) und 1 Tropfen 4% $\text{OsO}_{4(\text{aq})}$ (ca. 1,75 μmol ; 0,26 mol%) wurden zugegeben und kräftig gerührt. Nach 36 Stunden wurde 1 ml 1M $\text{NaHSO}_{3(\text{aq})}$ (1mmol; 1,11 Äq. Bzgl. NMO) zugetropft und für weitere 30 Minuten gerührt. Dann wurde mit 2 ml EE versetzt, ausgeschüttelt und die flüssigen Phasen wurden abgetrennt. Der Feststoff wurde in 1 ml Wasser gelöst und zweimal mit je 2 ml EE extrahiert. Die Extrakte wurden mit den flüssigen Phasen vermischt, und die ausscheidende wässrige Phase wurde viermal mit je 2 ml EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum von Lösemitteln befreit. Dadurch wurde das Edukt quantitativ wiedergewonnen.

⁵⁷ Nach: P. Wipf, J. P. Maciejewski, *Org. Lett.*, **2008**, 10 (19), 4383-4386.

Dihydroxylierungstest an Cyclohexen:**cis-Cyclohexan-1,2-diol (170)**

In einem dickwandigen Reagenzglas wurden 265 mg NMO (97 %; 2,26 mmol; 1,10 Äq.) in 0,8 ml Wasser gelöst, mit 0,2 ml Aceton und 168 mg Cyclohexen (2,05 mmol, 1,00 Äq.) versetzt. Dabei bildeten sich zwei Phasen aus. 1 Tropfen 4% OsO_{4(aq)} (ca. 1,8 μmol; 0,09 mol%) wurde zugegeben, kräftig gerührt und ein Deckel aufgelegt. Das Cyclohexen wurde schnell dunkelbraun. Über Nacht verschwand die Phasengrenze und es blieb eine gelbe, klare Lösung zurück. 0,4 ml 1M NaHSO_{3(aq)} (0,4 mmol, 1,9 Äq. bzgl. NMO-Überschuss) wurden zugetropft und 2 Stunden gerührt. Die Lösung blieb dabei klar. Durch Zugabe von 0,4 ml 6M H₂SO_{4(aq)} wurde die Lösung dunkler. 2 ml EE wurden zugegeben und die wässrige Phase wurde ausgeschüttelt. Sie wurde noch 10 Mal mit je 1 ml EE extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum von Lösemitteln befreit. Der kristalline, farblose Rückstand bestand aus dem erwarteten Produkt.

Ausbeute: 106 mg farbloser, kristalliner Feststoff; 913 μmol; 44,5% d.Th.⁵⁸



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

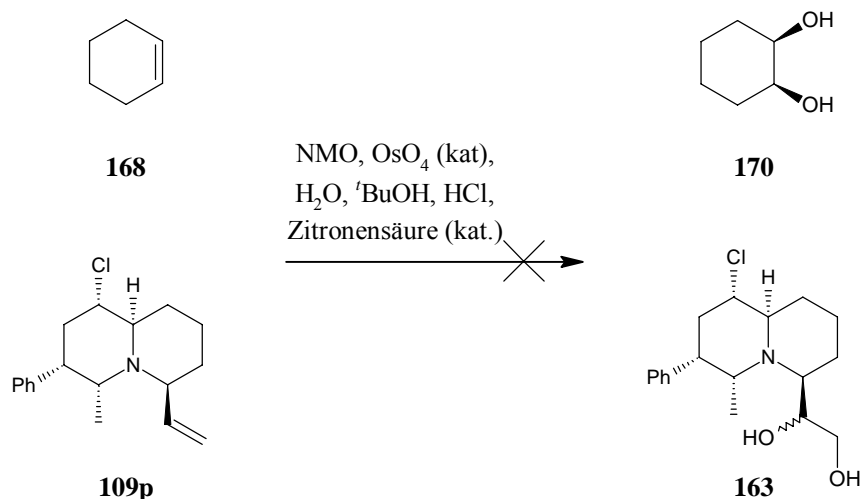
3.74 (s, 2H, 4); 3.68 (dd, 2H, ³J = 2.5 Hz; ³J = 5.7 Hz; 1); 1.71-1.64 (m, 2H, 3äq.); 1.57-1.43 (m, 4H, 2); 1.26-1.20 (m; 2H; 3ax.).

Substanz literaturbekannt⁵⁹.

⁵⁸ Evt. sind Teile des Cyclohexens verdampft, ehe sie reagieren konnten, oder Teile des Diols blieben trotz mehrfachen Ausschüttelns in der wässrigen Phase, oder hafteten am MgSO₄ an. Der Versuch zeigte jedoch, dass sowohl die verwendete OsO₄-Lösung als auch das verwendete NMO in Kombination zu Dihydroxylierungen befähigt waren.

⁵⁹ Z.B. *Chemical Communications*, **2004**, 13, 1494-1495

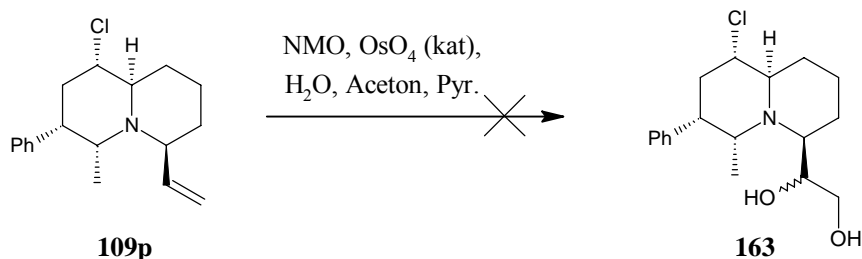
Dihydroxylierungstest mit Olefin **109p** und Cyclohexen



In einem dickwandigen Reagenzglas wurden 202 mg des Amins **109p** (697 μmol , 1,00 Äq.) in einer Mischung aus 400 μl 1M Zitronensäure (400 μmol , 0,57 Äq.), 300 μl Wasser und 4 Tropfen konz. Salzsäure suspendiert. Der Niederschlag wurde durch Zugabe von 900 μl *tert*-Butanol fein verteilt. Bei der Zugabe von 168 mg NMO (1,43 mmol; 1,01 Äq.) wurde der Niederschlag gelöst. 59 mg Cyclohexen (718 μmol ; 1,03 Äq.) wurden zugegeben, sie schwammen oben auf. Zuletzt wurde 1 Tropfen 4% $\text{OsO}_{4(\text{aq})}$ (ca. 1,8 μmol ; 0,13 mol%) zugegeben. Es wurde für 20 Stunden unter Verschluss kräftig gerührt. 1,7 g Amberlyst A 26 (OH) wurden zugeben und für 30 Minuten stehen gelassen. Dann wurde die klare Lösung abgesaugt und der Ionentauscher 5 Mal mit je 1,5 ml *tert*-Butanol, drei Mal mit je 1,5 ml Wasser und nochmals dreimal mit je 1,5 ml *tert*-Butanol gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum vom Lösemittel befreit. Dazu wurde der Destillationsrückstand drei Mal mit je 10 ml *tert*-Butanol verdünnt, um das Wasser auszuschleppen. Der Rückstand bestand aus NMO und dem Olefin **109p**.

Dihydroxylierungsstudie an Vinyl **109p**:

Mit Pyridin in Aceton / Wasser⁶⁰

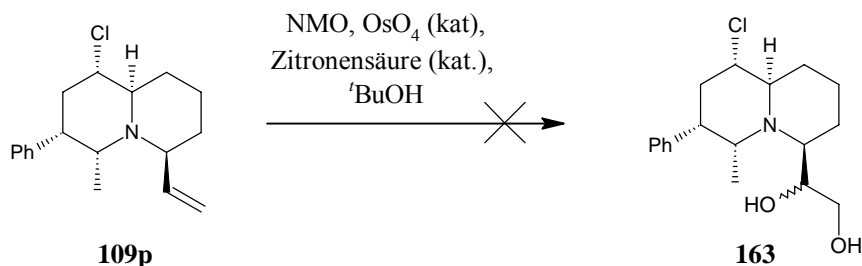


150 mg des Olefins **109p** (518 μmol ; 1,00 Äq.) wurden in 3 ml Aceton gelöst, mit 0,3 ml Wasser verdünnt und mit 53 mg Pyridin (670 μmol ; 1,29 Äq.) versetzt. Zu der klaren Lösung wurden 124 mg NMO (1,059 mmol, 2,04 Äq.) gegeben, wobei sich eine zweite, kleine, farblose, flüssige Phase unten absetzte, die durch kräftiges Rühren in Kontakt mit der anderen gebracht wurde. 1 Tropfen 4 % OsO_{4(aq)} (ca. 1,8 μmol ; 0,35 mol%) wurde zugegeben und das dickwandige Reagenzglas mit einem aufgelegten Deckel verschlossen, der mit Parafilm fixiert wurde. Nach 3 Tagen wurden 1,1 ml 1M NaHSO_{3(aq)} zugegeben. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus. Es wurde 1ml 1M NaOH_(aq) zugegeben, wobei sich der Feststoff wieder löste, und beide Phasen klar wurden. Dann wurde 10 Mal mit je 2 ml EE extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum von Lösemitteln befreit. Es blieben 156 mg zurück, die aus Edukt und Spuren von Pyridin bestanden. Diole konnten nicht gefunden werden.

⁶⁰ Nach: G. Pandey, M. Kapur, M. I. Khan, S. M. Gaikwad, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3321-3326.

Dihydroxylierungsstudie an Vinyl **109p**:

Mit Zitronensäure (kat.)⁶¹



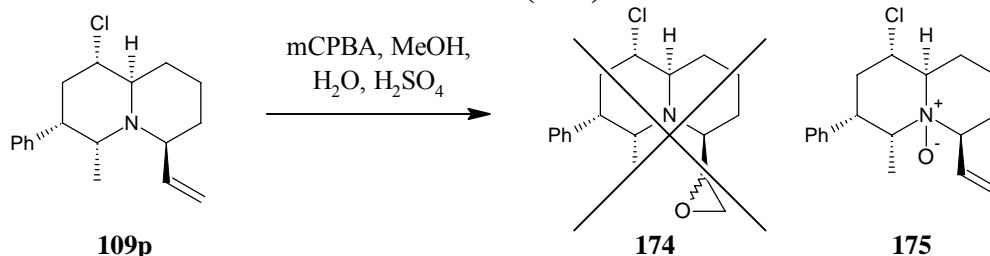
In ein dickwandiges Reagenzglas wurden 150 mg des Olefins **109p** (0,518 mmol; 1,00 Äq.) eingebracht, mit 300 µl 1M Zitronensäurelösung_(aq) (300 µmol; 0,58 Äq.) überschichtet und mit 2 Tropfen konz. Salzsäure (ca. 45 mg; 456 µmol; 0,88 Äq.) versetzt. Das bräunliche Öl bildete einen feinverteilten, farblosen Niederschlag, der sich durch Rühren gut in der Flüssigkeit verteilen lies. Durch Zugabe von 450 µl *tert*-Butanollöste sich der Niederschlag fast vollständig. Es wurden weitere 750 µl *tert*-Butanol und 61 mg NMO (521 µmol, 1,01 Äq.) zugegeben, wobei die Suspension (fast) vollständig aufklarte. 1 Tropfen 4% OsO_{4(aq)} (ca. 1,8 µmol; 0,35 mol%) wurde zugegeben, das Gefäß verschlossen und für 3 Tage kräftig gerührt. 1,2 g Amberlyst A 26 (OH) wurden zugegeben, dann wurde kräftig geschüttelt und für 2 Stunden stehen gelassen. Die klare Lösung wurde abgesaugt, und der Ionentauscher 5 Mal mit je 2 ml *tert*-Butanol, 3 Mal mit je 1,5 ml Wasser und nochmals 3 Mal mit je 1,5 ml *tert*-Butanol gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum zur Trockene eingengt, dazu wurde zurückbleibendes Wasser dreimal mit je 10 ml *tert*-Butanol ausgeschleppt. Es blieben 218 mg braunes Öl zurück, welches aus dem Edukt und NMO im eingesetzten Verhältnis bestand.

⁶¹ Nach: P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 421-433.

Epoxidierungsstudie an Vinyl **109p**:

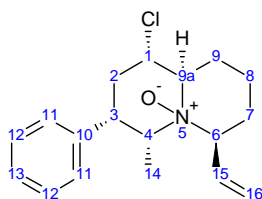
Mit mCPBA

(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-4-methyl-3-phenyl-6-vinylchinolizidin-5-oxid (**175**)



In einen dickwandigen Reagenzglas wurden 100 mg des Amins **109p** (345 μmol , 1,0 Äq.) in 0,4 ml Methanol gelöst, mit 0,05 ml Wasser versetzt, unter Rühren auf 0°C gekühlt und mit 38 mg konz. Schwefelsäure (387 μmol , 2,2 Äq.) versetzt. Damit wurde eine klare Lösung erhalten. Dazu wurden 80 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure (70 – 75 % an *meta*-Chlorbenzoesäure, 325-348 μmol ; 0,94-1,01 Äq.) gegeben. Die Lösung erreichte langsam Raumtemperatur und wurde für zwei Tage gerührt. Dann wurde sie mit 2 ml DCM verdünnt, wobei sich eine zweite Phase bildete. 1,1 g Amberlyst A 26 (OH) wurden zugegeben und kräftig gerührt und geschüttelt. Beim Zugeben färbten sich erste Portionen des Ionenauschers gelb. Der Ionentauscher wurde abgesaugt und in ca. 2,5 ml-Portionen mit insgesamt 30 ml DCM gewaschen. Das Lösemittel der vereinigten organischen Phasen wurde im Vakuum abdestilliert. Es blieben 120 mg gelbe, feine Nadeln zurück. Diese enthielten noch Edukt und wurden daher in EE gelöst und über Kieselgel filtriert. Aus dem Eluent wurden 38 mg gelbes Öl gewonnen, das aus verunreinigtem Edukt bestand. Das Kieselgel wurde mit Methanol gewaschen. Hieraus wurden 88 mg des *N*-Oxids **175** erhalten.

Ausbeute (*N*-Oxid): 88 mg, (288 μmol , 83,4% d. Th.)



400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

7.32-7.28 (m, 2H, 12); 7.25 (d, 2H, ³J = 7.2 Hz, 11); 7.21 (t, 1H, ³J = 7.1 Hz, 13); 6.31 (ddd, 1H, ³J = 9.2 Hz, ³J = 10.4 Hz, ³J = 17.6 Hz, 15); 5.24 (dd, 1H, ³J = 10.5 Hz, ²J = 1.0 Hz, 16E); 5.22 (dd, 1H, ²J = 0.8 Hz, ³J = 17.5 Hz, 16Z); 4.48 (td, 1H, ³J = 4.6 Hz, ³J = 13.9 Hz, 3ax.); 4.42 (dd, 1H, ³J = 5.8 Hz, ³J = 10.4 Hz, 1ax.); 4.03 (s, 1H); 3.63-3.57 (m, 2H, 4/6); 3.10 (dt, 1H, ³J = 3.1 Hz, ³J = 10.7 Hz, 9a ax.); 2.49 (dtd, 1H, ³J = 4.2 Hz, ³J = 13.5 Hz, ²J = 12.2 Hz, 7ax.); 2.31-2.12 (m, 4H, 2/9); 1.83 (td, 1H, ³J = 3.3 Hz, ²J = 14.3 Hz, 8äq.); 1.43 (dd, 1H, ³J = 3.1 Hz, ²J = 12.6 Hz, 7äq.); 1.40 (qt, 1H, ^{3/2}J = 13.3 Hz, ³J = 4.3 Hz, 8ax.); 1.02 (d, 1H, ³J = 6.9 Hz, 14).

100 MHz-¹³C-NMR (CDCl₃, δ in ppm):

140.5 (10); 133.6 (15); 128.6 (12); 127.7 (11); 126.9 (13); 119.3 (16); 75.6 (6); 72.9 (4); 69.1 (9a); 58.4 (1); 37.7 (3); 33.1 (2); 28.0 (7); 23.8 (9); 22.7 (8); 8.4 (14).

IR (ν in cm⁻¹):

3357 (m); 2940 (m); 2863 (w); 2214 (w); 1675 (w); 1603 (w); 1498 (m); 1453 (m); 1425 (w); 1390 (m); 1339 (w); 1306 (w); 1277 (w); 1251 (w); 1227 (w); 1179 (w); 1111 (w); 1065 (w); 1008 (m); 975 (w); 953 (w); 930 (m); 907 (s); 881 (w); 844 (w); 799 (w); 757 (s); 728 (s); 701 (s); 664 (s); 643 (s); 627 (m); 616 (w); 604 (w).

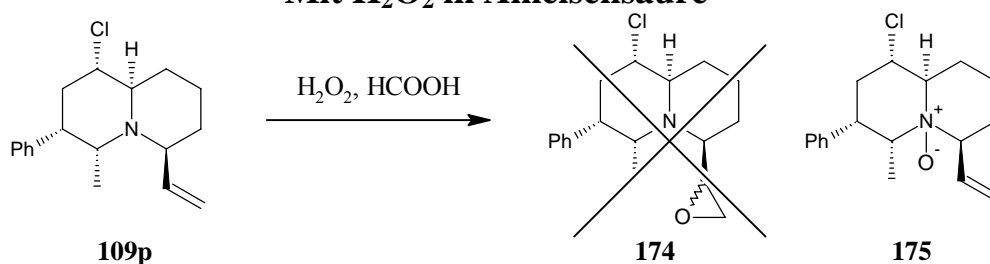
FD-MS: 305.4 [M⁺]

HRMS: gefunden: 306.1616 berechnet: 306.1625 [MH]⁺

[α]_D²²: + 70,2 (c = 0,49g / 100 ml)

2D-NMR-Spektren (HSQC, HMBC, ¹H-COSY, ¹H-NOE) im Anhang.

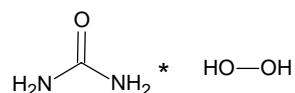
**Epoxidierungsstudie an Vinyl 109p:
Mit H₂O₂ in Ameisensäure⁶²**



In einen dickwandigen Reagenzglas wurden 100 mg des Amins **109p** (345 μmol , 1,00 Äq.) in 378 mg 99% Ameisensäure (8,131 μmol , 23,6 Äq.) gelöst und mit 140 mg 35% H₂O_{2(aq)} (1,441 μmol , 4,18 Äq.) versetzt. Die klare Lösung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt, auf 0 °C gekühlt und 1 g Eis zugegeben. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus. Unter Rühren wurden ca. 700 mg konz. Ammoniak zugegeben, wobei der Rührfisch bald an ausfallender Substanz verklebte. Diese wurde in 2 ml DCM gelöst. Die wässrige Phase wurde mit insgesamt 20 ml DCM in 1,5 bis 2 ml Portionen extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Es blieben 102 mg eines gelben Öles zurück, welches aus Edukt, N-Oxid **175** und einer protonierten Form des Edukts, vermutlich dem Formiat, bestand. Epoxide oder Dirole wurden nicht gefunden.

⁶² Nach: L. I. Ukhova, G. P. Kukso, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1982**, 18, 1, 66-70.

Harnstoffperoxohydrat (Percarbamid)⁶³

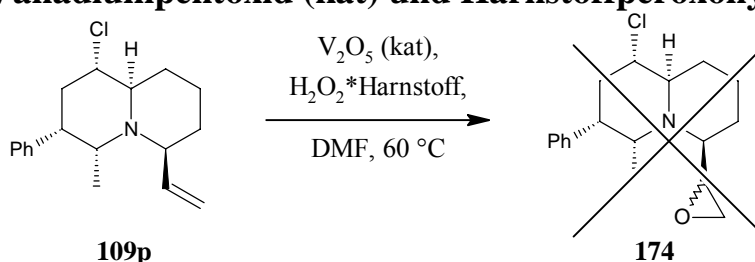


In einem 100 ml Becherglas wurden 24,5 g 35% $\text{H}_2\text{O}_{2(\text{aq})}$ (252 mmol, 1,00 Äq.) unter Rühren mit 10,192 g Harnstoff (170 mmol, 0,675 Äq.) versetzt und langsam auf 60 °C erhitzt. Ab 30 °C ging der Harnstoff in Lösung. Als 60 °C erreicht waren, wurde das Heizen und Rühren beendet und die Lösung abkühlen gelassen. Bei Raumtemperatur fielen keine Kristalle aus, auch Kratzen mit einem Glasstab half nicht. Daher wurde die Lösung in den Kühlschrank gestellt. Aus der gekühlten Lösung erfolgte auf Erschütterung rasche Kristallisation. Das Becherglas wurde für einen weiteren Tag im Kühlschrank aufbewahrt, dann die Kristalle abgesaugt und im evakuierten Exsikkator über CaCl_2 im Kühlschrank gewichtskonstant getrocknet. Beim Öffnen des Exsikkators fiel dabei ein leichter chlogasähnlicher Geruch auf.

Ausbeute: 12,05 g farbloses Pulver; 127,6 mmol, 75% d. Th.

⁶³ Nach: Patent US2006/248660 A1, 2006 Ryan, S. P.; Wood, D. G.; Ryan, D.; Ryan, W. L.

**Epoxidierungsstudie an Vinyl 109p:
Mit Vanadiumpentoxid (kat) und Harnstoffperoxyhydrat⁶⁴**



In einen dickwandigen Reagenzglas wurden 100 mg des Amins **109p** (345 μmol , 1,00 \AA q.) in 1,2 ml DMF gelöst, mit 7 mg Vanadiumpentoxid (38,5 μmol , 0,11 \AA q.) versetzt, verschlossen und unter Rühren auf 60 $^\circ\text{C}$ erhitzt. 70 mg Harnstoffperoxyhydrat (744 μmol , 2,16 \AA q.) in 250 μl Wasser (13,89 mmol, 40,6 \AA q.) wurden zugegeben. Zunächst blieb die Suspension hell und transparent. Nach zwei Stunden war sie schwarz und undurchsichtig. Nach insgesamt sechs Stunden wurde die Heizung ausgeschaltet und das Rühren beendet. Nach weiteren 14 Stunden wurde die dunkle, klare Lösung mit sechs Tropfen 4N Salzsäure auf pH = 2 gestellt und mit 0,8 ml 1M $\text{NaHSO}_3(\text{aq})$ versetzt. Darauf fiel ein farbloser Niederschlag aus und die Lösung wurde heller. Die Lösung wurde filtriert. Das Reagenzglas wurde mit ca. 1 ml Wasser nachgewaschen und diese Suspension ebenfalls filtriert. Aus den vereinigten Filtraten fiel weiterer Niederschlag aus. Das Reagenzglas wurde noch zweimal mit je 1 ml Salzsäure (pH = 2, aus 4N Salzsäure und entsprechender Menge 1 M $\text{NaOH}(\text{aq})$) gespült und die vereinigten Filtrate (Lösung trüb, hellgrün; Niederschlag orange-braun) in kleinen Portionen mit insgesamt 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde noch mehrmals mit wenig Toluol aufgenommen und erneut von Lösemitteln befreit, um DMF-Reste auszuschleppen. Es blieben 160 mg braunes, trübes Öl zurück, das neben DMF das Hydrochlorid des Edukts enthielt. Das Öl wurde in EE gelöst und über Kieselgel filtriert. Nach Abdestillieren des Laufmittels wurden 51 mg gelbes Öl erhalten, welches aus Edukt bestand. Durch Zugabe von einem Tropfen konzentrierter Salzsäure ins NMR-Röhrchen wurden die Signale des Hydrochlorids wieder erhalten.

⁶⁴ Nach: Patent WO2005/13999 A1, 2005; Boeringer Ingelheim int. GMBH; Boehringler Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG

Die trübe, hellgrüne wässrige Phase wurde mit 287 mg Na_2CO_3 basisch gestellt (pH \sim 10) und ebenfalls mit insgesamt 10 ml DCM in kleinen Portionen extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und wie oben von Lösemitteln befreit. Der „Rückstand“ (93 mg) bestand lediglich aus Toluol und DMF.

Epoxide oder Dirole wurden nicht gefunden.

4. Literaturverzeichnis

- [1] G. Klebe, *Wirkstoffdesign* (2. Auflage), Heidelberg, Spektrum akademischer Verlag, **2009**
- [2] G. Folkers, J. Hüser, R. Mannhold, H. Kubinyi: *High-Throughput Screening in Drug Discovery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Weinheim, Wiley-VCH **2006**
- [3] C. Lipinski, A. Hopkins, "Navigating chemical space for biology and medicine", *Nature* **2004**, 432, 7019, 855–61
- [4] E. Breitmaier: *Alkaloide – Betäubungsmittel, Halluzinogene und andere Wirkstoffe, Leitstrukturen aus der Natur*, 2. Auflage, Teubner-Verlag **2002**
- [5] M. F. Raub, J. H. Cardellina, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, J. Clardy, M. C. Alley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8, 3178-3180.
- [6] F. Kong, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 30, 3667-3668.
- [7] <http://funscubadiver.com/gallery/belize-painted-tunicate.htm> (Stand September 2012)
- [8] N. Toyooka, Y. Yotsui, Y. Yoshida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 15, 4882-4883.
- [9] J. D. Ha, D. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4550-4551.
- [10] S. Yu, X. Pu, T. Cheng, R. Wang, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, 8, 15, 3197-3182.
- [11] N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Momose, *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 21, 3715-3718.
- [12] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [13] A. Siegler: *Synthese von optisch aktiven 2-Vinyl-piperidinen – Schlüsselbausteine für die Clavepictin-Totalsynthese*, Dissertation, Mainz, **2011**
- [14] A. R. Katritzky, G. Qiu, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6699 – 6703
- [15] L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7754
- [16] L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4475

- [17] J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 670
- [18] P. Limberg: Synthesen von Chinolizidin-Alkaloid-Vorstufen, Diplomarbeit, Mainz, **2007**
- [19] M.Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tett. Lett.* **1968**, 18, 9, 2199-2204.
- [23] H. Poerwono, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Kubo, S. Ohmiya, H. Takahashi, *Tetrahedron* 54, **1998**, 13955 – 13970
- [26] EUROTECNICA DEVELOPMENT and LICENSING S.P.A., Patent: WO2003/76381 A1, **2003**
- [27] H. G. O. Becker, R. Mayer, W. Berger, K. Müller et al., *Organikum*, 21. Auflage, Wiley-VCH, **2000**, 207.
- [28] *Organikum*, 3.Nachdruck, 15. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, **1984**, 218.
- [29] A. J. Birch, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 3, 553-556
- [30] H. E. Zimmerman, P. A. Wang: The Regioselectivity of the Birch Reduction, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2205 – 2216.
- [31] *Handbuch für Feinchemikalien*, Acros Organics, **2006/2007**
- [33] Hamasaka, Go; Muto, Tsubasa; Uozumi, Yasuhiro *Angewandte Chemie, International Edition*, **2011**, 50, 21, 4876 – 4878
- [34] Jamieson, A. G.; Sutherland, A.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 10, 2123 – 2131
- [35] Y. Zhao, A. W. Mitra, A. H. Hoveyda, L. M. Snapper, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 44, 8471-8474; *Angew. Chem.*, **2007**, 119, 44, 8623-8626.
- [36a] R. A. Pilli, M. M. Victor, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5910-5916
- [36b] A. G. Jamieson, A. Sutherland, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2123-2131
- [37] P. Besse, H. Veschambre, R. Chenevert, M. Dickman, *Tetrahedron: Asym.*, **1994**, 5, 9, 1727-1744
- [38] J. W. Evans, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9948-9957
- [39] V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2274-2278
- [42a] Duhamel, L.; Plaquevent, J. -C., *Bull. Soc. Chim. France*, **1982**, 2, 1-2, 75 - 83
- [42b] Betsbrugge, J. V.; Tourwe, D.; Kaptein, B.; Kierkels, H.; Broxterman, R., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 27, 9233 – 9240.
- [43] Bretschneider; Karpitschka, *Monatshefte für Chemie* **1953**, 84, S. 1043, 1048, 1052

- [51] Beger, J.; Thomas, B.; Vogel, T.; Kirmse, K.; Lang, R., *Journal für Praktische Chemie* (Leipzig), **1991**, 333, 3, 481 – 488.
- [55] V. VanRheenen, D. Y. Cha, W. M. Hartley, *Org. Synthesis, Coll. Vol. 6*, **1988**, 342; bzw. *Vol. 58*, **1978**, 43.
- [57] P. Wipf, J. P. Maciejewski, *Org. Lett.*, **2008**, 10 (19), 4383-4386.
- [59] *Chemical Communications*, **2004**, 13, 1494-1495
- [60] G. Pandey, M. Kapur, M. I. Khan, S. M. Gaikwad, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 3321-3326.
- [61] P. Dupau, R. Epple, A. A. Thomas, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 421-433.
- [62] L. I. Ukhova, G. P. Kukso, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1982**, 18, 1, 66-70.
- [63] Patent US2006/248660 A1, **2006** Ryan, S. P.; Wood, D. G.; Ryan, D.; Ryan, W. L.
- [64] Patent WO2005/13999 A1, **2005**; Boeringer Ingelheim int. GMBH; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH and Co. KG

Zusätzlich:

(Dihydroxylierungen)

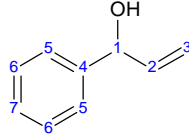
- [65] P. Gupta, Y. D. Vankar, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1925-1933.

(Ozonolysen)

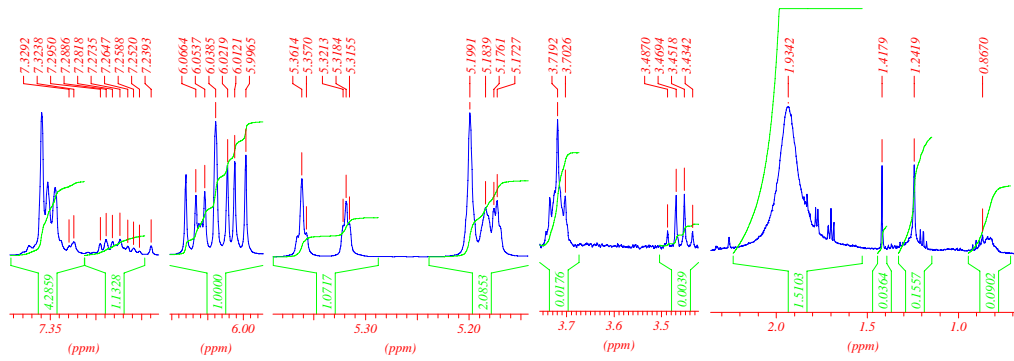
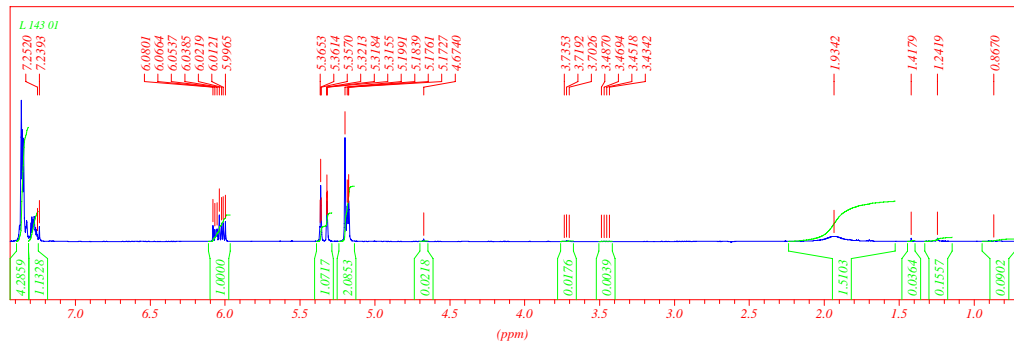
- [66] J. Siewert, A. Textor, S. Grond, P. v. Zezschwitz, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7424-7431.
- [67] J. H. Lee, J. H. Kim, B. W. Lee, W. D. Seo, M. S. Yang, K. H. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 8, 1211-1218.
- [68] M. Collet, Y. Génisson, M. Baltas, *Tetrahedron: Asym.*, **2007**, 18, 1320-1329.
- [69] R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Syn., Coll. Vol. 7*, **1990**, 168; bzw. *Vol. 64*, **1986**, 150.

5. Anhang

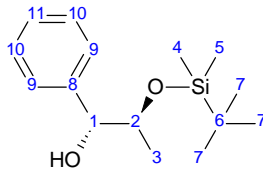
1-Phenyl-prop-2-en-1ol (195)



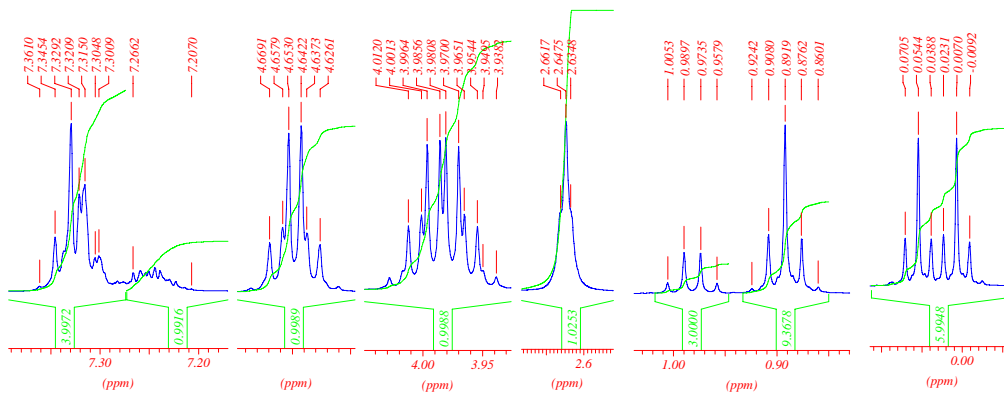
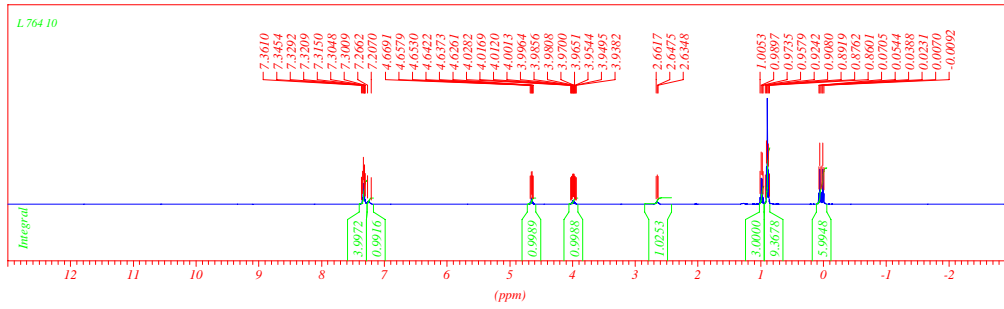
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:



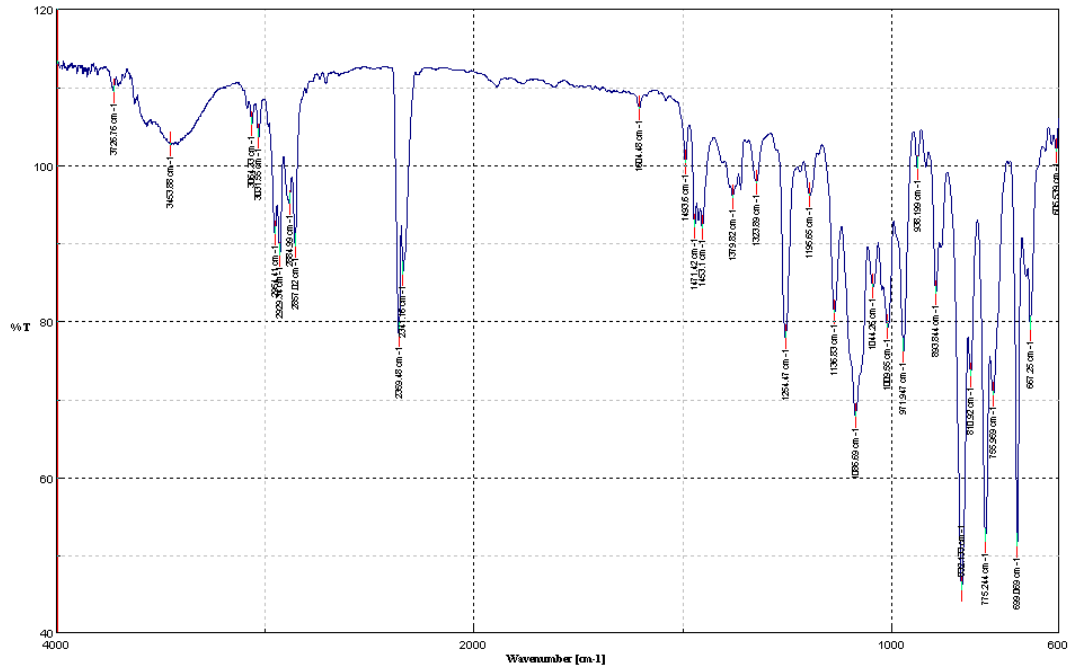
1(*R*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-propan-1-ol (56c)

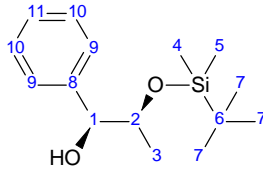
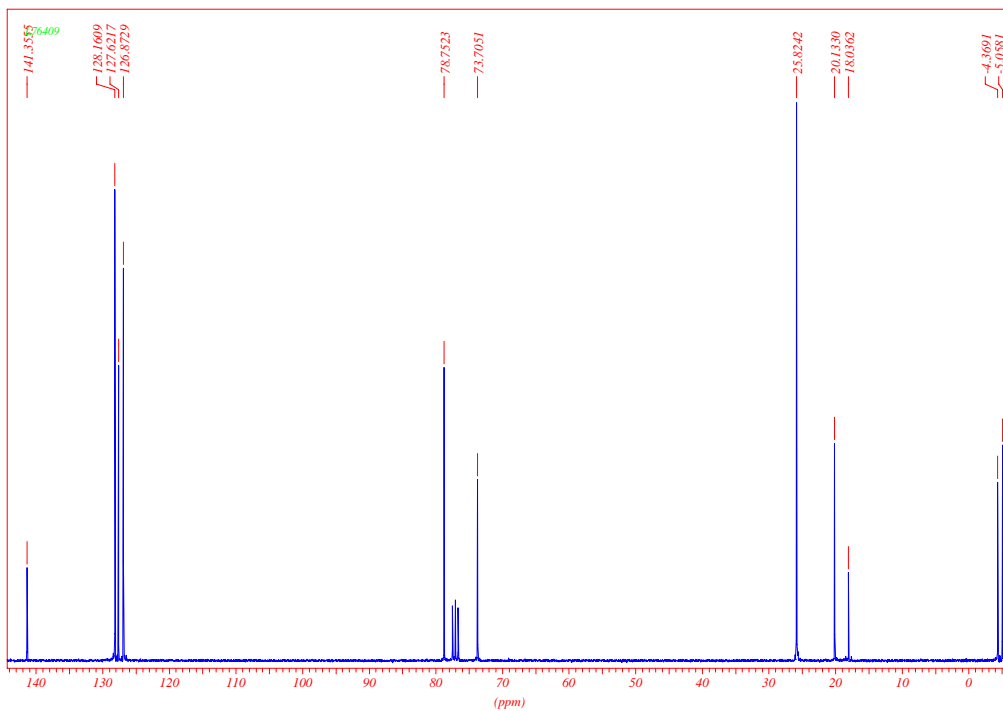
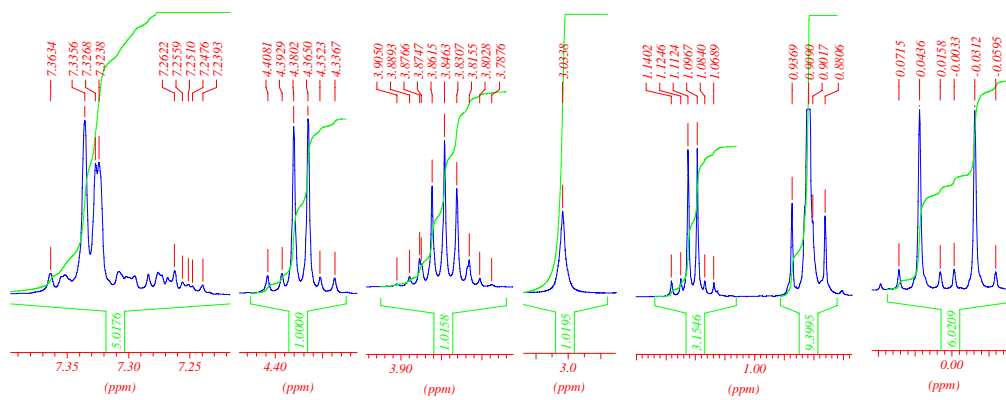
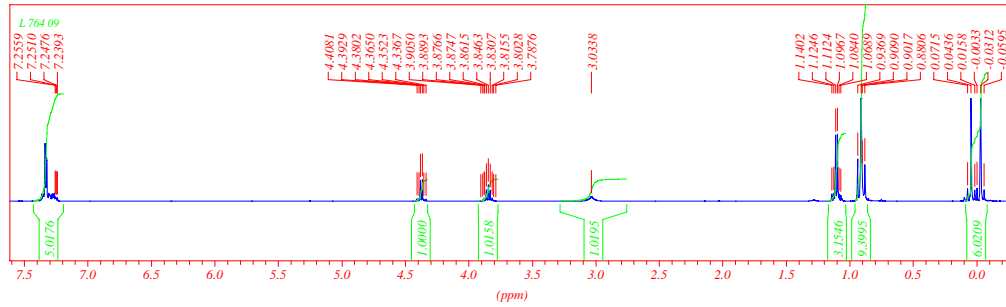


^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

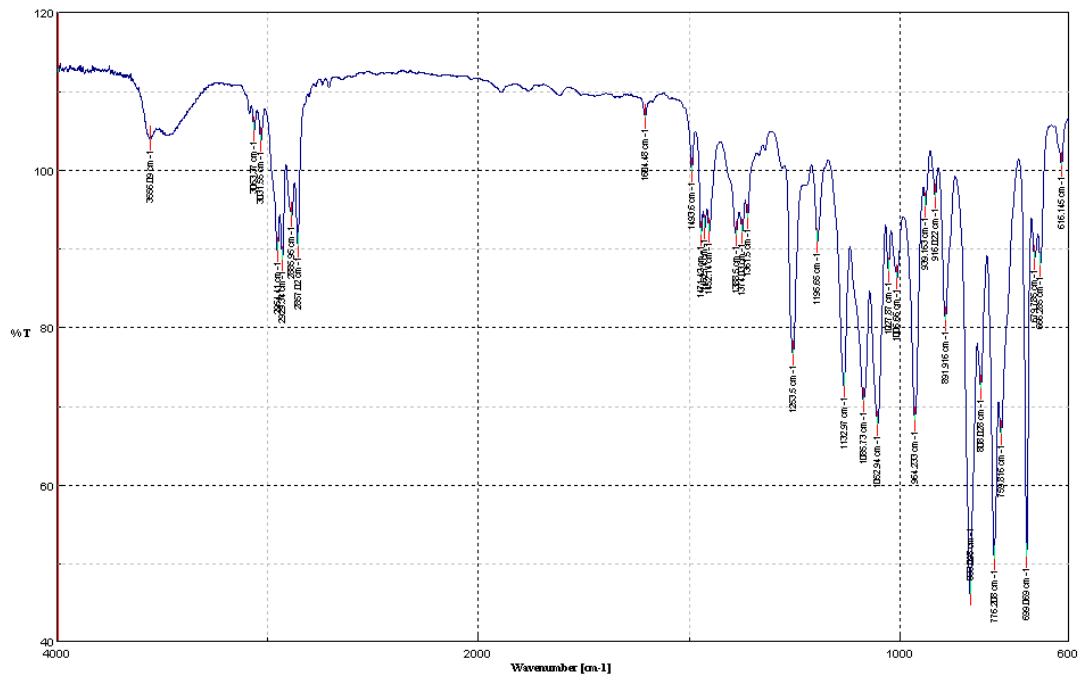


IR-Spektrum:

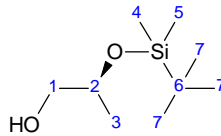
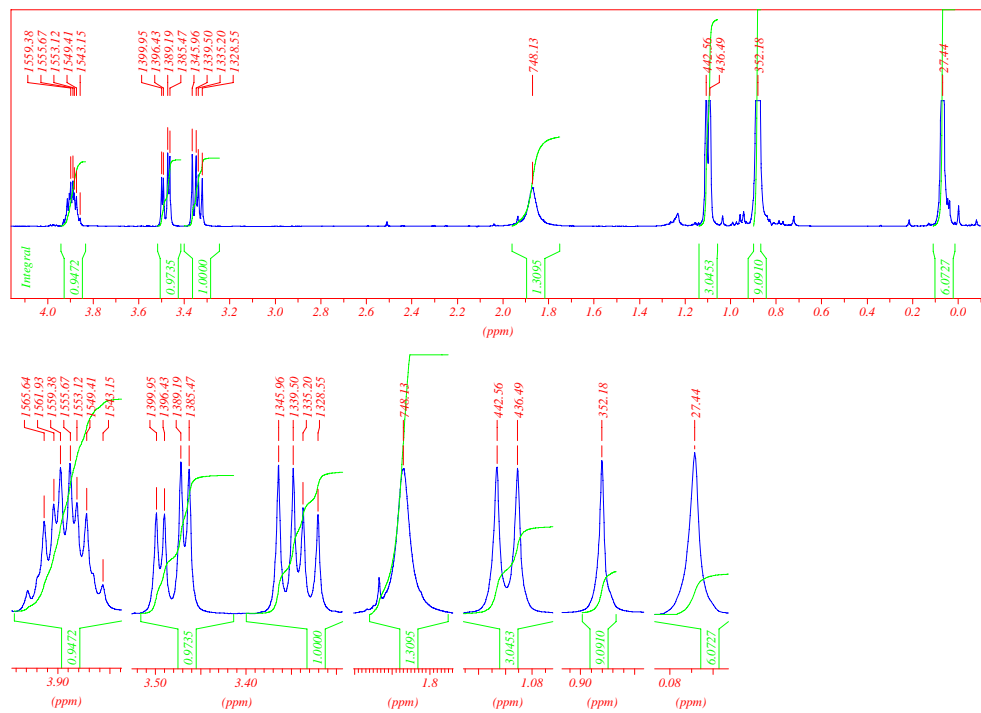


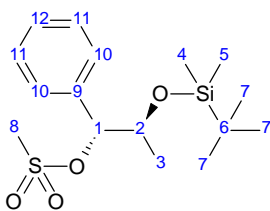
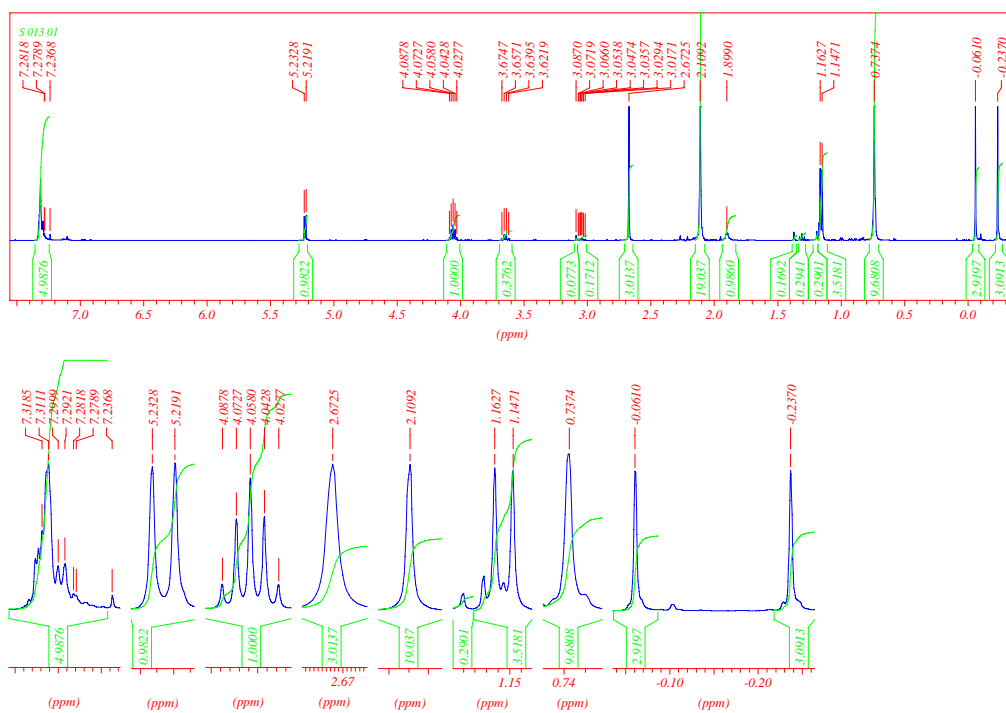
(1S, 2S)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-propan-1-ol (56d)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

IR-Spektrum:

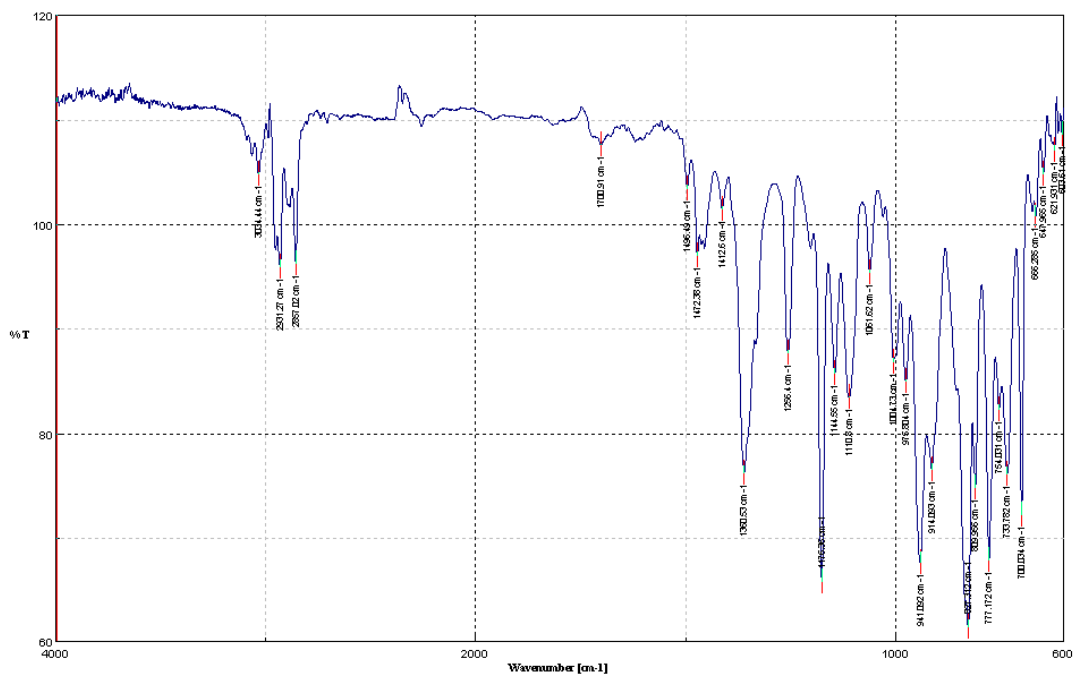


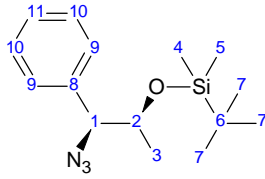
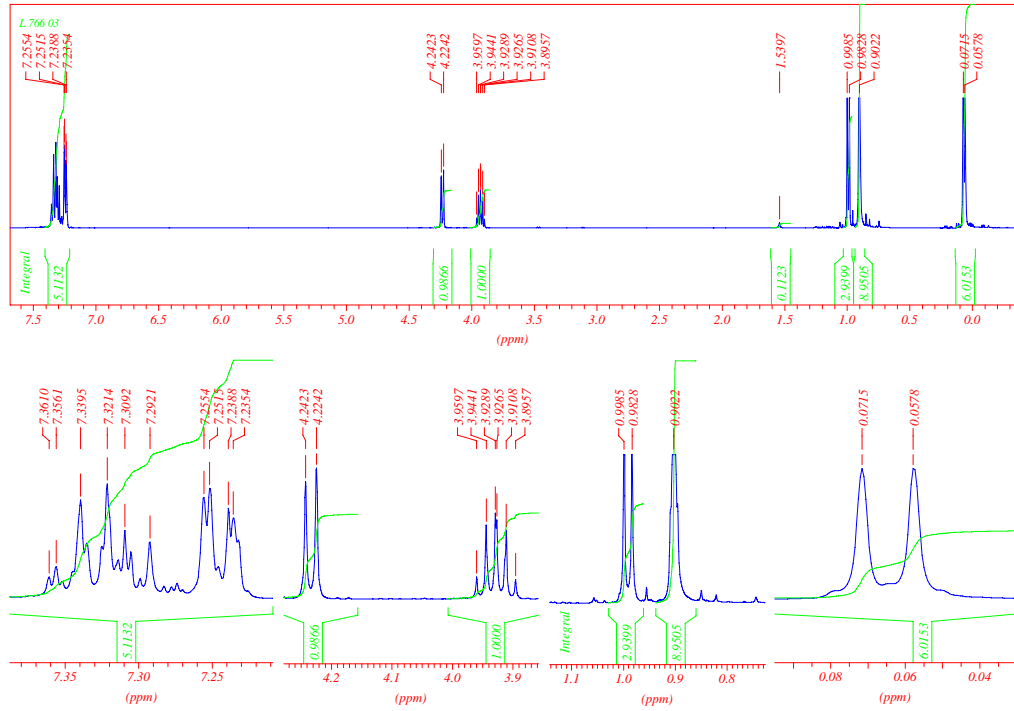
(2S)-2-(tert-Butyl-dimethylsiloxy)-propan-1-ol (196)

¹H-NMR-Spektrum:

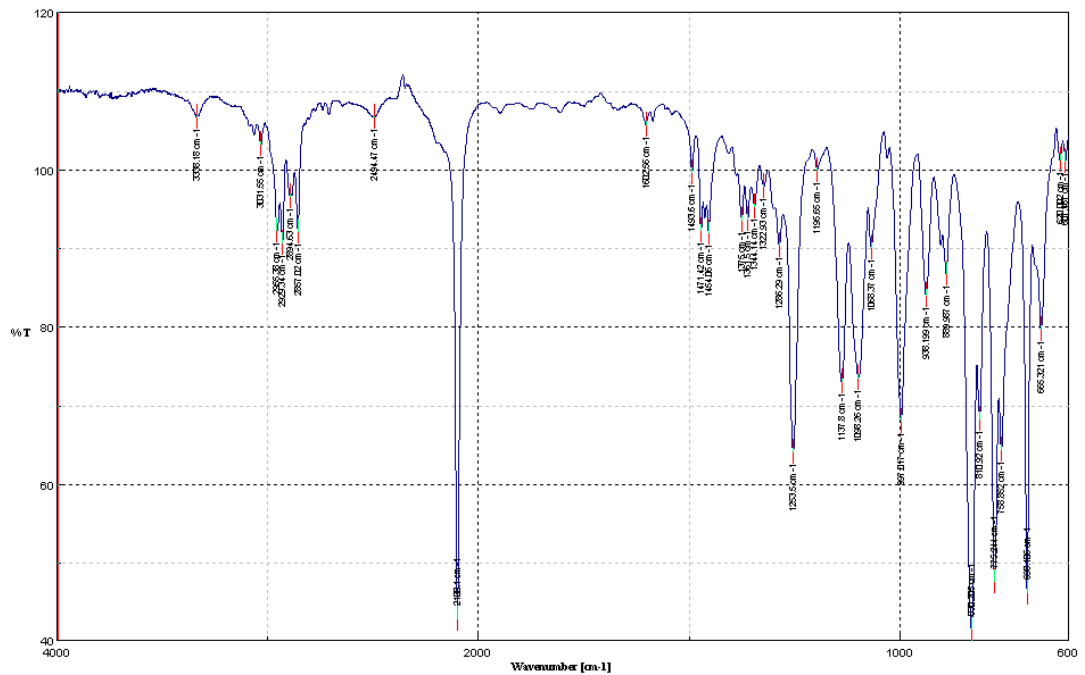
(1R, 2S)-2-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenylpropylmethansulfonat (81c)¹H-NMR-Spektrum:

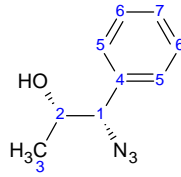
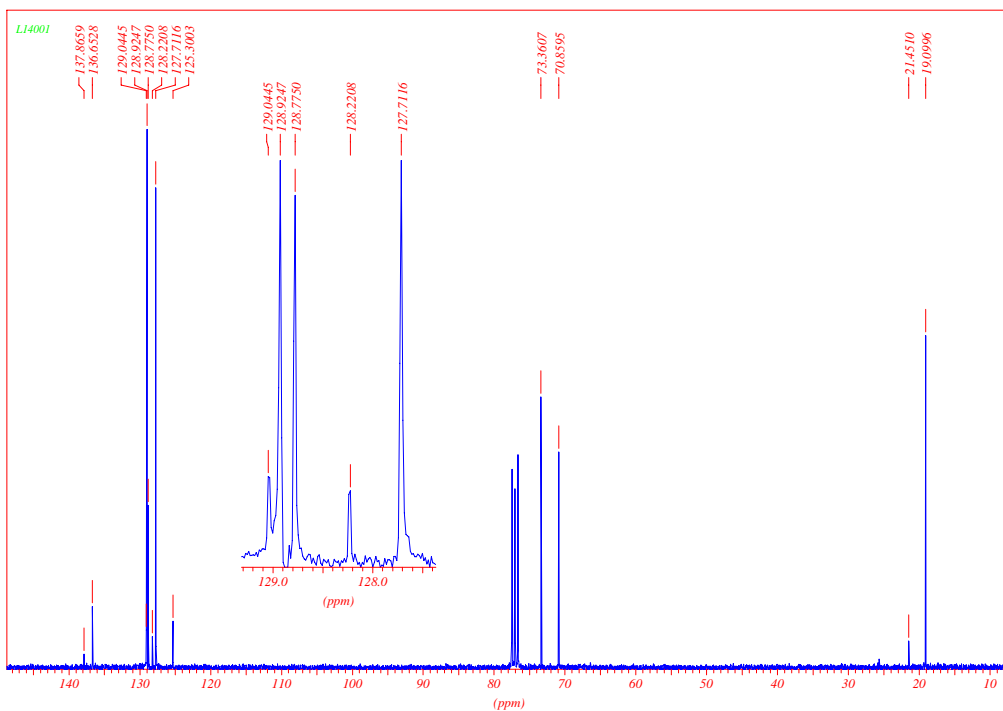
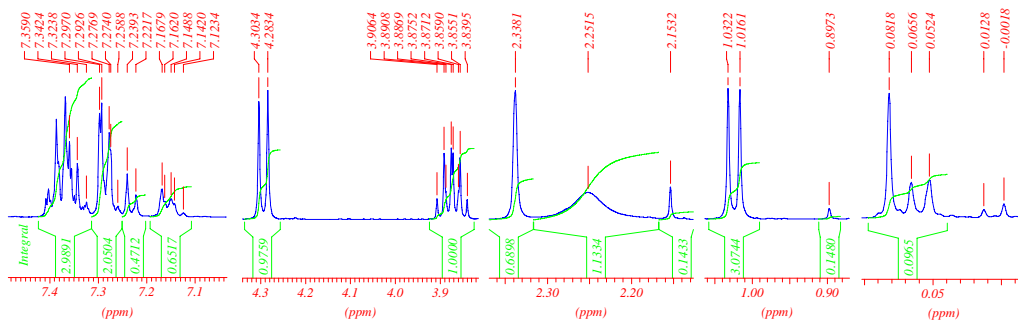
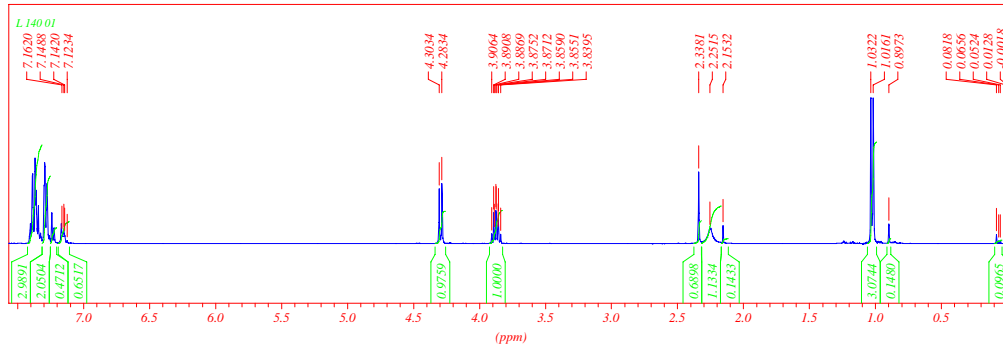
IR-Spektrum:



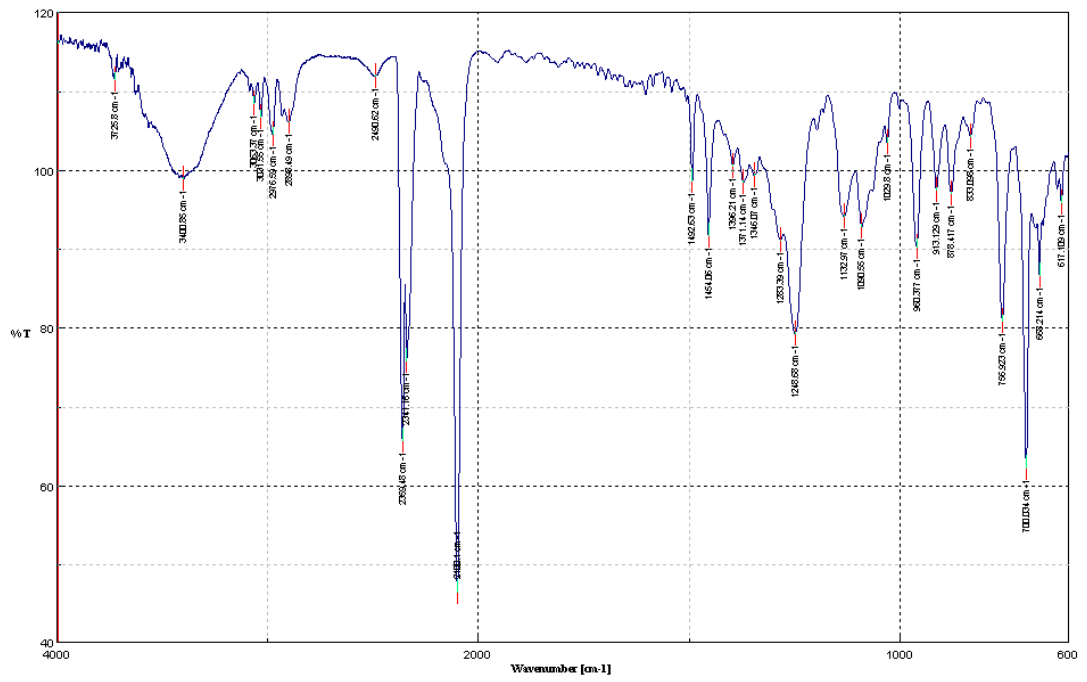
(1*S*, 2*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenylpropylazid (59c)¹H-NMR-Spektrum:

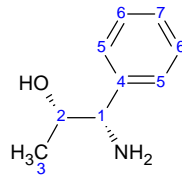
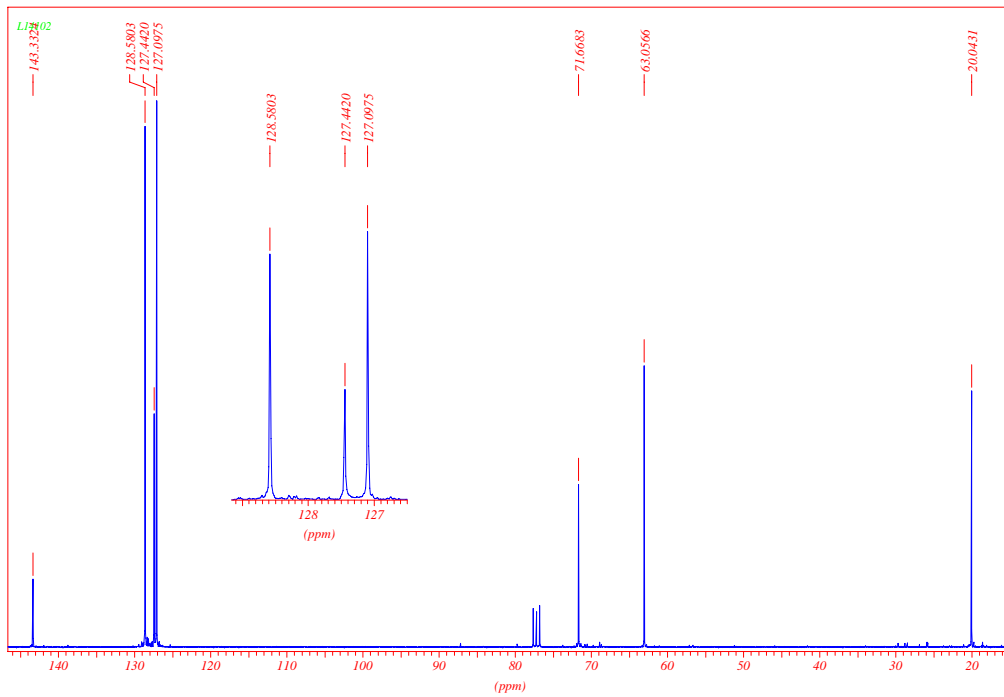
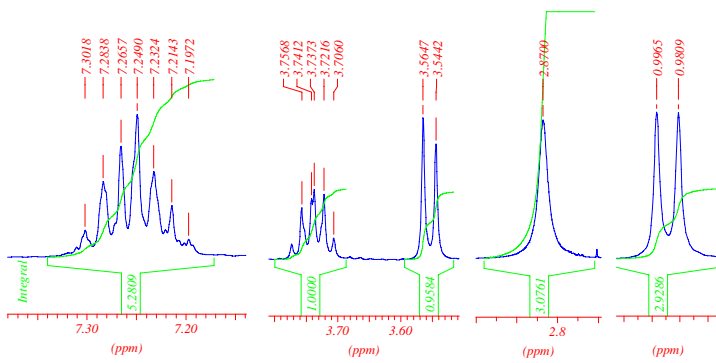
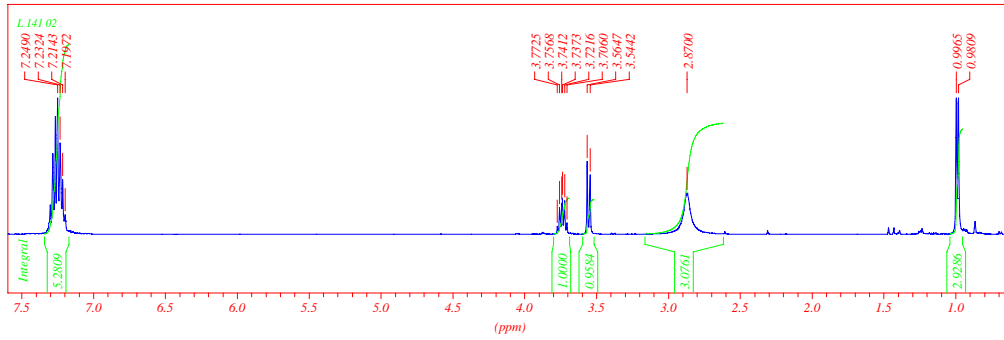
IR-Spektrum:



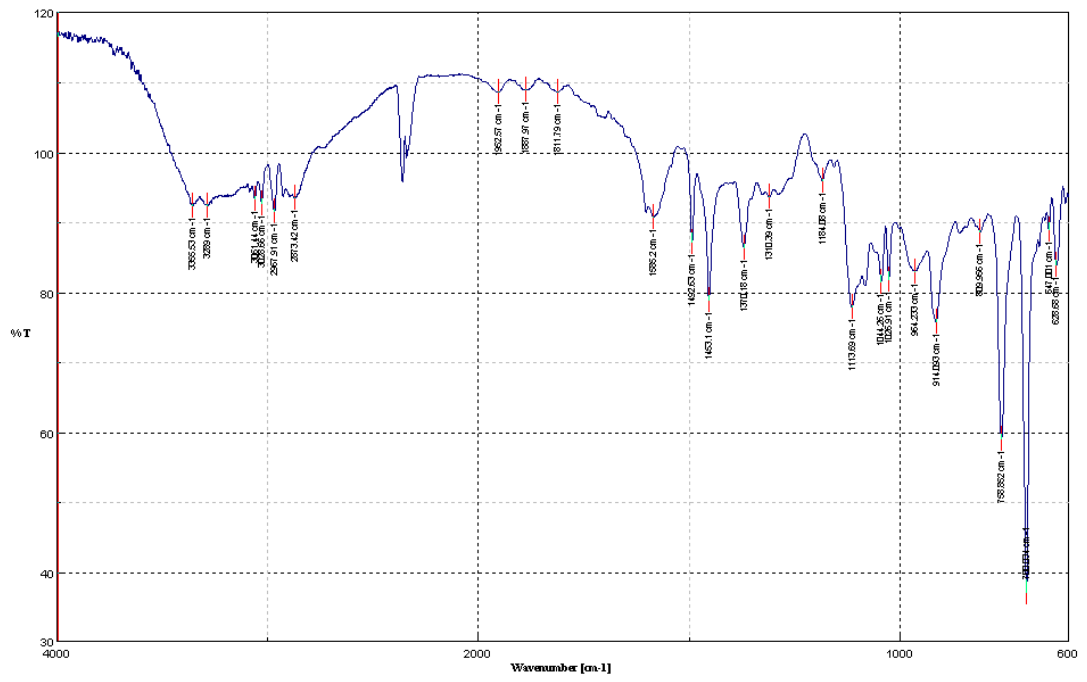
(1*S*,2*S*)-1-Azido-1-phenylpropan-2-ol (199) ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

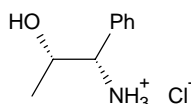
IR-Spektrum:



(1*S*,2*S*)-1-Amino-1-phenylpropan-2-ol (53p) ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

IR-Spektrum:



Kristalldaten von (1*S*,2*S*)-1-Amino-1-phenylpropan-2-ol-hydrochlorid (53h)

Summenformel	C ₉ H ₁₄ ClNO
Molgewicht	187.66 g mol ⁻¹
Absorption	$\mu = 0.33 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.5 x 0.5 x 0.5 mm ³ farbloser Block
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 6.2512(2) Å
(berechnet aus	b = 7.4915(3) Å
9332 Reflexen mit	c = 21.8069(10) Å
2.7° < θ < 28.8°)	V = 1021.2(1) Å ³ z = 4 F(000) = 400
Temperatur	-80°C
Dichte	d _{rön} = 1.221 g cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	SMART APEX II
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω/ϕ -scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	2° ≤ θ < 28° -8 ≤ h ≤ 8 -9 ≤ k ≤ 9 -25 ≤ l ≤ 28
Reflexzahl:	
gemessen	12132 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	2444 (R _{int} = 0.0189)
beobachtete	2395 (F /σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0325 * P)^2 + 0.18 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt (NH, OH lokalisiert) und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.0618 (R1 = 0.0228 für beobachtete Reflexe, 0.0235 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.070
Flack Parameter	x = -0.03(4)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.20, -0.16 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

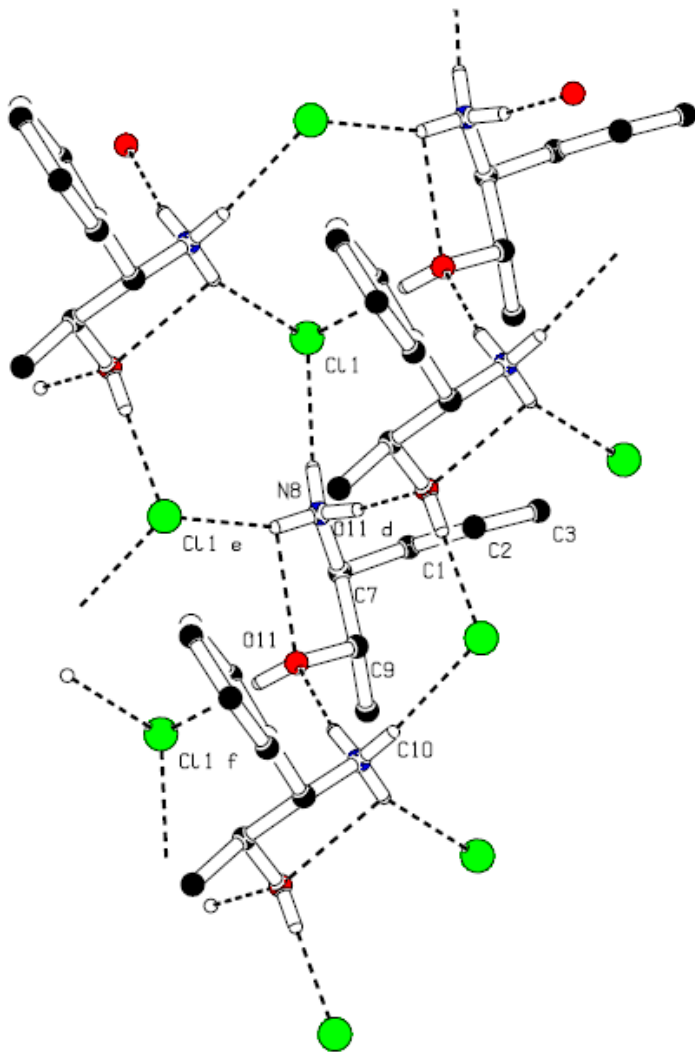
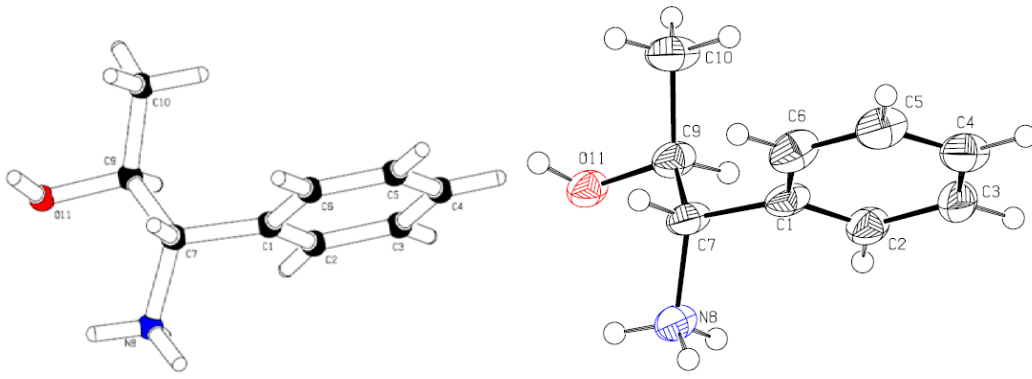
Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.0474(2)	0.5743(1)	0.10055(5)	0.0247(3)
C2	-0.1332(2)	0.4725(2)	0.11380(5)	0.0300(3)
C3	-0.2456(2)	0.3872(2)	0.06725(6)	0.0343(4)
C4	-0.1771(2)	0.4026(2)	0.00672(6)	0.0352(4)
C5	0.0010(2)	0.5040(2)	-0.00690(6)	0.0358(4)
C6	0.1148(2)	0.5897(2)	0.03962(5)	0.0312(3)
C7	0.1598(2)	0.6792(2)	0.15059(5)	0.0228(3)
N8	0.2234(2)	0.5606(1)	0.20298(4)	0.0251(3)
C9	0.0145(2)	0.8279(2)	0.17591(5)	0.0239(3)
C10	-0.0380(3)	0.9668(2)	0.12743(6)	0.0355(4)
O11	0.1119(1)	0.9074(1)	0.22884(4)	0.0259(2)
CL1	0.44908(4)	0.18479(4)	0.19281(1)	0.03204(8)

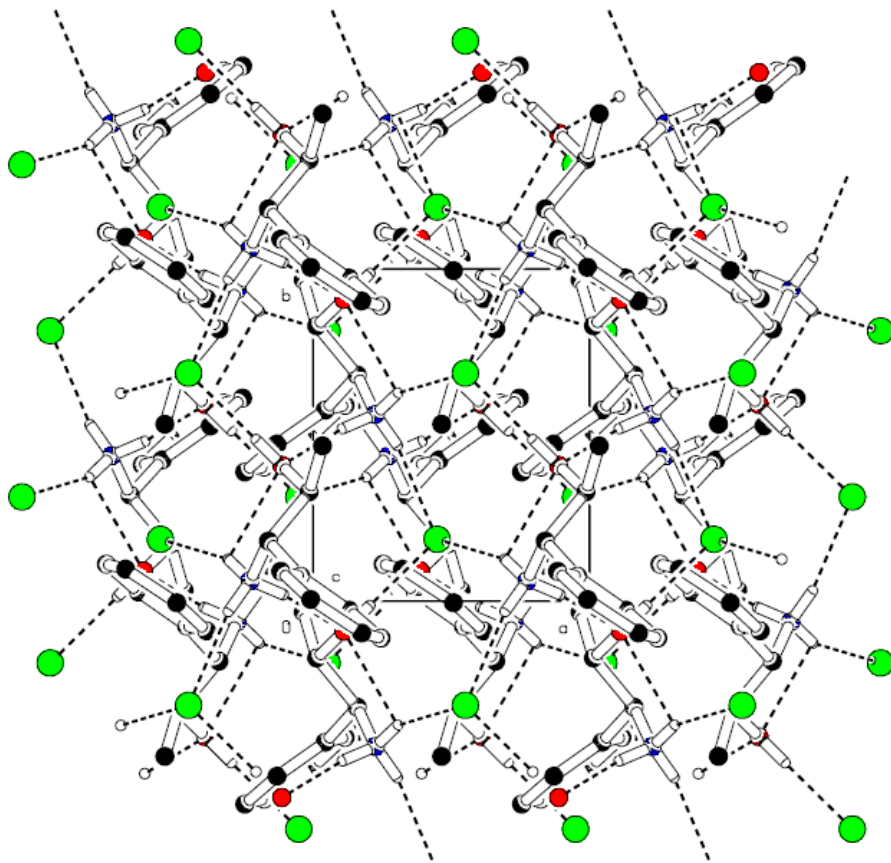
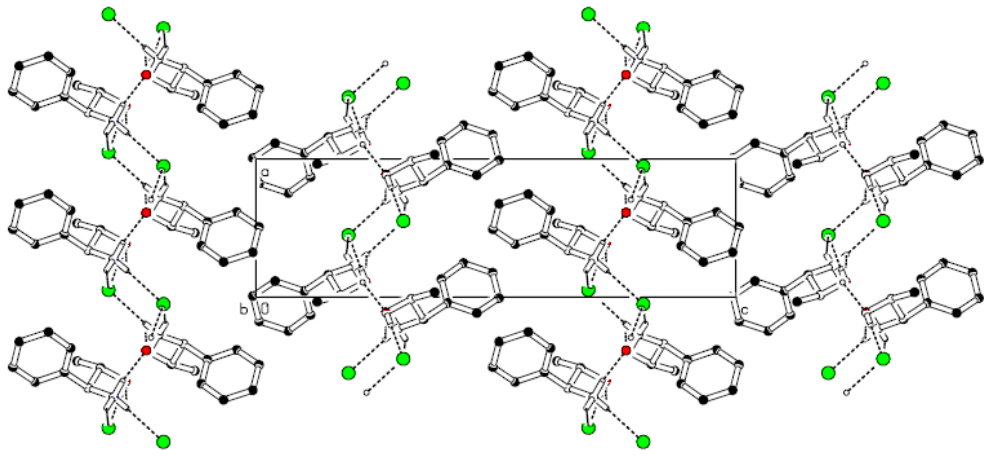
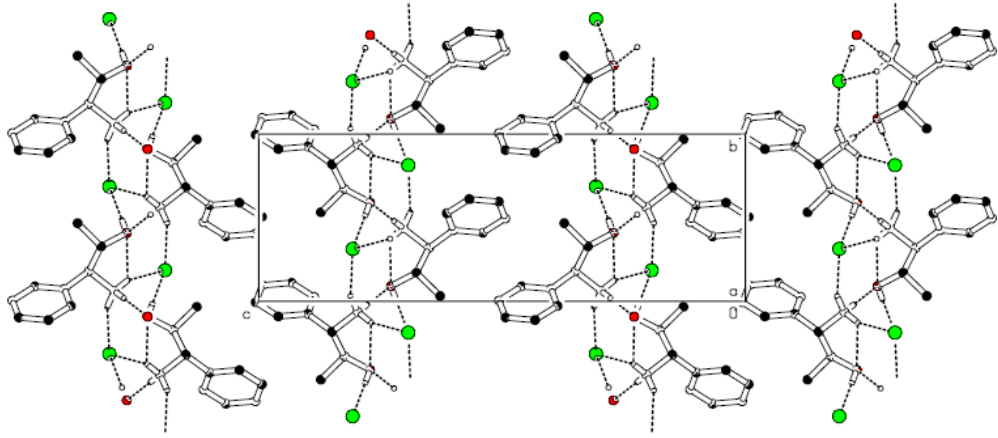
anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.0283(5)	0.0216(5)	0.0242(5)	0.0022(5)	-0.0002(4)	-0.0010(4)
C2	0.0363(6)	0.0311(6)	0.0226(5)	-0.0061(5)	-0.0011(5)	0.0014(5)
C3	0.0397(7)	0.0321(6)	0.0311(6)	-0.0080(5)	-0.0071(5)	0.0015(5)
C4	0.0493(8)	0.0293(6)	0.0270(6)	0.0003(6)	-0.0093(5)	-0.0029(5)
C5	0.0499(9)	0.0342(6)	0.0233(5)	0.0040(6)	0.0033(5)	-0.0031(5)
C6	0.0347(6)	0.0299(6)	0.0290(6)	0.0006(5)	0.0073(5)	-0.0018(5)
C7	0.0223(5)	0.0225(5)	0.0237(5)	0.0000(4)	0.0005(4)	0.0009(4)
N8	0.0241(4)	0.0239(5)	0.0273(5)	0.0009(4)	-0.0030(4)	0.0007(4)
C9	0.0227(5)	0.0243(5)	0.0248(5)	0.0011(4)	-0.0020(4)	-0.0020(4)
C10	0.0447(7)	0.0314(6)	0.0302(6)	0.0096(6)	-0.0074(6)	0.0009(5)
O11	0.0280(4)	0.0254(4)	0.0244(4)	-0.0019(3)	-0.0021(3)	-0.0026(3)
CL1	0.0241(1)	0.0277(1)	0.0443(2)	0.0001(1)	-0.0040(1)	0.0043(1)

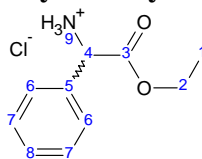
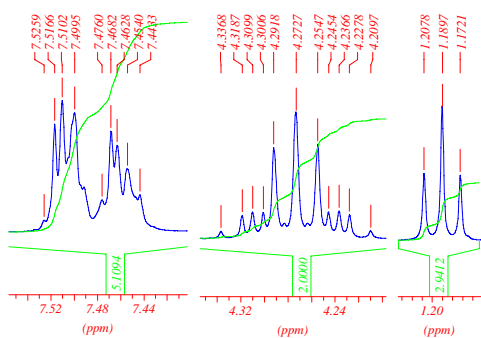
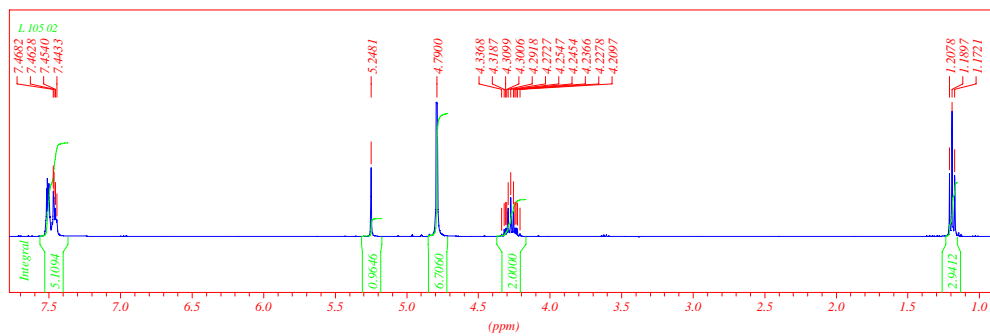
Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome (\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H2	-0.18004	0.46125	0.15507	0.0360
H3	-0.36893	0.31845	0.07673	0.0411
H4	-0.25285	0.34344	-0.02513	0.0422
H5	0.04652	0.51555	-0.04827	0.0430
H6	0.23789	0.65850	0.02992	0.0374
H7	0.29153	0.73488	0.13298	0.0274
H8A	0.10388	0.51988	0.22230	0.0376
H8B	0.30474	0.62359	0.22997	0.0376
H8C	0.29998	0.46635	0.18845	0.0376
H9	-0.12292	0.77161	0.18924	0.0287
H10A	-0.13672	1.05527	0.14459	0.0532
H10B	-0.10496	0.90837	0.09210	0.0532
H10C	0.09389	1.02636	0.11431	0.0532
H11	0.20538	0.98488	0.21891	0.0389

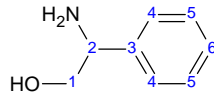




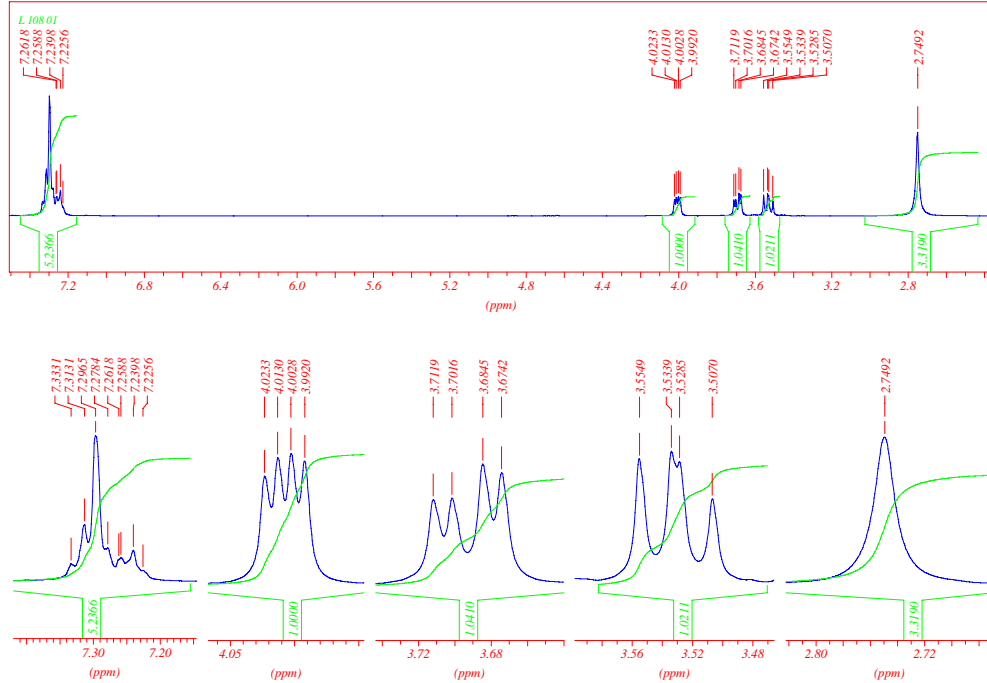
Phenylglycinylesterhydrochlorid (200)

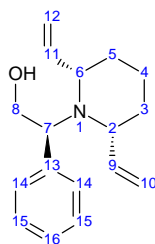
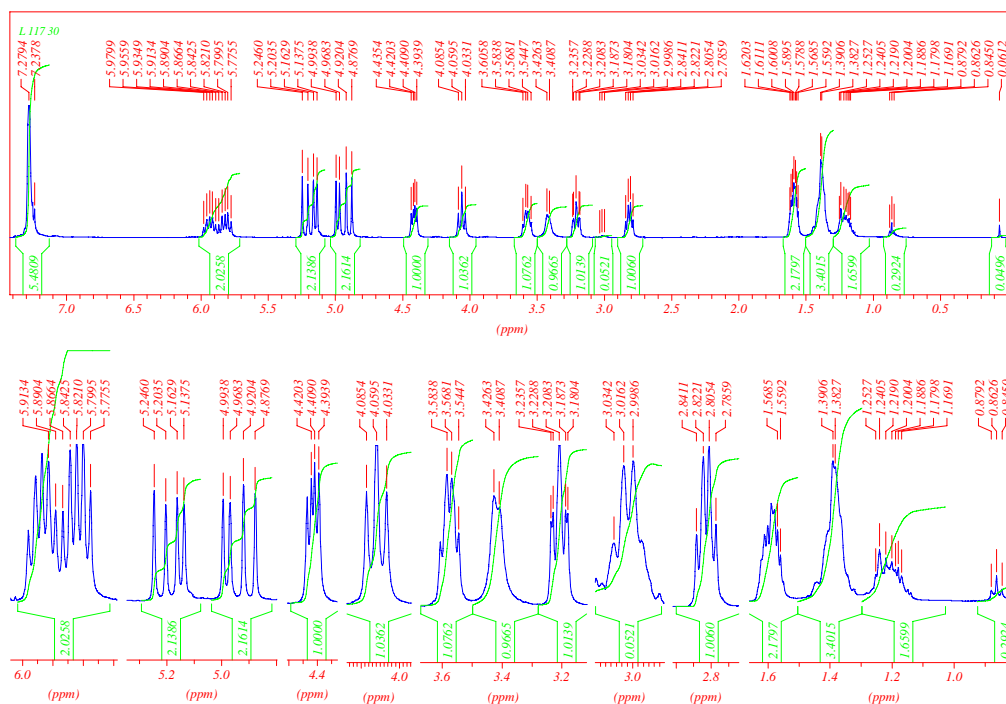
¹H-NMR-Spektrum:

2-Amino-2-phenyl-ethanol (24; Phenylglycinol, rac.)

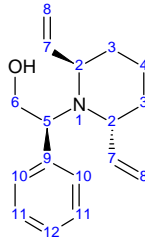
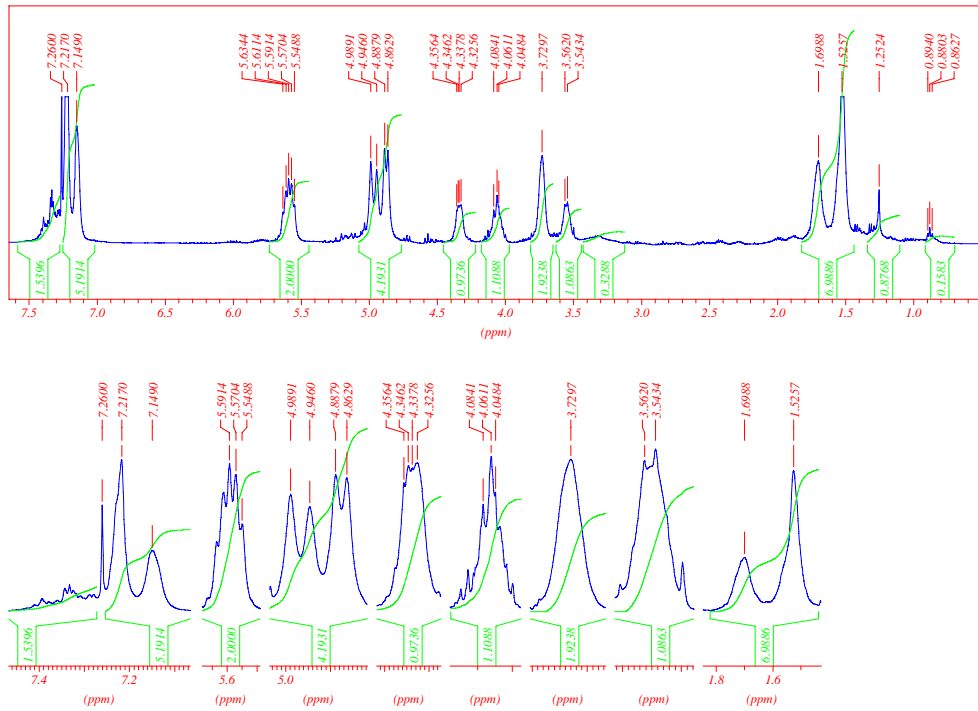


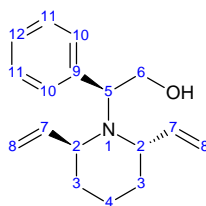
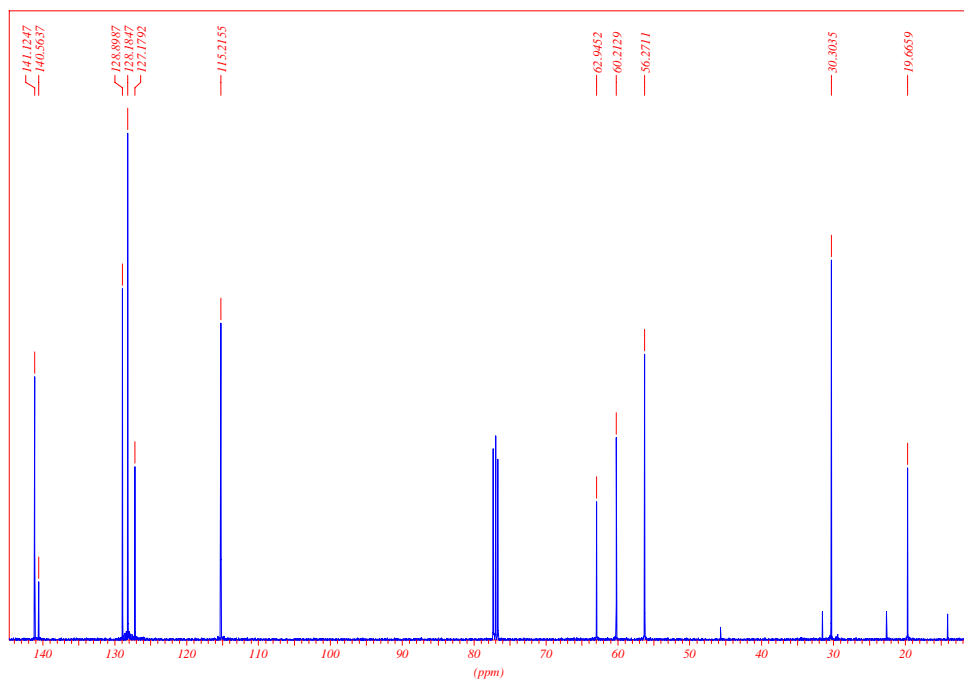
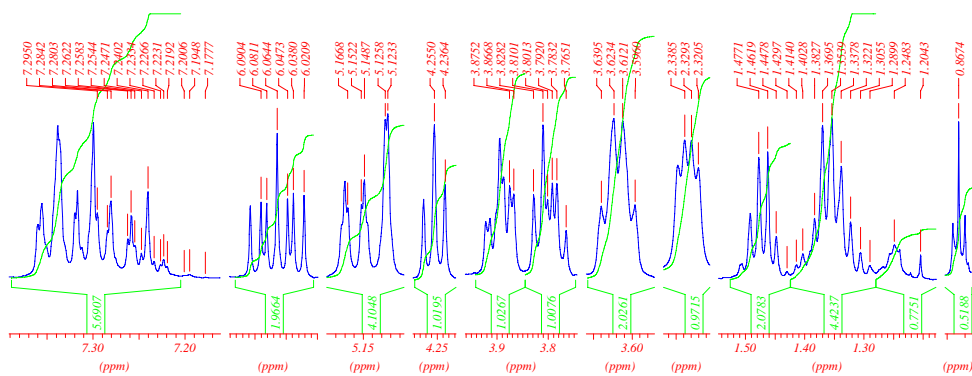
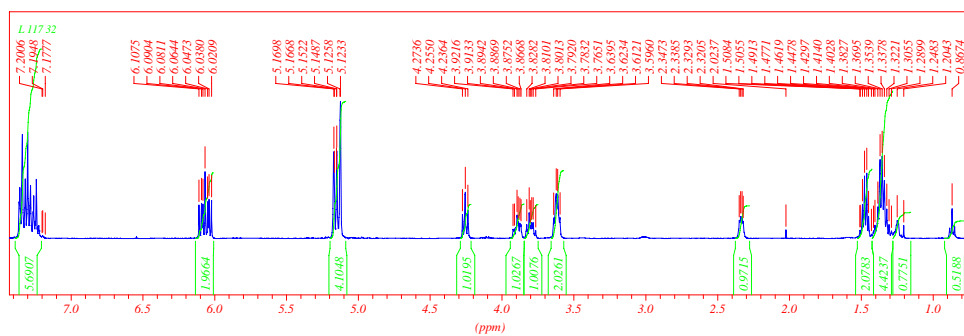
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:



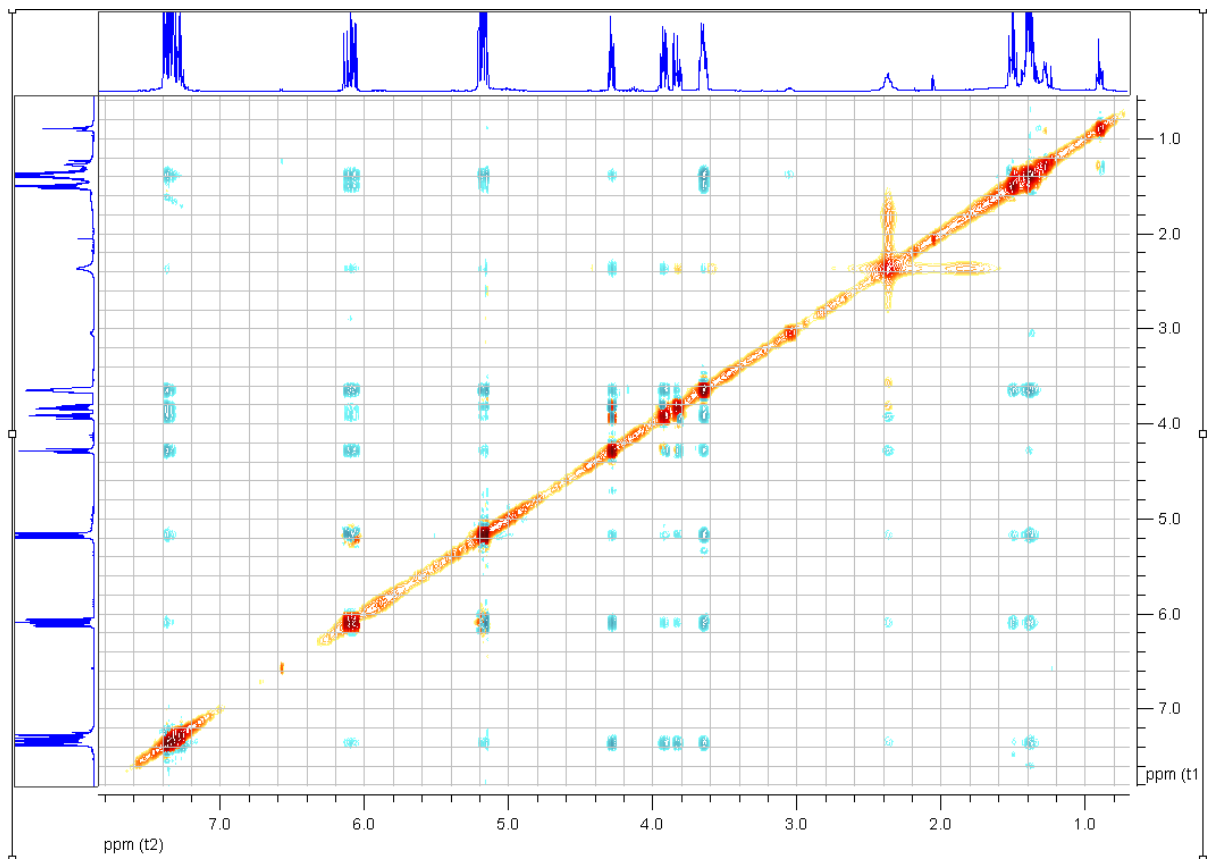
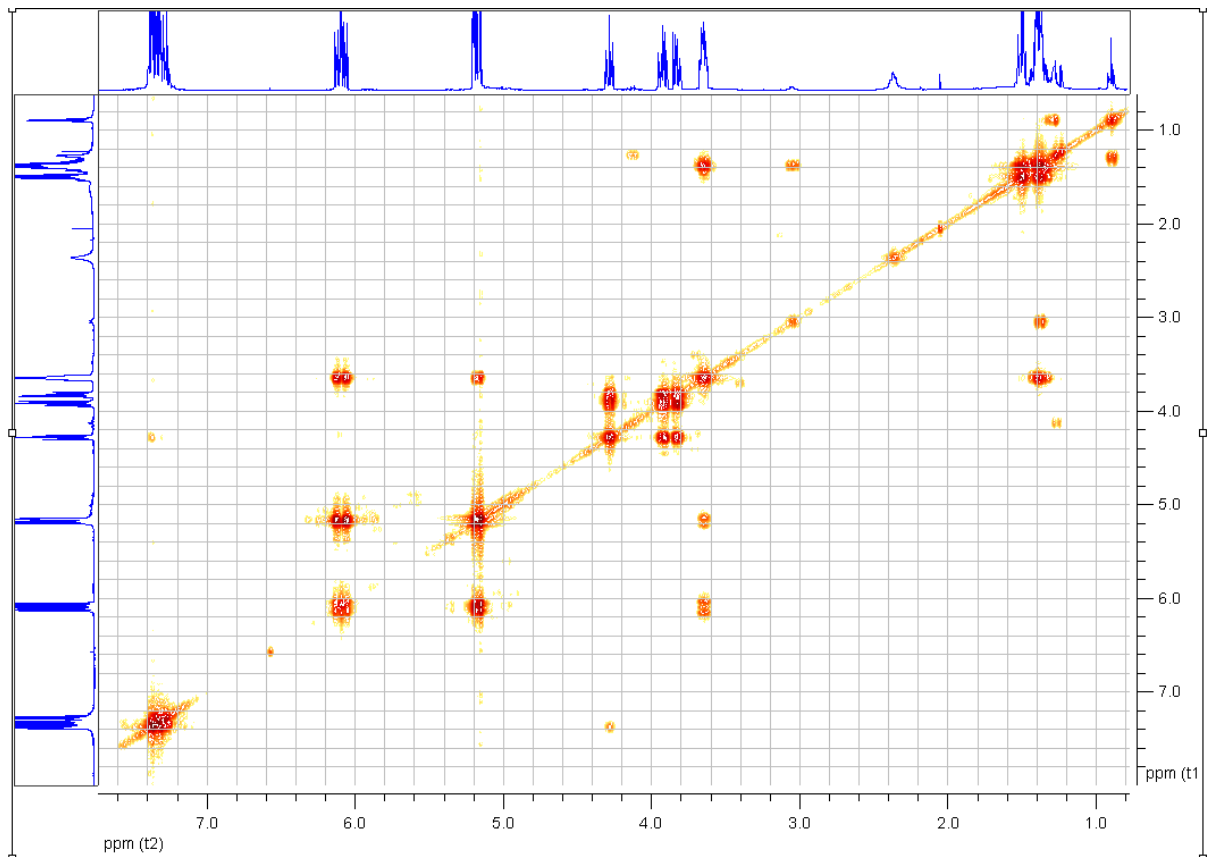
(2S)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac., 82b)¹H-NMR-Spektrum:

(2S)-2-[(2R,6R)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac., 83b)

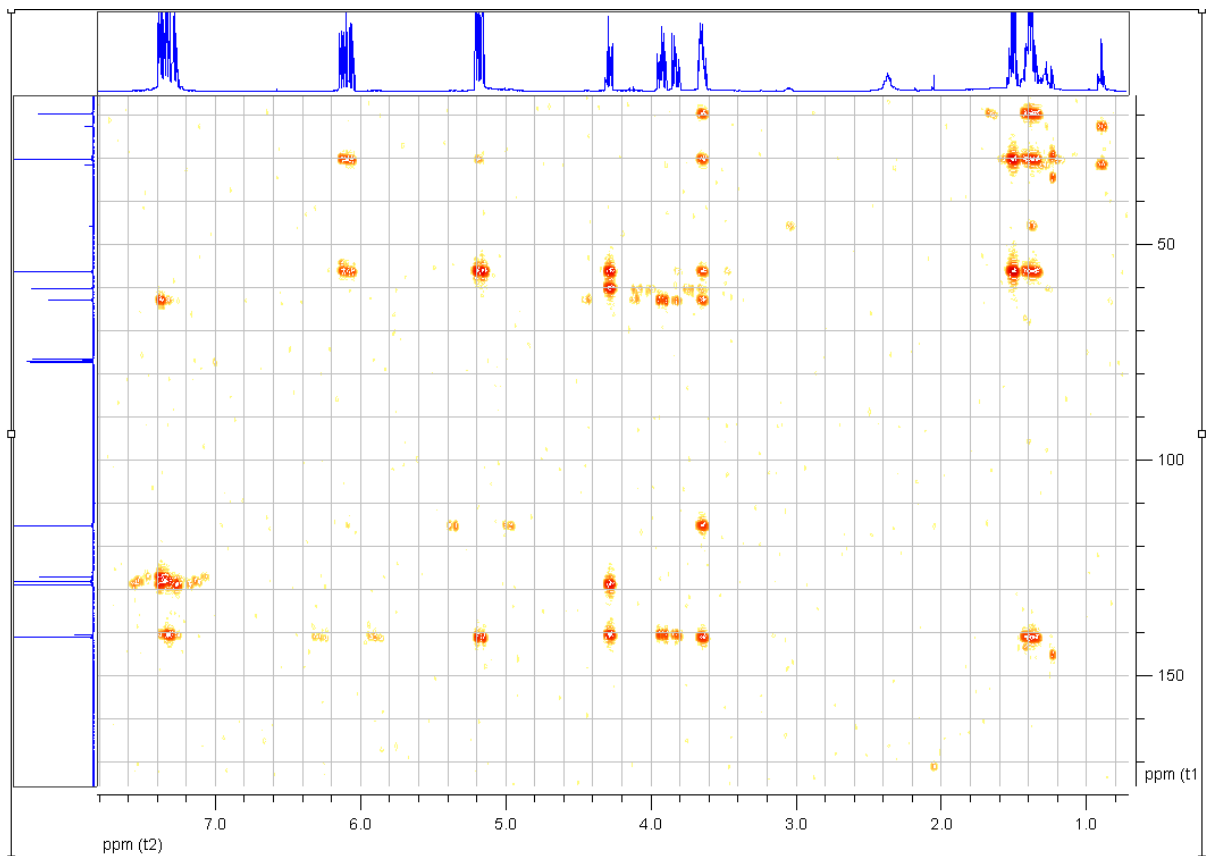
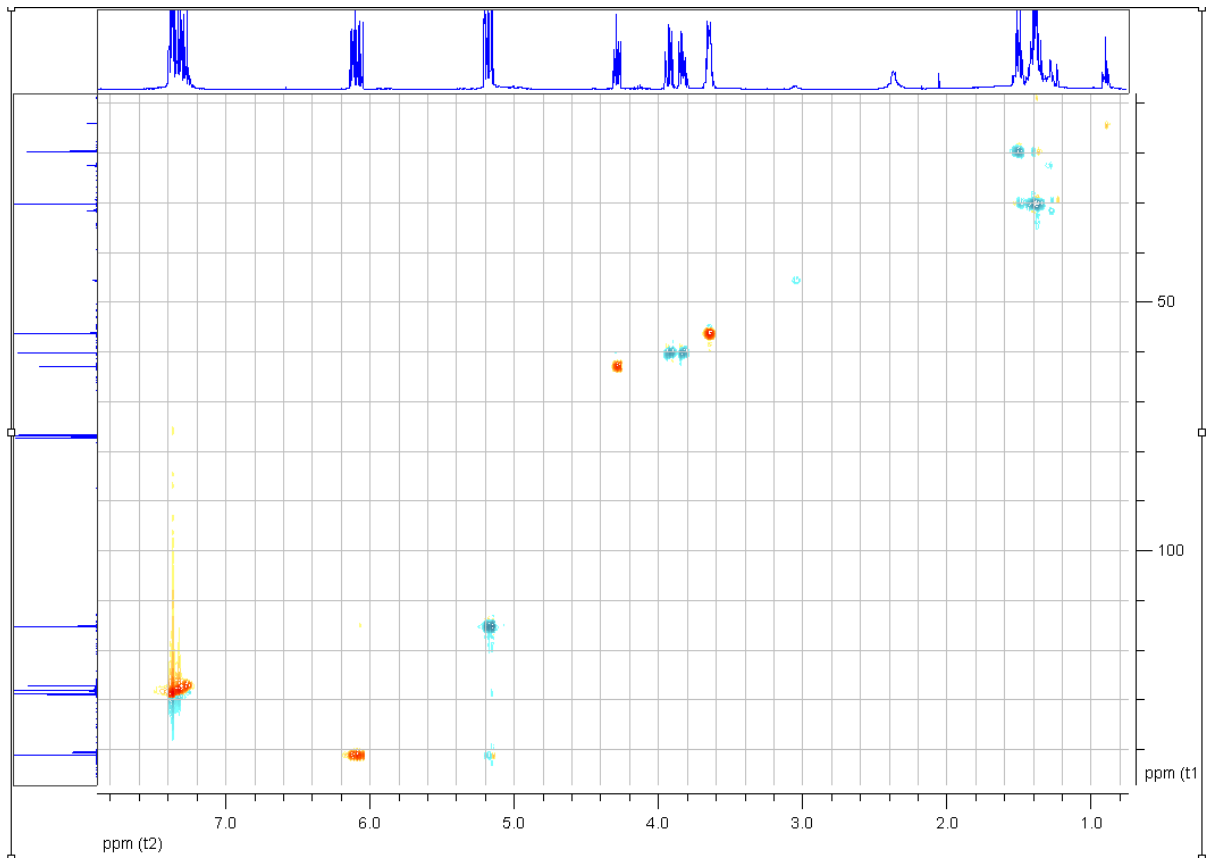
¹H-NMR-Spektrum:

(2S)-2-[(2S,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethanol (rac., 84b)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

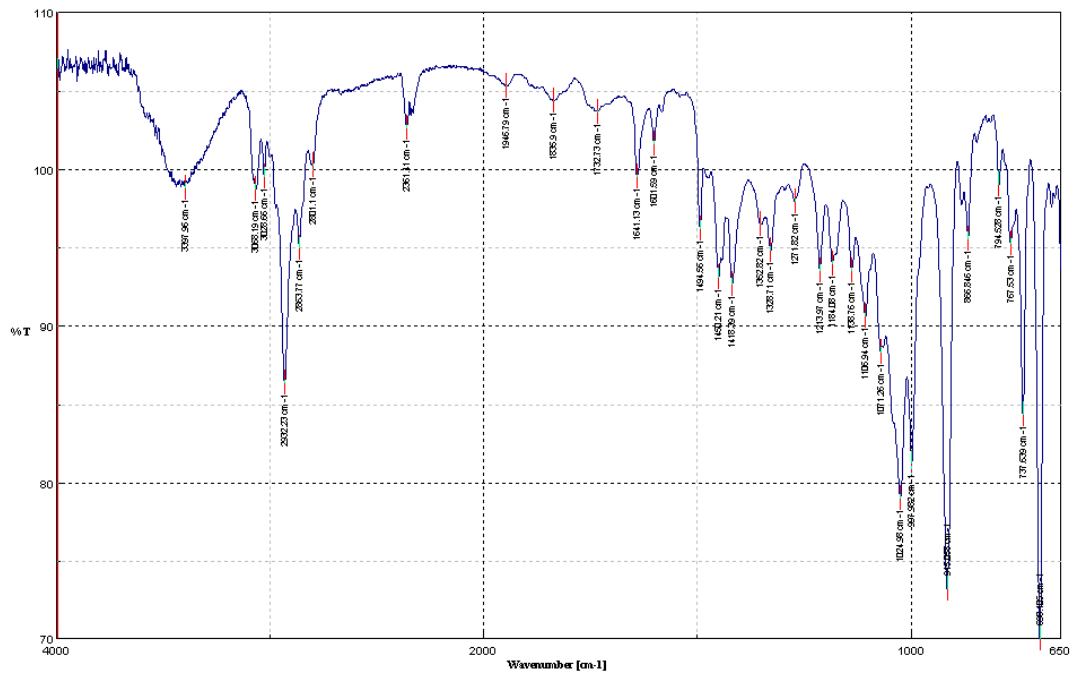
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

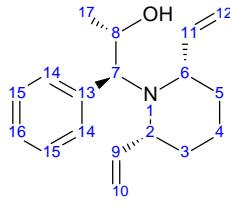
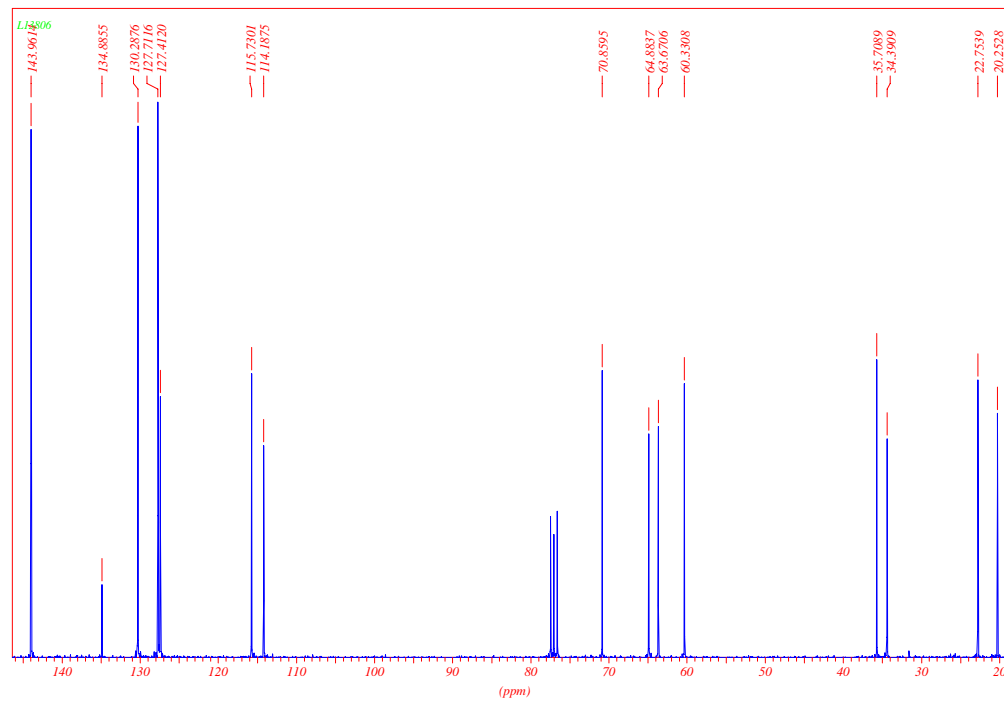
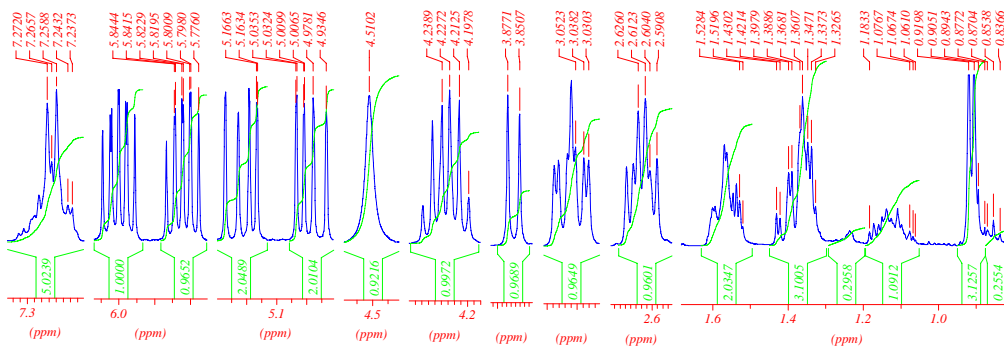
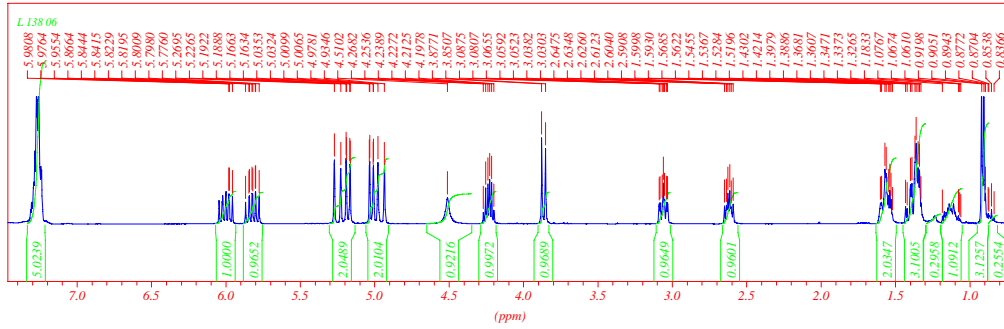


HSQC- und HMBC-Spektren:

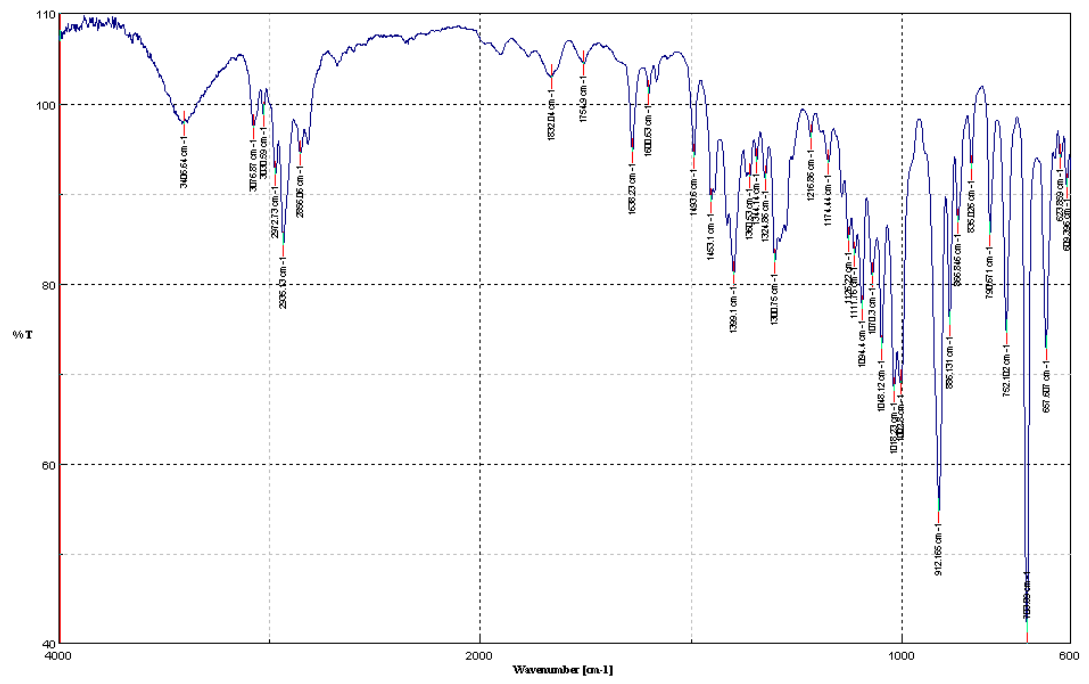


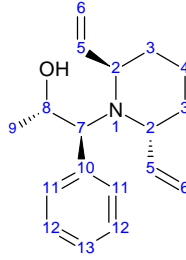
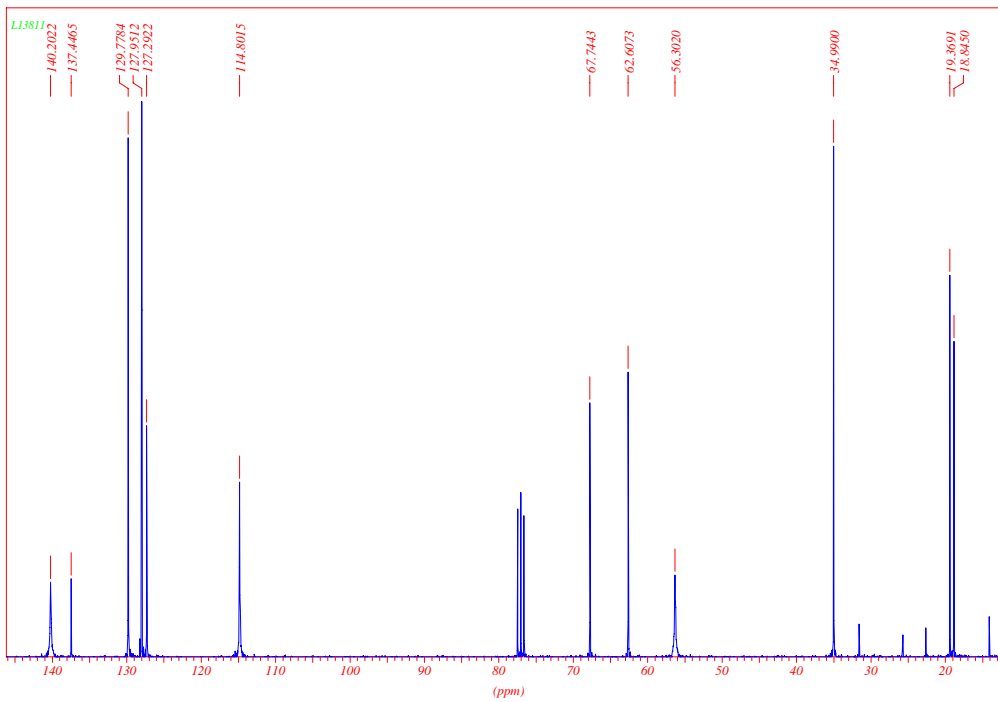
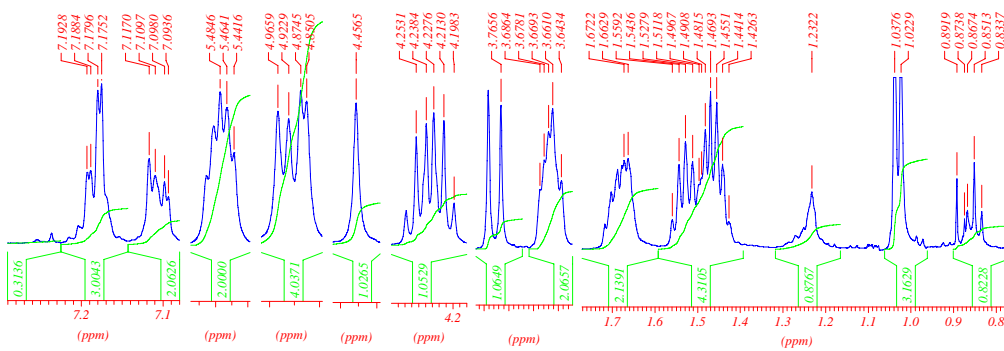
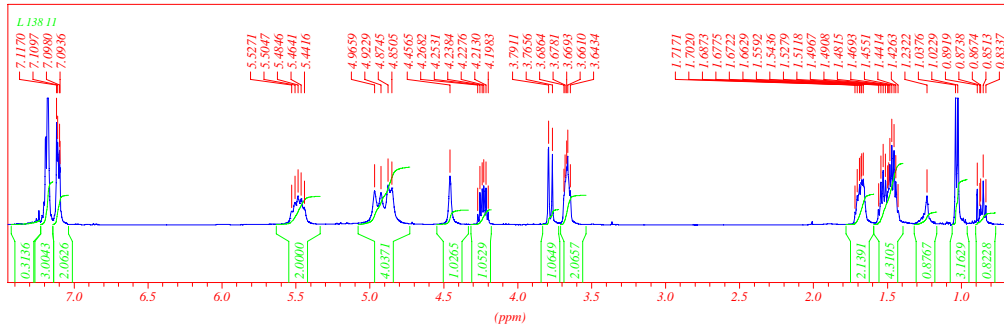
IR-Spektrum:



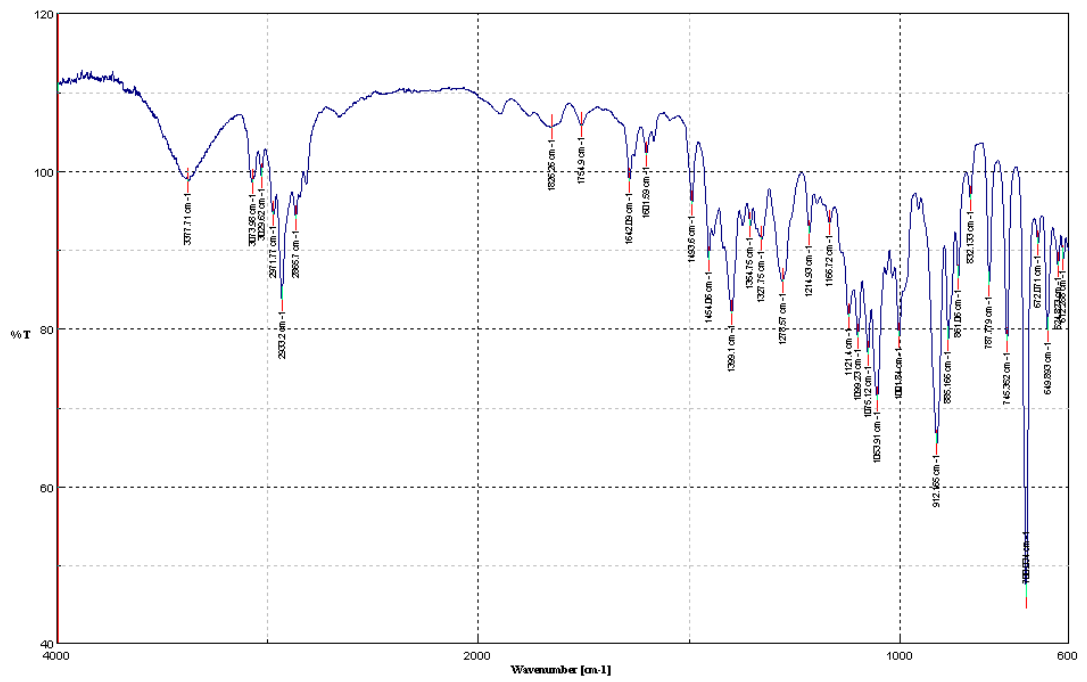
(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol (82p)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

IR-Spektrum:

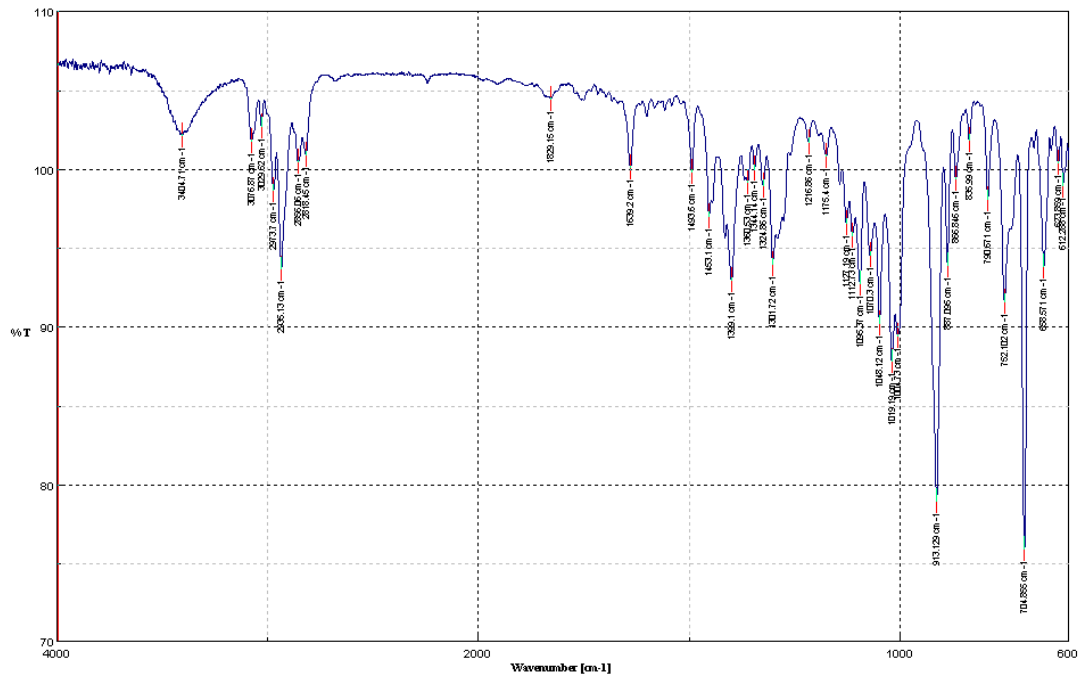


(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*R*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-2-ol (83p)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

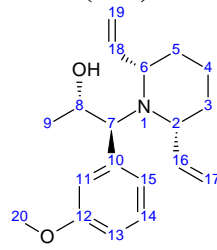
IR-Spektrum:



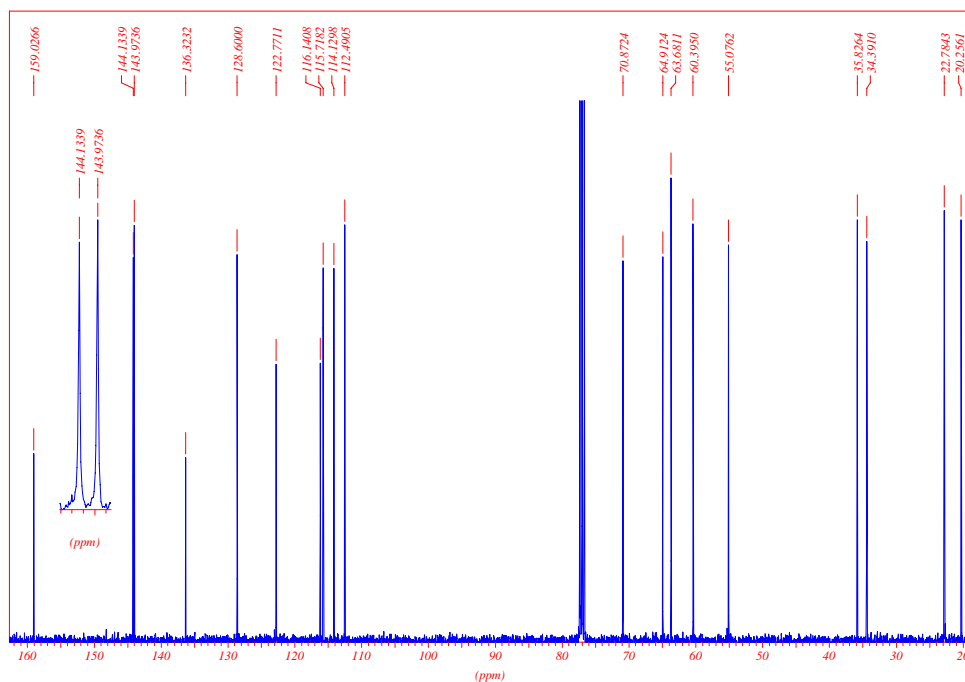
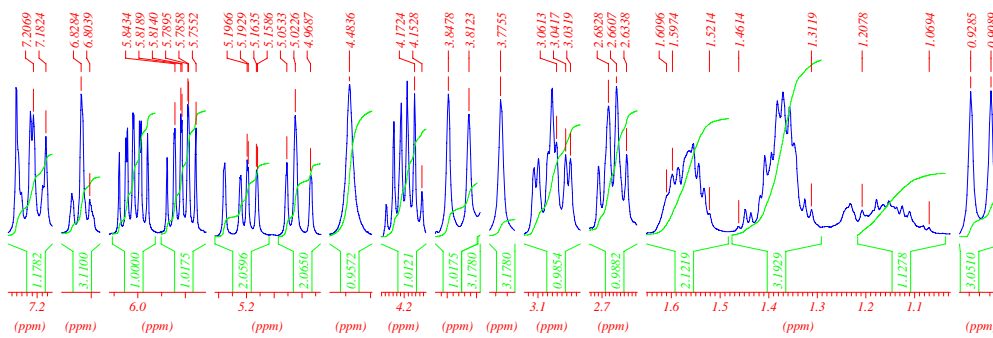
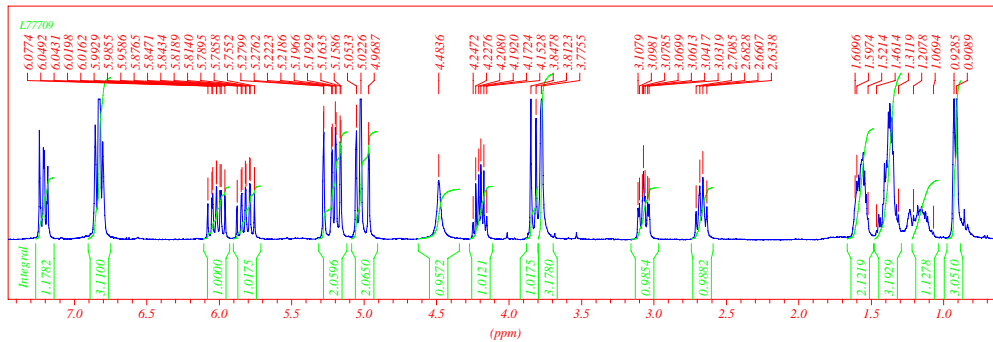
IR-Spektrum:

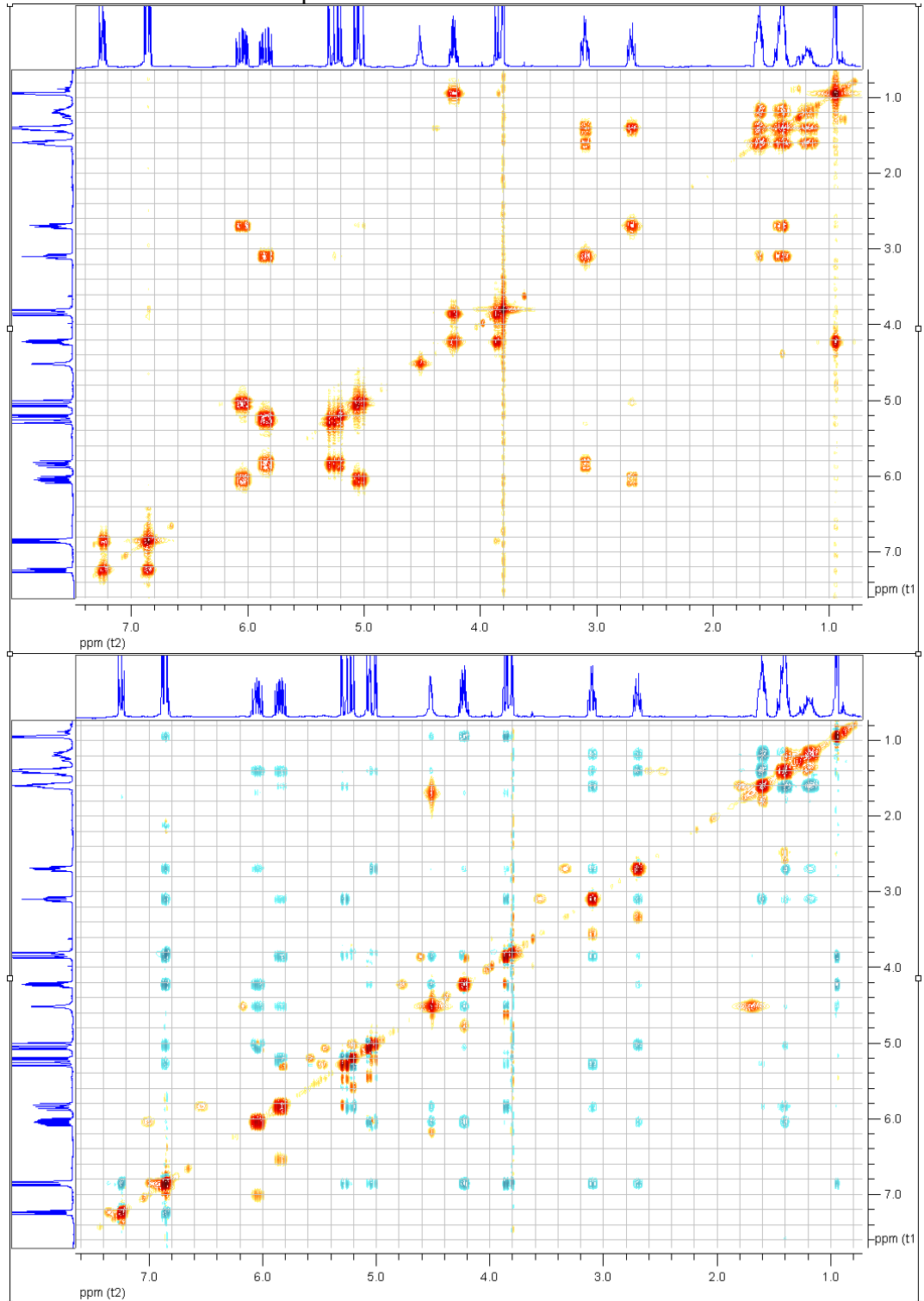


(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-2-ol
(82a)

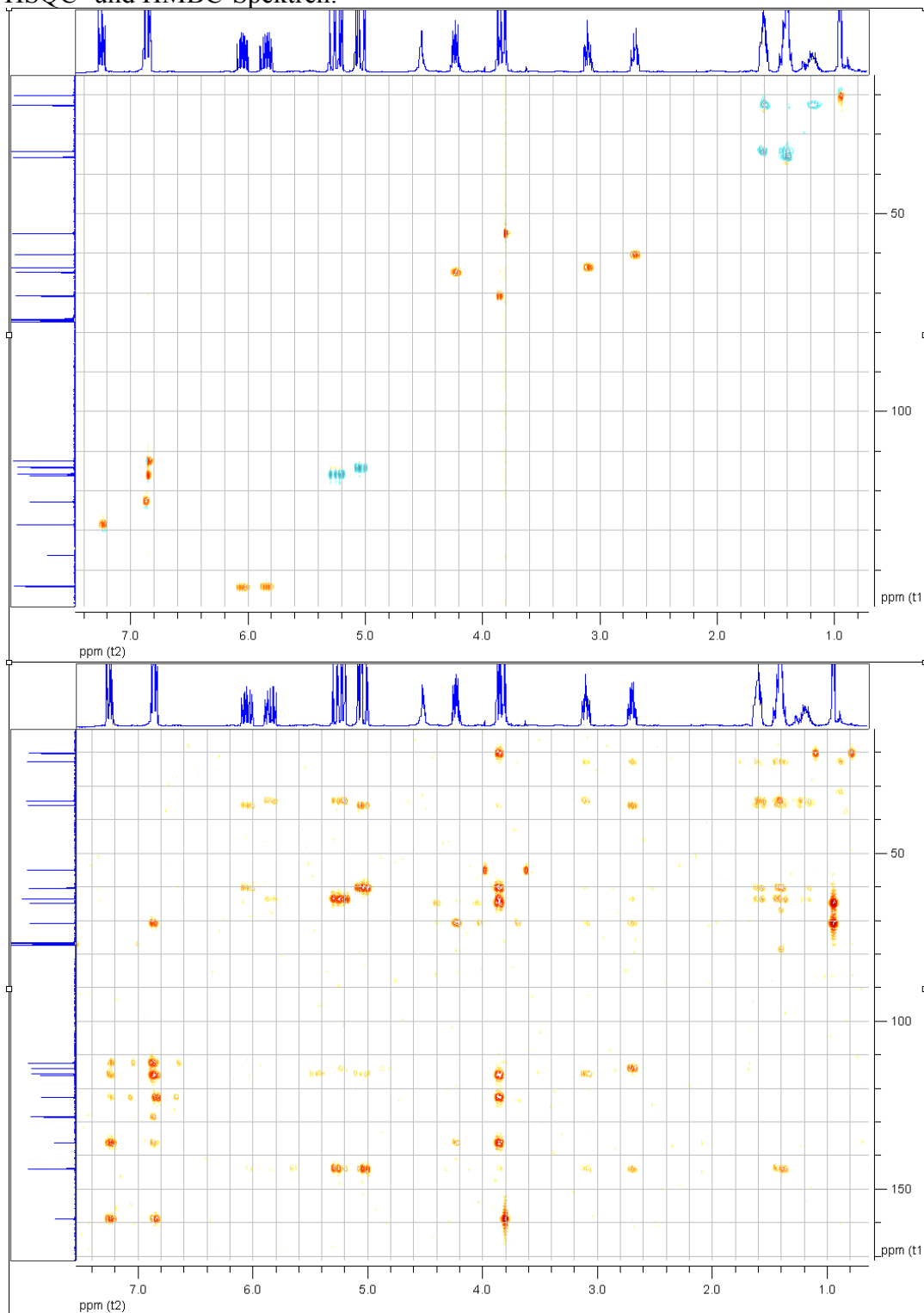


^1H -und ^{13}C -NMR-Spektren:

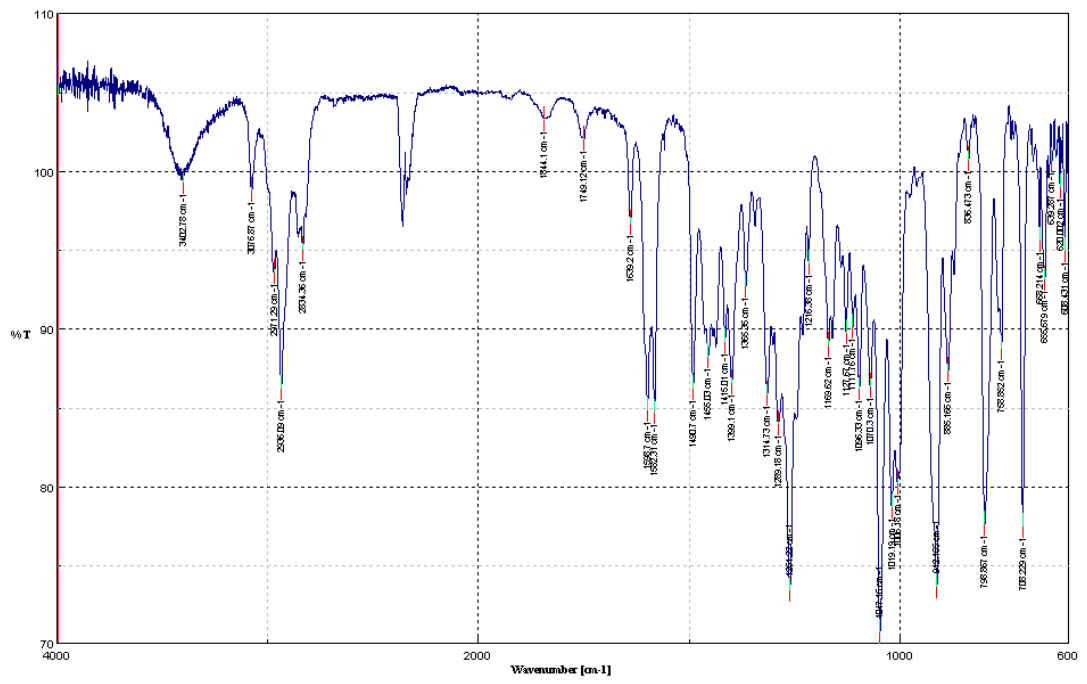


^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

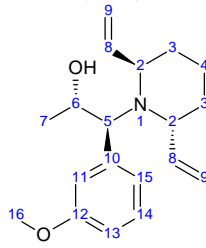
HSQC- und HMBC-Spektren:



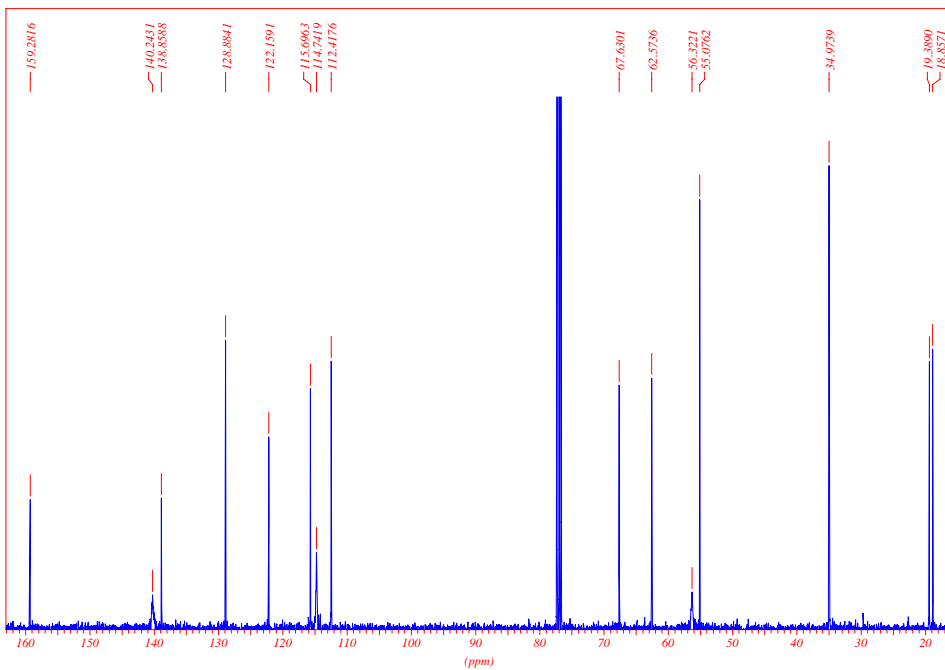
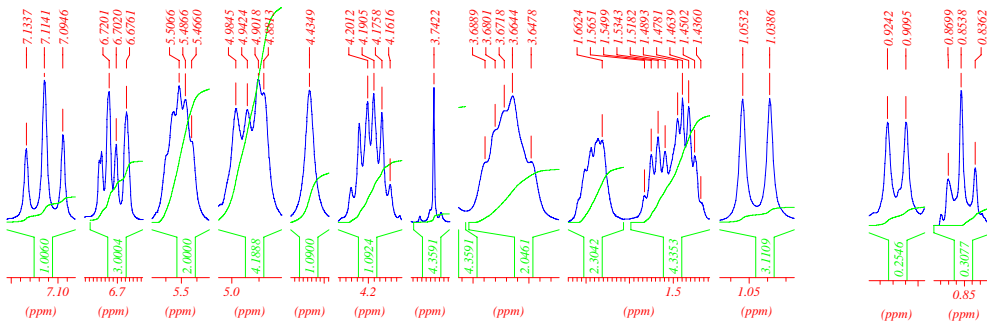
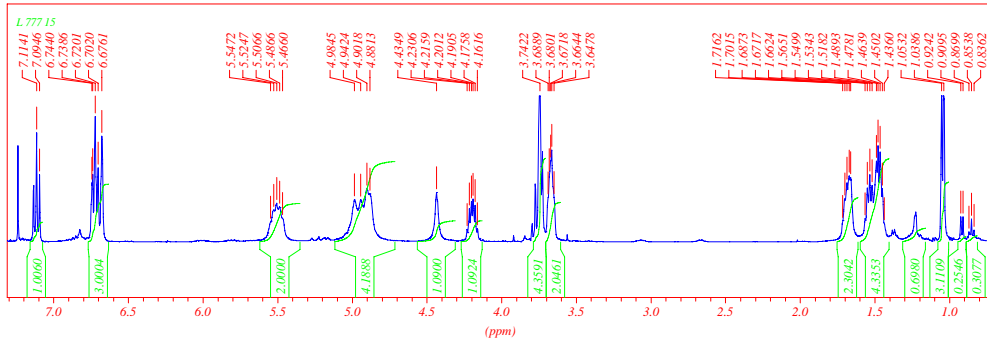
IR-Spektrum:

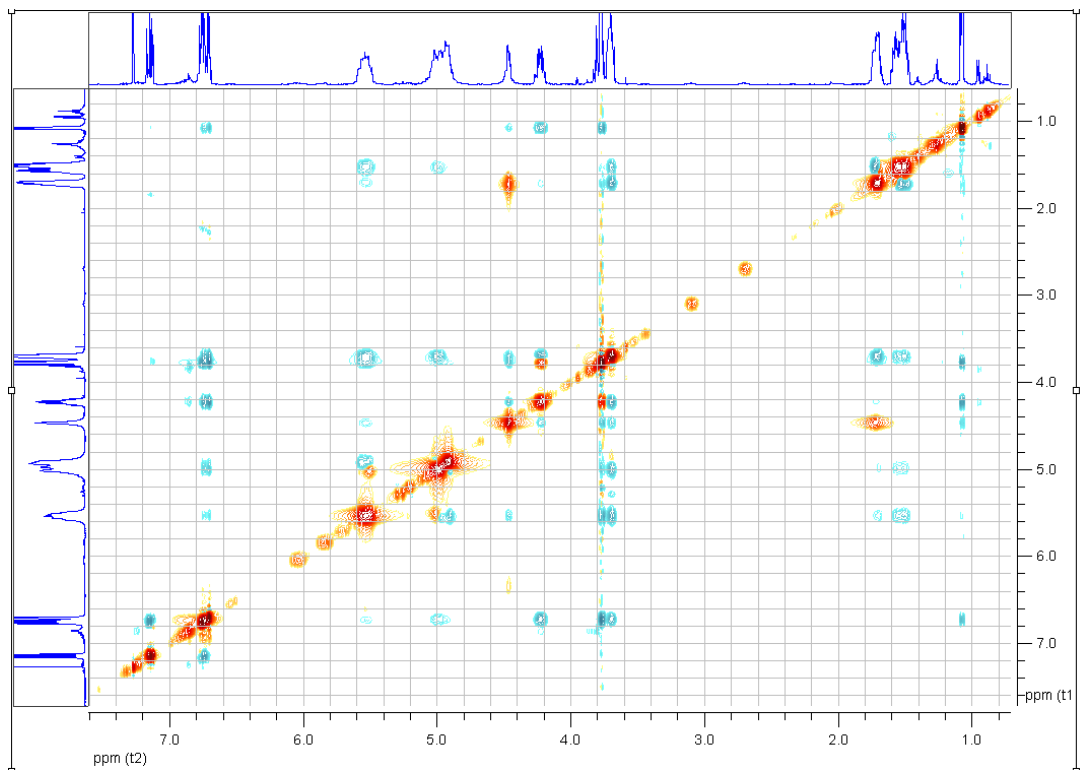
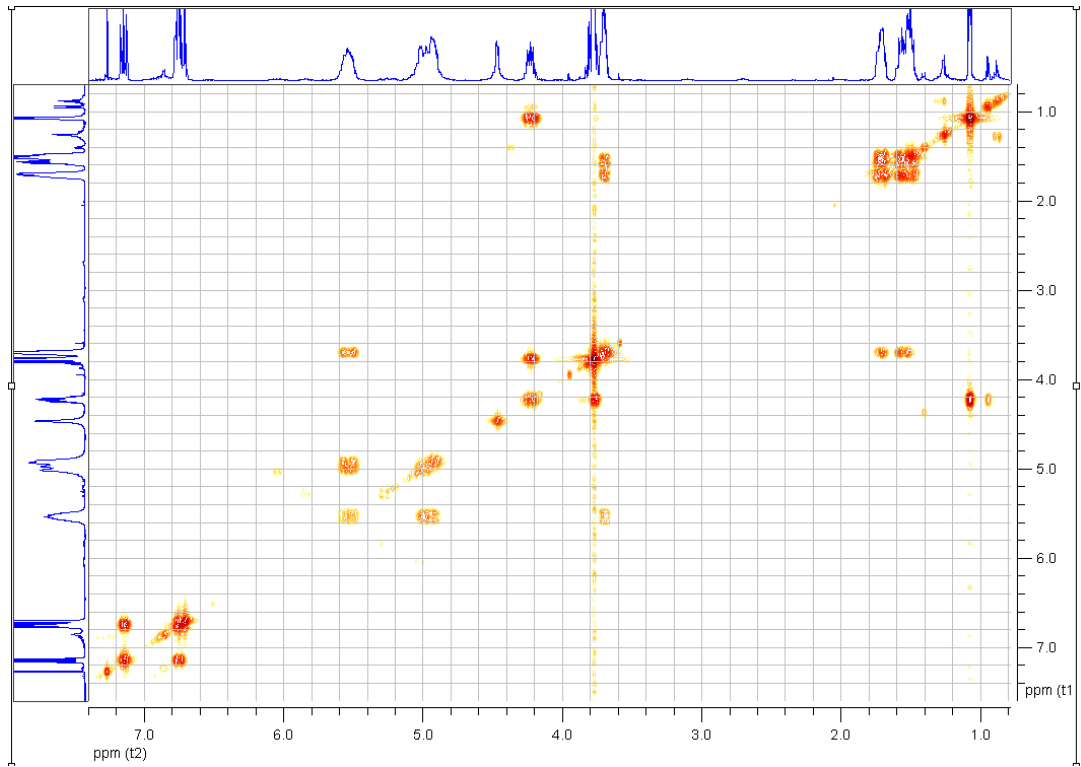


(1*S*,2*S*)-1-[(2*R*,6*R*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)propan-2-ol
(83a)

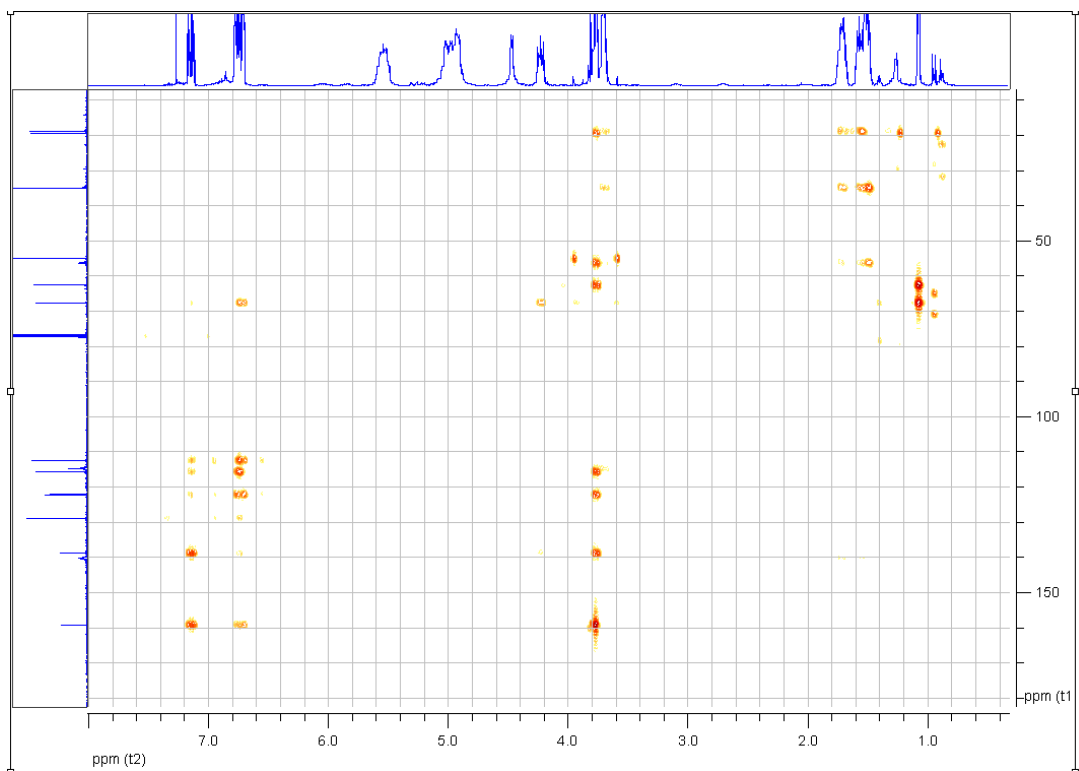
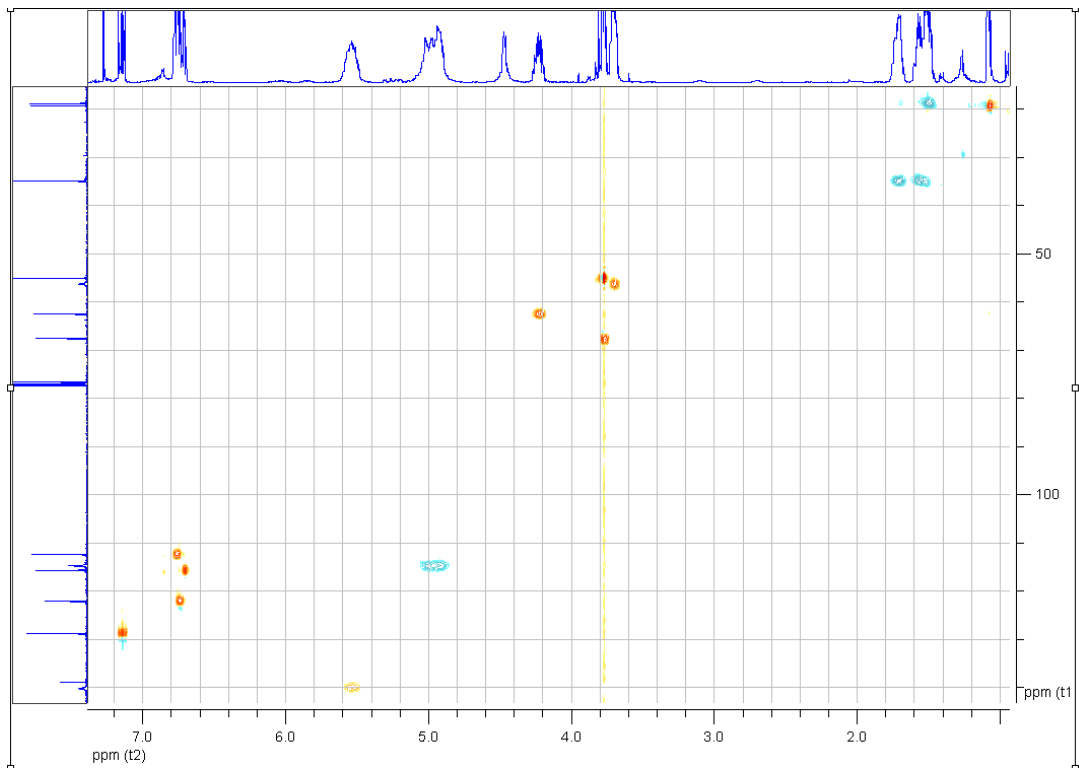


^1H -und ^{13}C -NMR-Spektren:

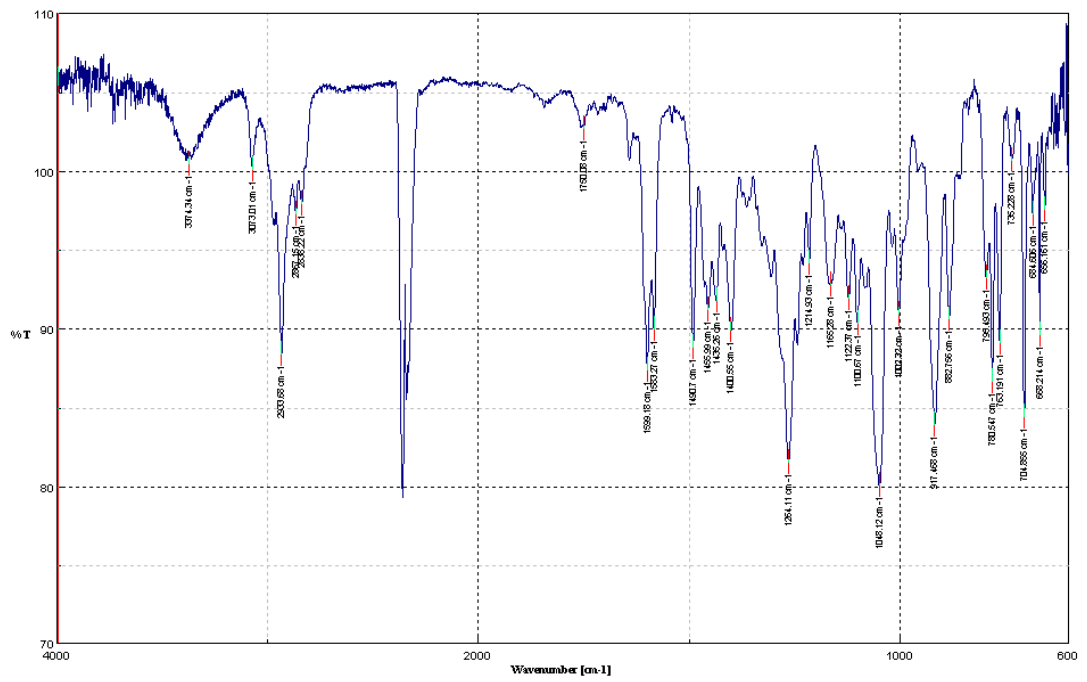


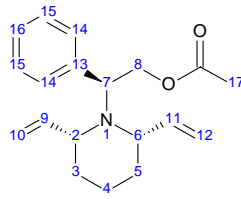
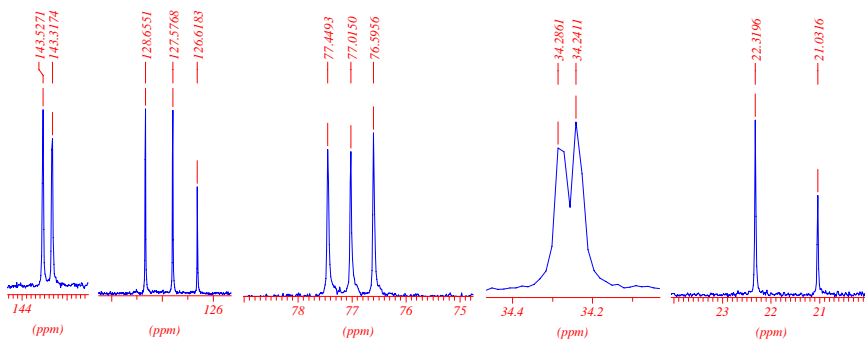
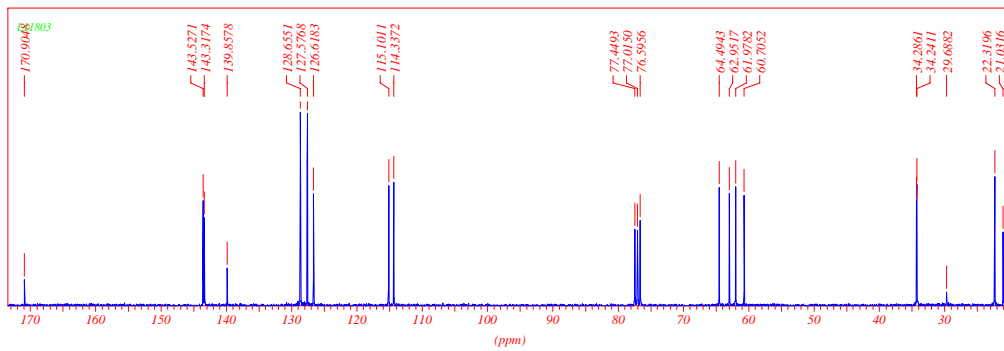
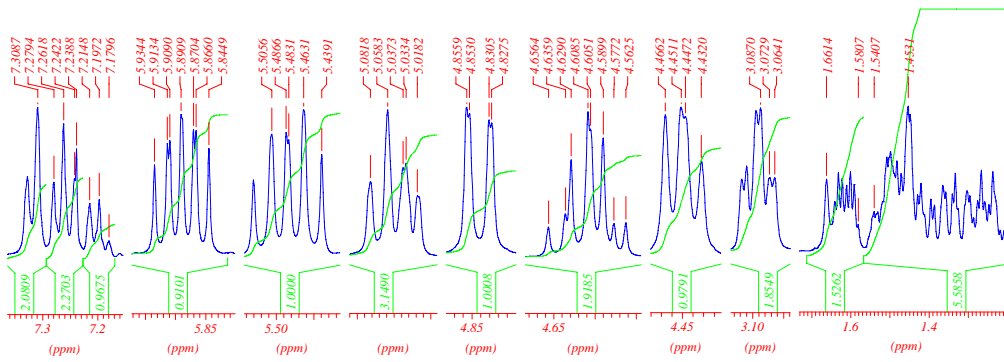
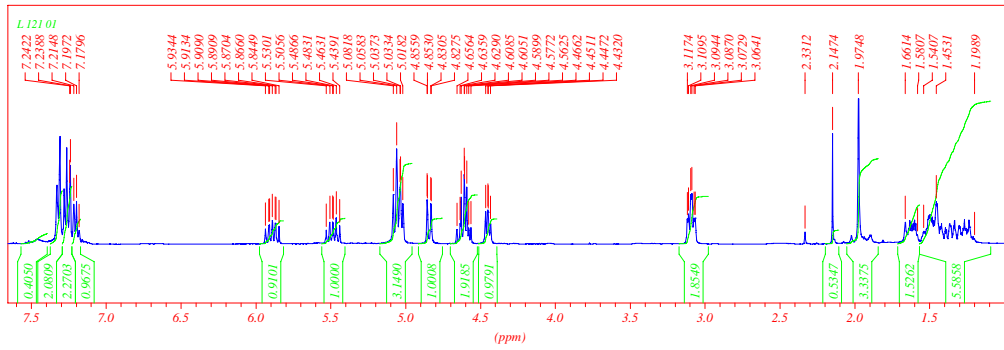
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

HSQC- und HMBC-Spektren:

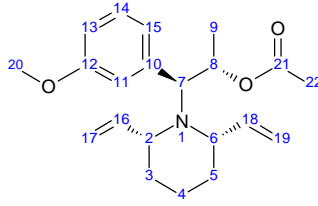


IR-Spektrum:

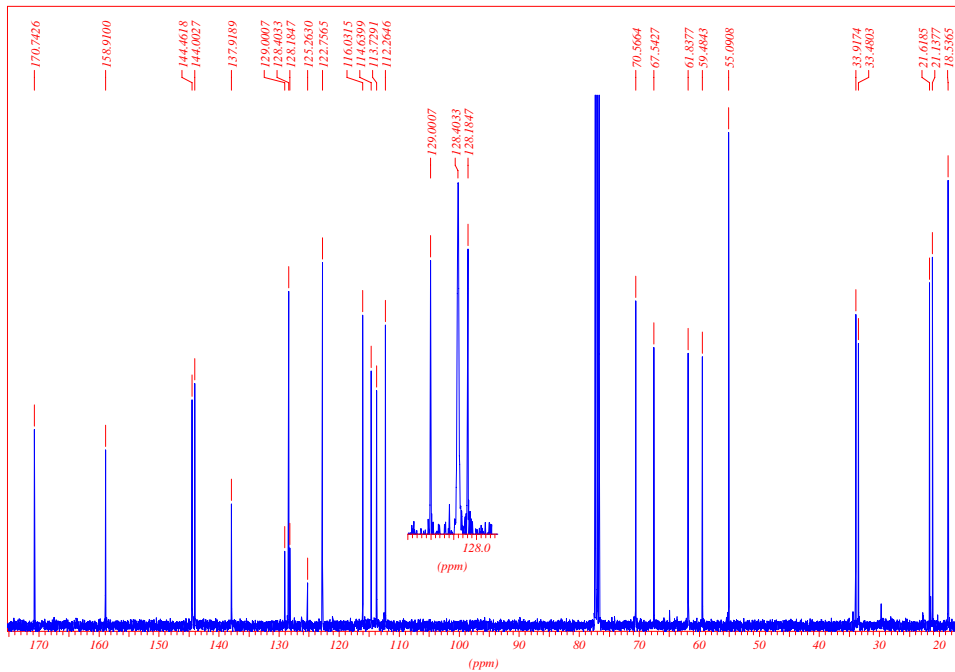
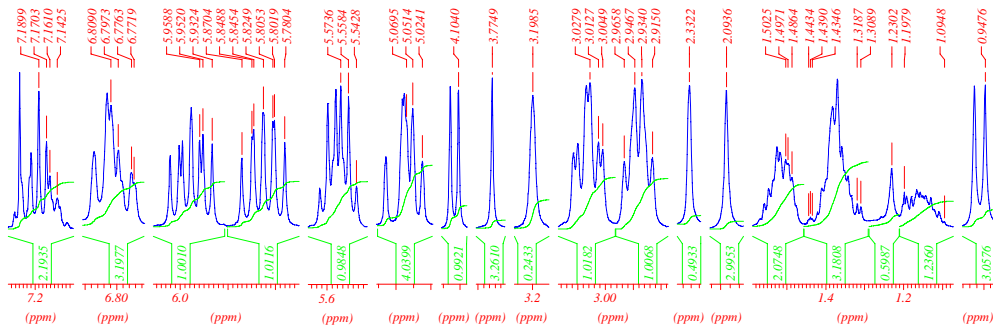
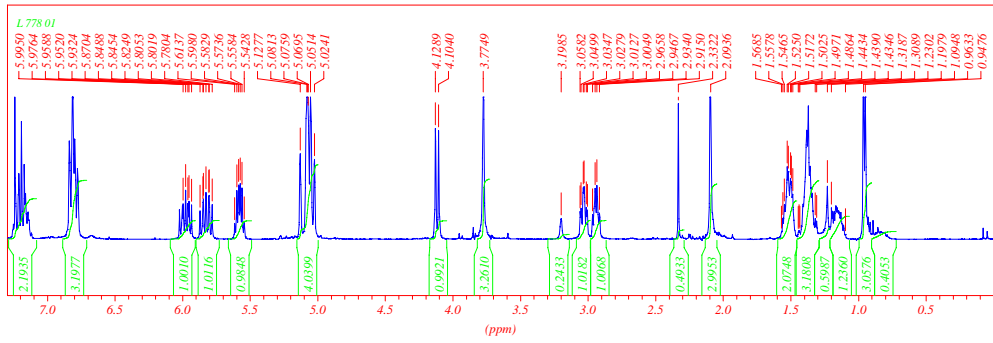


(2*R/S*)-2-[(2*R,6S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-phenylethylacetat (95b)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

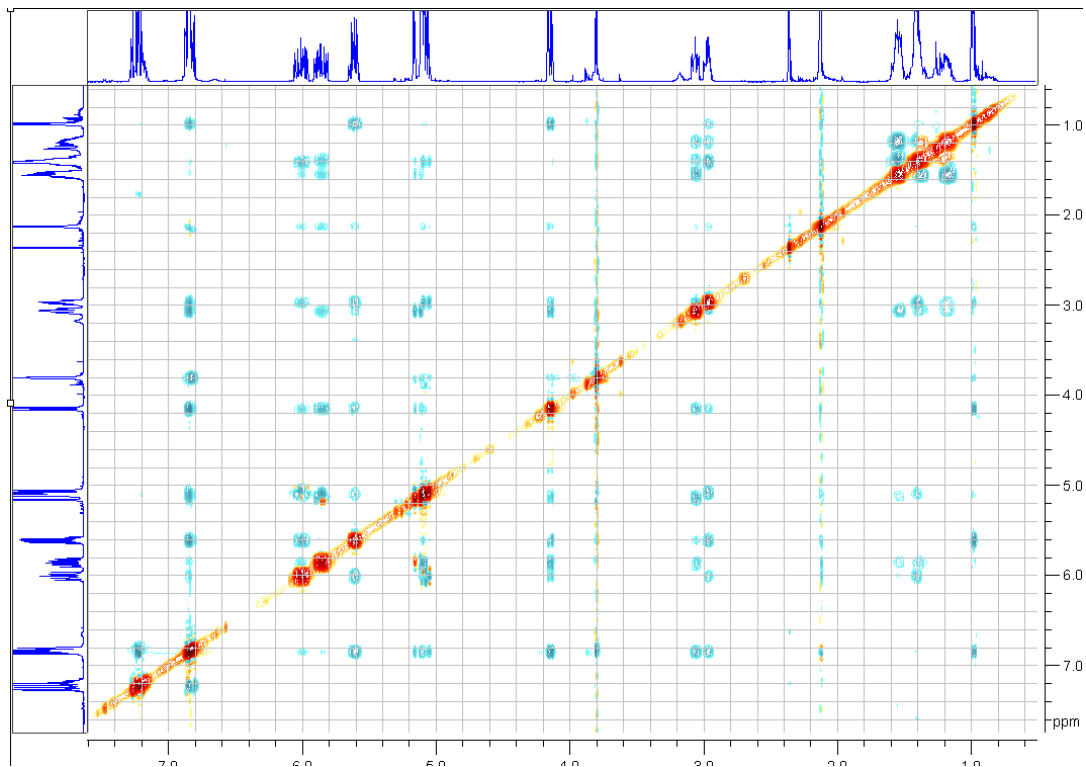
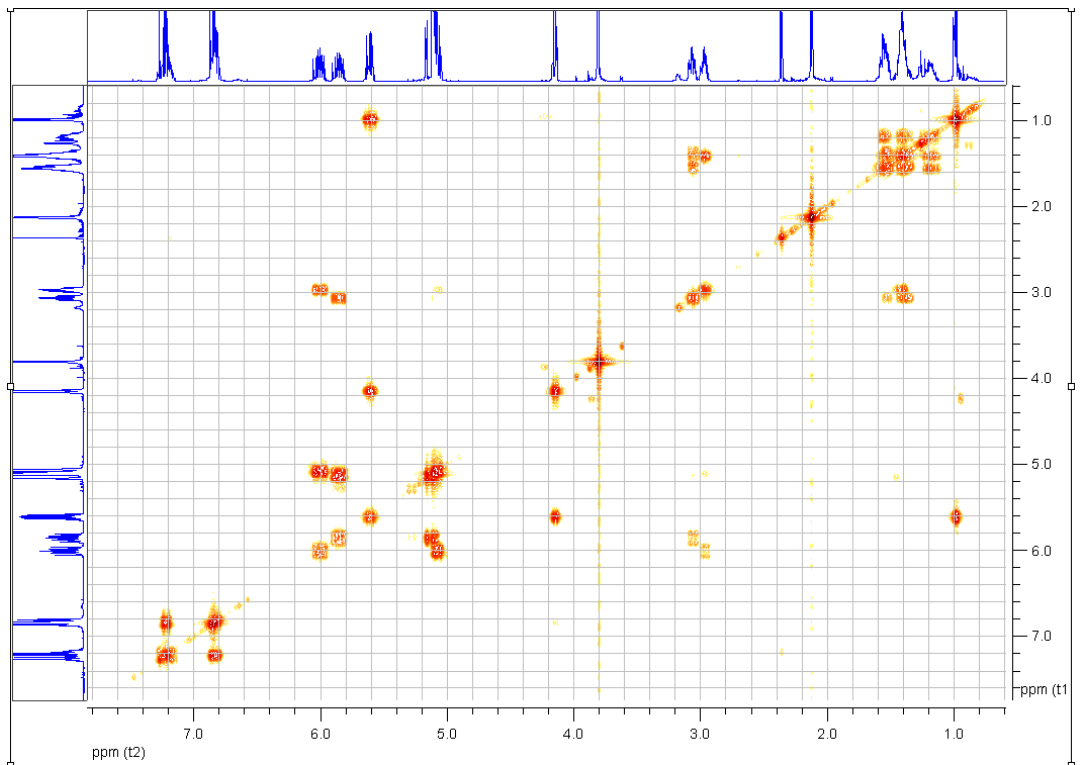
(1*S*,2*S*)-2-[(2*R*,6*S*)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-2-(3-methoxyphenyl)-1-methylethylacetat (95a)



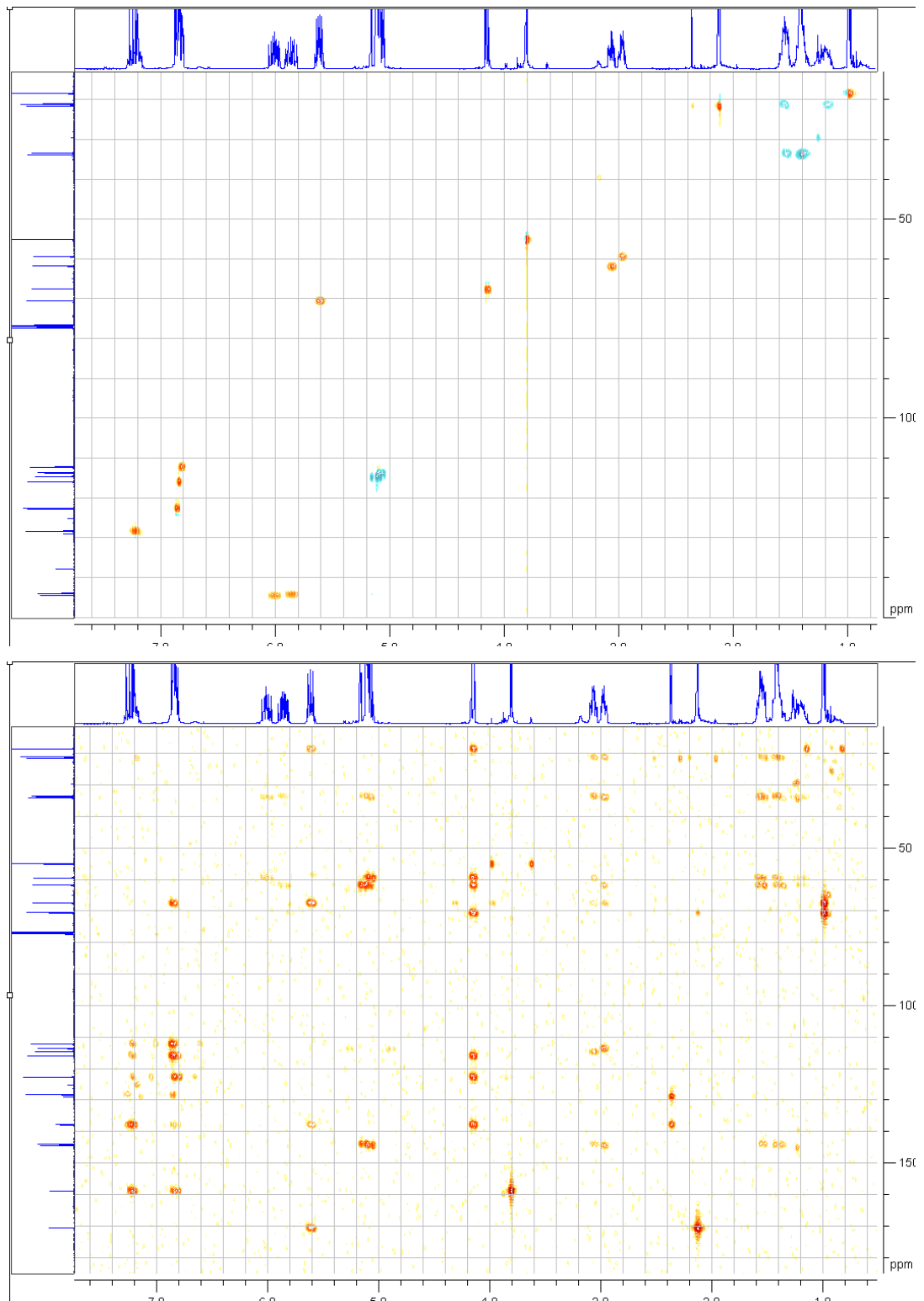
^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:



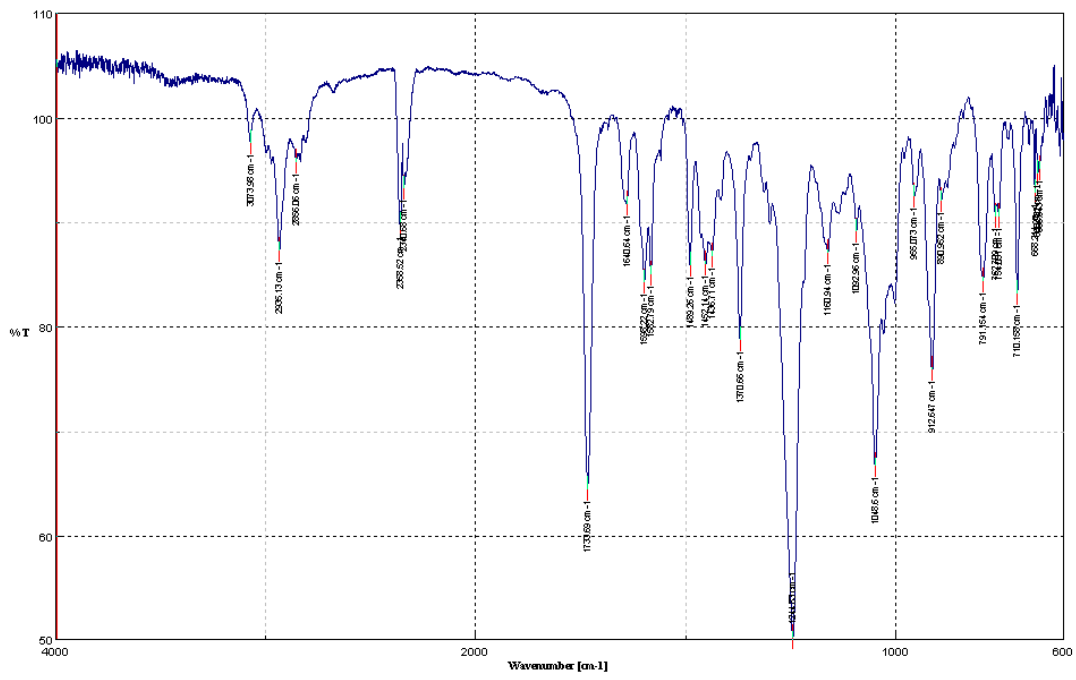
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:



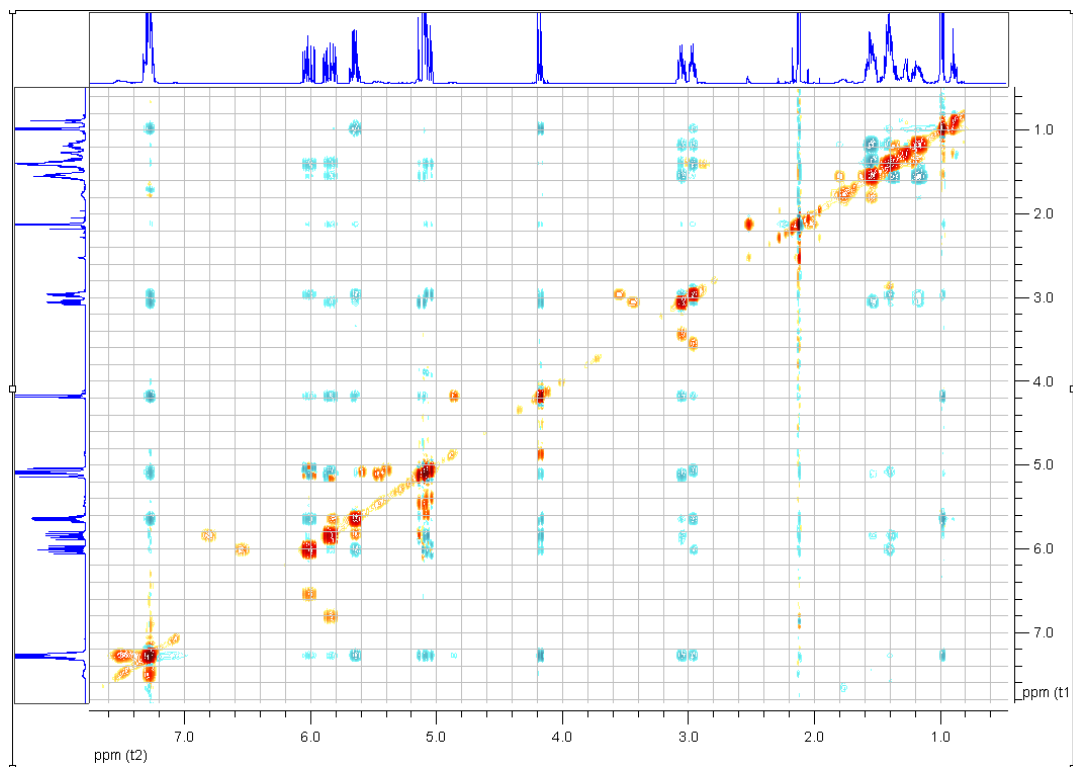
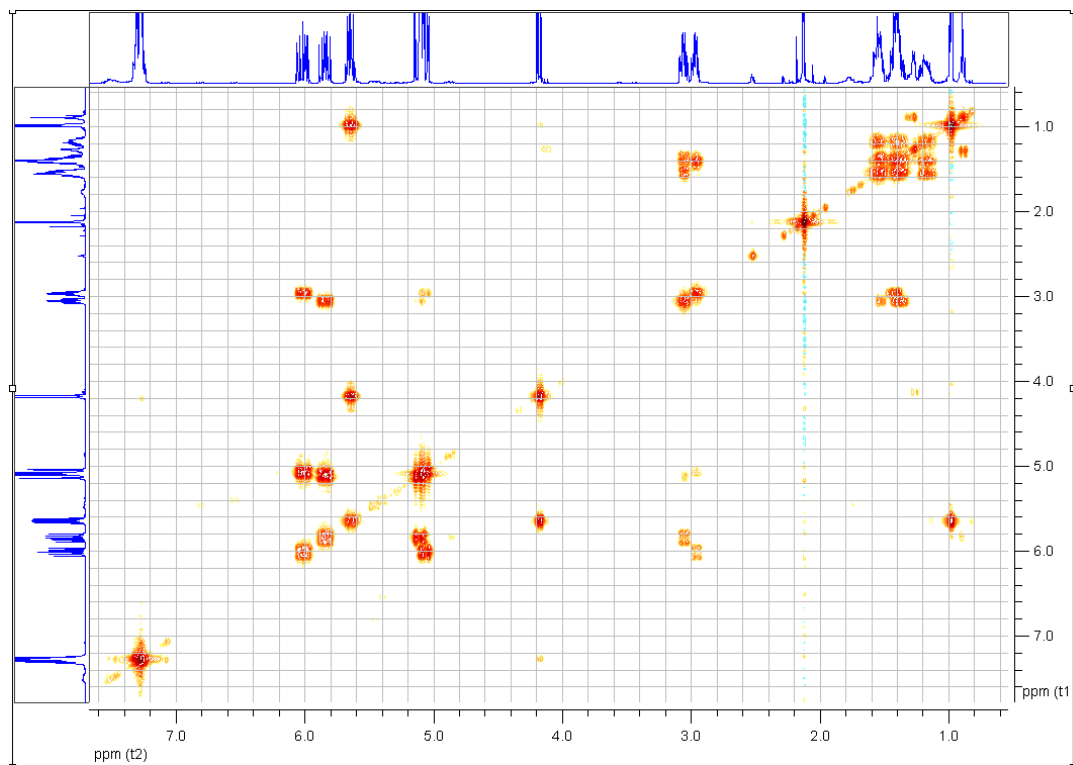
HSQC- und HMBC-Spektren:



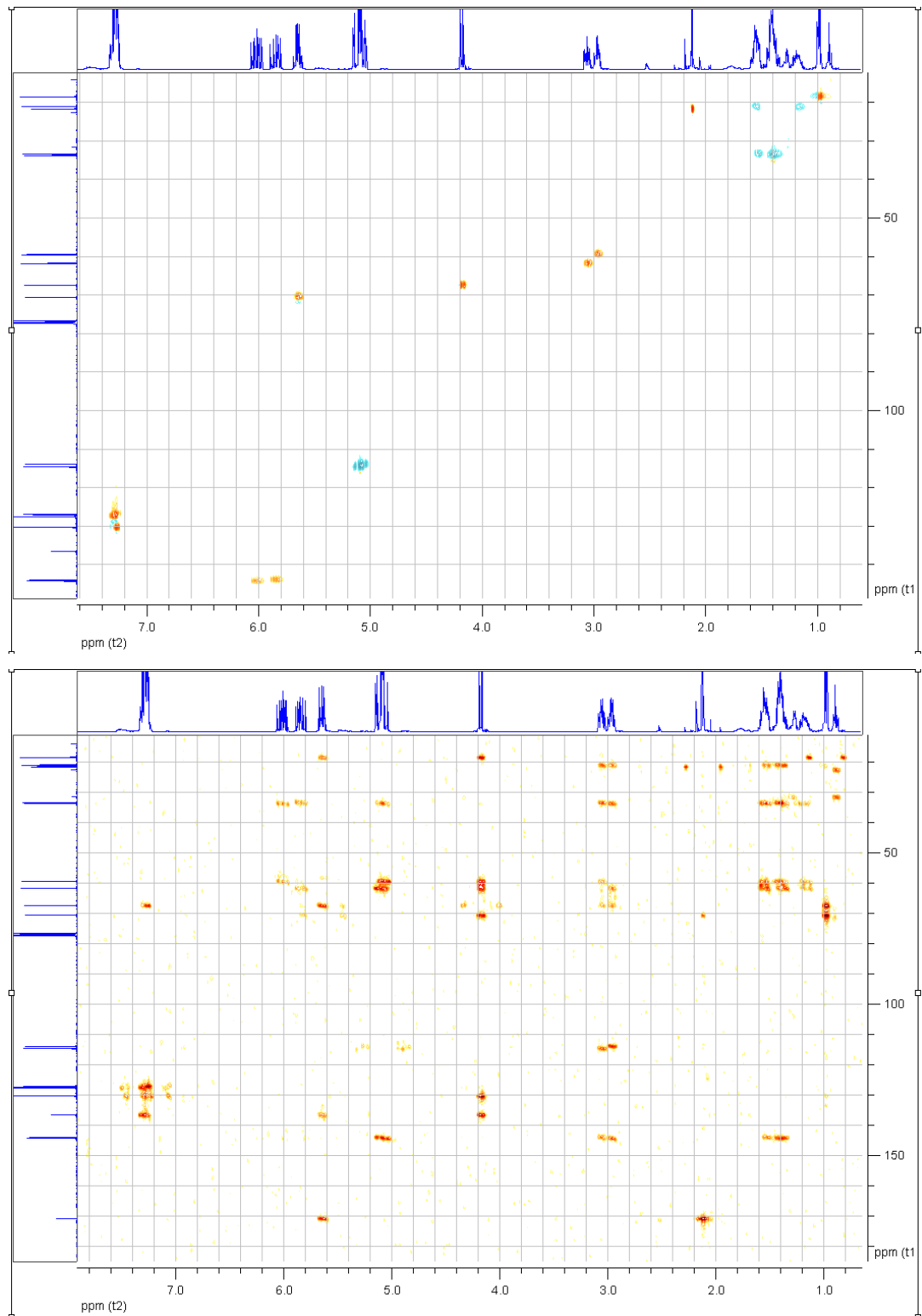
IR-Spektrum:



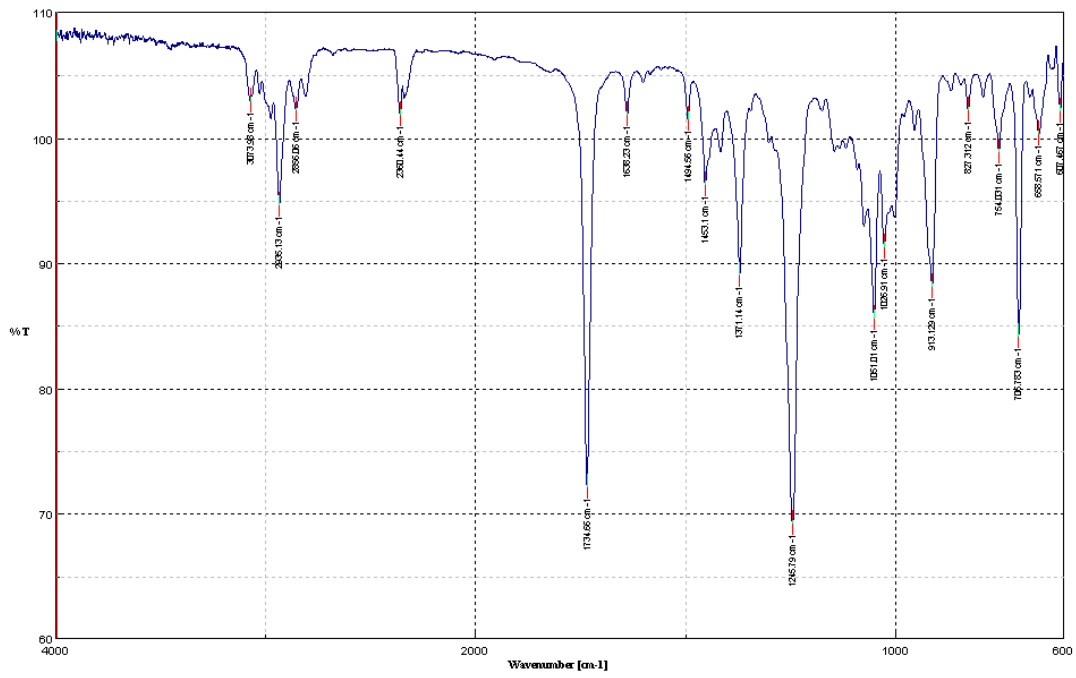
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:



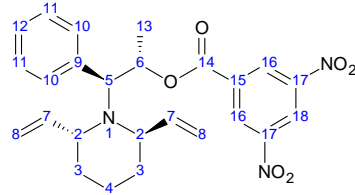
HSQC- und HMBC-Spektren:



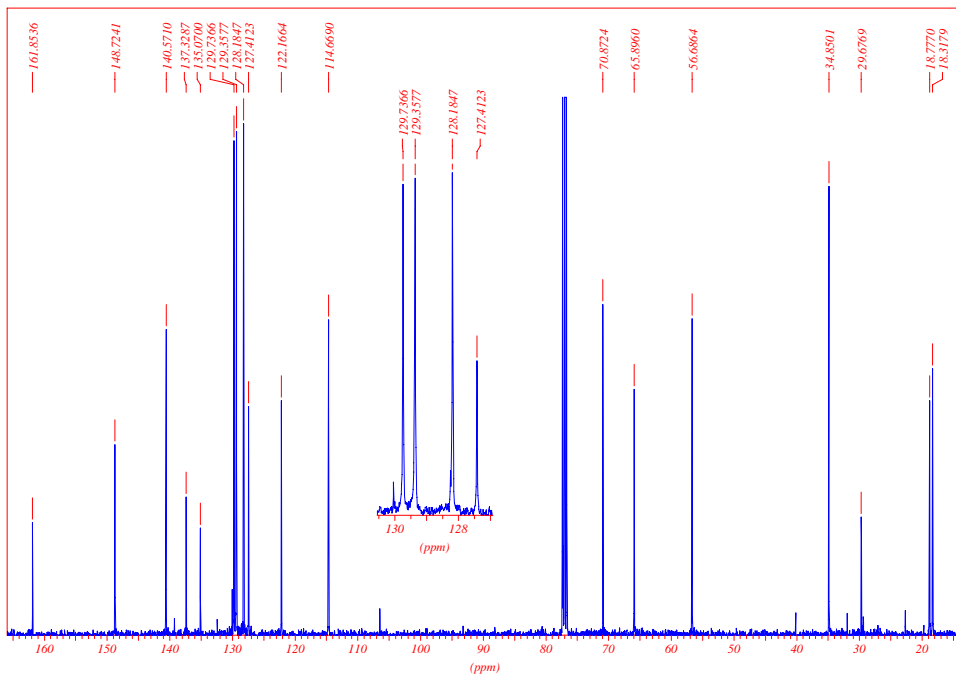
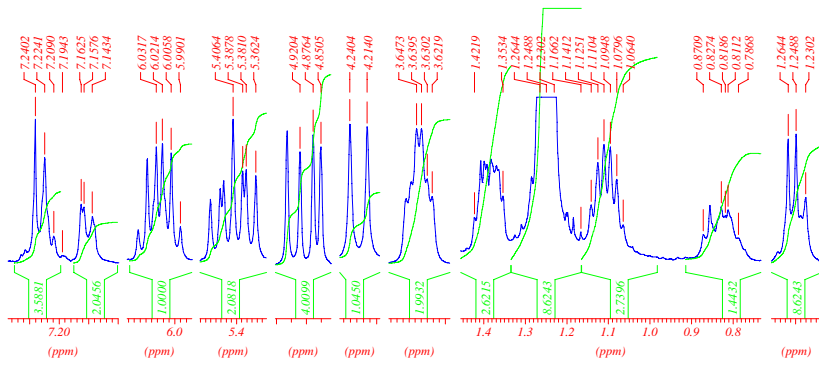
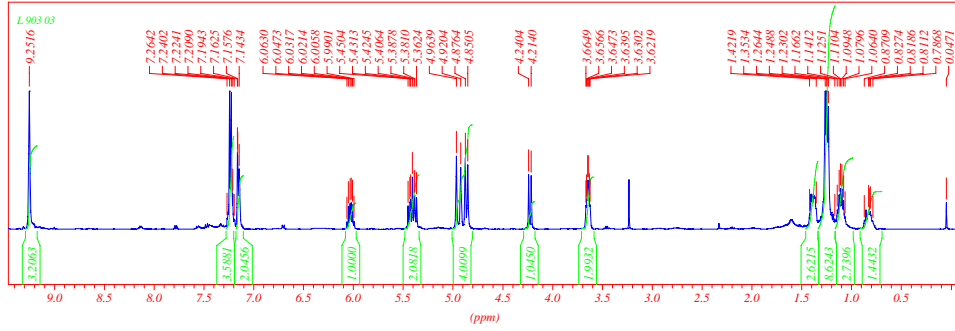
IR-Spektrum:



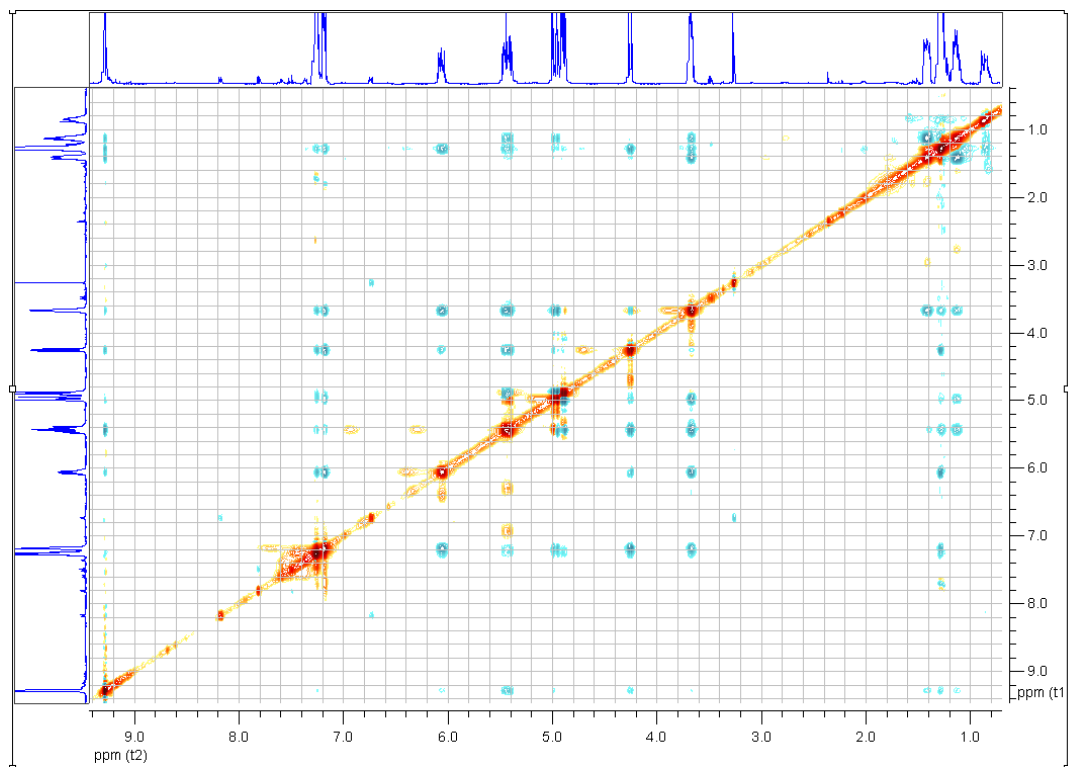
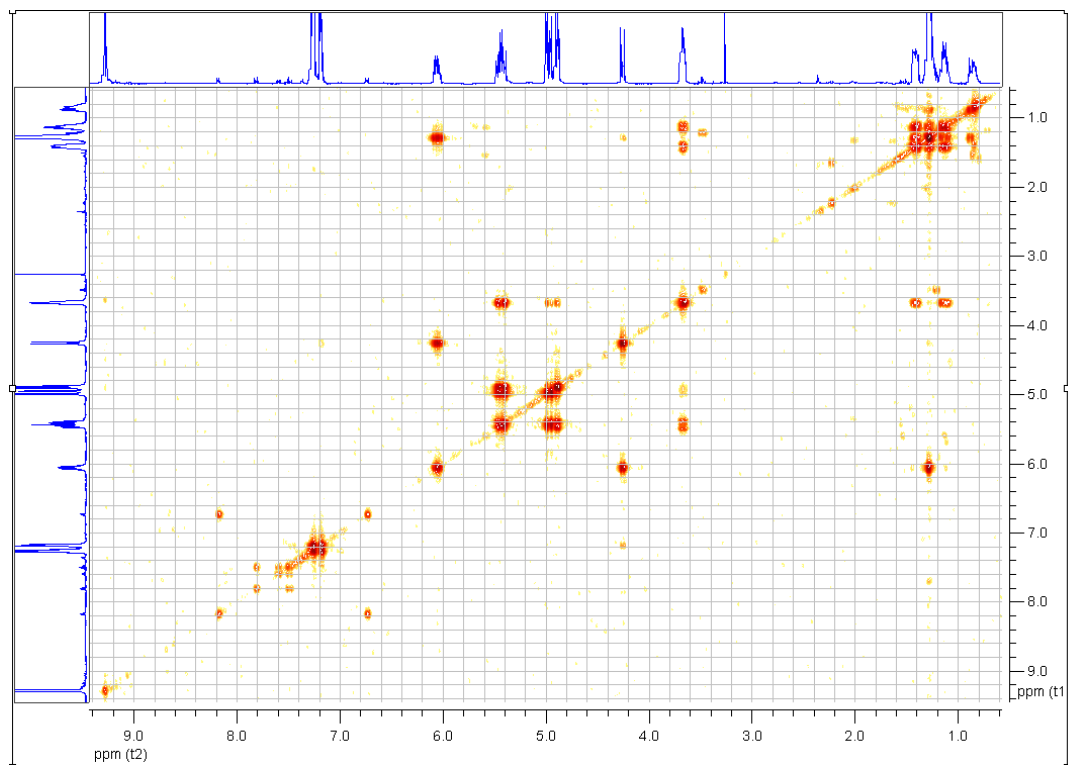
(1S,2S)-2-[(2R,6R)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-methyl-2-phenylethyl-3,5-dinitrobenzoat (85p)



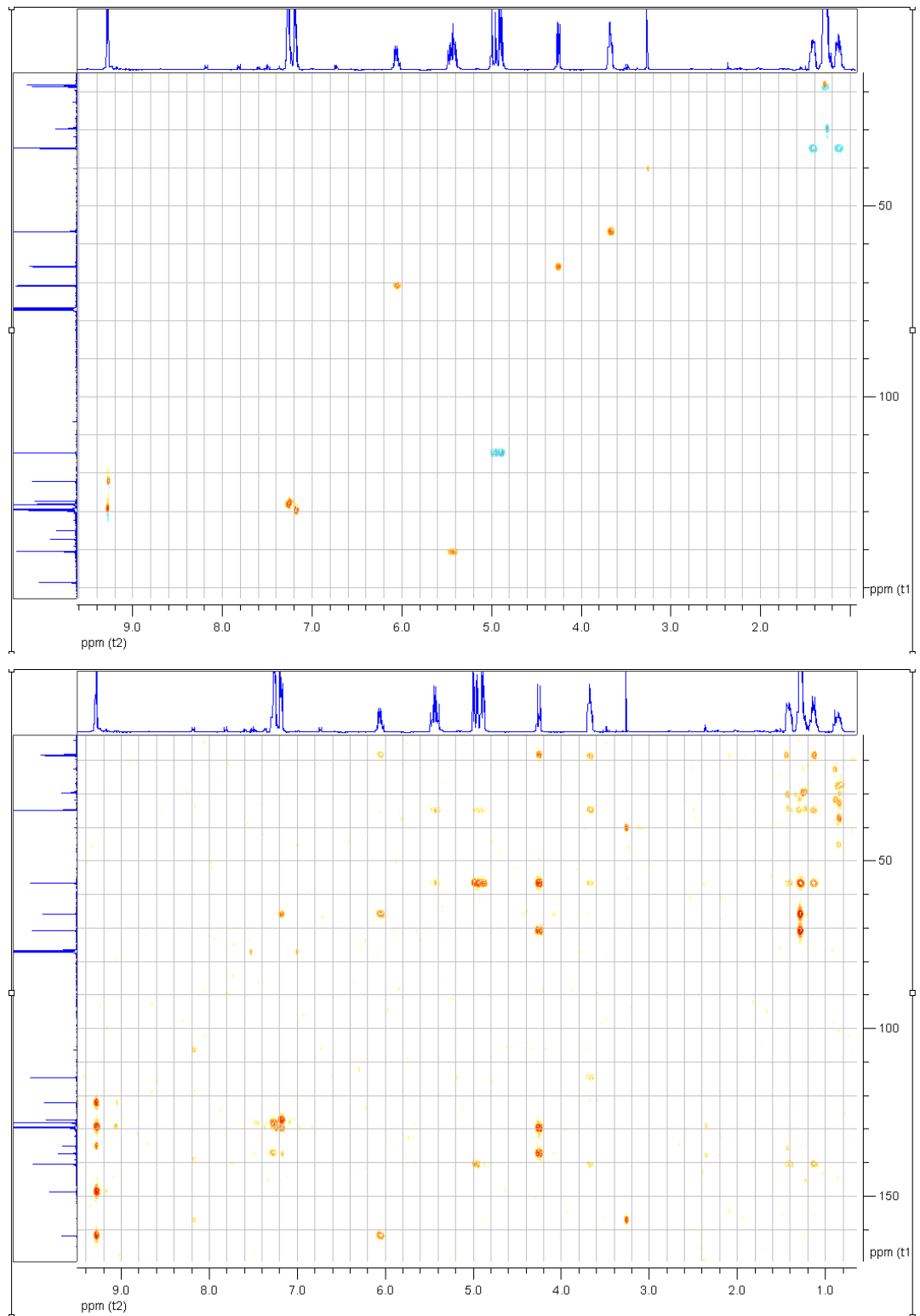
^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:



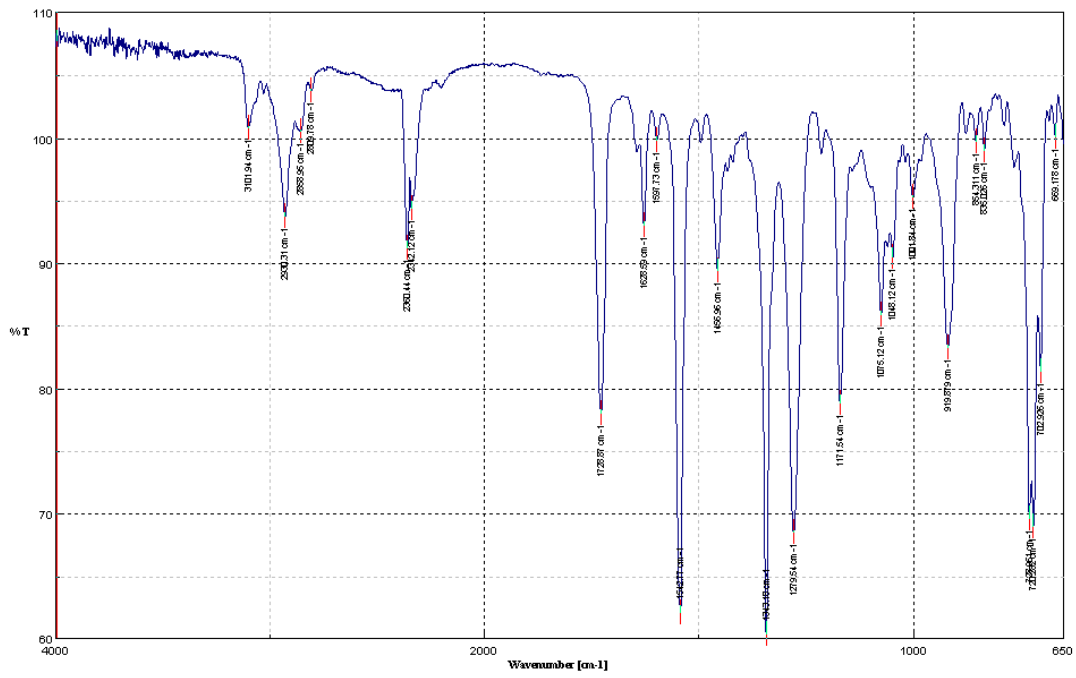
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:



HSQC- und HMBC-Spektren:



IR-Spektrum:



Kristalldaten:

Summenformel	$C_{25}H_{27}N_3O_6$
Molgewicht	465.5 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	P 2 ₁ (monoklin)
Absorption	$\mu = 0.09\text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.08 x 0.15 x 0.7 mm^3 braune Nadel
Gitterkonstanten (berechnet aus 6373 Reflexen mit 2.4 ° < θ < 25.3°)	a = 8.9131(12) Å b = 8.2951(8) Å $\beta = 96.092(11)^\circ$ c = 16.695(2) Å V = 1227.4(3) Å ³ z = 2F(000) = 492
Temperatur	25°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.26\text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	2° ≤ θ ≤ 28° -11 ≤ h ≤ 11 -9 ≤ k ≤ 10 -22 ≤ l ≤ 22
Reflexzahl: gemessen	15198
unabhängige	5743 ($R_{\text{int}} = 0.0891$)
beobachtete	1827 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 308 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.038*P)^2]$, wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2*F_c^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1197 (R1 = 0.0437 für beobachtete Reflexe, 0.1665 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 0.768
Flack Parameter	x = 0.4(16) Absolute Konfiguration anhand von bekannten Stereozentren bestimmt.
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.13, -0.12 eÅ ⁻³

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i^* a_j^* \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

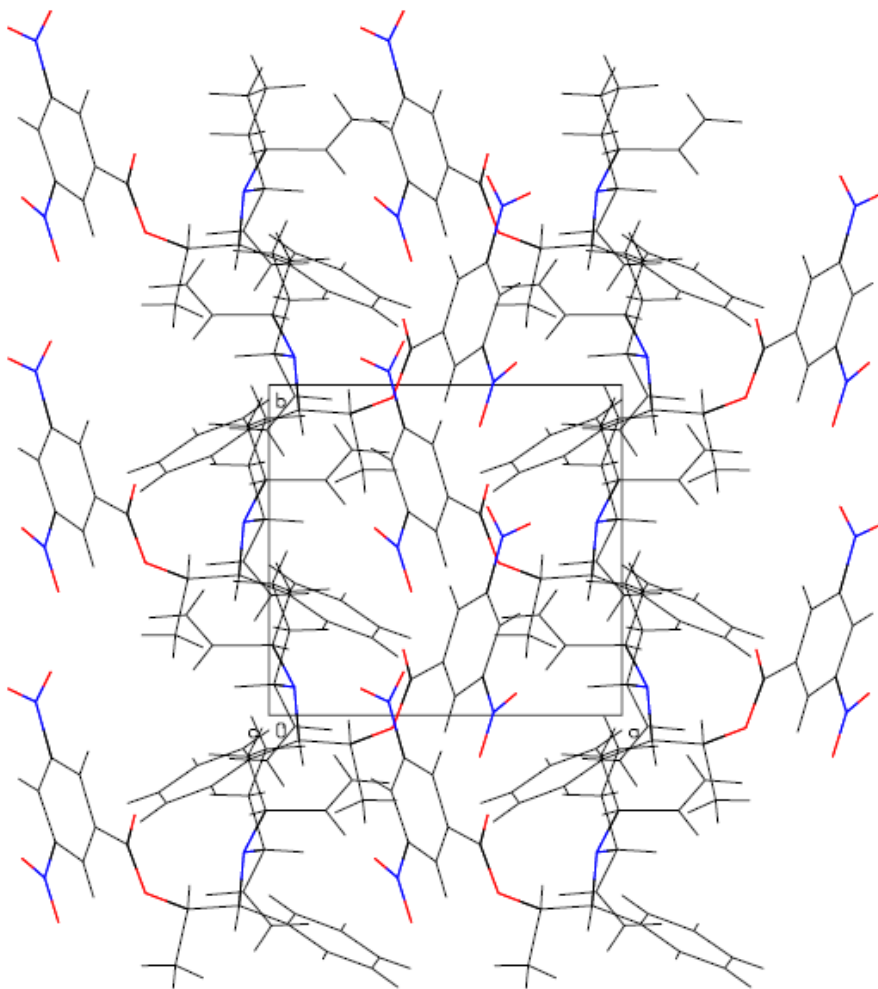
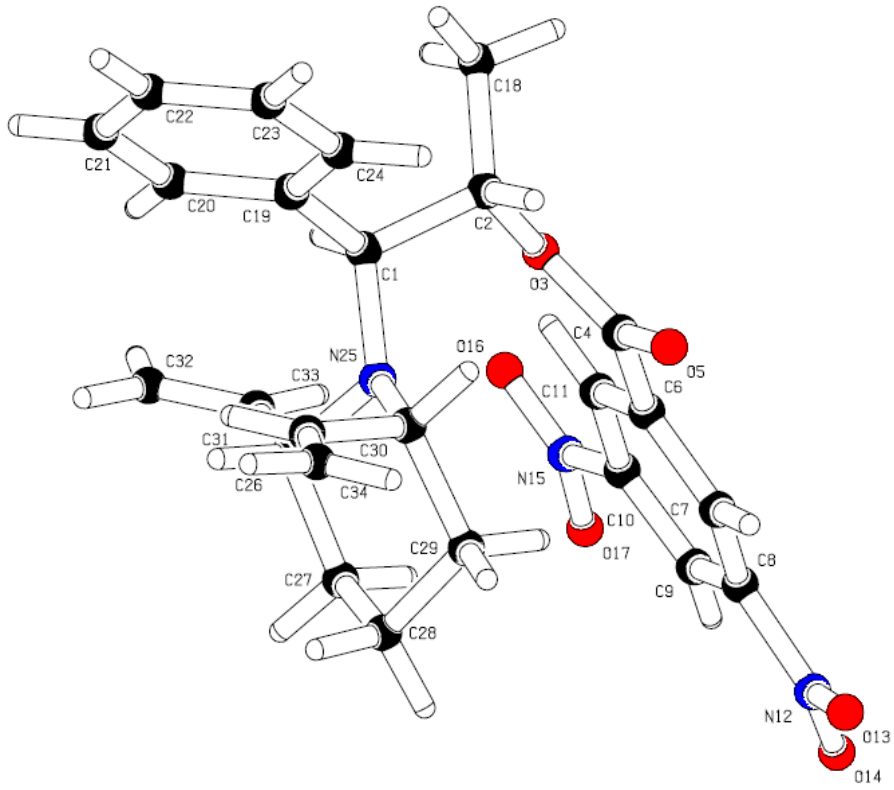
Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.9151(3)	0.4245(4)	0.3041(2)	0.069(1)
C2	0.7697(3)	0.4134(4)	0.3449(2)	0.077(1)
C4	0.5981(4)	0.6093(6)	0.2892(2)	0.080(2)
O3	0.6495(2)	0.4624(3)	0.2847(1)	0.0831(10)
O5	0.6193(3)	0.6985(4)	0.3465(2)	0.105(1)
C6	0.5073(4)	0.6617(5)	0.2139(2)	0.072(1)
C7	0.4631(4)	0.8200(5)	0.2071(2)	0.085(2)
C8	0.3831(4)	0.8715(5)	0.1376(3)	0.087(2)
C9	0.3460(4)	0.7718(6)	0.0733(3)	0.096(2)
C10	0.3947(4)	0.6166(5)	0.0811(2)	0.084(2)
C11	0.4728(4)	0.5575(5)	0.1496(3)	0.084(2)
N12	0.3385(5)	1.0414(5)	0.1285(3)	0.119(2)
O13	0.3812(5)	1.1316(4)	0.1822(2)	0.140(2)
O14	0.2607(5)	1.0807(5)	0.0683(3)	0.179(2)
N15	0.3637(5)	0.5093(7)	0.0104(3)	0.123(2)
O16	0.4031(5)	0.3750(5)	0.0162(2)	0.148(2)
O17	0.2998(5)	0.5671(6)	-0.0509(3)	0.191(2)
C18	0.7343(4)	0.2439(5)	0.3690(3)	0.110(2)
C19	1.0526(3)	0.3684(4)	0.3584(2)	0.071(1)
C20	1.1641(4)	0.2854(5)	0.3250(2)	0.084(1)
C21	1.2912(4)	0.2349(6)	0.3705(3)	0.115(2)
C22	1.3129(5)	0.2671(6)	0.4521(3)	0.114(2)
C23	1.2034(5)	0.3481(6)	0.4862(2)	0.098(2)
C24	1.0740(4)	0.3995(5)	0.4403(2)	0.084(1)
N25	0.9285(3)	0.5855(4)	0.2691(2)	0.074(1)
C26	0.9863(5)	0.5940(5)	0.1899(2)	0.093(2)
C27	0.9419(6)	0.7568(7)	0.1515(3)	0.130(2)
C28	0.9913(6)	0.8981(7)	0.2060(4)	0.137(3)
C29	0.9390(5)	0.8756(5)	0.2880(3)	0.109(2)
C30	0.9903(4)	0.7126(5)	0.3230(2)	0.083(1)
C31	0.9270(5)	0.4663(7)	0.1350(2)	0.111(2)
C32	1.0069(6)	0.3640(7)	0.0967(3)	0.140(2)
C33	1.1603(4)	0.7120(6)	0.3433(3)	0.095(2)
C34	1.2352(6)	0.8041(7)	0.3947(3)	0.135(2)

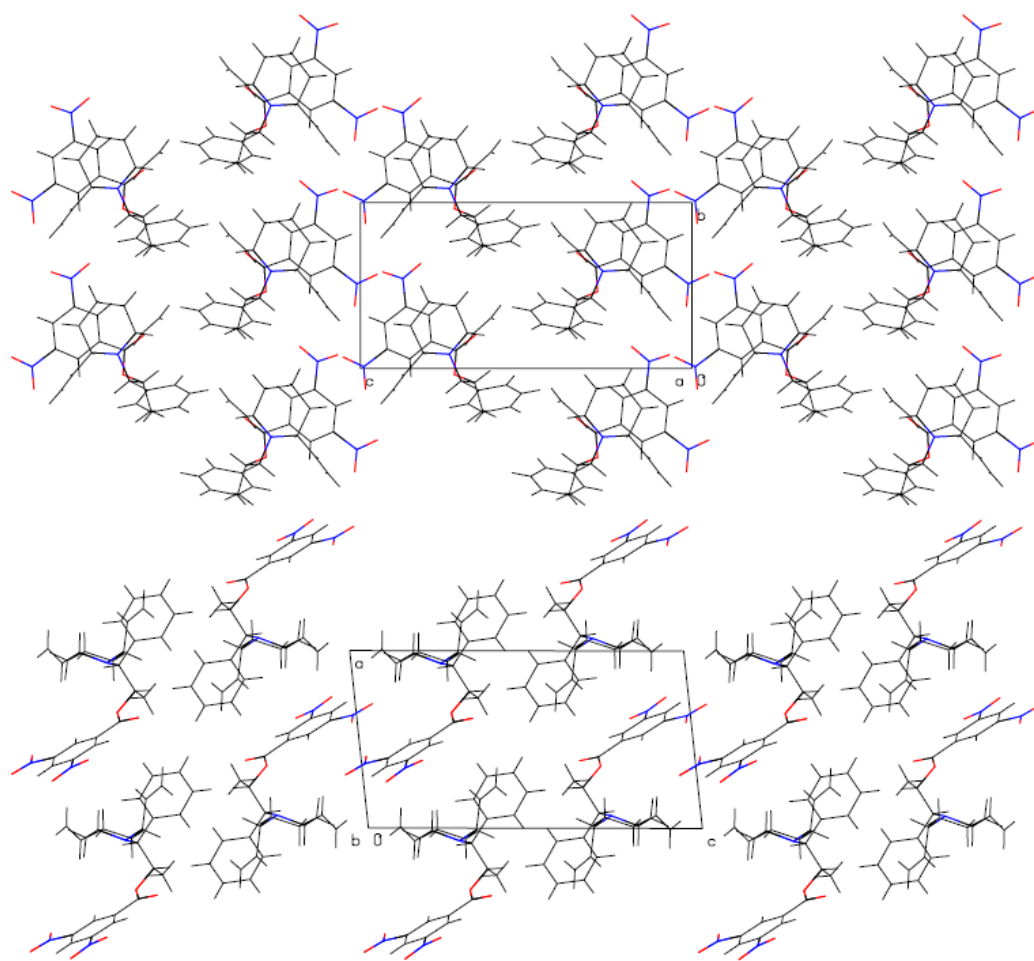
anisotrope Auslenkungsparameter

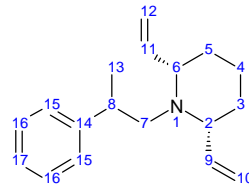
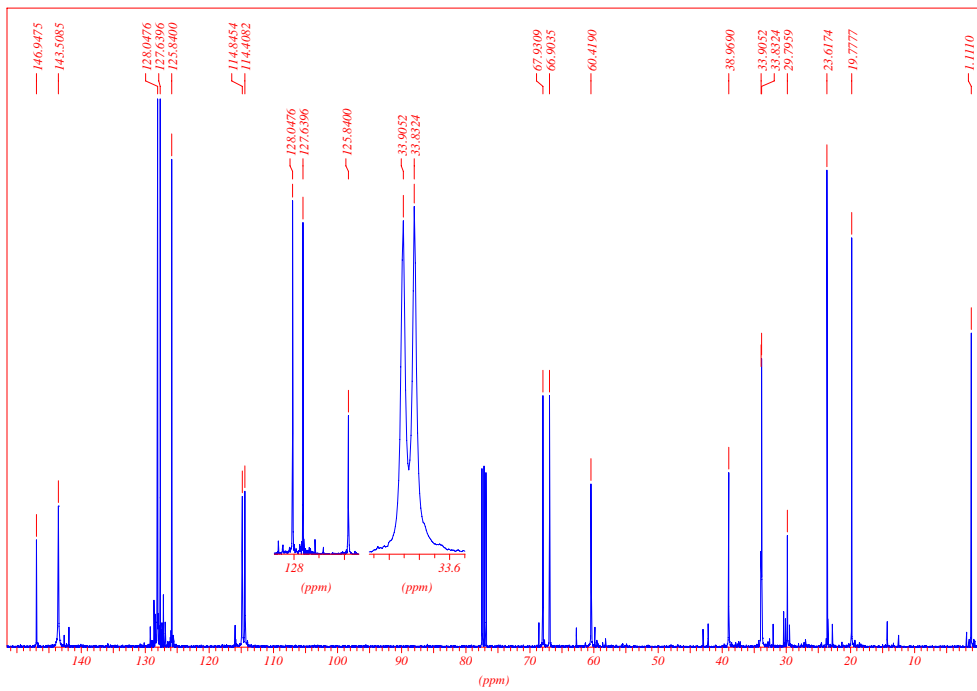
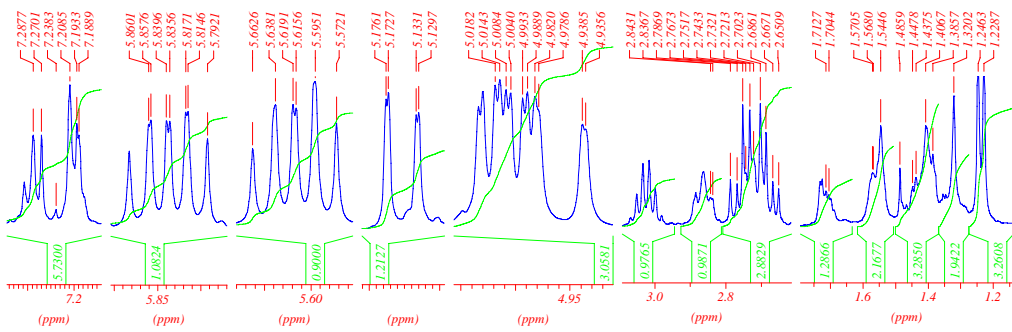
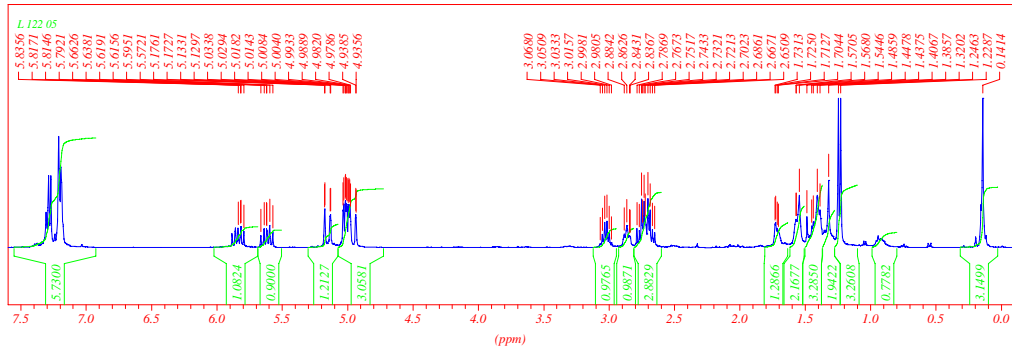
Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.059(2)	0.083(3)	0.065(2)	0.007(2)	0.004(2)	0.001(2)
C2	0.051(2)	0.094(3)	0.084(2)	0.004(2)	0.003(2)	0.007(2)
C4	0.058(2)	0.100(3)	0.083(3)	0.006(2)	0.010(2)	-0.009(3)
O3	0.062(1)	0.090(2)	0.095(2)	0.009(1)	0.000(1)	-0.006(1)
O5	0.090(2)	0.132(3)	0.090(2)	0.021(2)	-0.005(1)	-0.024(2)
C6	0.057(2)	0.083(3)	0.077(3)	0.008(2)	0.006(2)	-0.011(2)
C7	0.075(2)	0.099(3)	0.083(3)	0.004(2)	0.010(2)	-0.014(2)
C8	0.082(2)	0.080(3)	0.101(3)	0.016(2)	0.020(2)	0.002(3)
C9	0.083(3)	0.112(4)	0.092(3)	-0.001(3)	0.005(2)	-0.006(3)
C10	0.074(2)	0.097(3)	0.081(3)	-0.002(2)	0.003(2)	-0.023(2)
C11	0.060(2)	0.098(3)	0.095(3)	0.005(2)	0.010(2)	-0.016(2)
N12	0.136(4)	0.108(4)	0.116(3)	0.010(3)	0.022(3)	-0.003(3)
O13	0.204(4)	0.097(2)	0.124(3)	0.024(2)	0.036(3)	-0.003(2)
O14	0.220(4)	0.146(3)	0.158(4)	0.053(3)	-0.031(3)	0.022(3)
N15	0.114(3)	0.148(4)	0.105(4)	-0.005(3)	0.001(3)	-0.026(4)
O16	0.187(4)	0.138(3)	0.124(3)	-0.004(3)	0.031(3)	-0.046(3)
O17	0.239(5)	0.200(4)	0.115(3)	0.026(4)	-0.065(3)	-0.039(3)
C18	0.079(2)	0.111(3)	0.139(4)	-0.005(3)	0.014(2)	0.030(3)
C19	0.060(2)	0.087(2)	0.065(2)	-0.001(2)	0.002(2)	0.007(2)
C20	0.070(2)	0.110(3)	0.071(2)	0.018(2)	-0.002(2)	-0.001(2)
C21	0.081(2)	0.161(4)	0.099(3)	0.029(3)	-0.010(2)	-0.013(3)
C22	0.080(3)	0.163(5)	0.095(3)	0.024(3)	-0.014(2)	0.023(3)
C23	0.088(3)	0.136(4)	0.067(2)	0.000(3)	-0.004(2)	0.016(2)
C24	0.071(2)	0.110(3)	0.071(2)	0.012(2)	0.007(2)	0.005(2)
N25	0.075(2)	0.080(2)	0.067(2)	0.004(2)	0.010(1)	0.007(2)
C26	0.092(3)	0.116(3)	0.072(2)	0.015(3)	0.008(2)	0.008(3)
C27	0.128(4)	0.146(4)	0.120(4)	0.032(4)	0.032(3)	0.061(4)
C28	0.129(4)	0.118(4)	0.166(5)	0.014(4)	0.024(4)	0.063(4)
C29	0.092(3)	0.087(3)	0.150(4)	0.006(3)	0.025(3)	0.017(3)
C30	0.072(2)	0.086(3)	0.093(3)	0.004(2)	0.021(2)	0.004(2)
C31	0.096(3)	0.171(4)	0.066(3)	0.020(3)	0.005(2)	0.001(3)
C32	0.130(4)	0.192(5)	0.097(3)	0.031(4)	0.007(3)	-0.010(4)
C33	0.087(3)	0.099(3)	0.103(3)	-0.011(3)	0.023(2)	-0.008(3)
C34	0.124(4)	0.167(5)	0.115(4)	-0.004(4)	0.022(3)	-0.029(4)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(\AA^2)

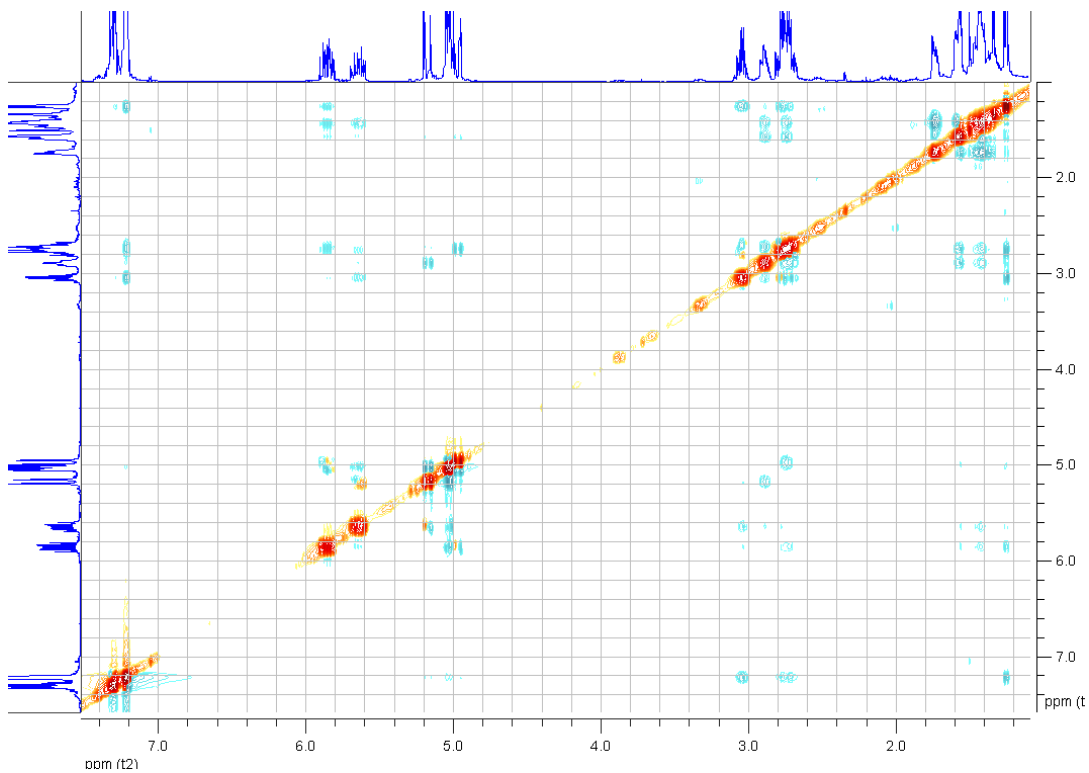
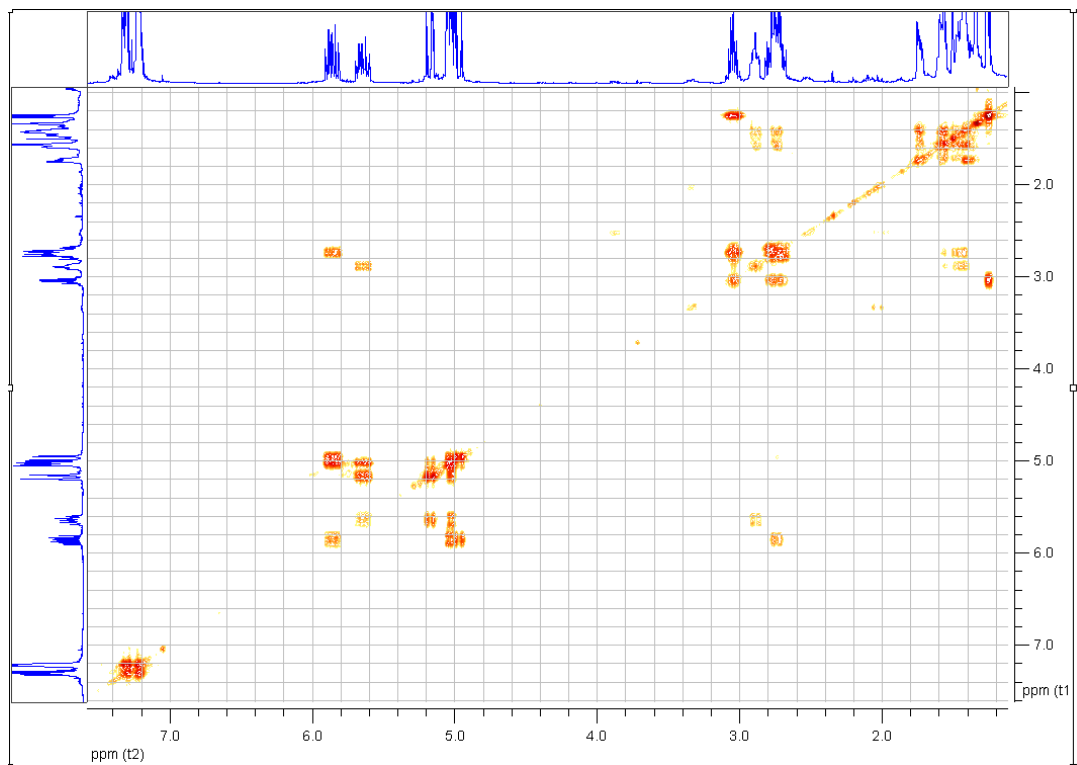
Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H1	0.90338	0.34906	0.25870	0.083
H2	0.77460	0.48535	0.39163	0.092
H7	0.48740	0.89149	0.24944	0.102
H9	0.29034	0.80831	0.02657	0.115
H11	0.50219	0.44995	0.15302	0.101
H18A	0.72848	0.17515	0.32248	0.164
H18B	0.63940	0.24249	0.39134	0.164
H18C	0.81238	0.20586	0.40848	0.164
H20	1.15243	0.26319	0.27004	0.101
H21	1.36432	0.17802	0.34636	0.138
H22	1.40044	0.23405	0.48298	0.137
H23	1.21574	0.36926	0.54116	0.117
H24	1.00069	0.45541	0.46474	0.101
H26	1.09660	0.58621	0.19742	0.112
H27A	0.98715	0.76721	0.10146	0.156
H27B	0.83318	0.76036	0.13884	0.156
H28A	1.10042	0.90689	0.21113	0.164
H28B	0.94947	0.99724	0.18228	0.164
H29A	0.82977	0.88213	0.28385	0.131
H29B	0.97976	0.96098	0.32356	0.131
H30	0.94554	0.69982	0.37381	0.100
H31	0.82260	0.45649	0.12620	0.133
H32A	1.11173	0.36899	0.10354	0.210
H32B	0.95857	0.28660	0.06288	0.210
H33	1.21494	0.63824	0.31611	0.114
H34A	1.18500	0.87957	0.42325	0.161
H34B	1.33964	0.79543	0.40335	0.161



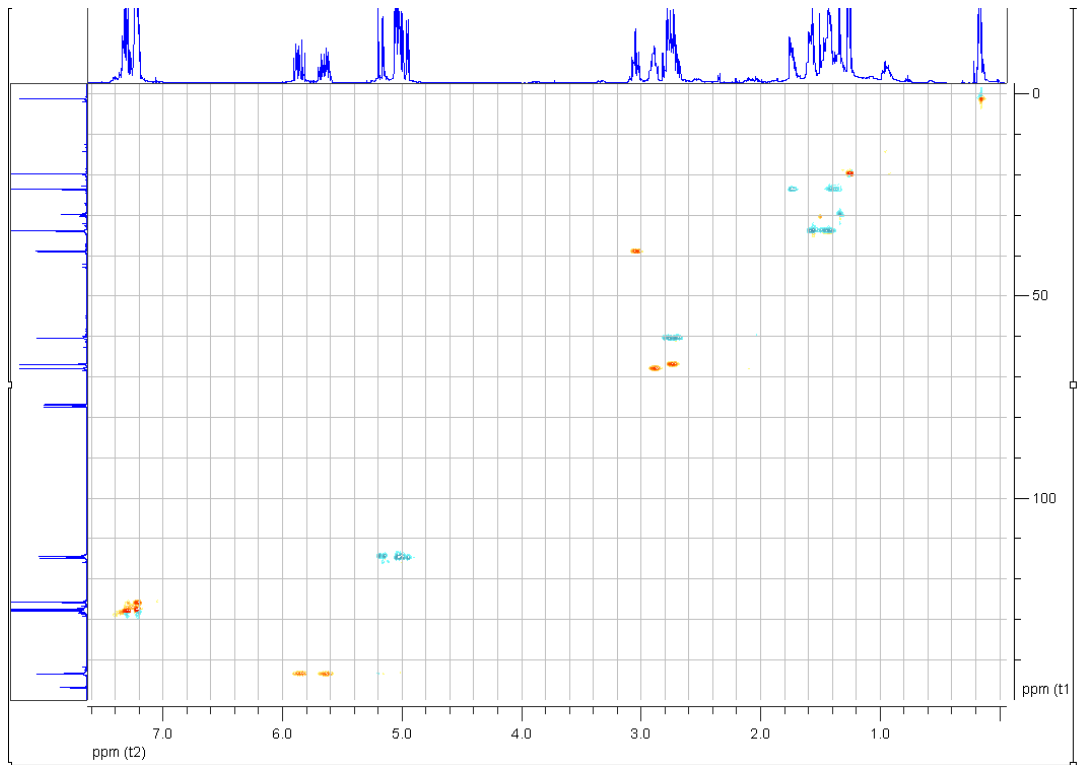


(2*R*,6*S*)-1-(2-Phenylpropyl)-2,6-divinylpiperidin (106, rac.)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

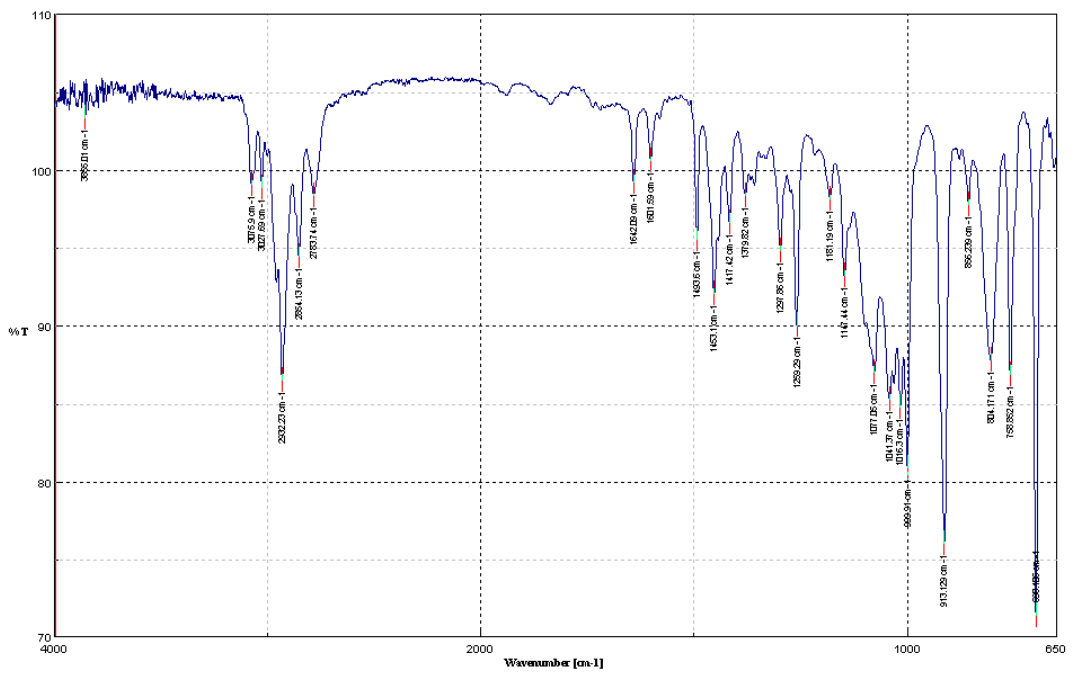
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

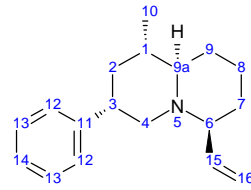
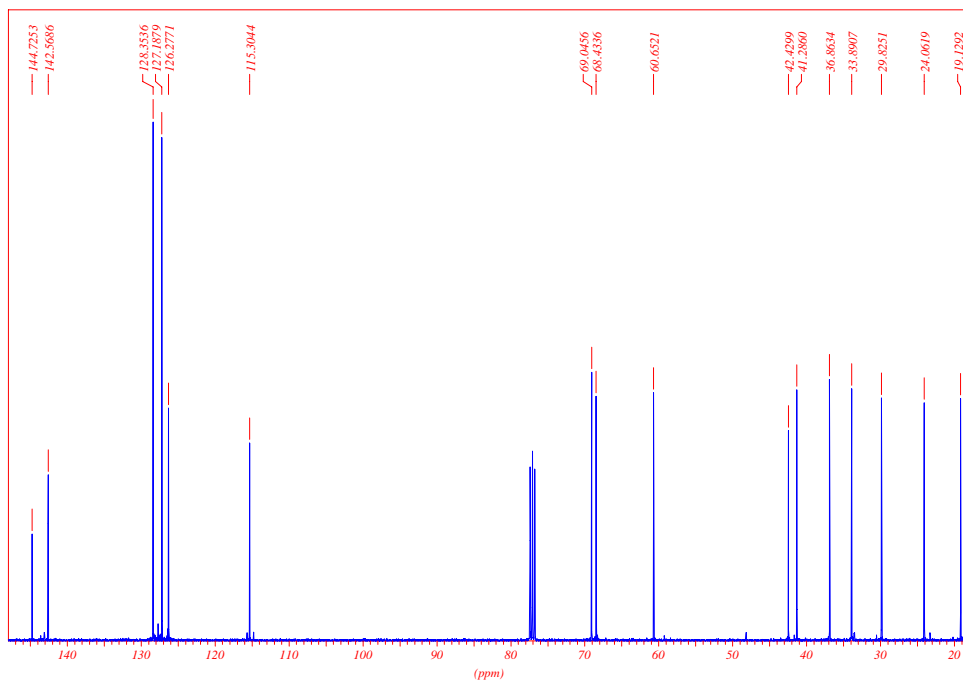
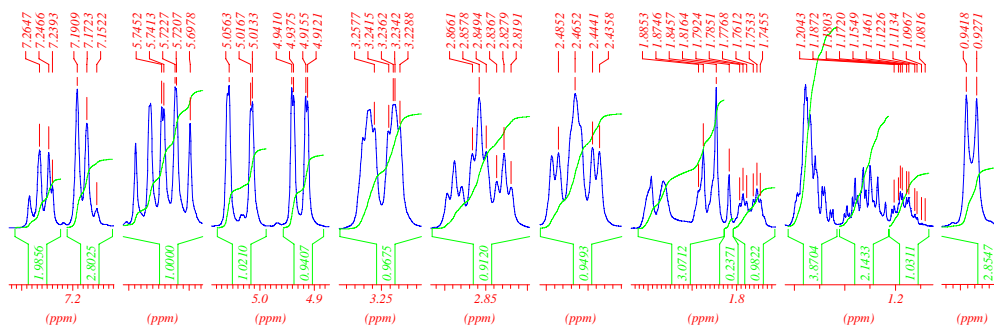
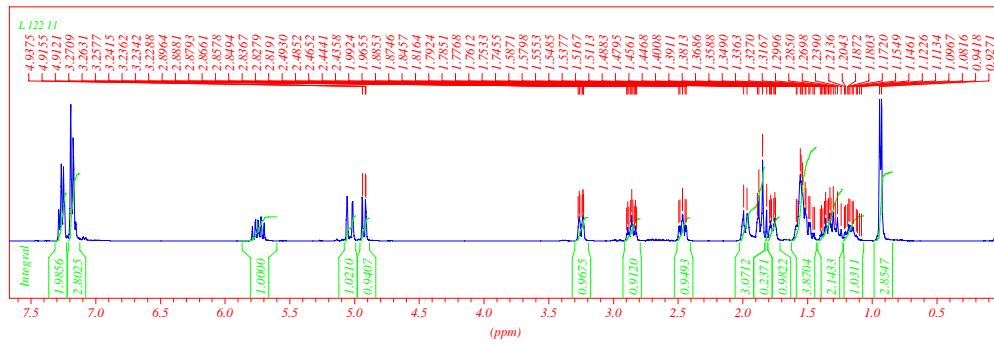


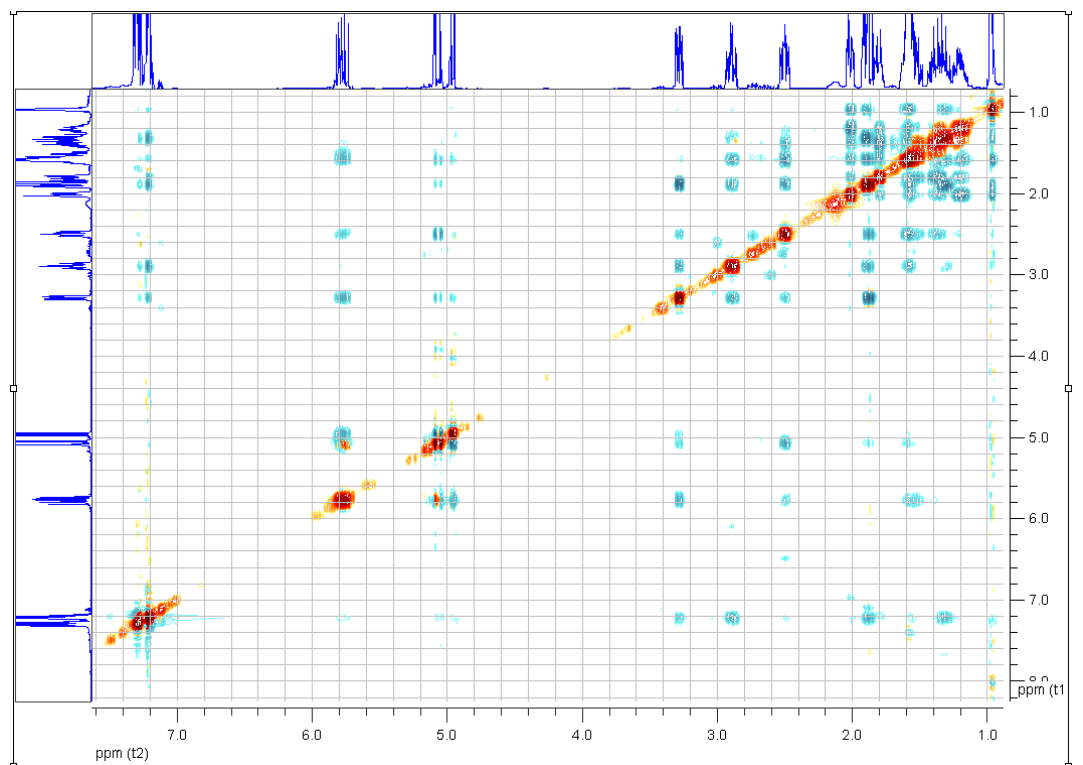
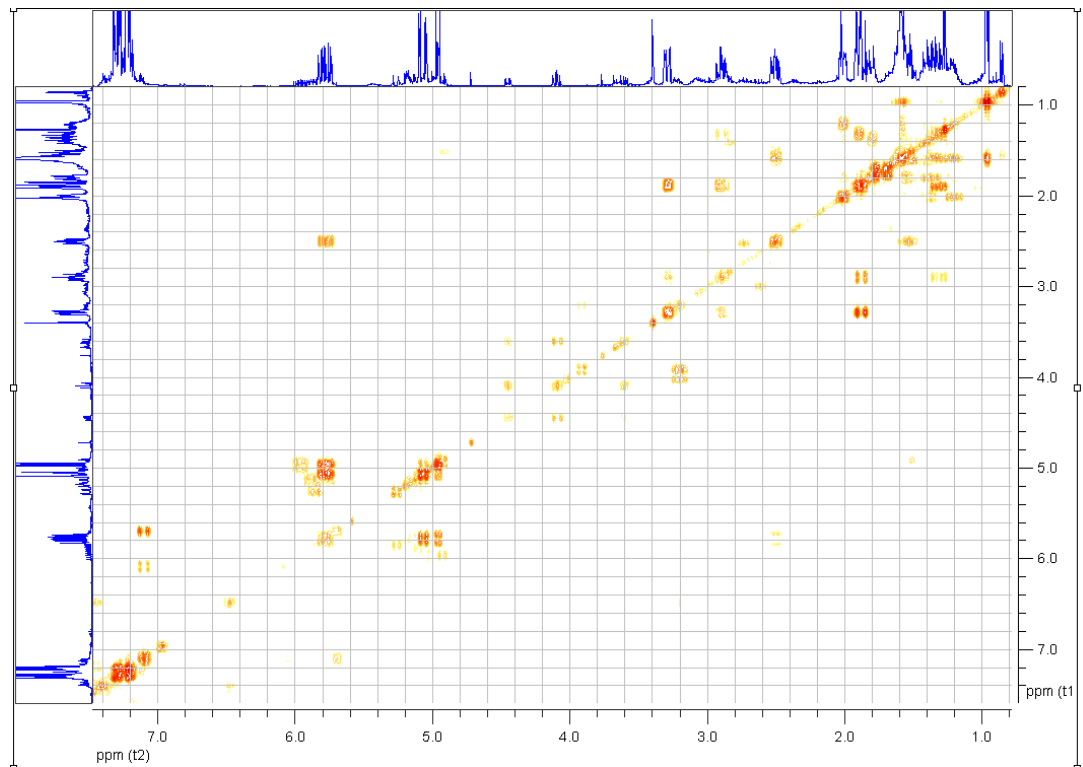
HSQC-Spektrum:



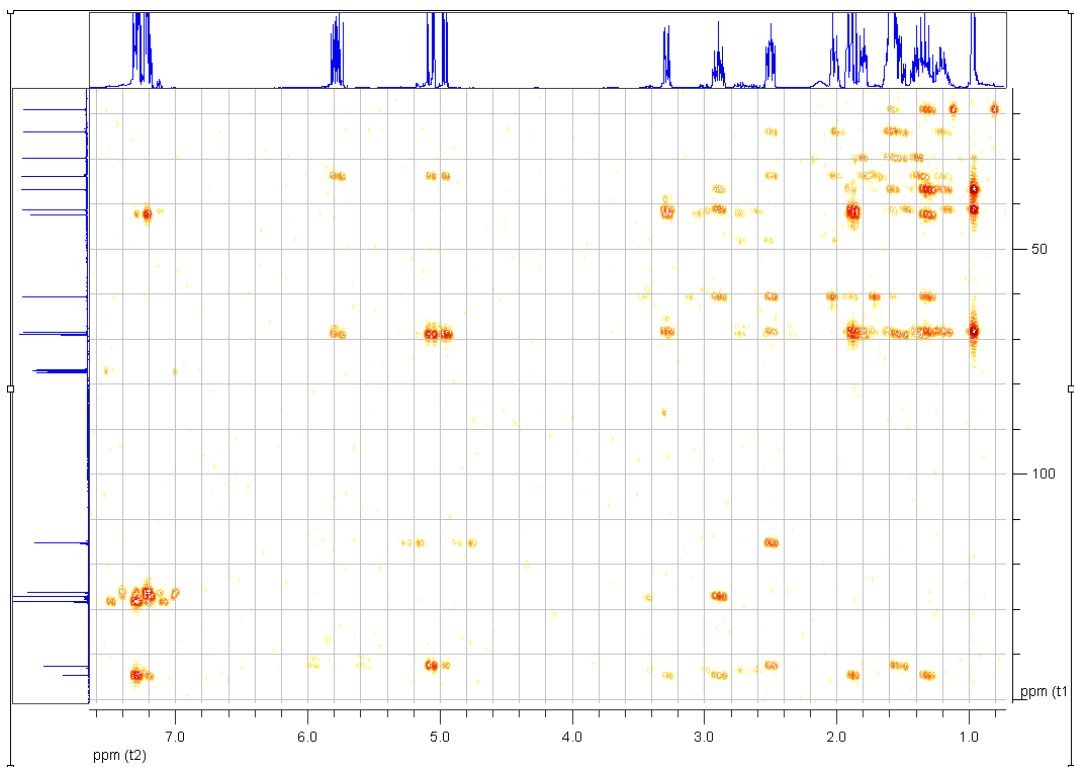
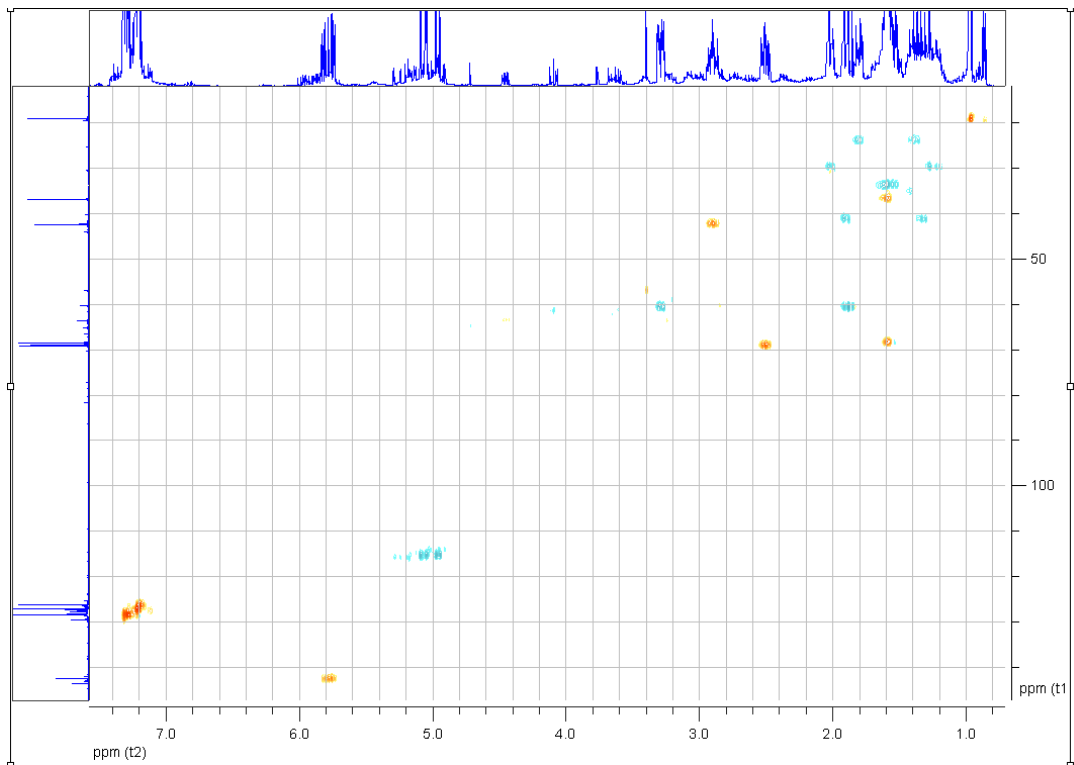
IR-Spektrum:



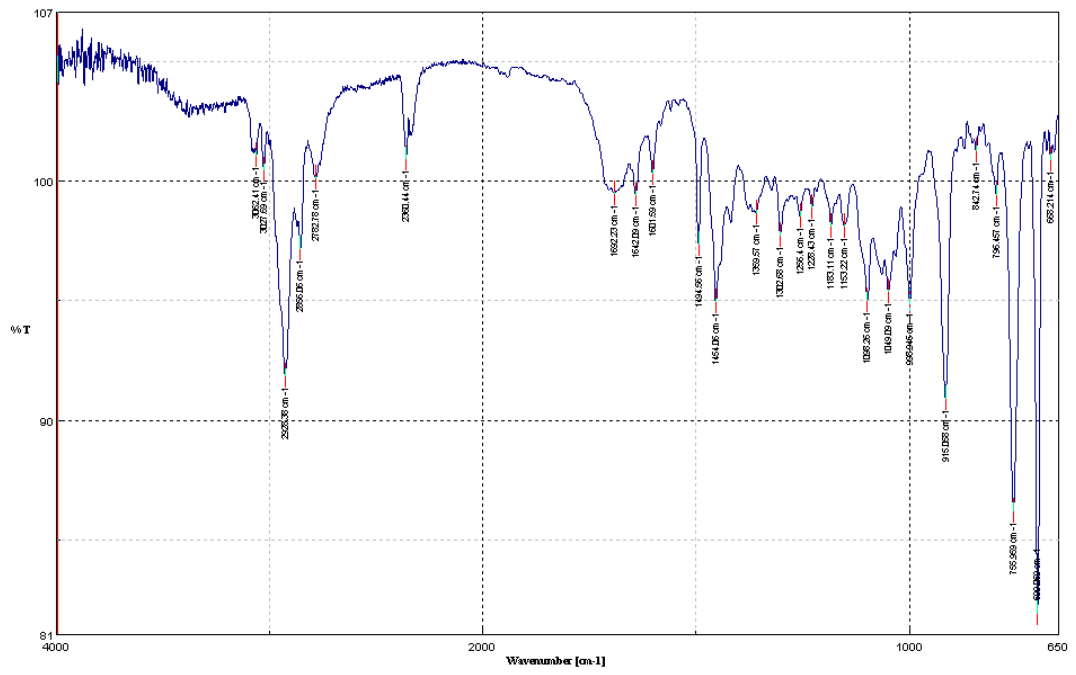
(1*S*,3*S*,6*S*,9*aR*)-1-Methyl-3-phenyl-6-vinyl-chinolizidin (107, rac.)**¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

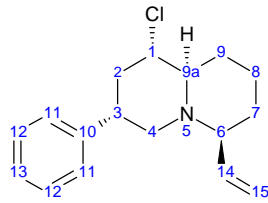
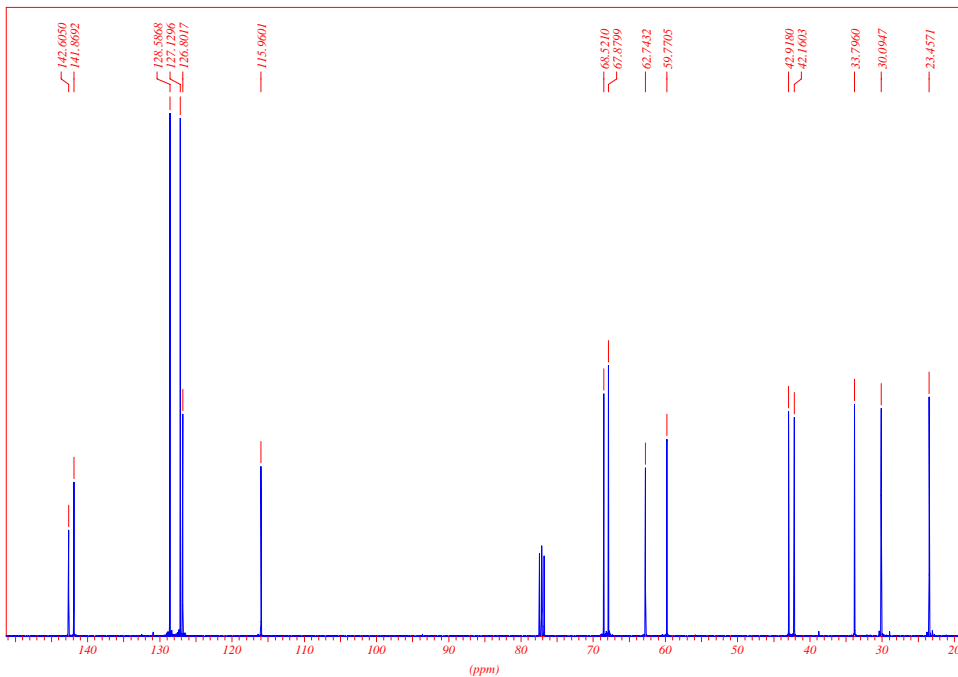
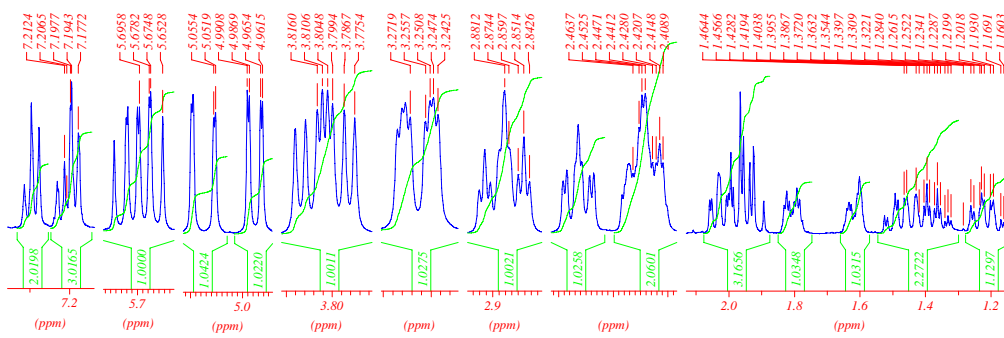
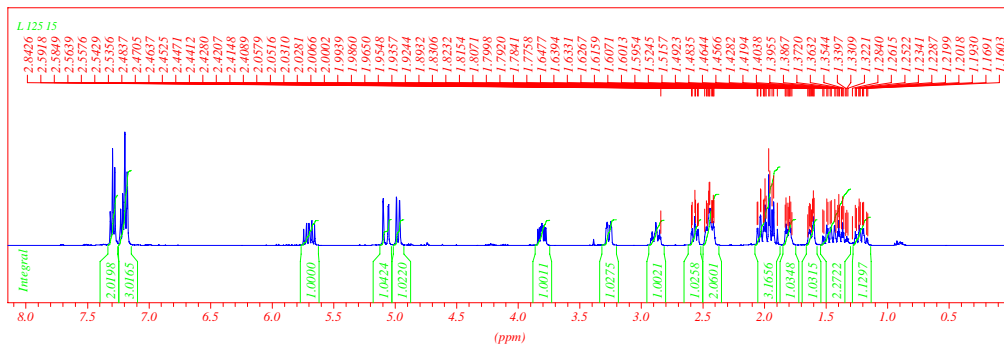
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

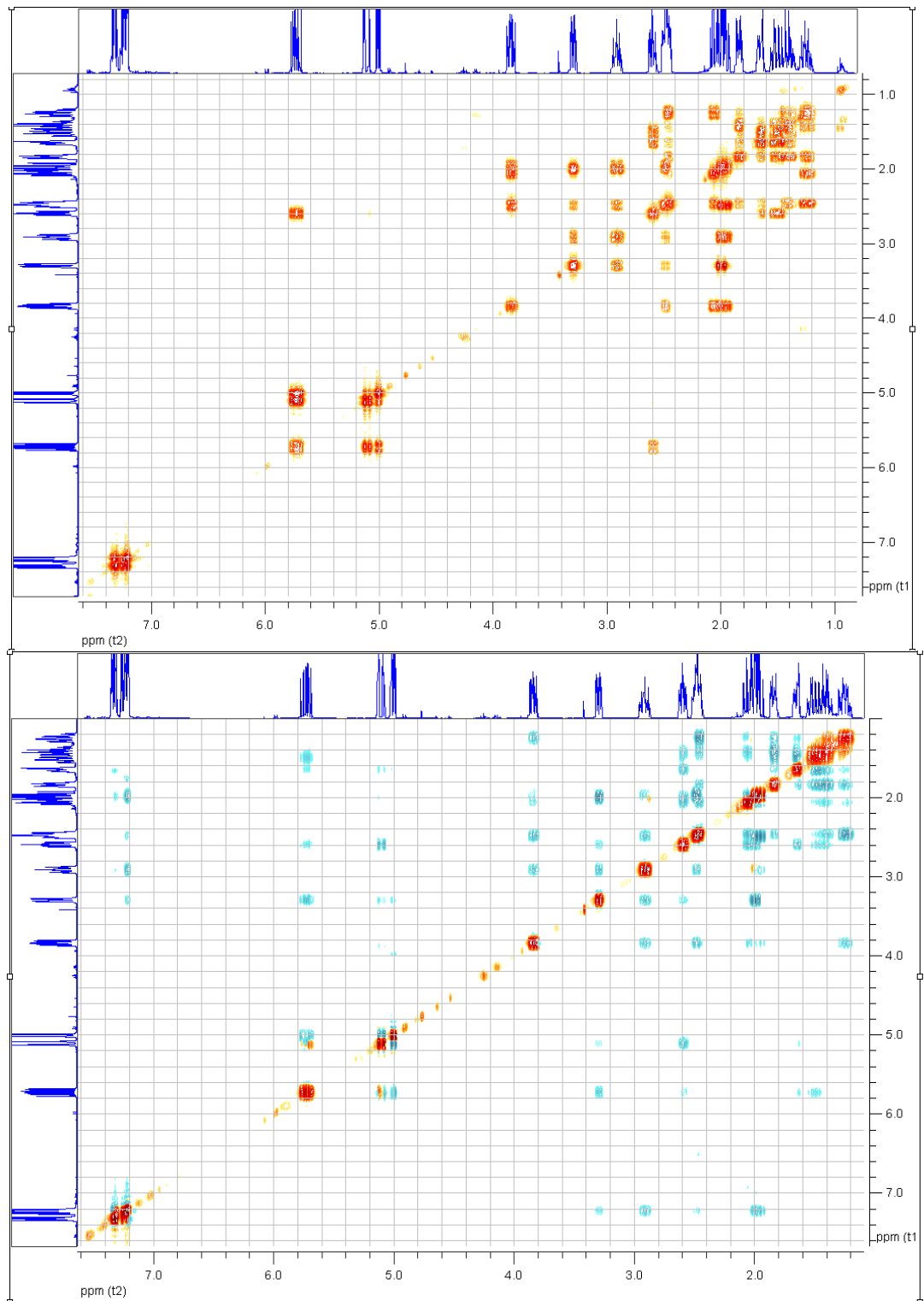
HSQC- und HMBC-Spektren:



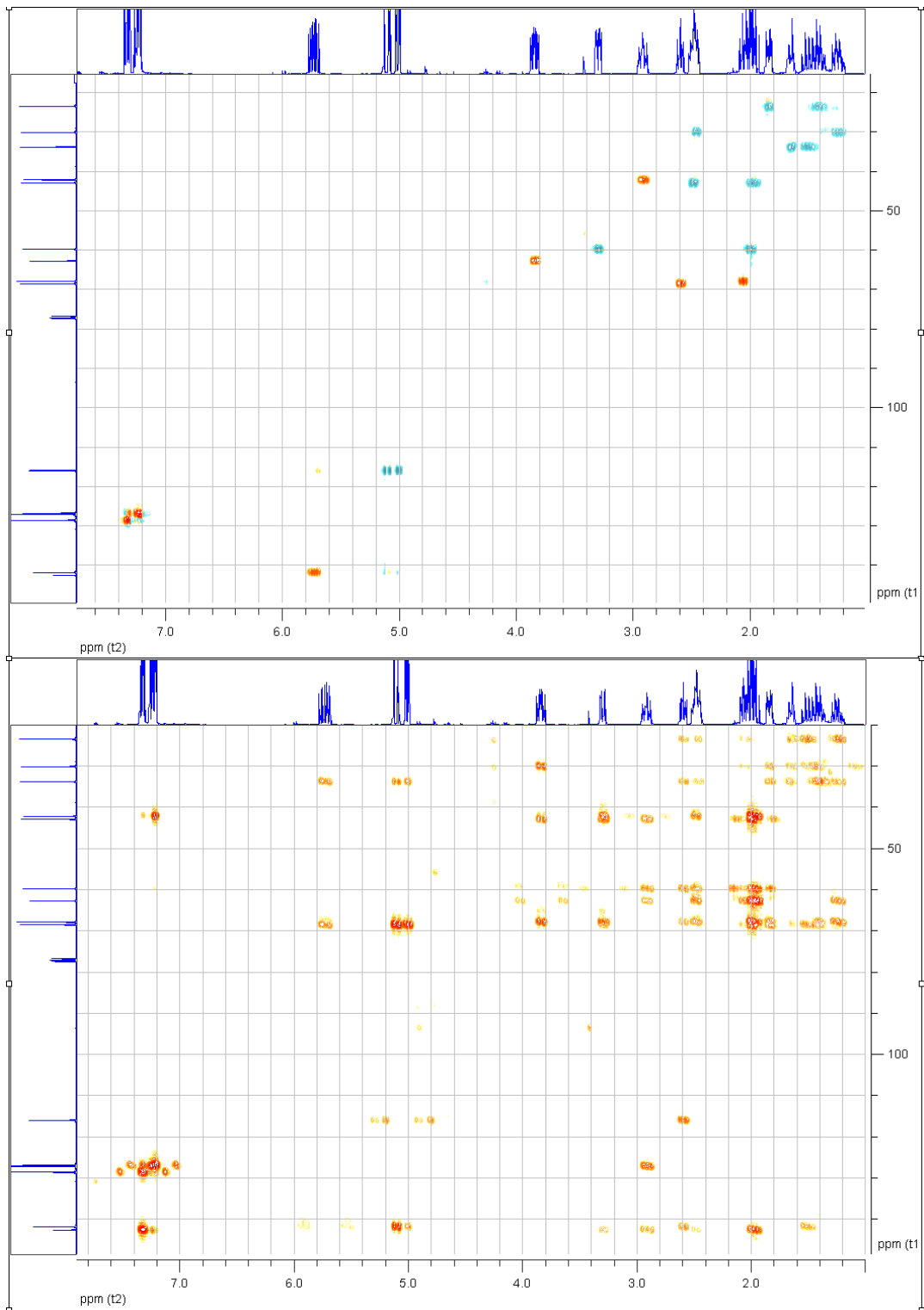
IR-Spektrum:



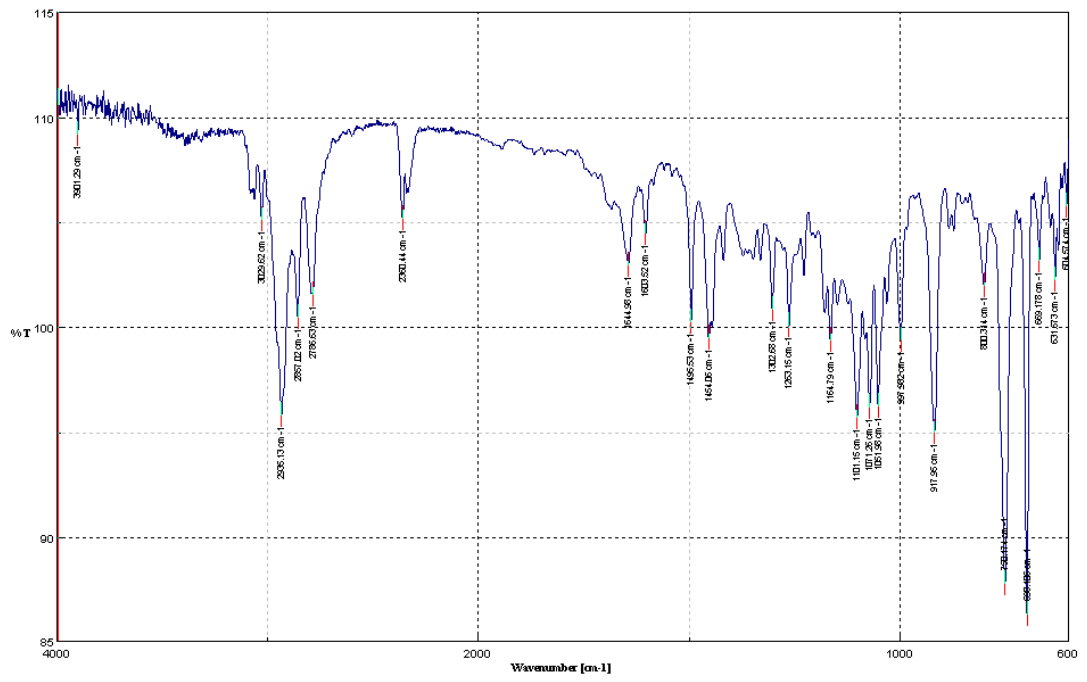
(1*S*,3*S*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-3-phenyl-6-vinylchinolizidin (109b; rac.)**¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

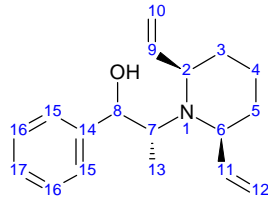
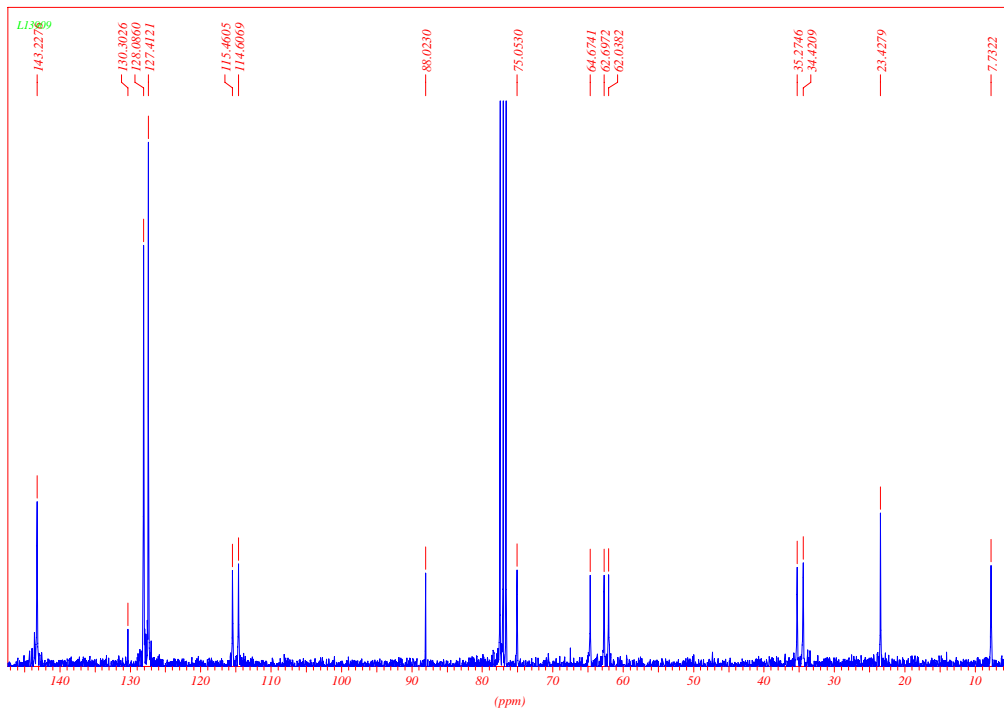
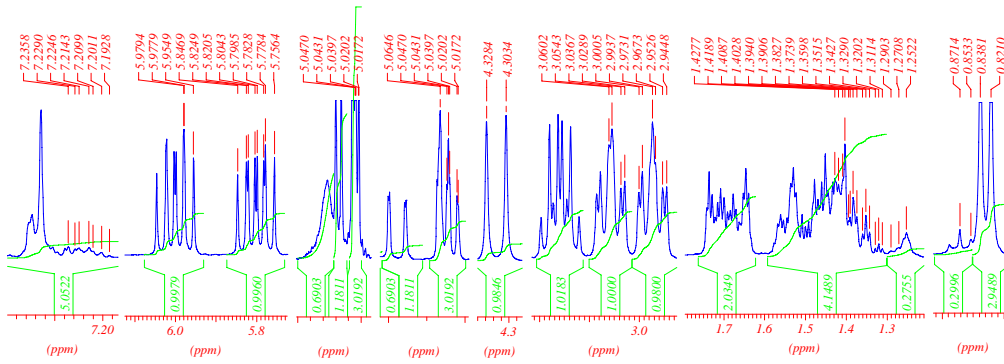
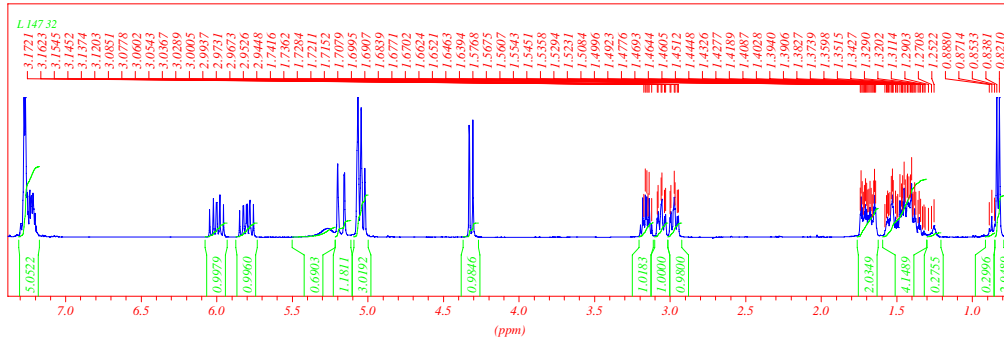
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

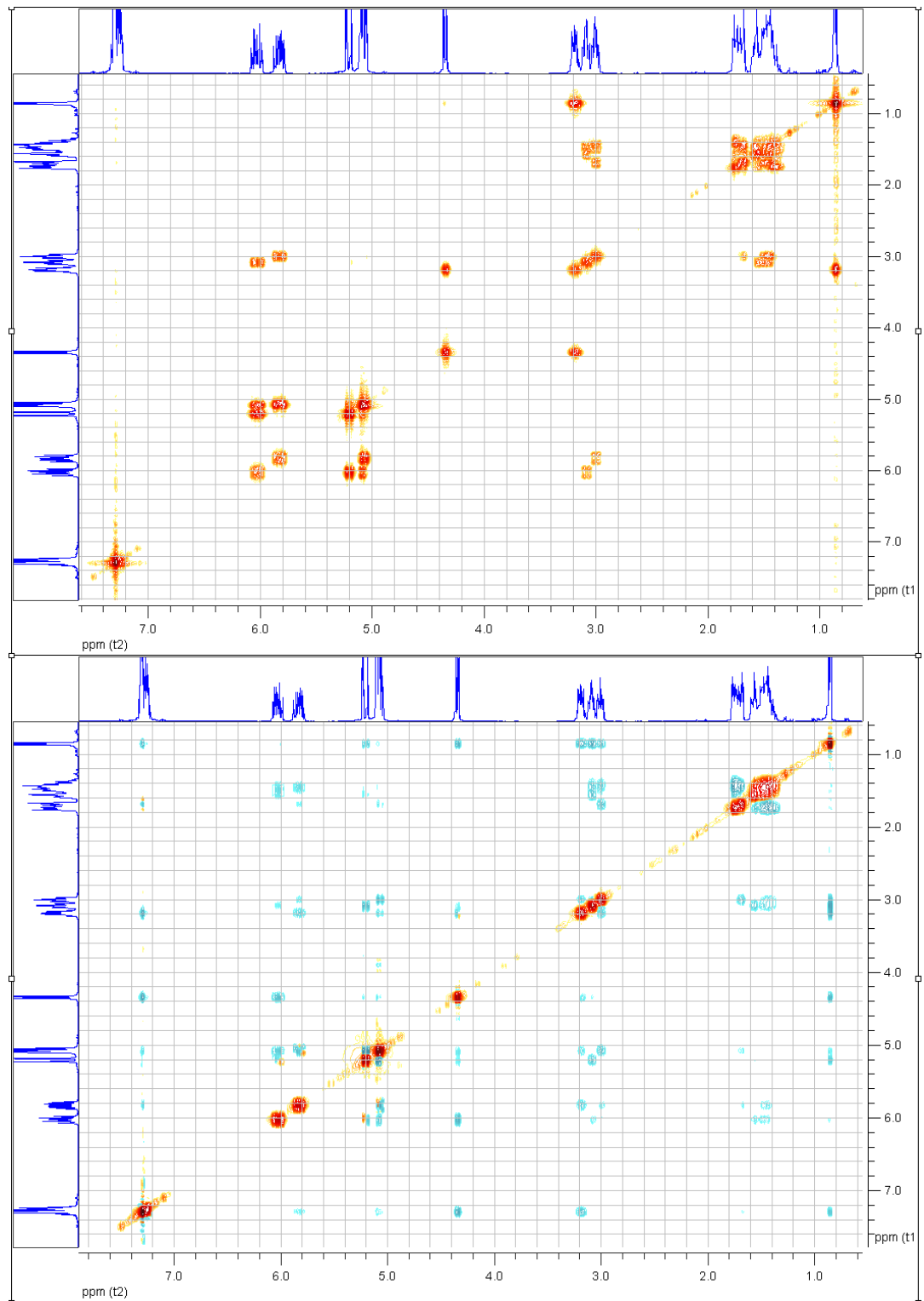
HSQC- und HMBC-Spektren:



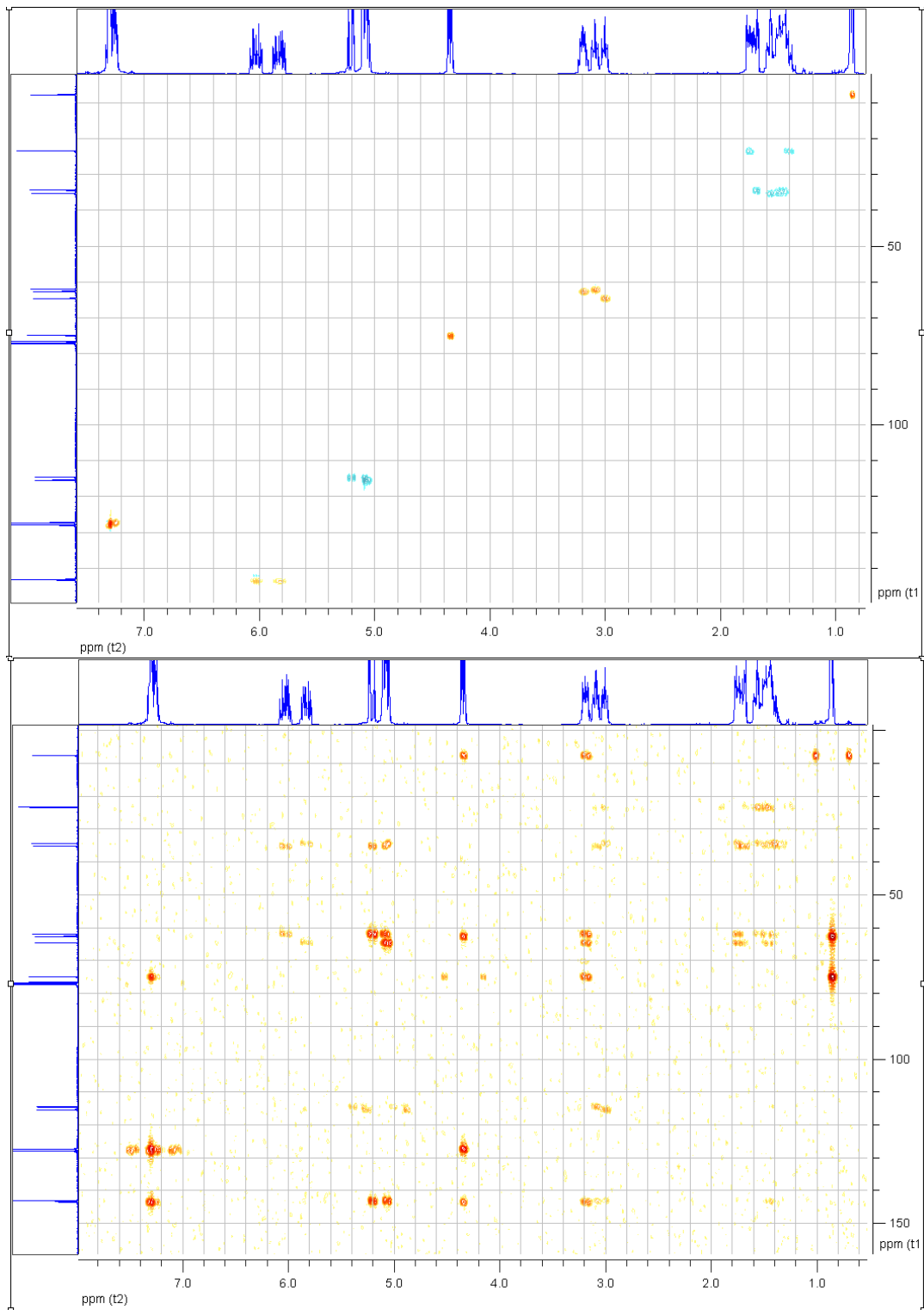
IR-Spektrum:



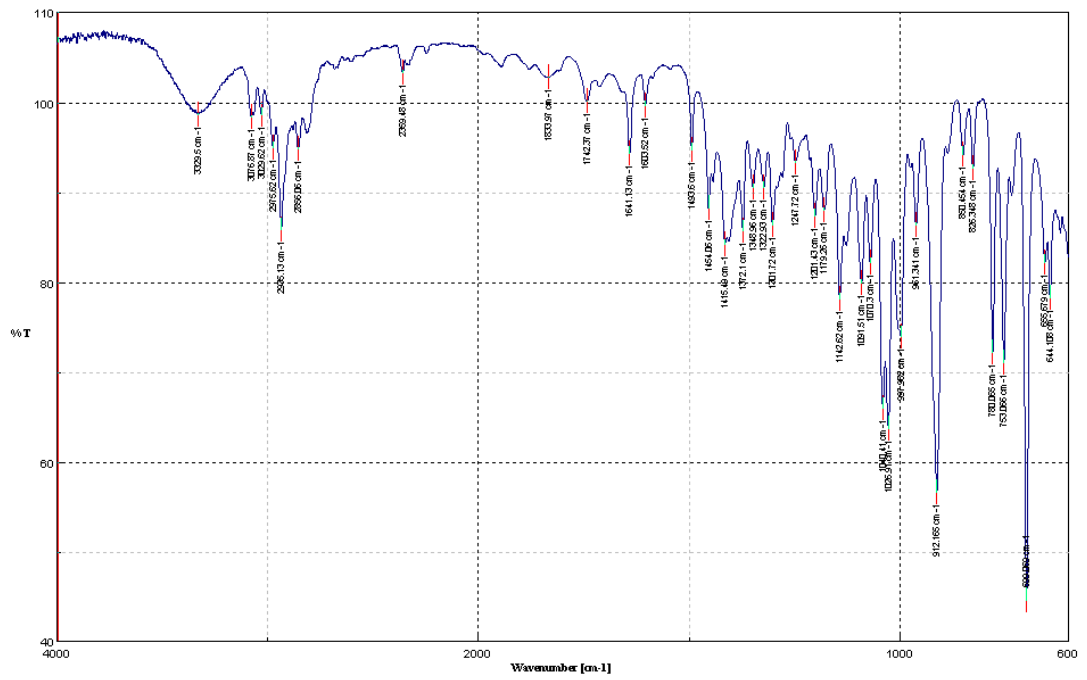
(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-phenylpropan-1-ol (110p)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

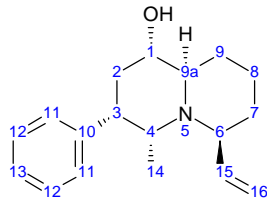
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

HSQC- und HMBC-Spektren:

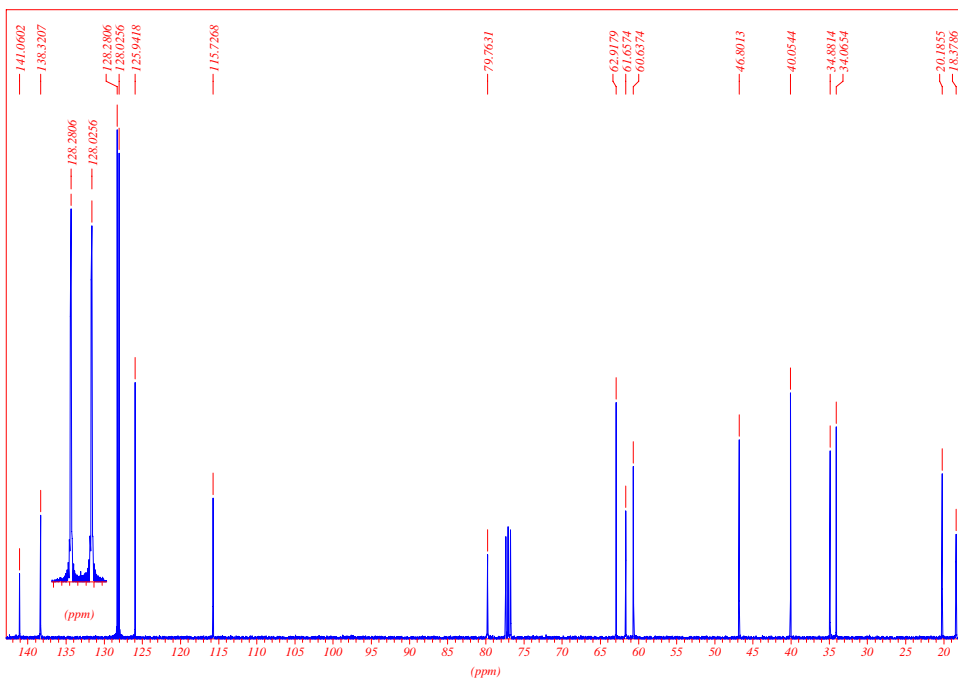
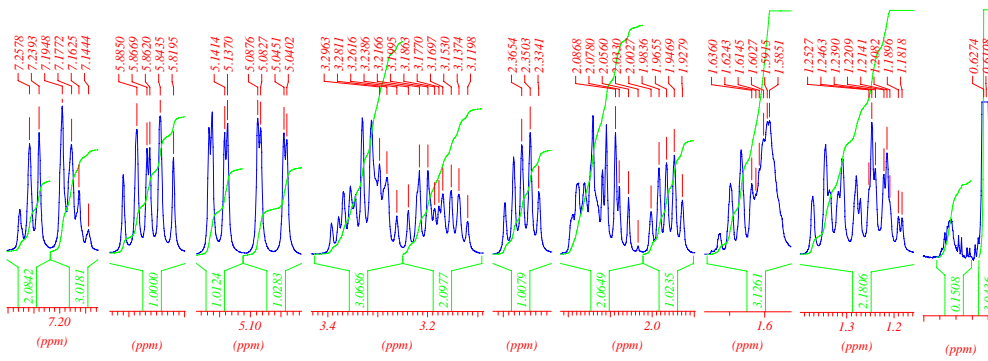
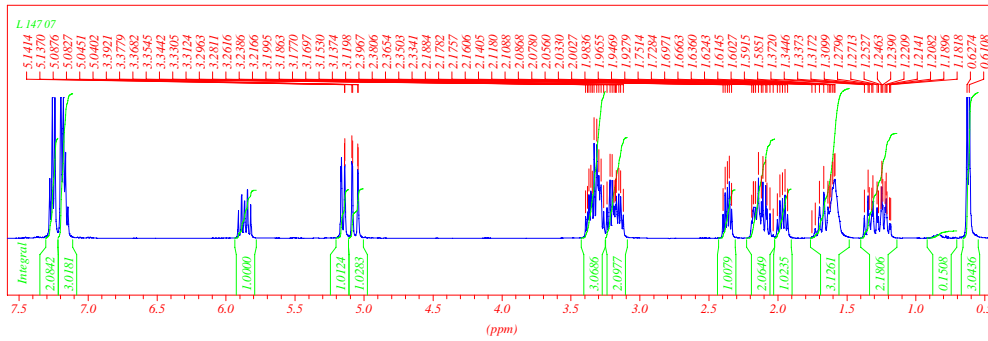


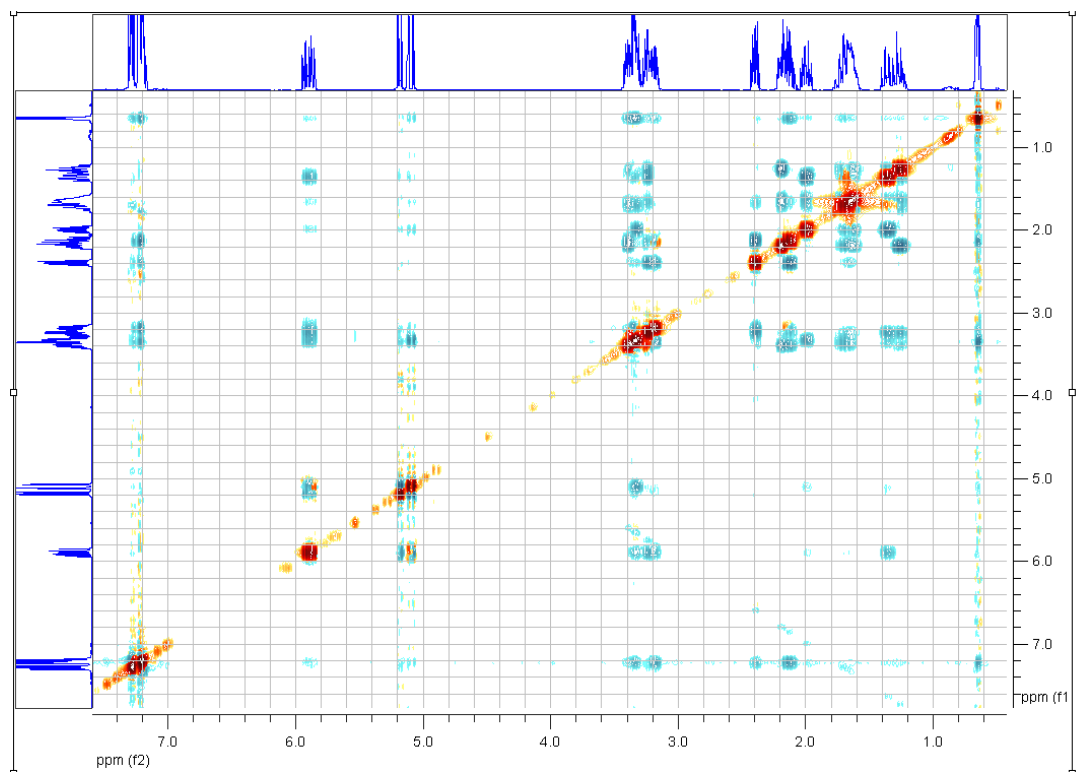
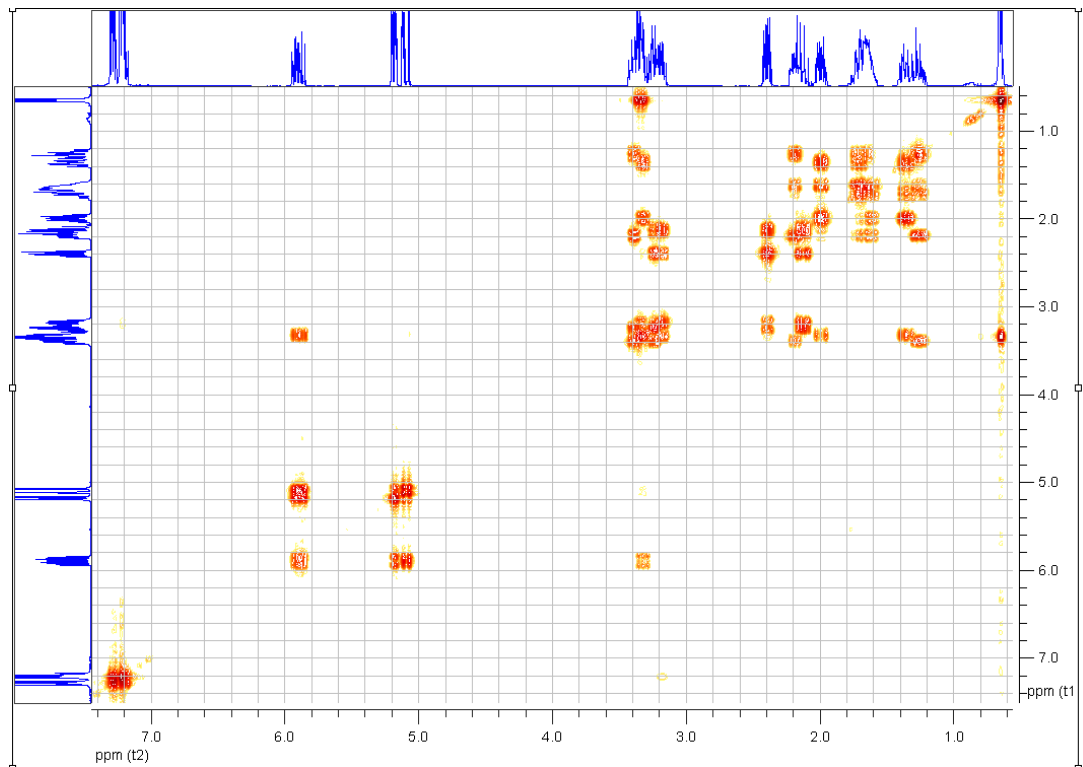
IR-Spektrum:



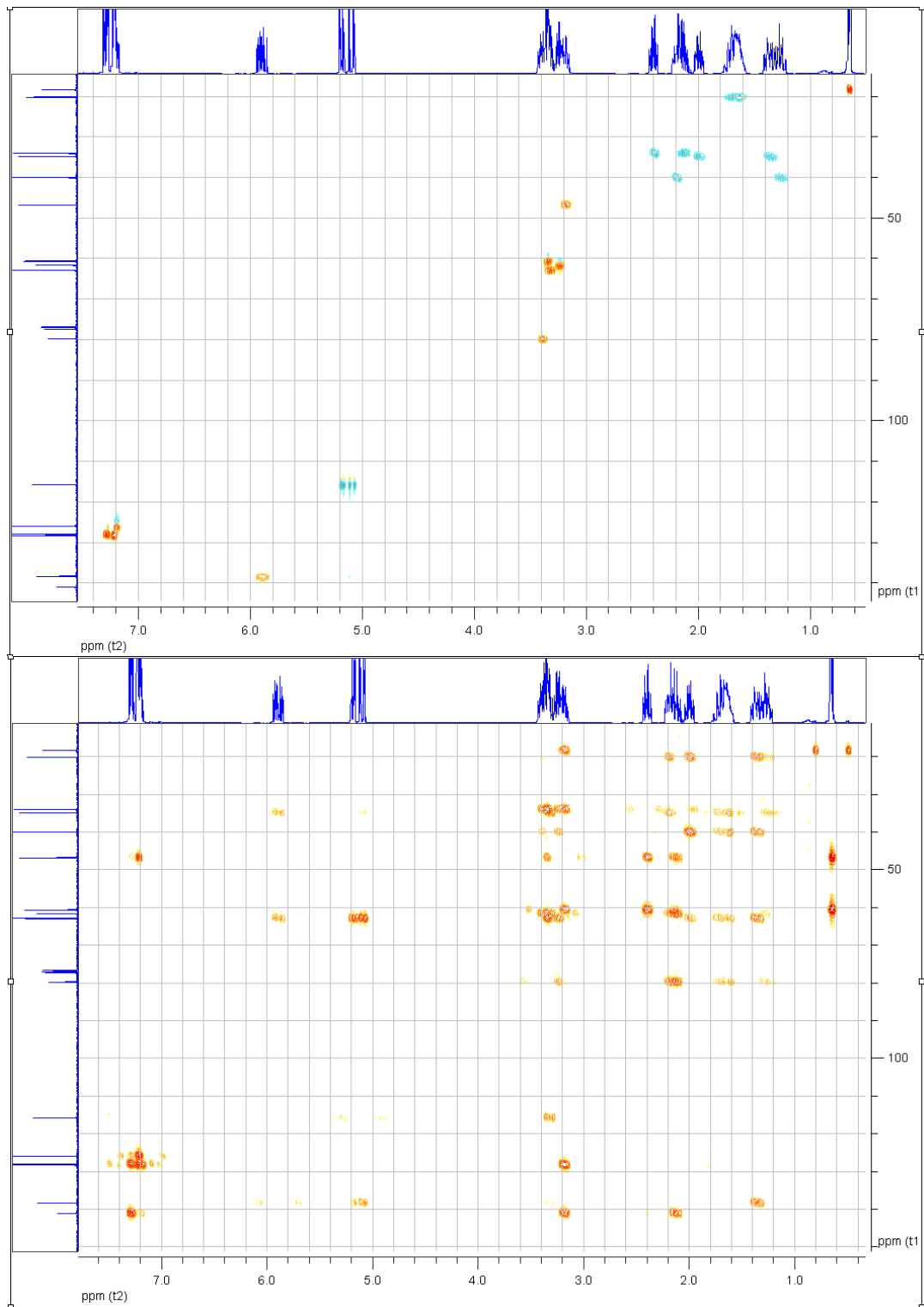
(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-4-Methyl-3-phenyl-6-chinolizidin-1-ol (112p)**

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

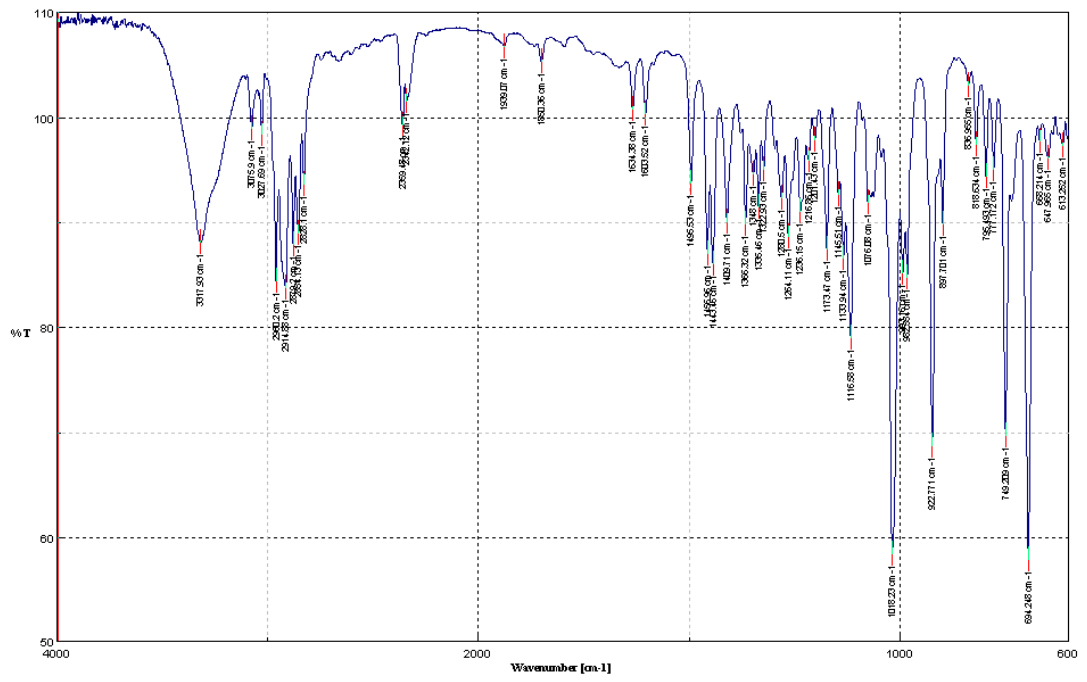


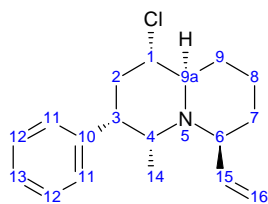
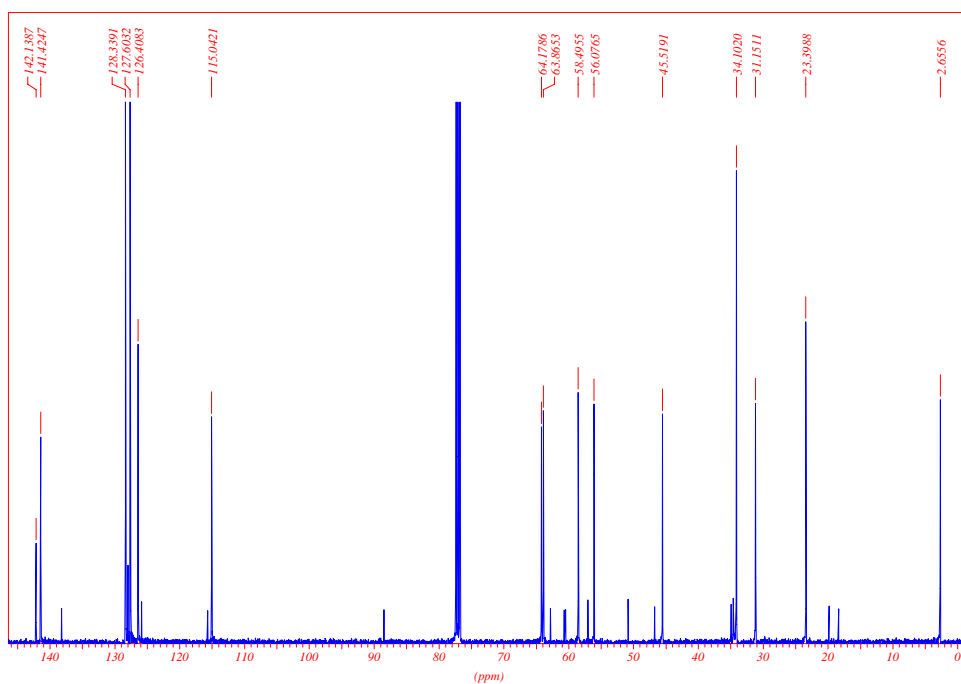
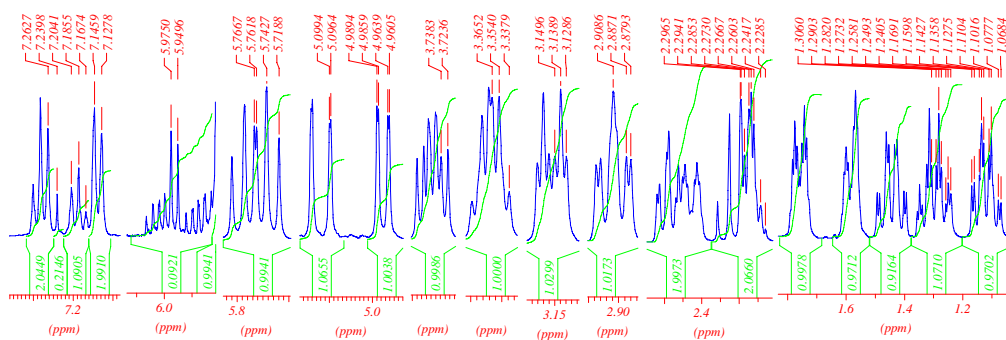
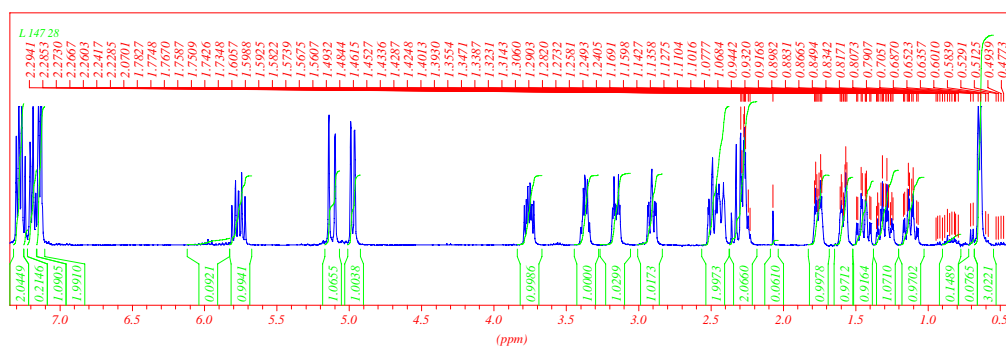
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

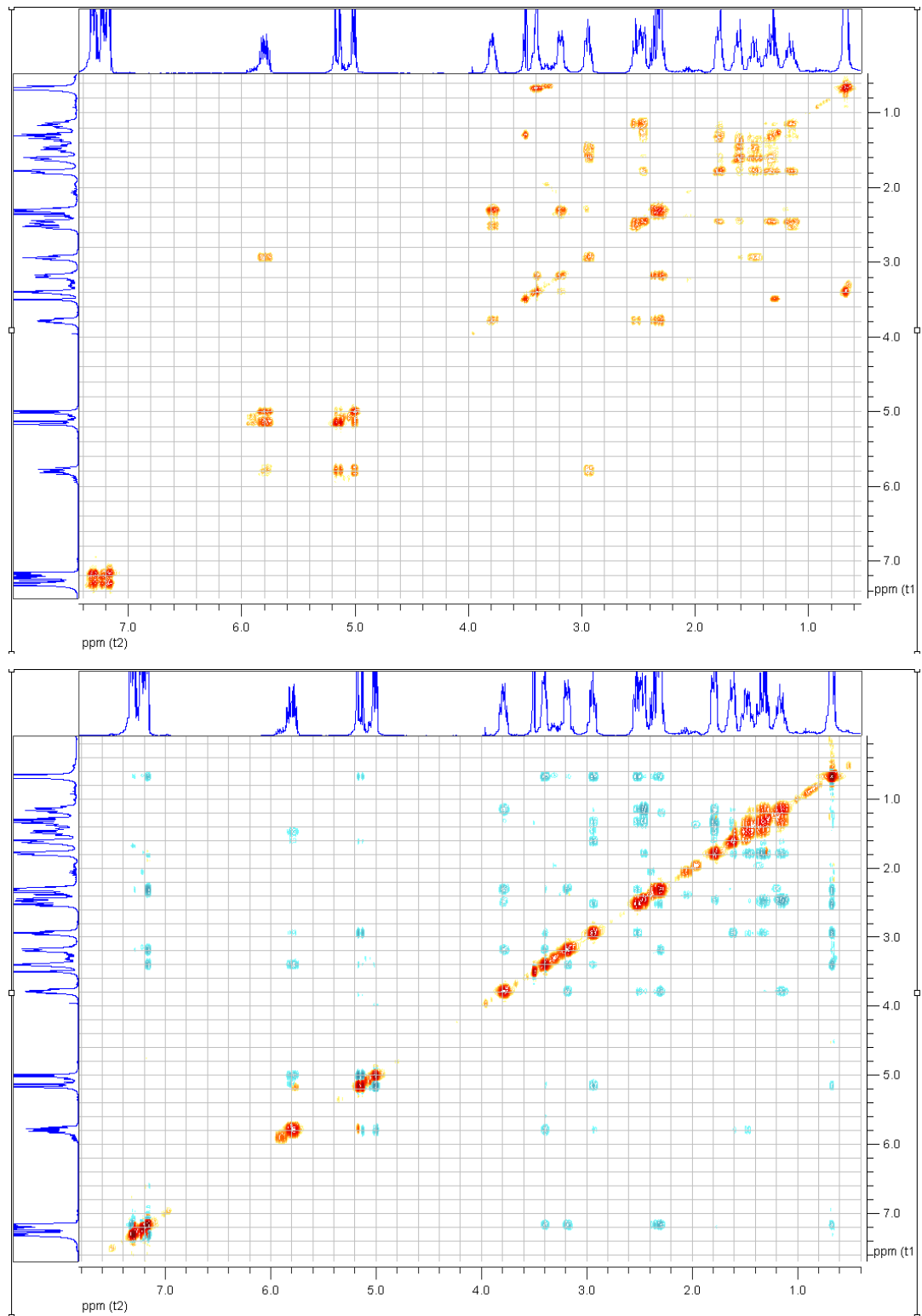
HSQC- und HMBC-Spektren:



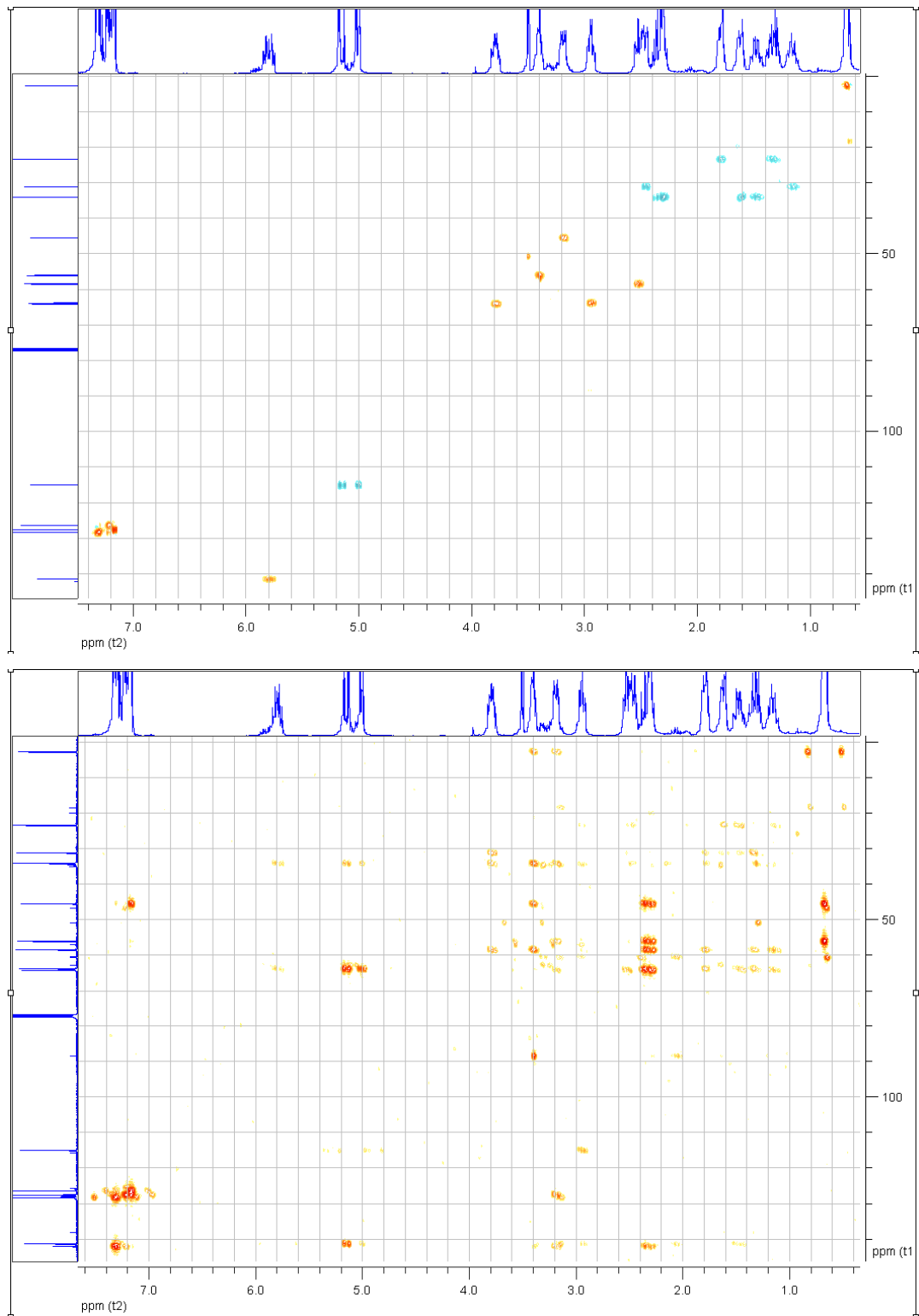
IR-Spektrum:



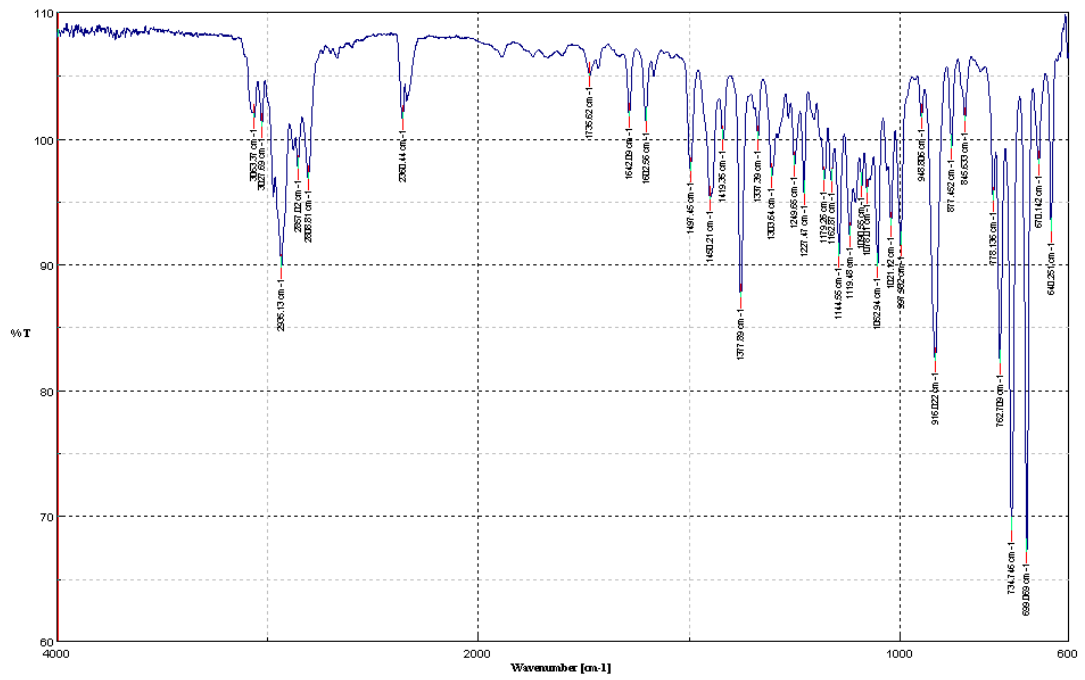
(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-4-methyl-3-phenyl-6-vinylchinolizidin (109p)¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

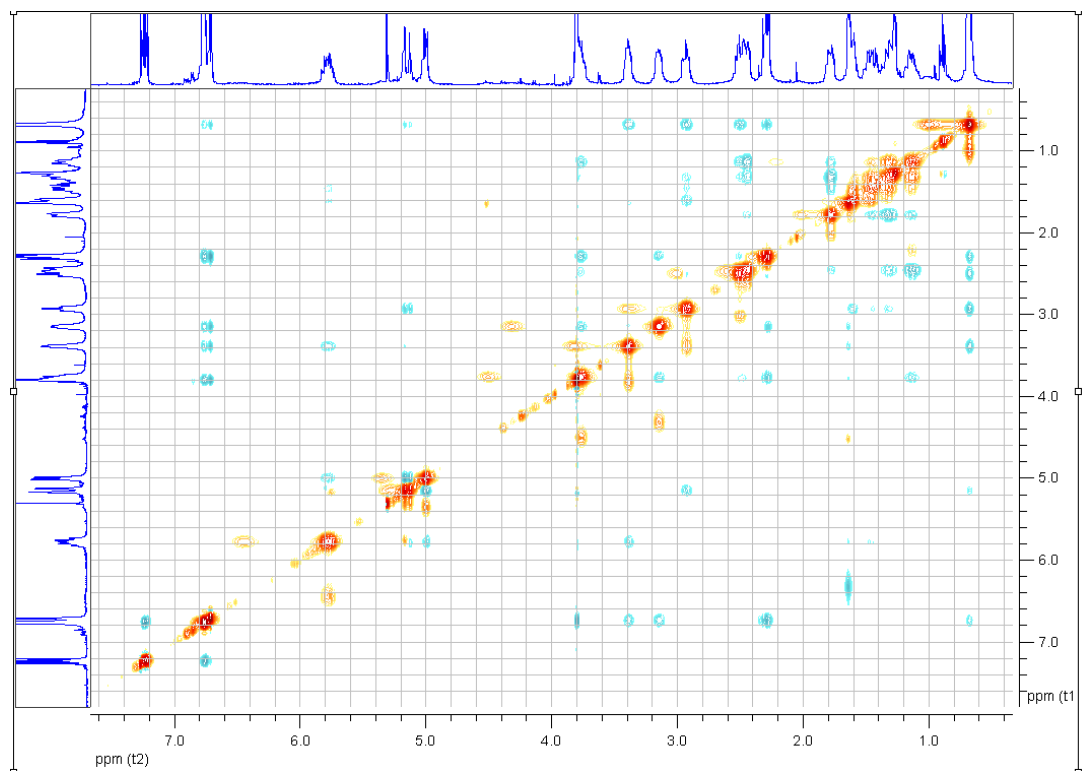
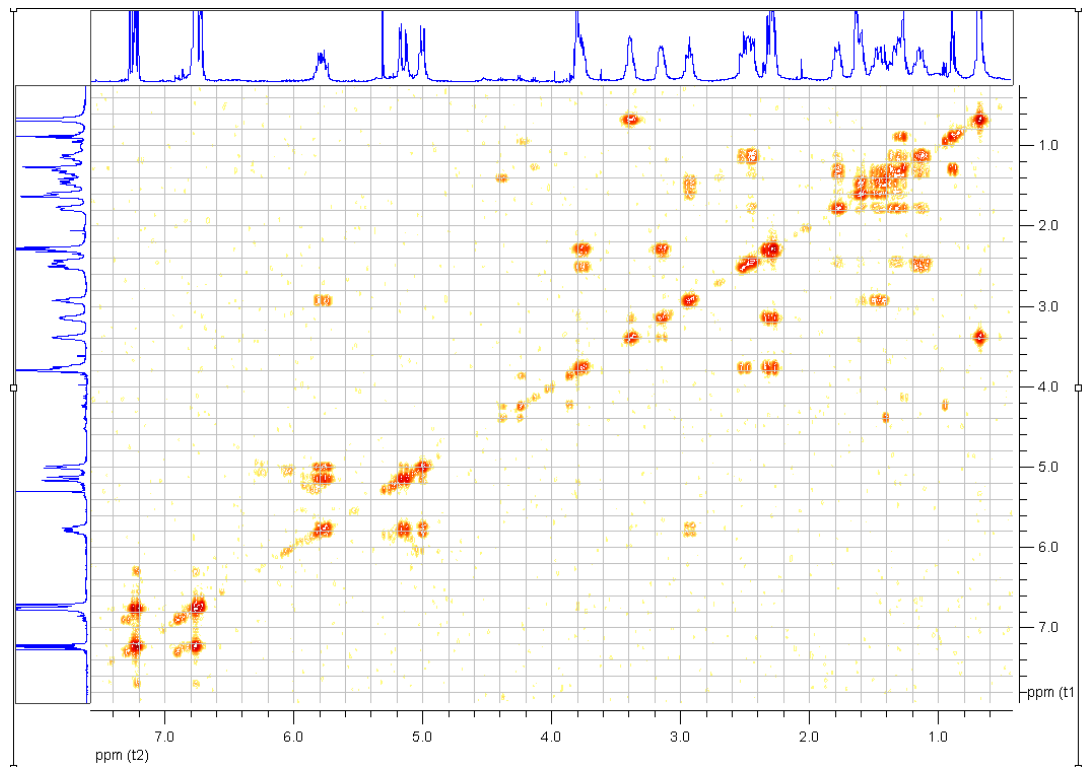
HSQC- und HMBC-Spektren:



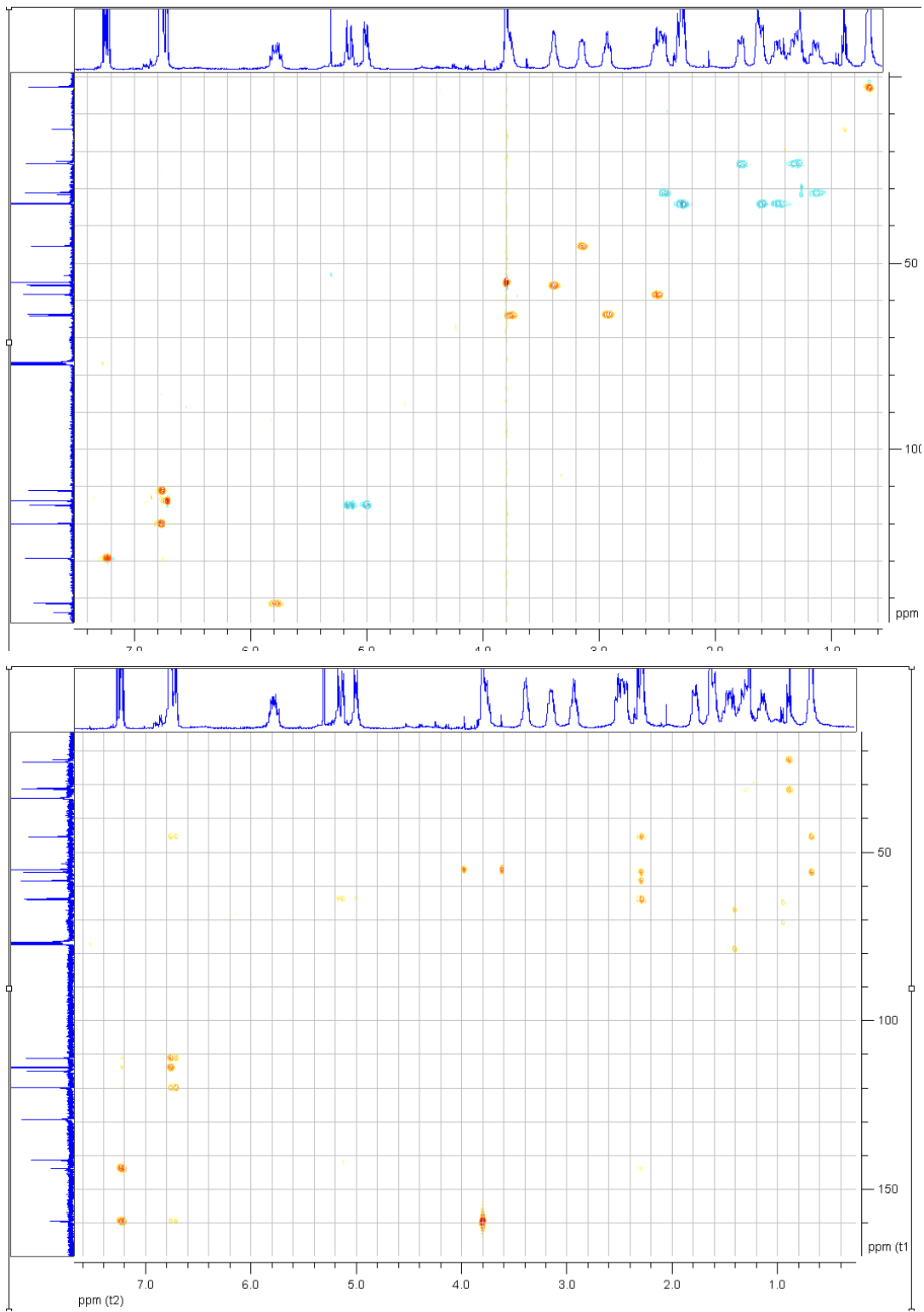
IR-Spektrum:



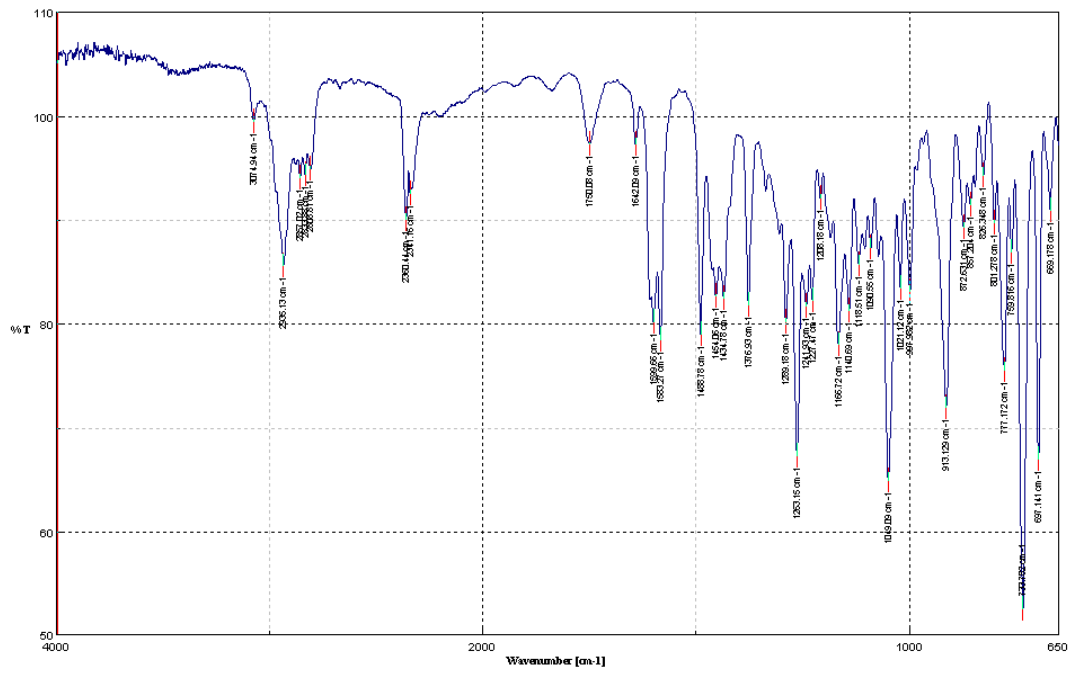
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

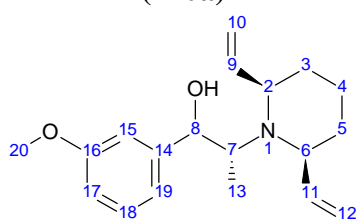
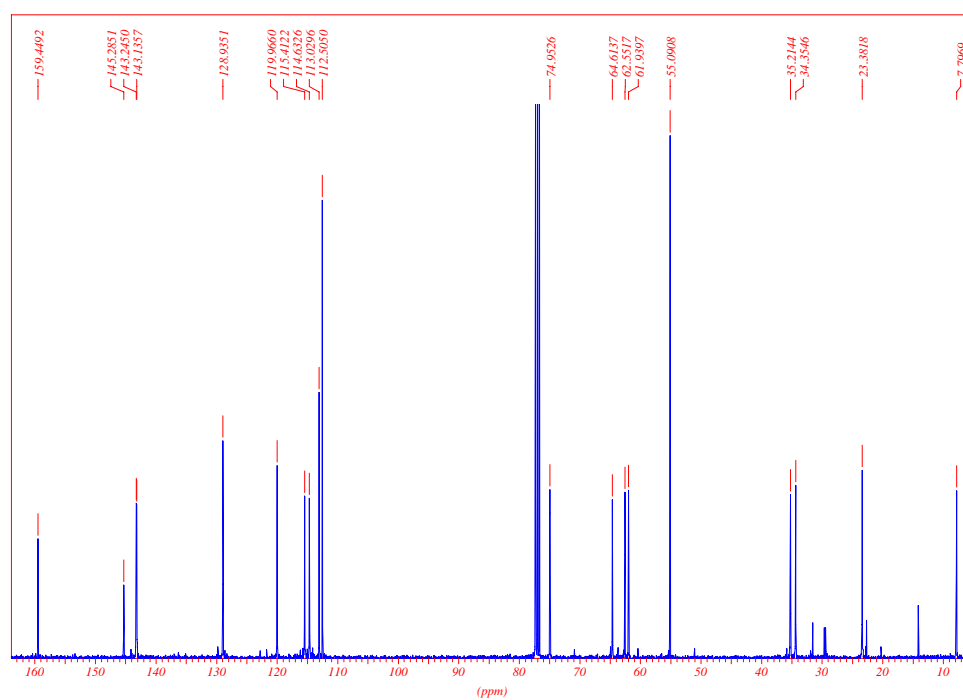
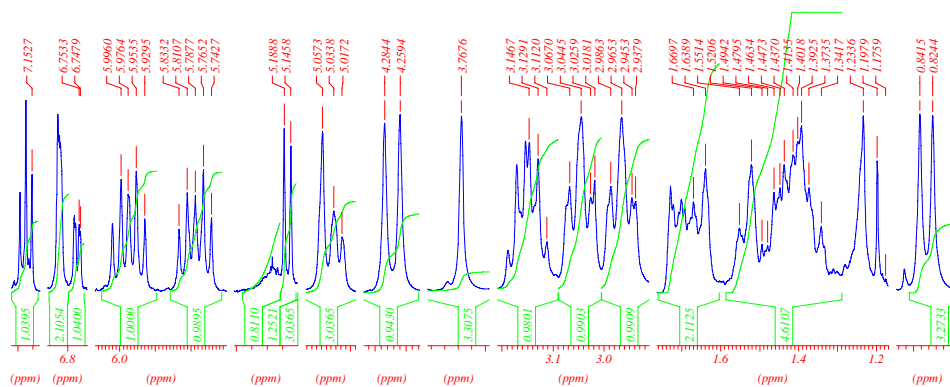
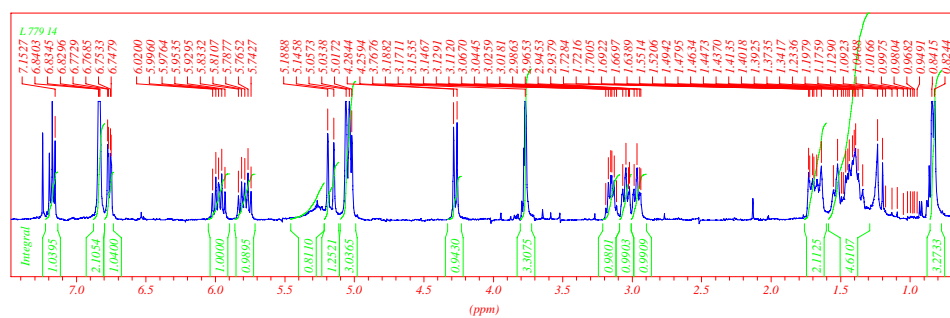


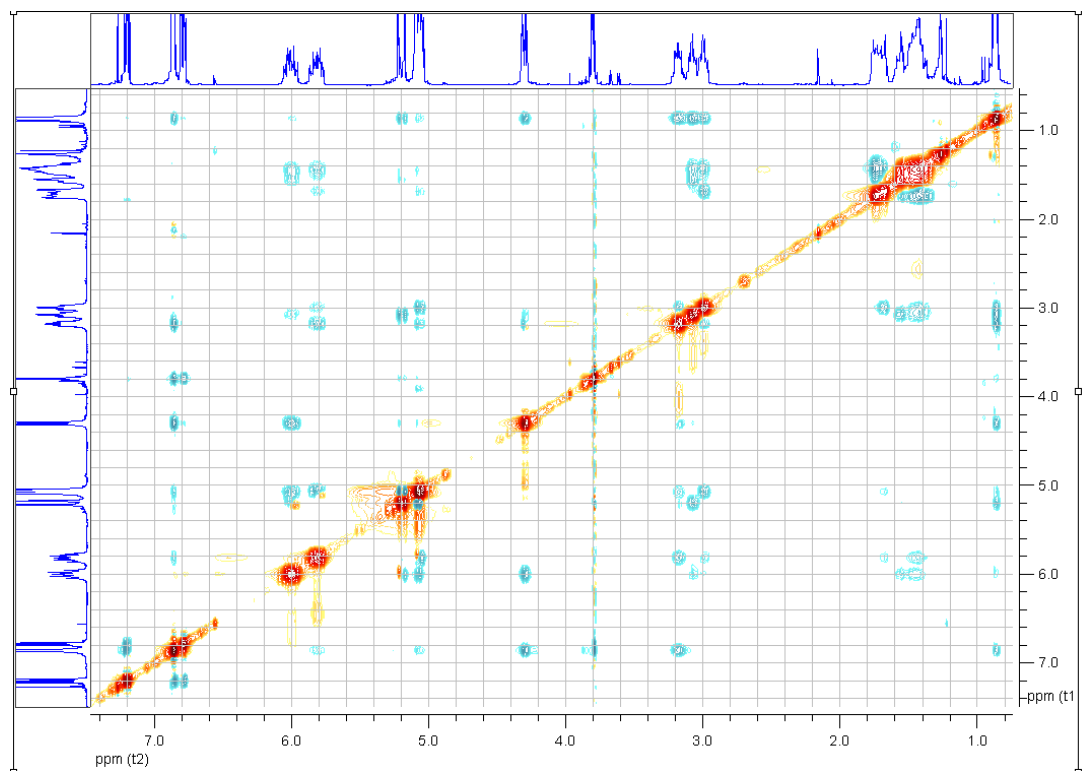
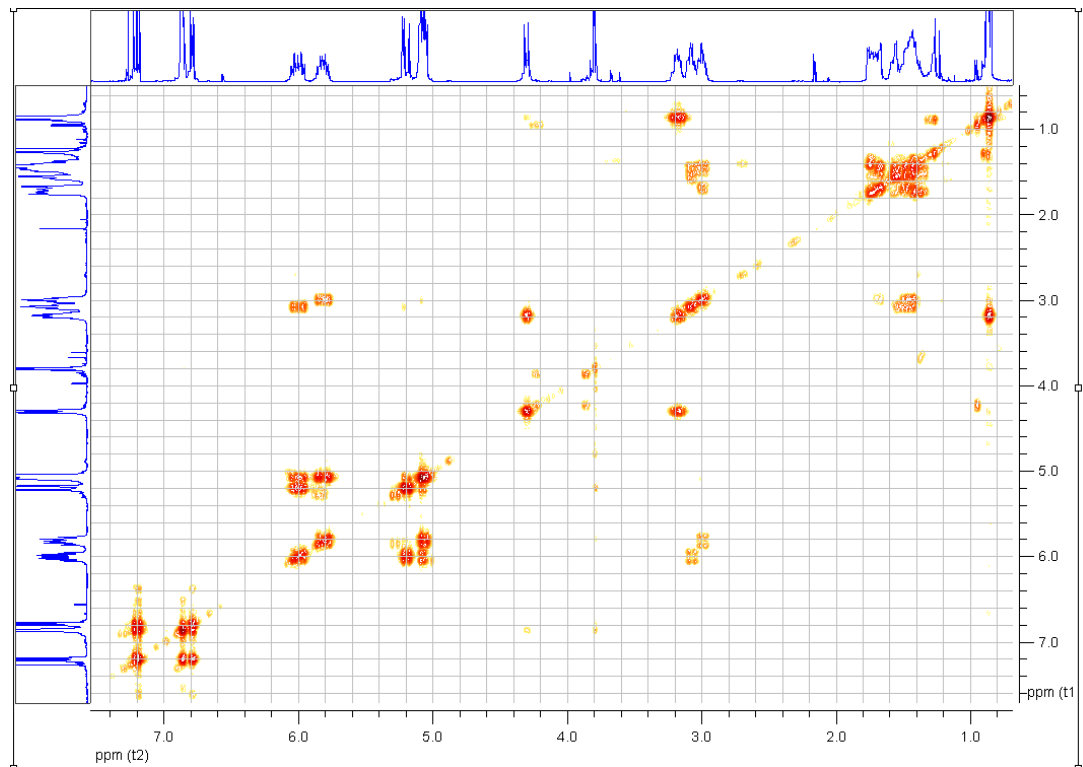
HSQC- und HMBC-Spektren:



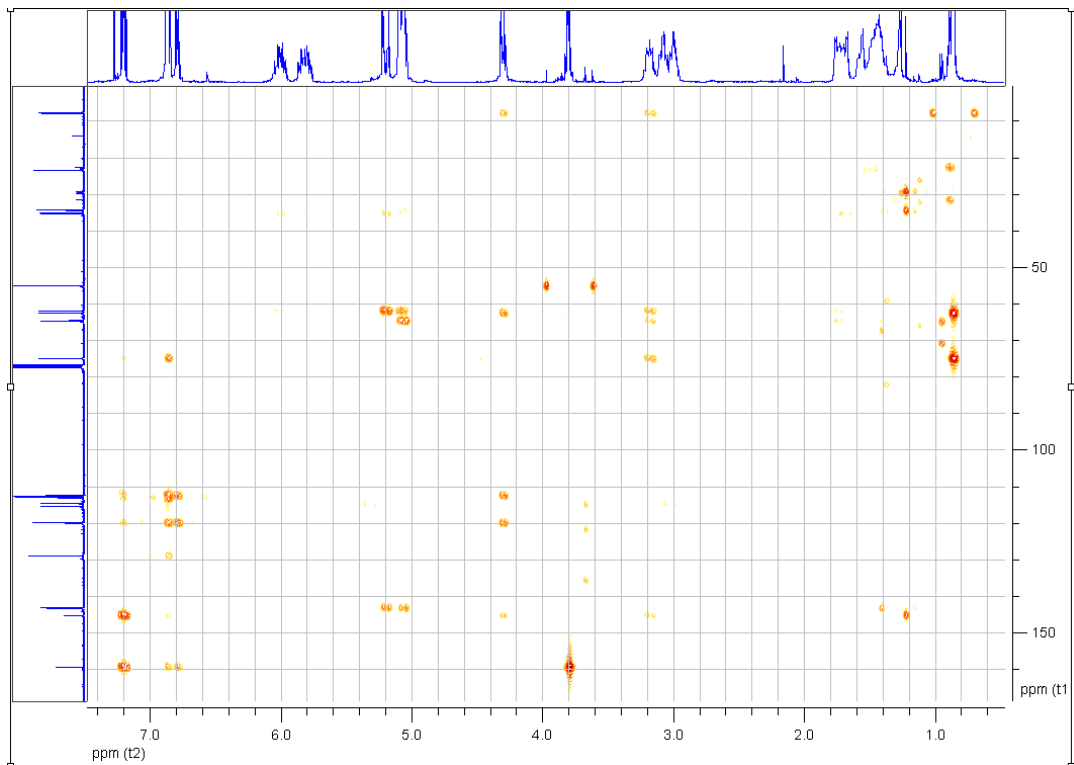
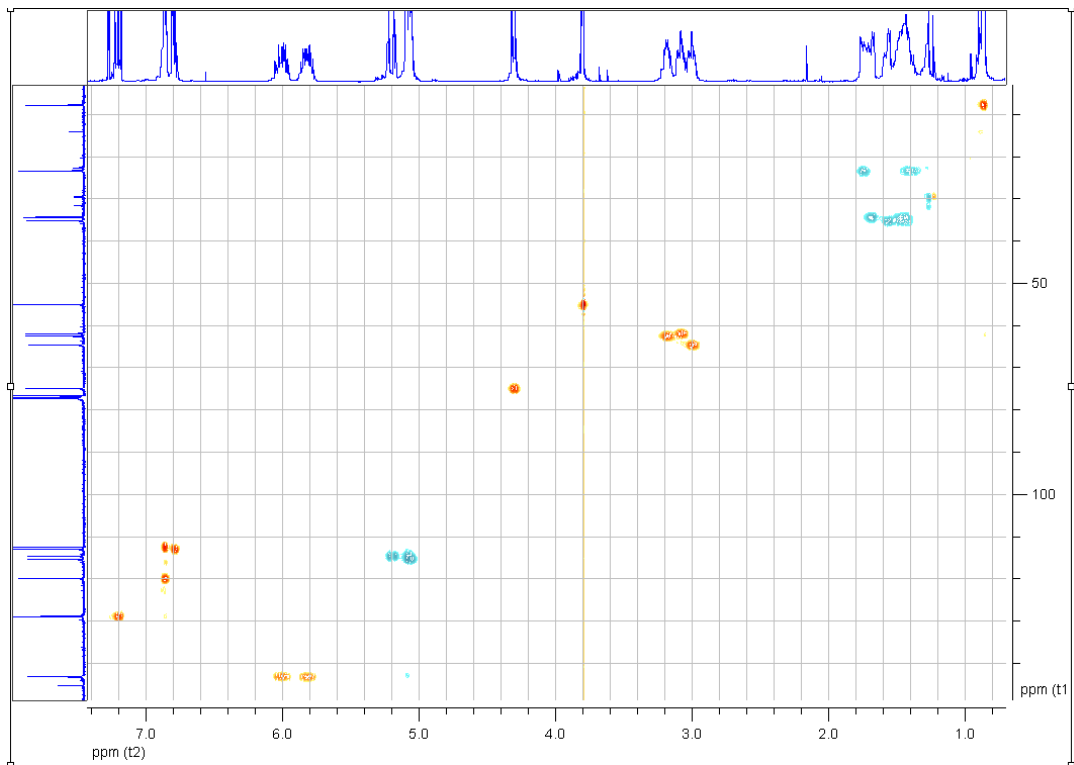
IR-Spektrum:



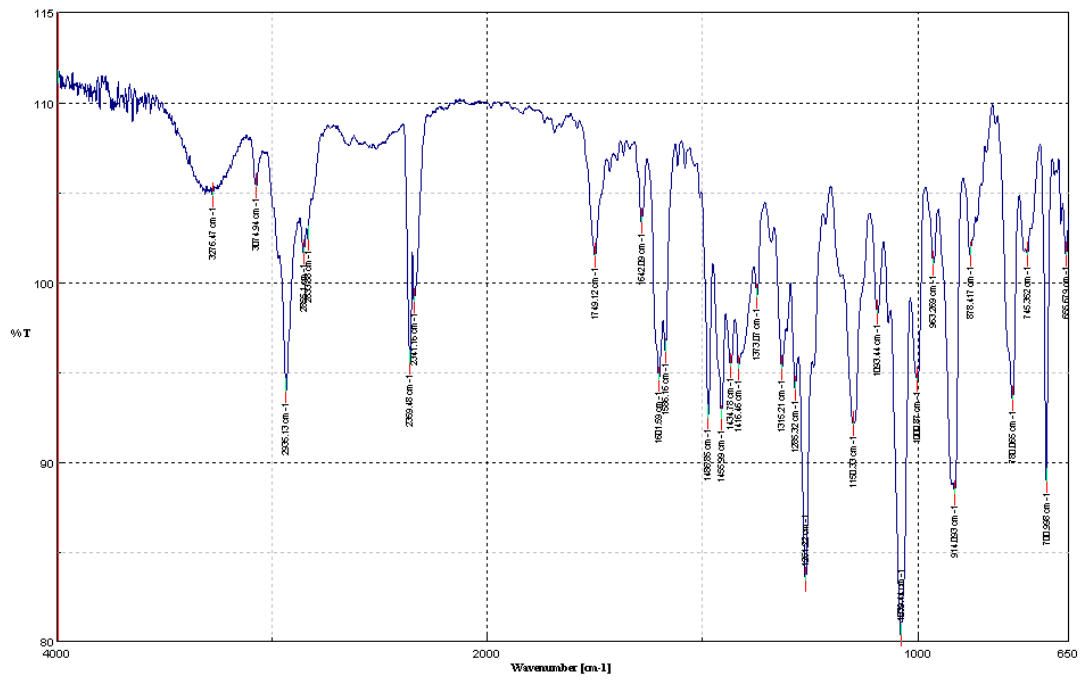
(2R)-2-[(2R,6S)-2,6-Divinylpiperidin-1-yl]-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol**(110a)**¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

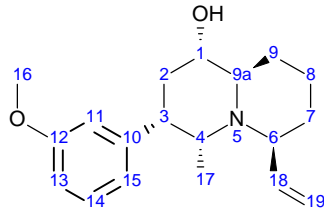
HSQC- und HMBC-Spektren:



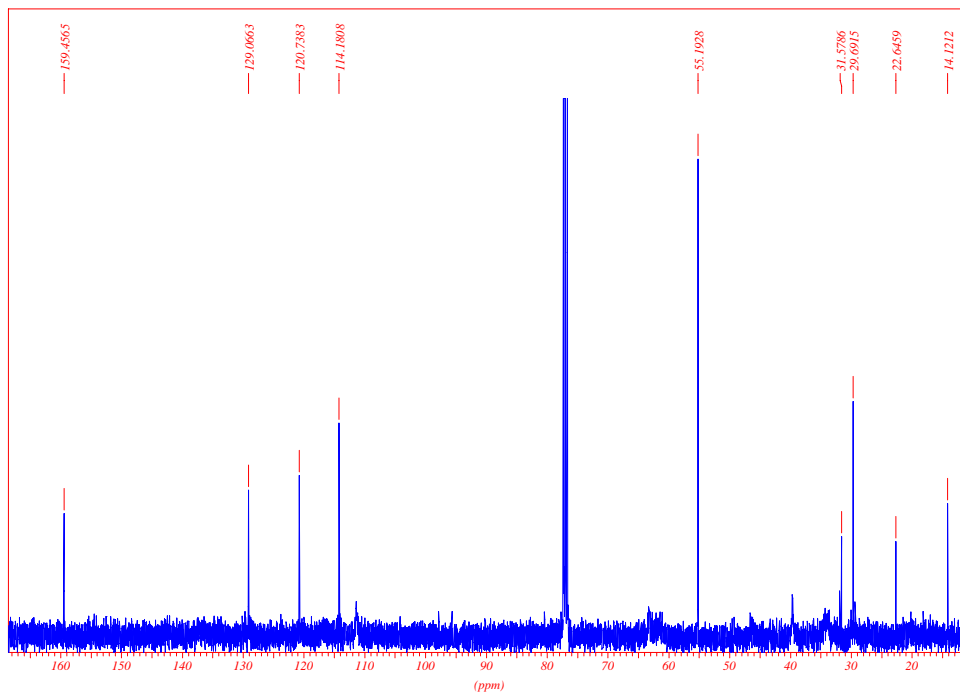
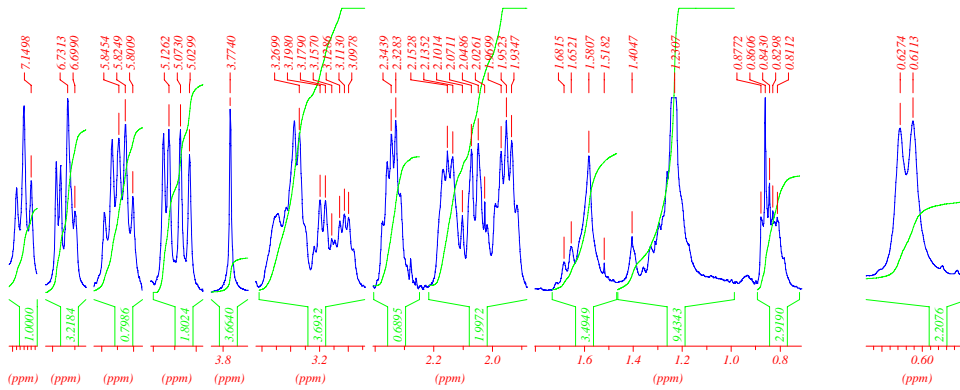
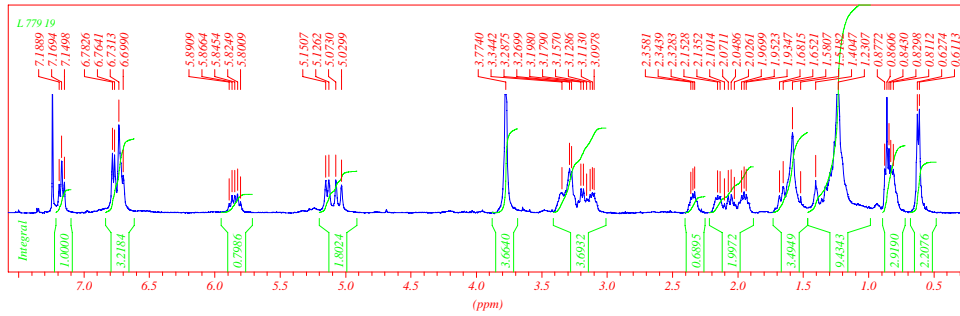
IR-Spektrum:

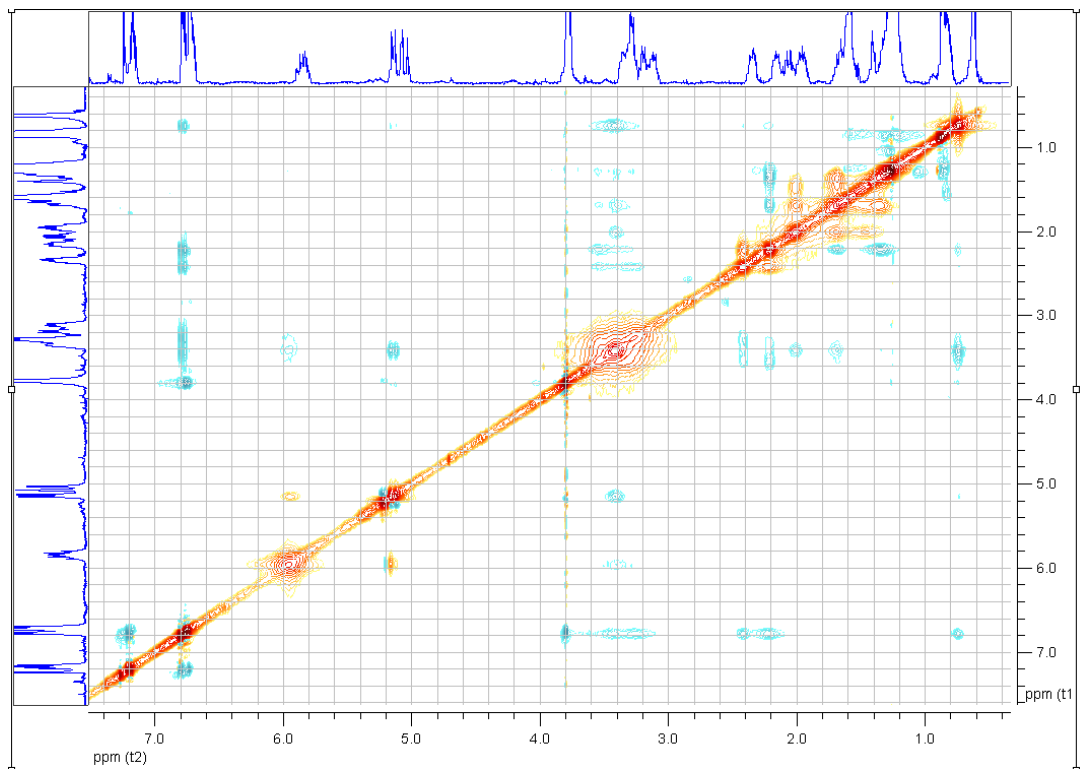
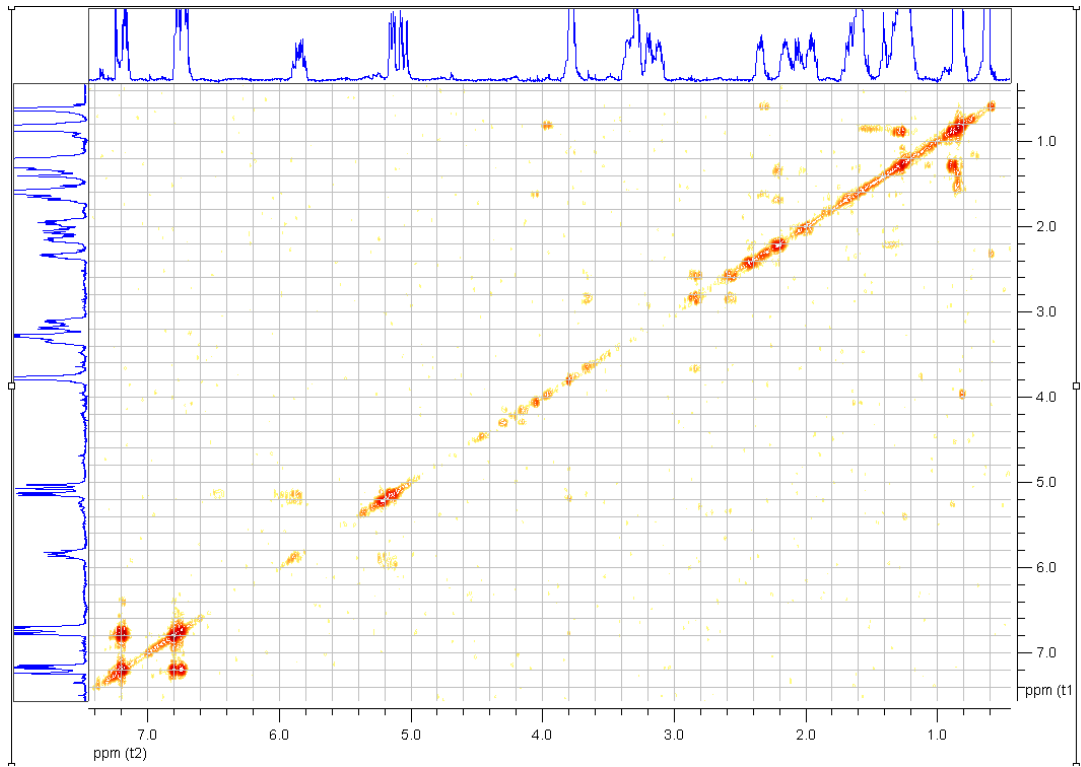


(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-3-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-6-vinyl-chinolizidin-1-ol
(112a)

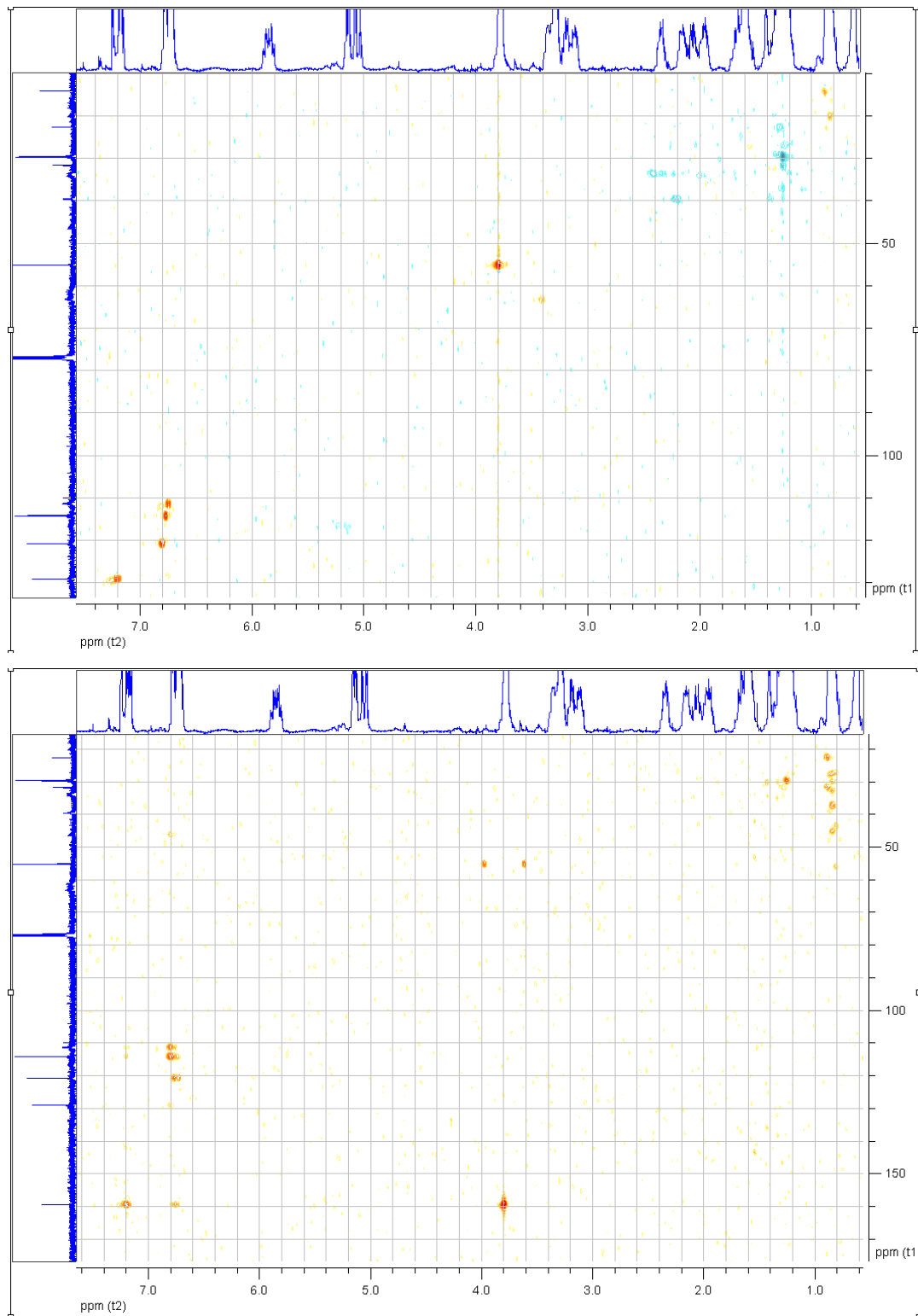


^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

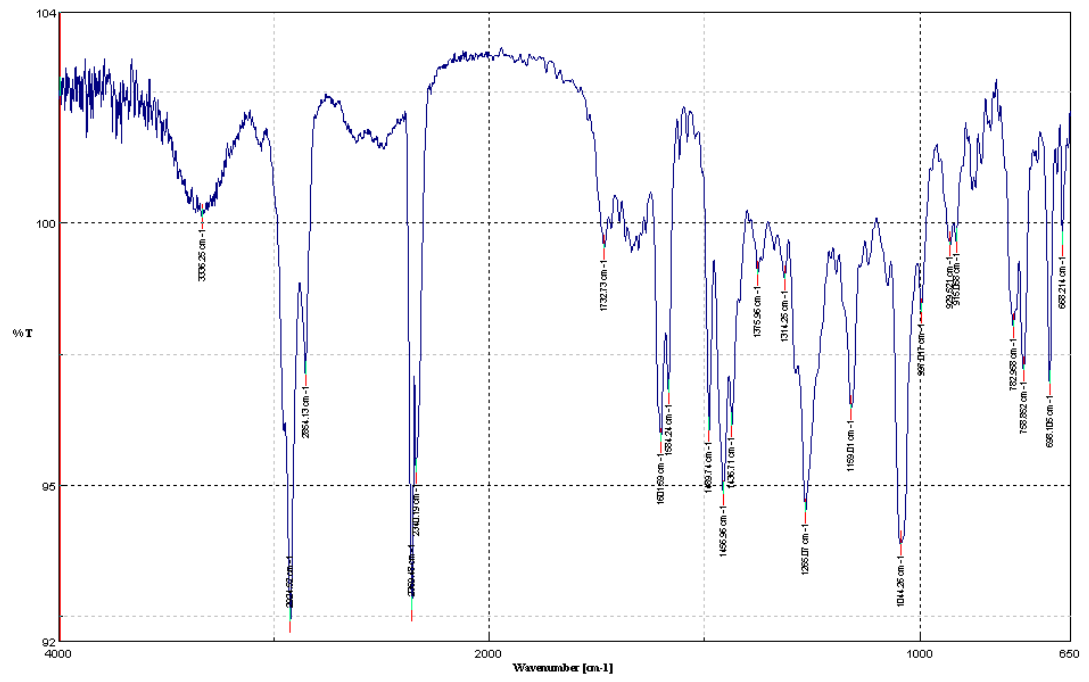


^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

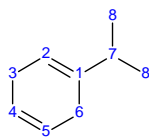
HSQC- und HMBC-Spektren:



IR-Spektrum:

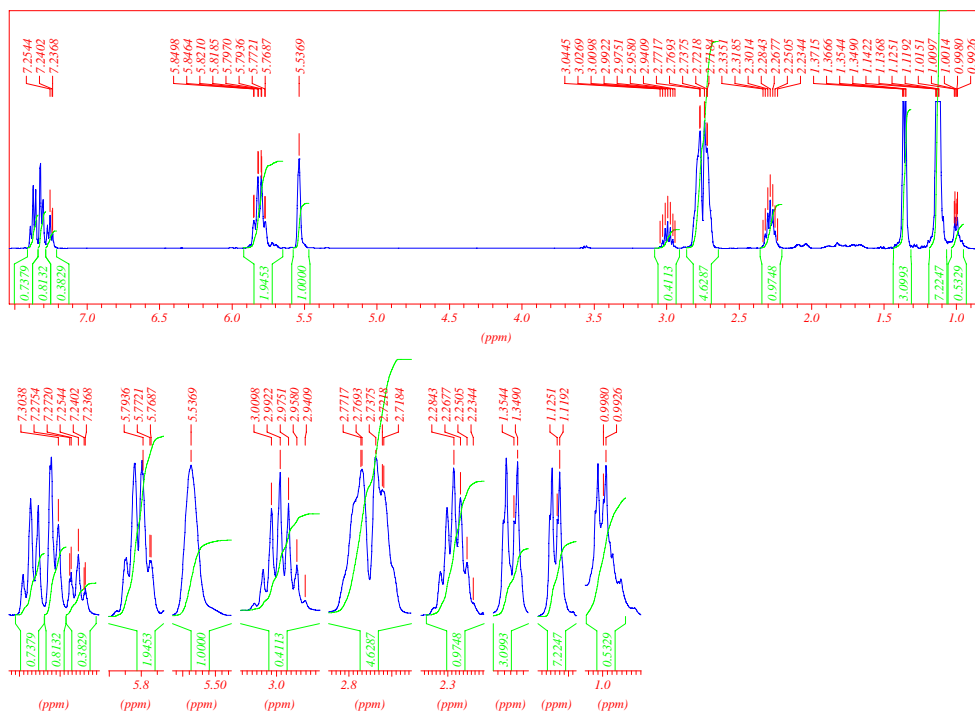


1-Isopropylcyclohexa-1,4-dien (132)

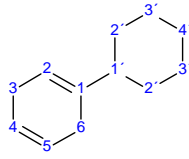


(mit Cumol verunreinigt)

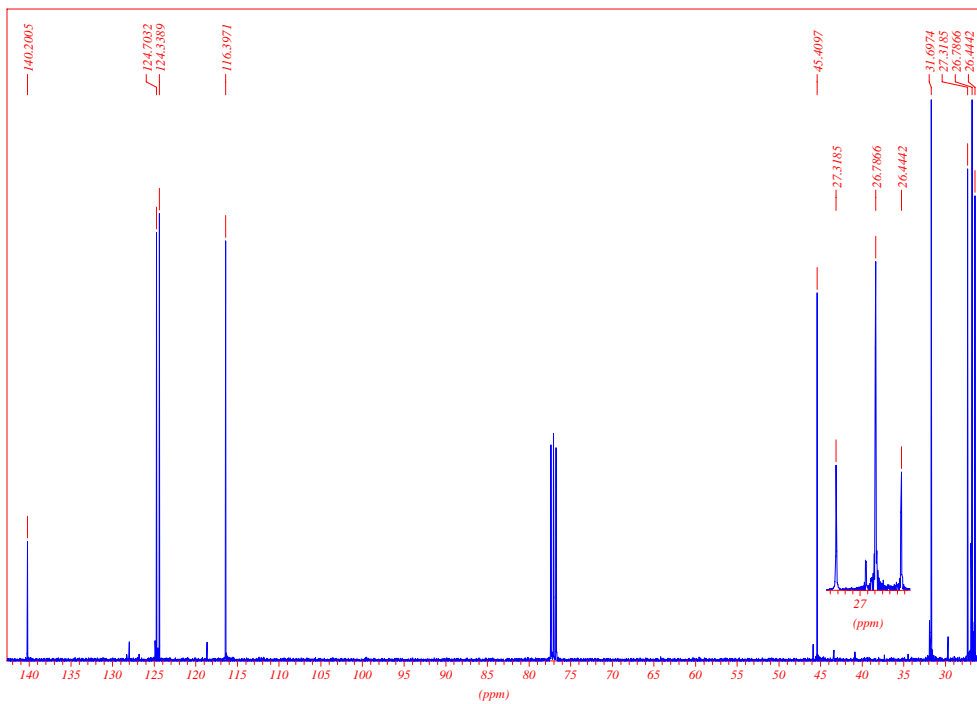
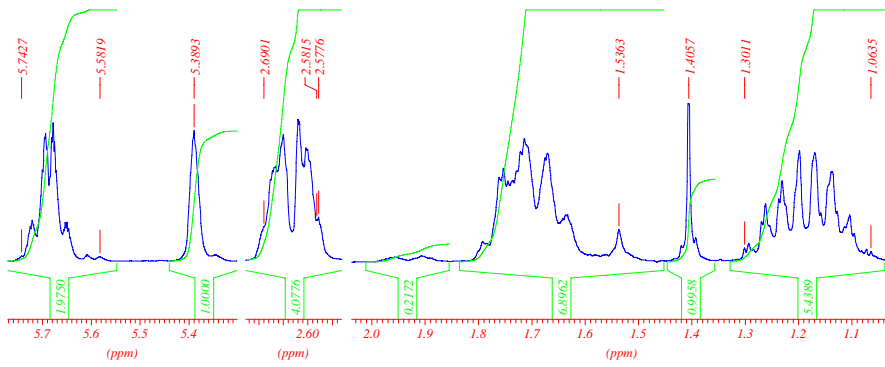
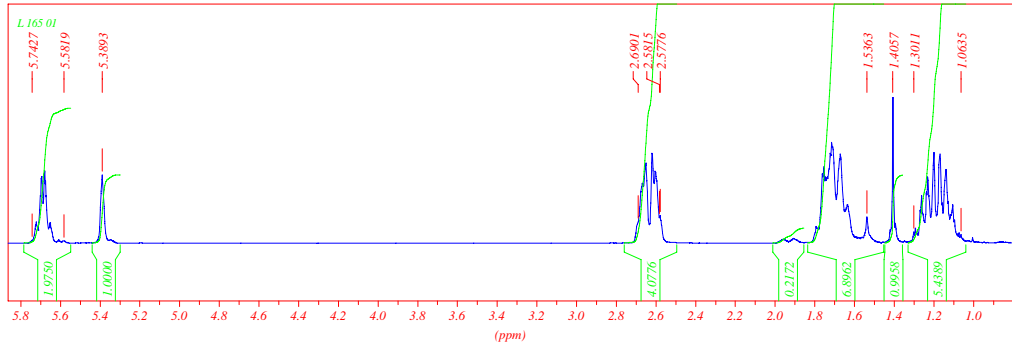
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:



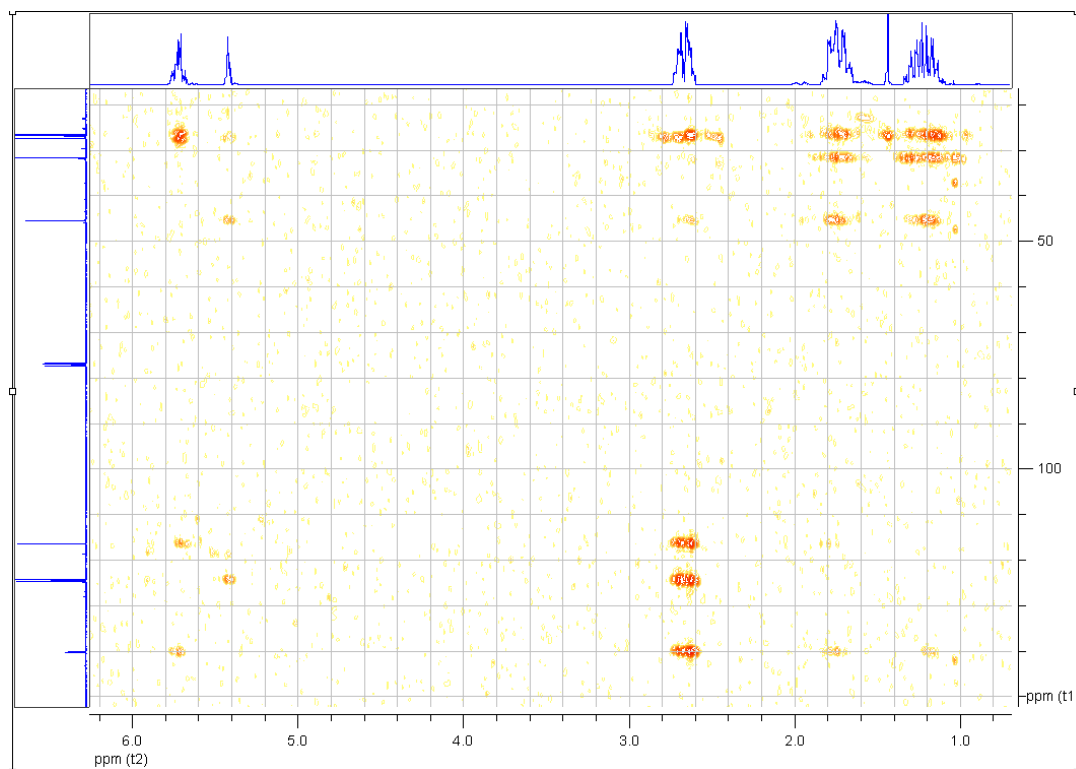
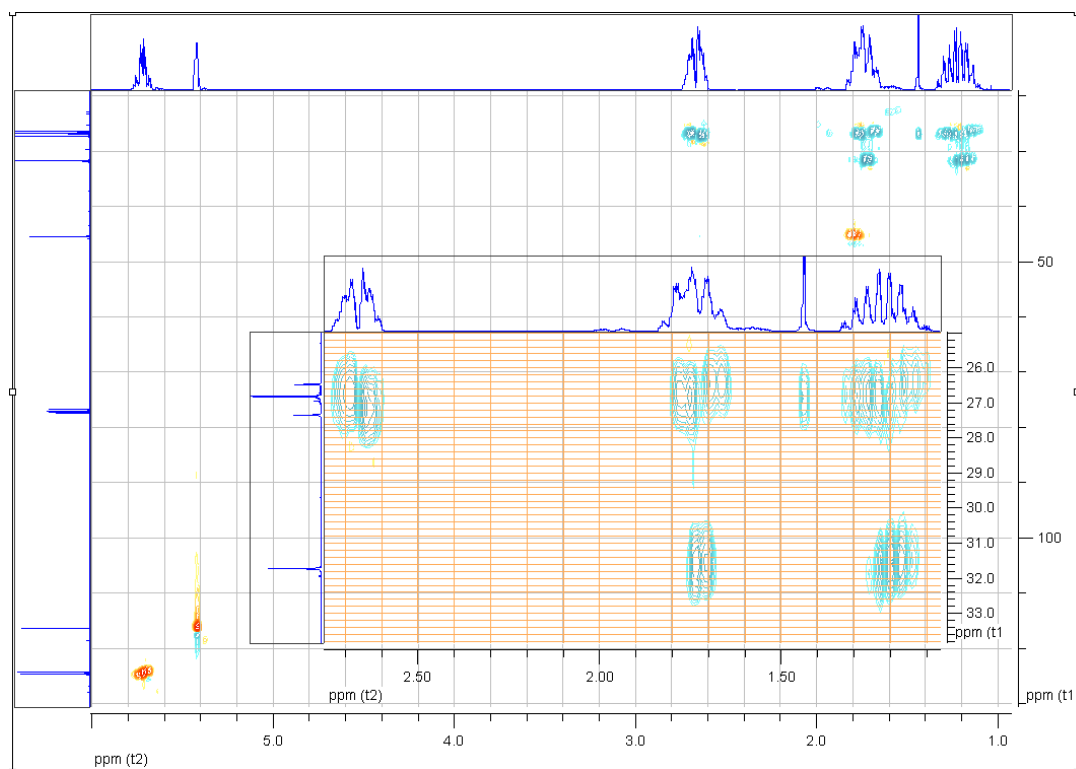
1,1'-Bi(cyclohexan)-1,4-dien (133)

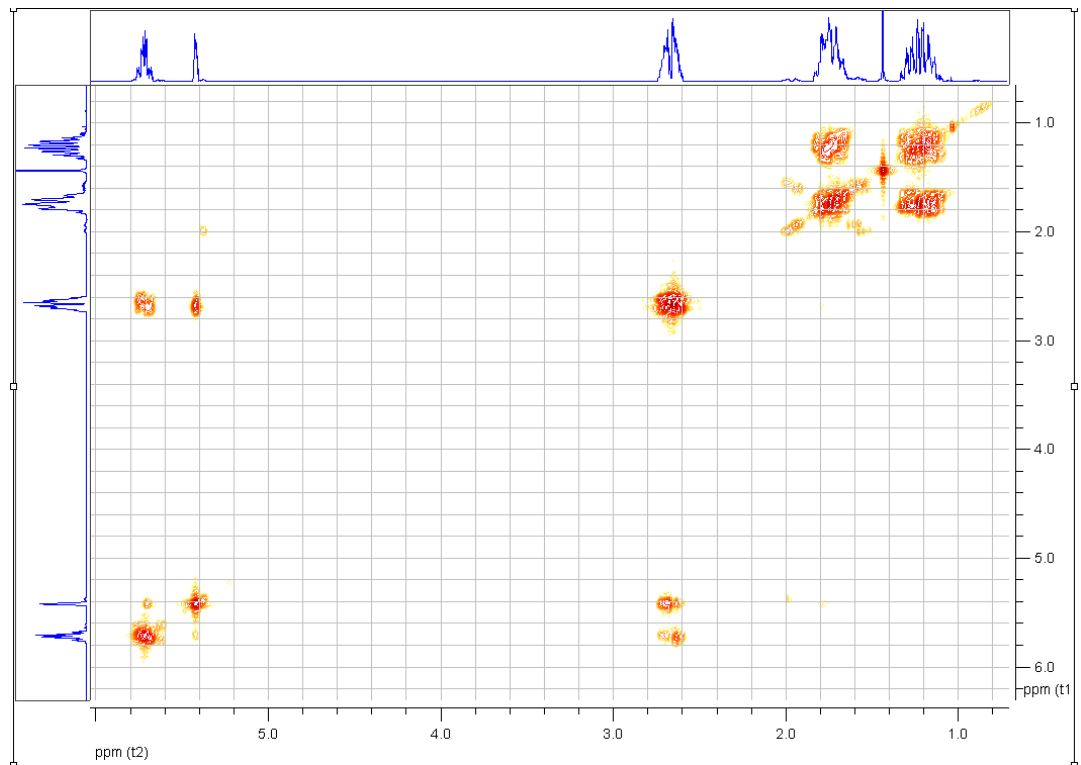


^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

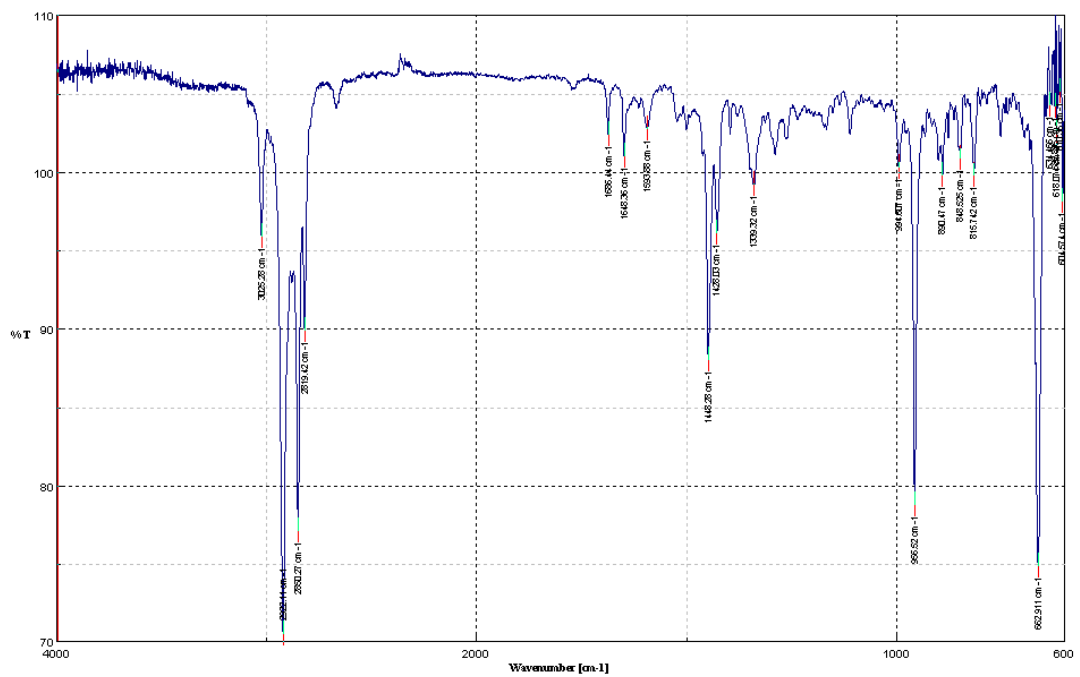


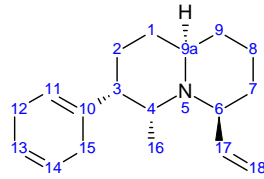
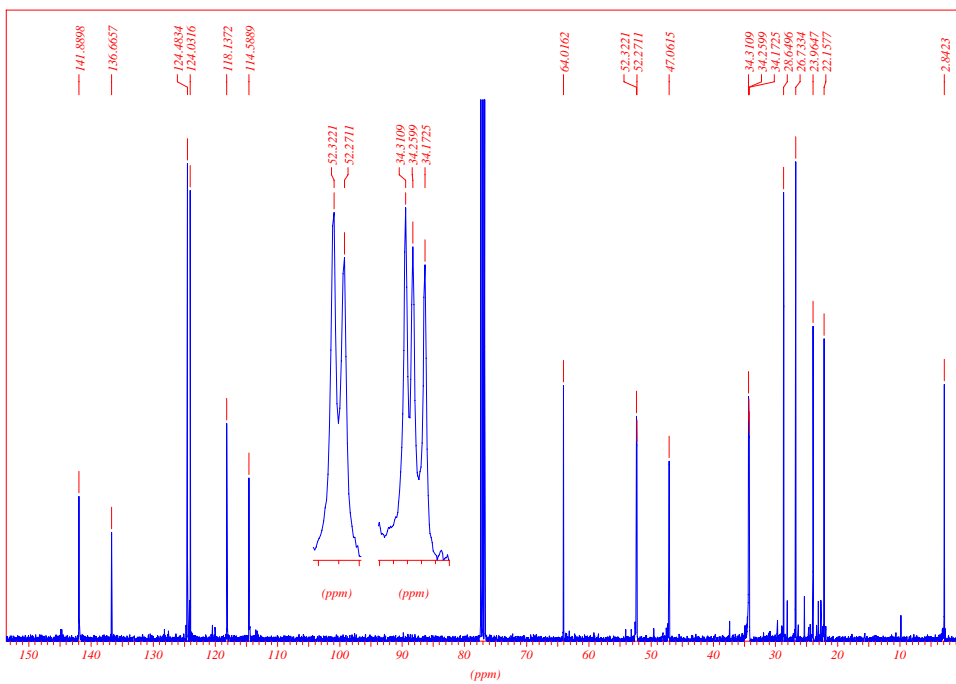
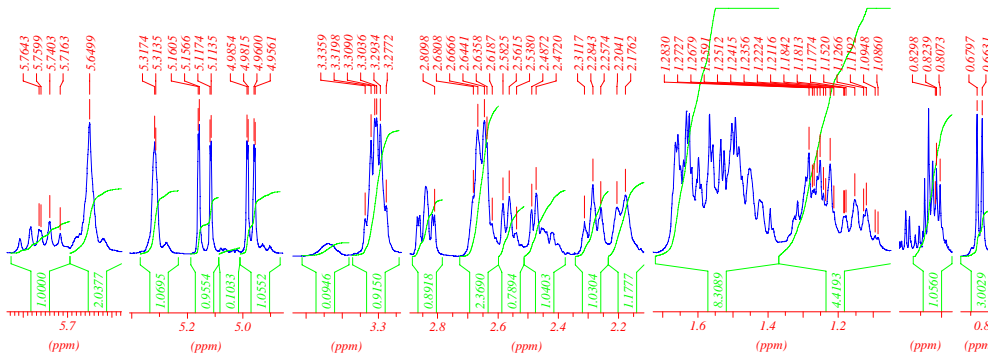
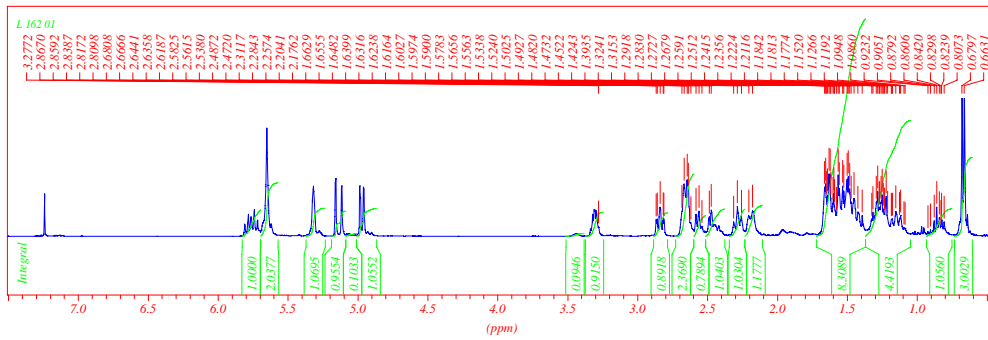
HSQC- und HMBC-Spektren:



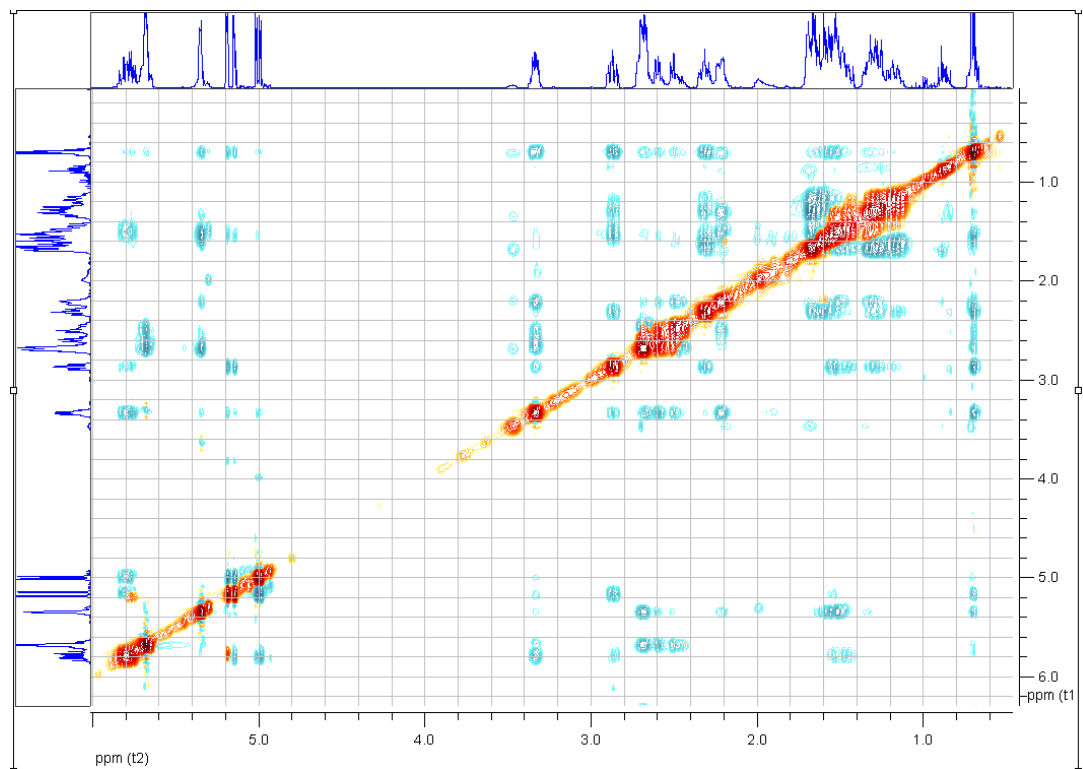
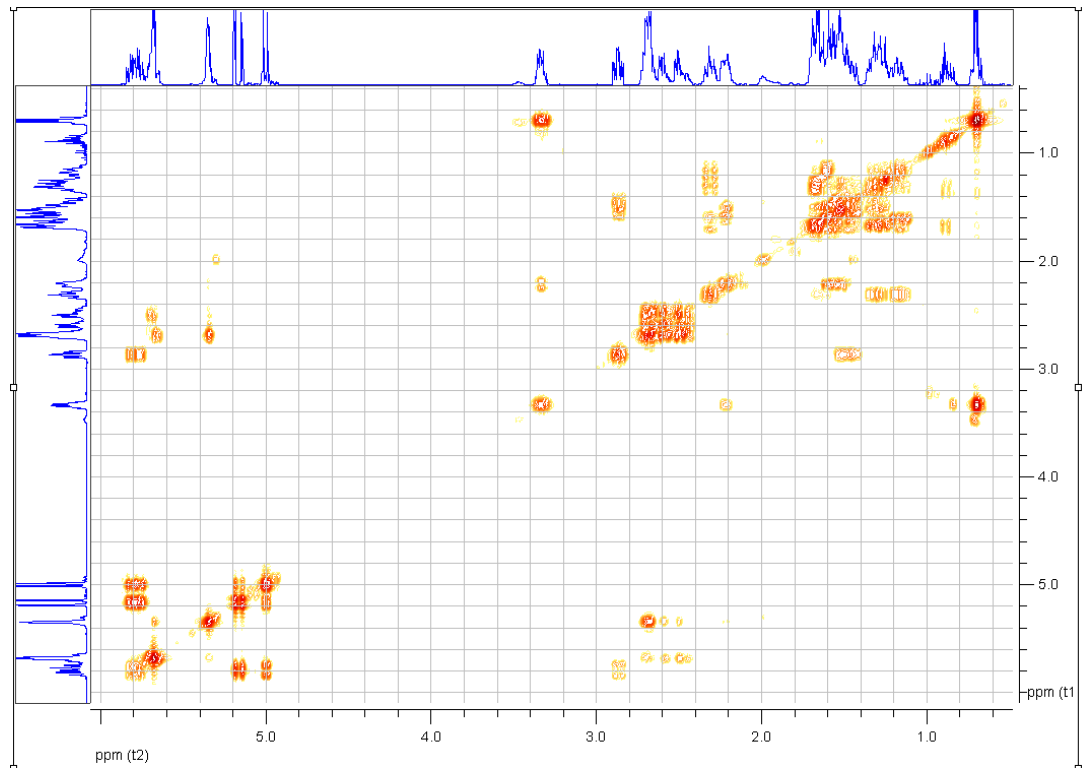
^1H - ^1H -COSY-Spektrum:

IR-Spektrum:

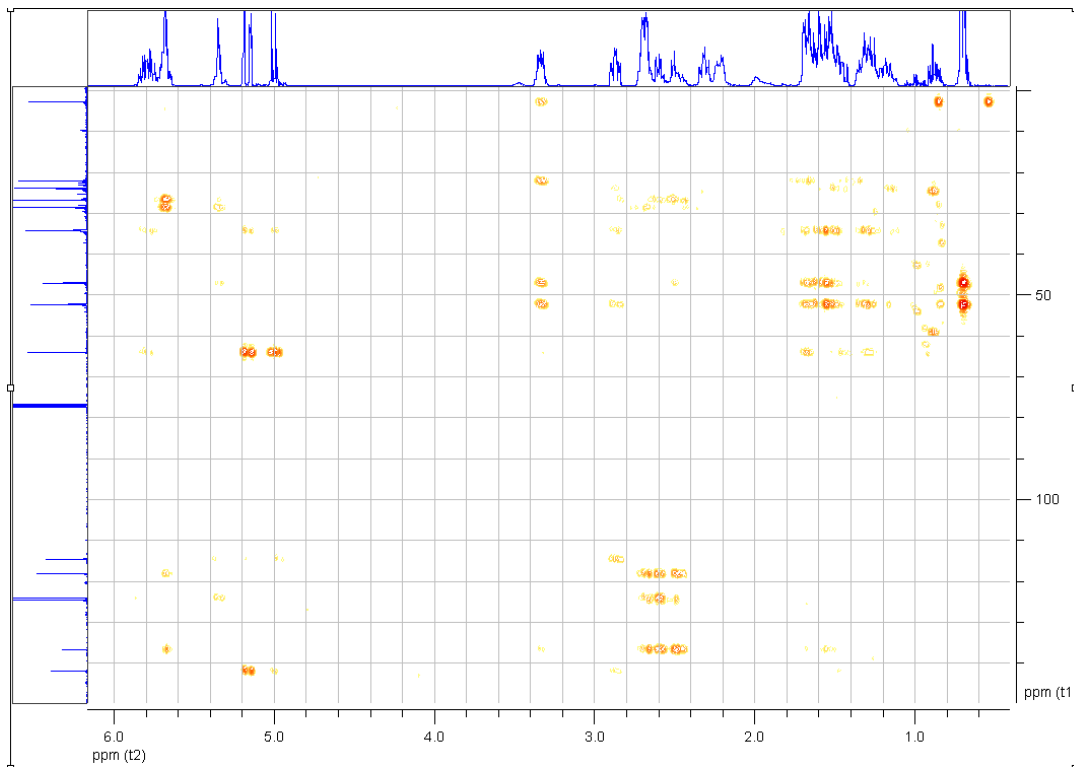
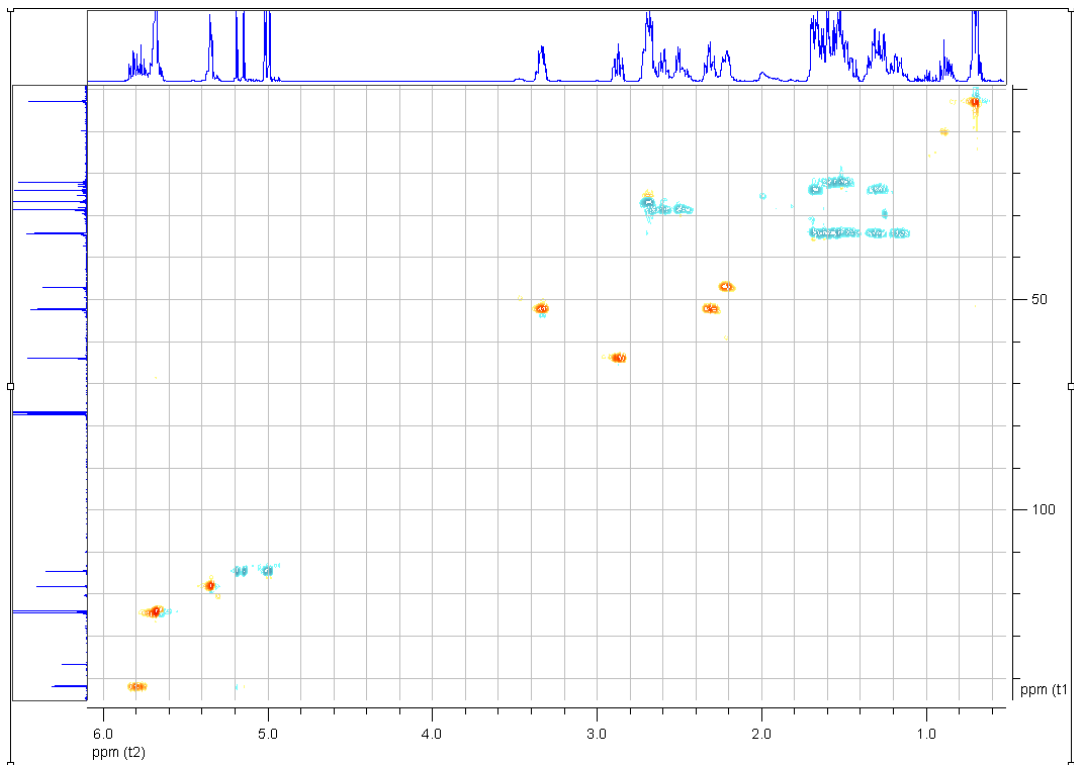


(3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-3-(Cyclohexa-1,4-dien-1-yl)-4-methyl-6-vinylchinolizidin (134)**¹H- und ¹³C-NMR-Spektren:

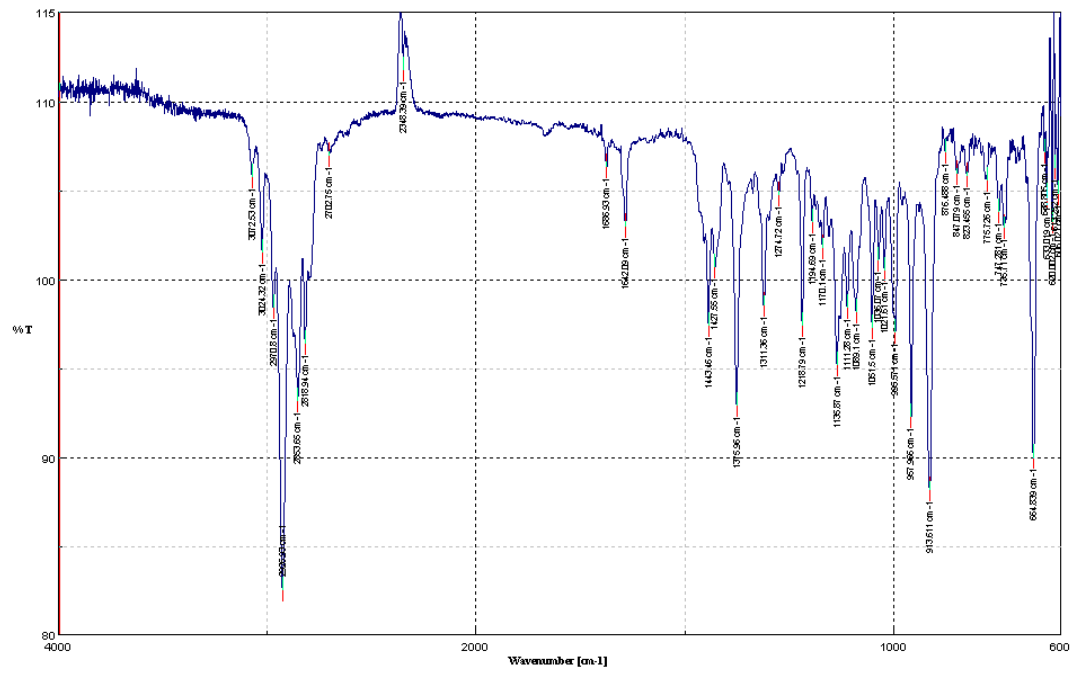
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

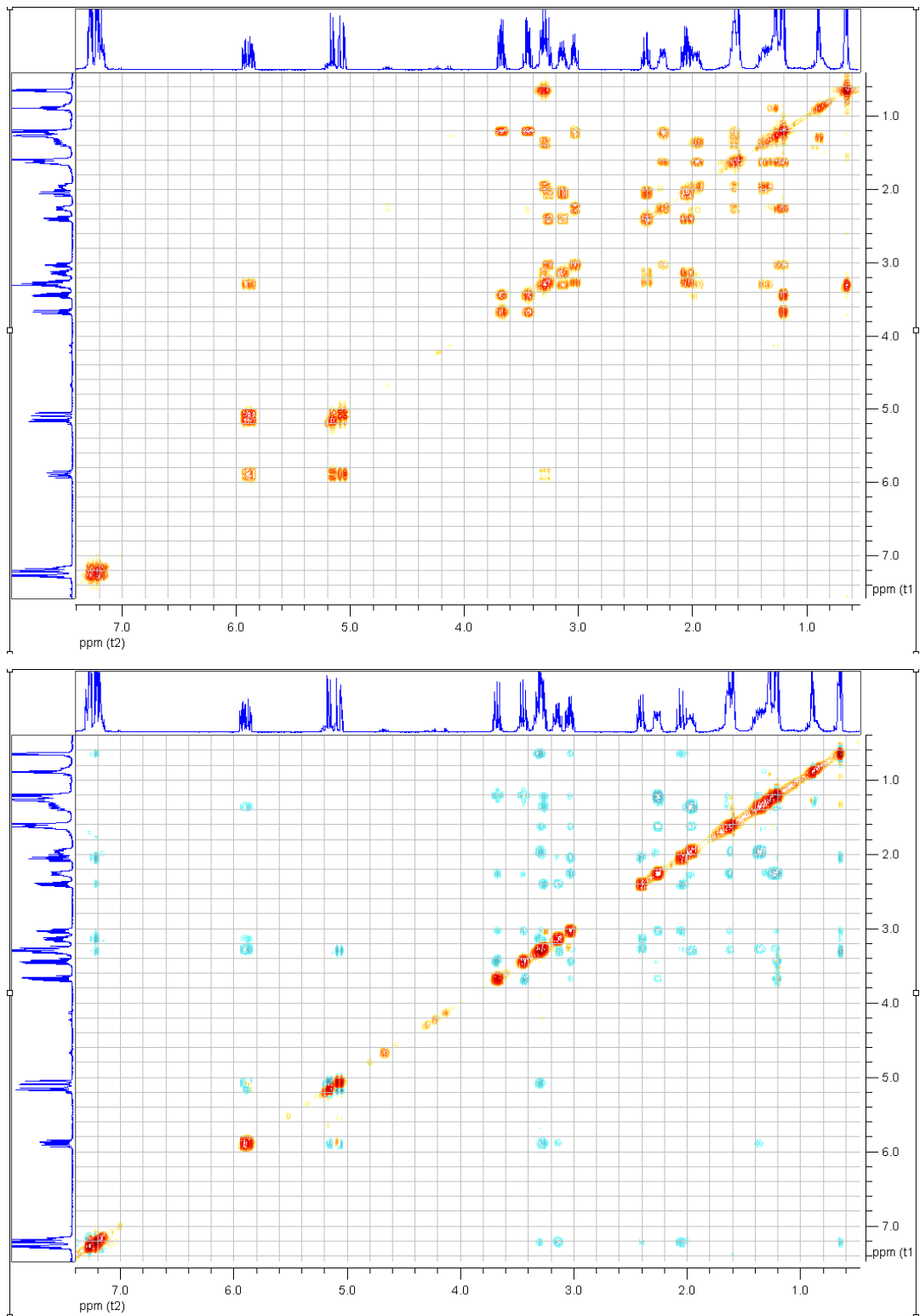


HSQC- und HMBC-Spektren:

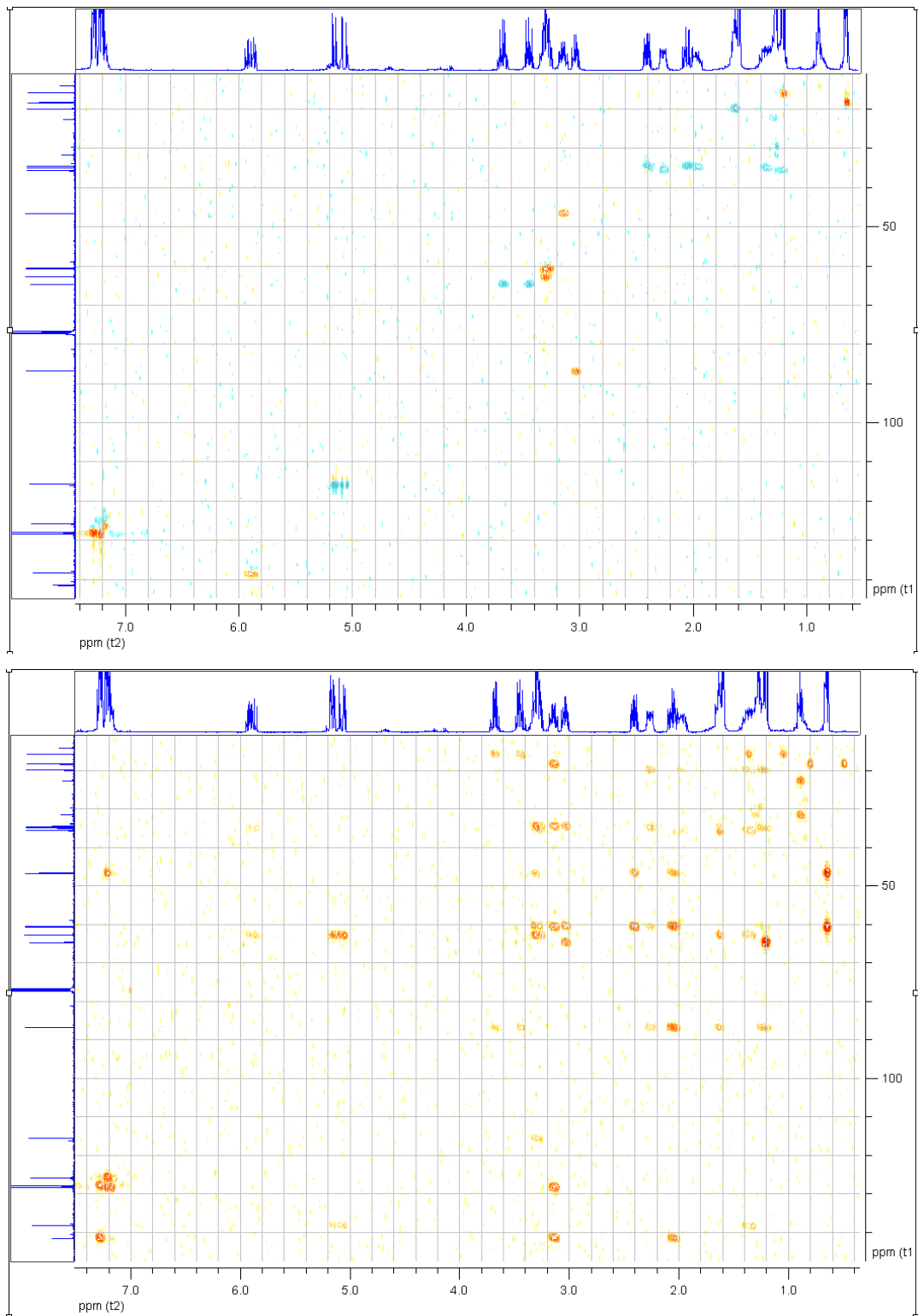


IR-Spektrum:

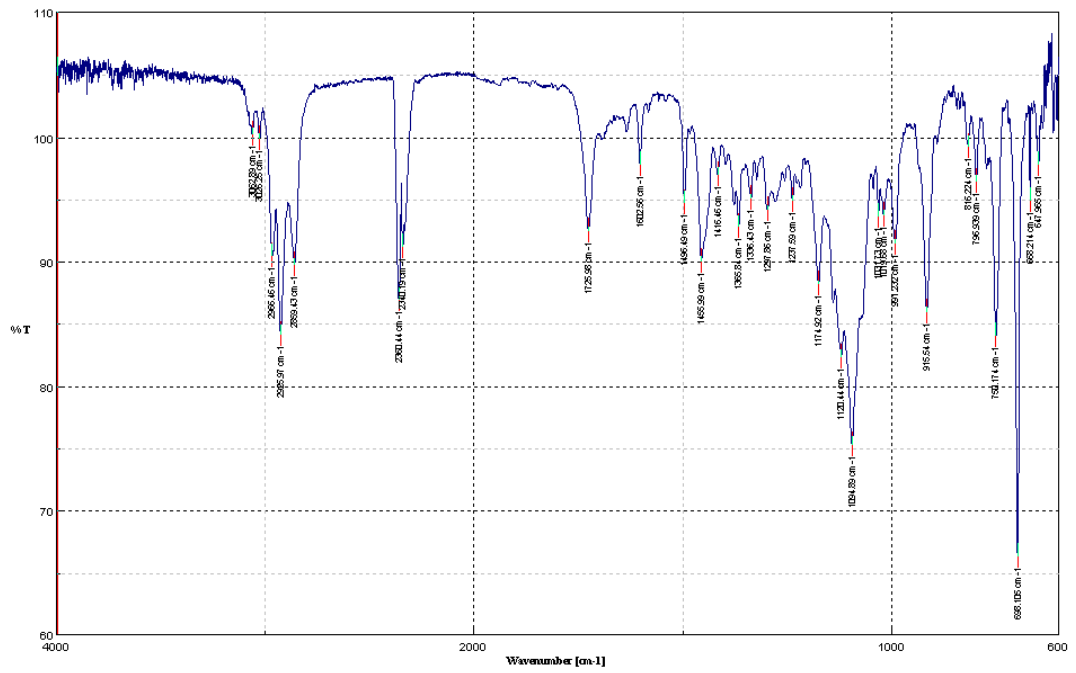


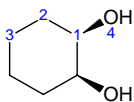
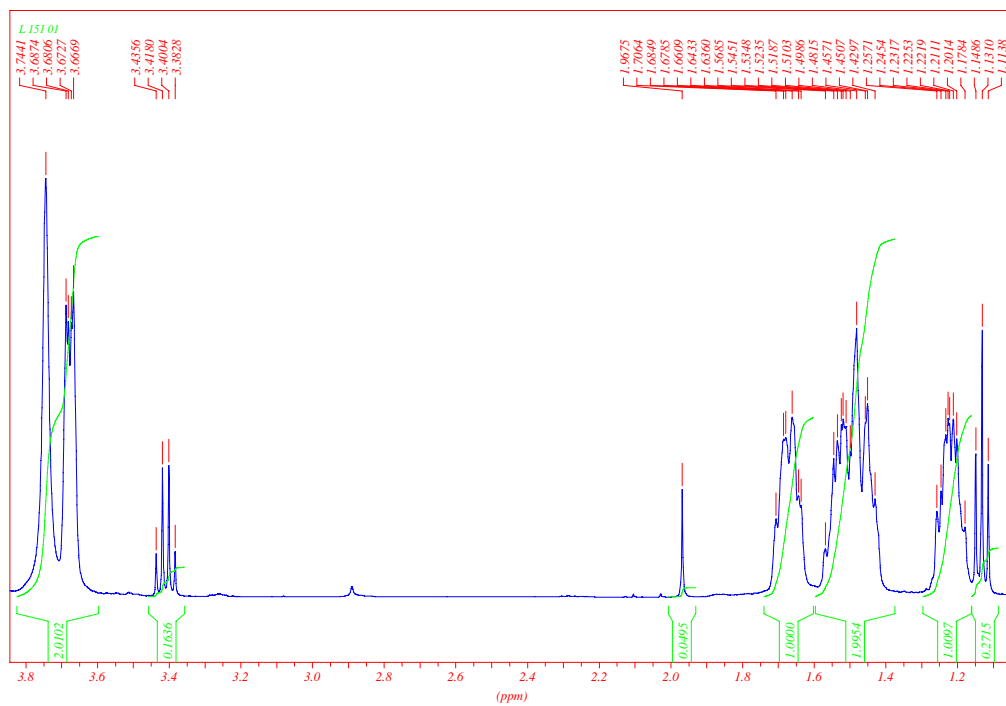
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:

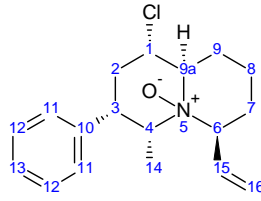
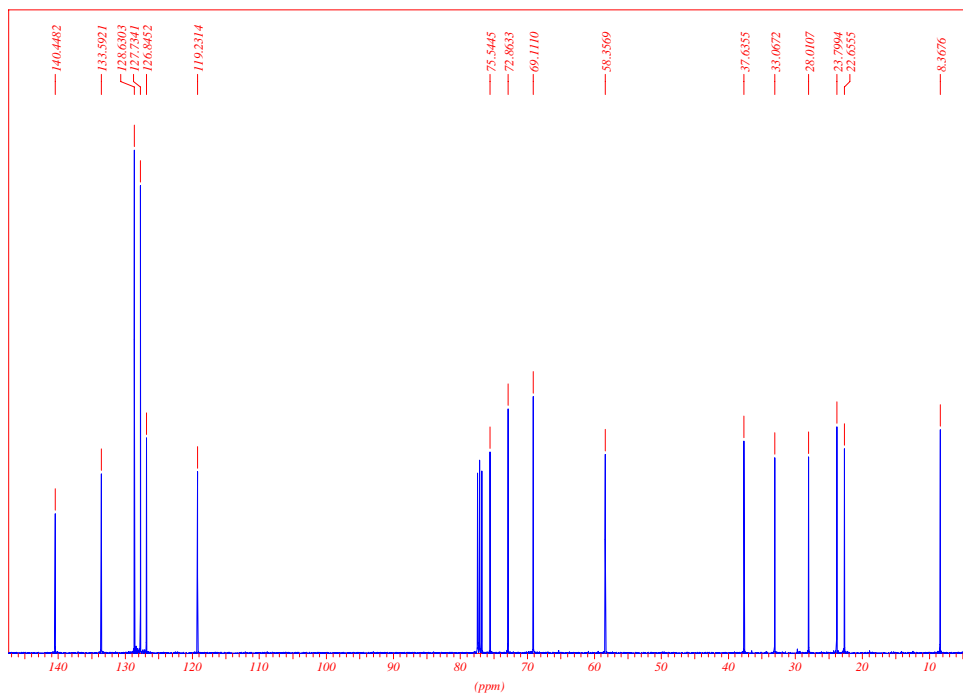
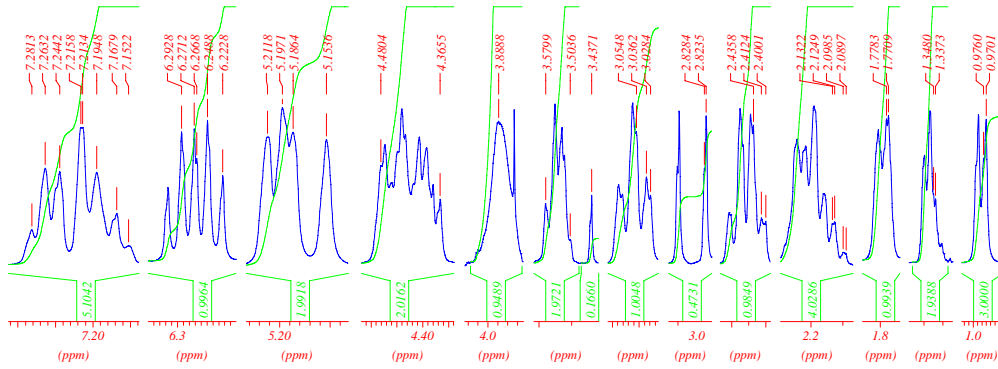
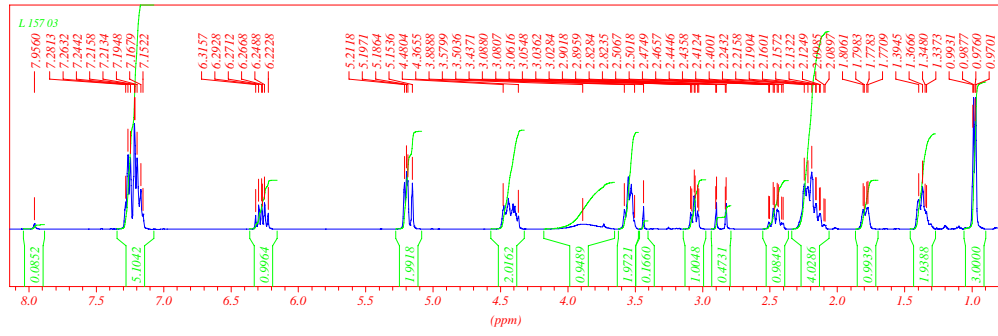
HSQC- und HMBC-Spektren:



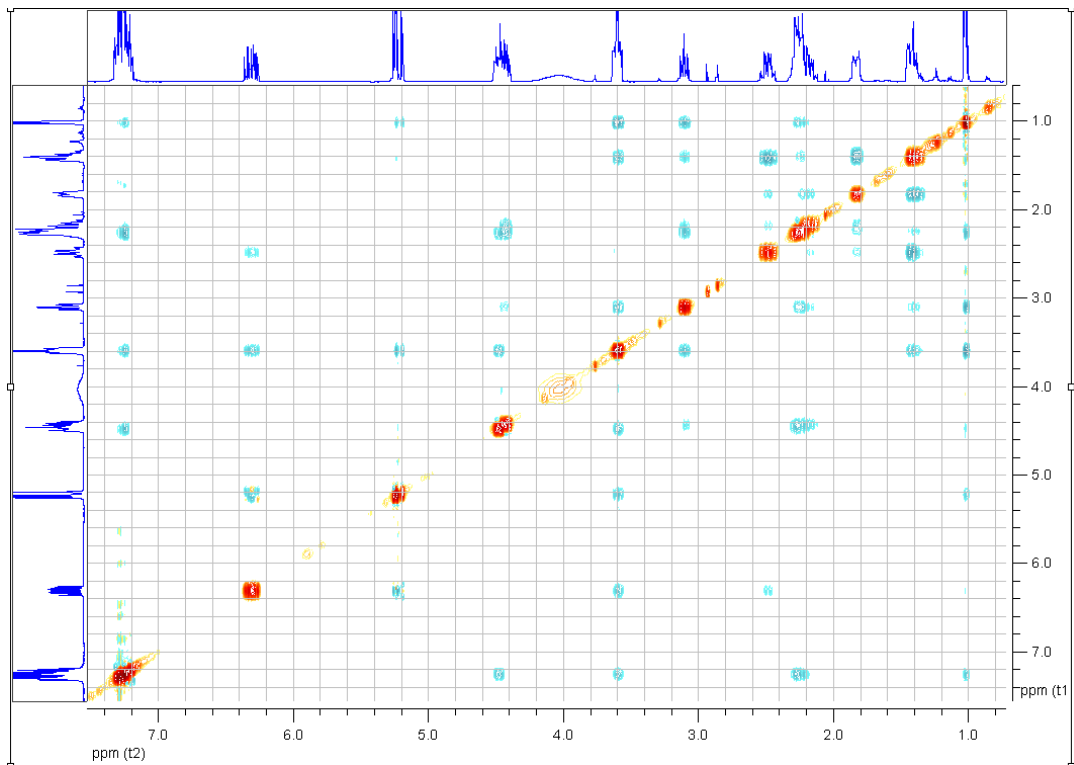
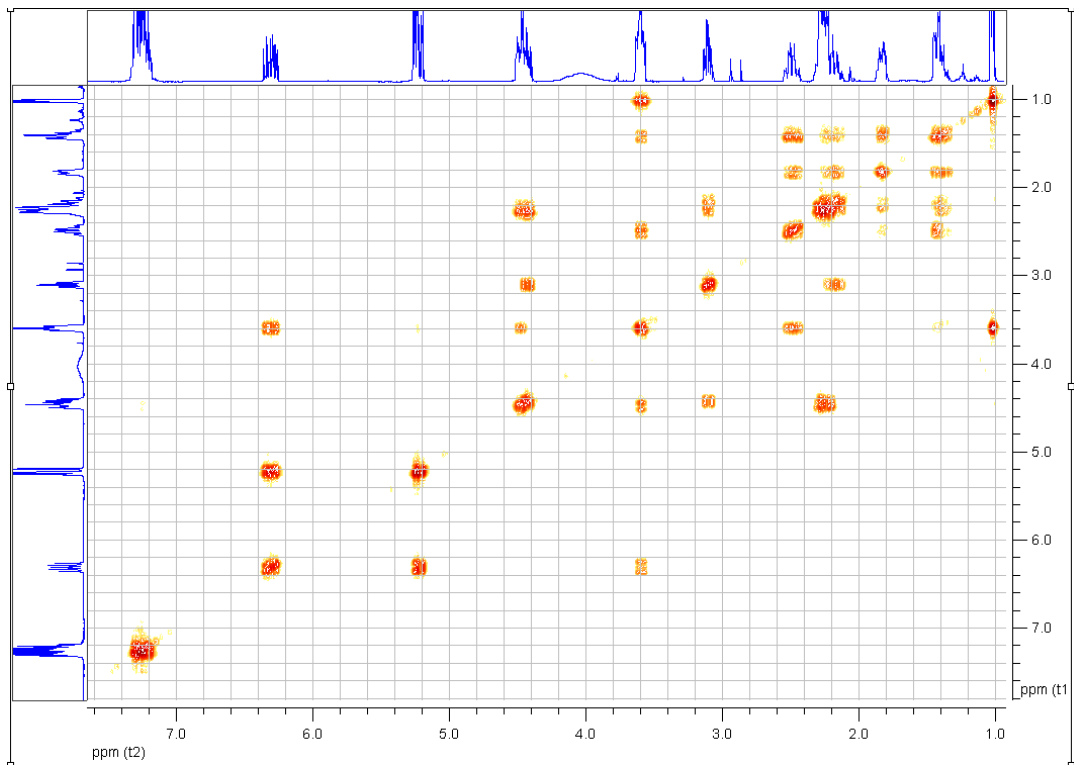
IR-Spektrum:



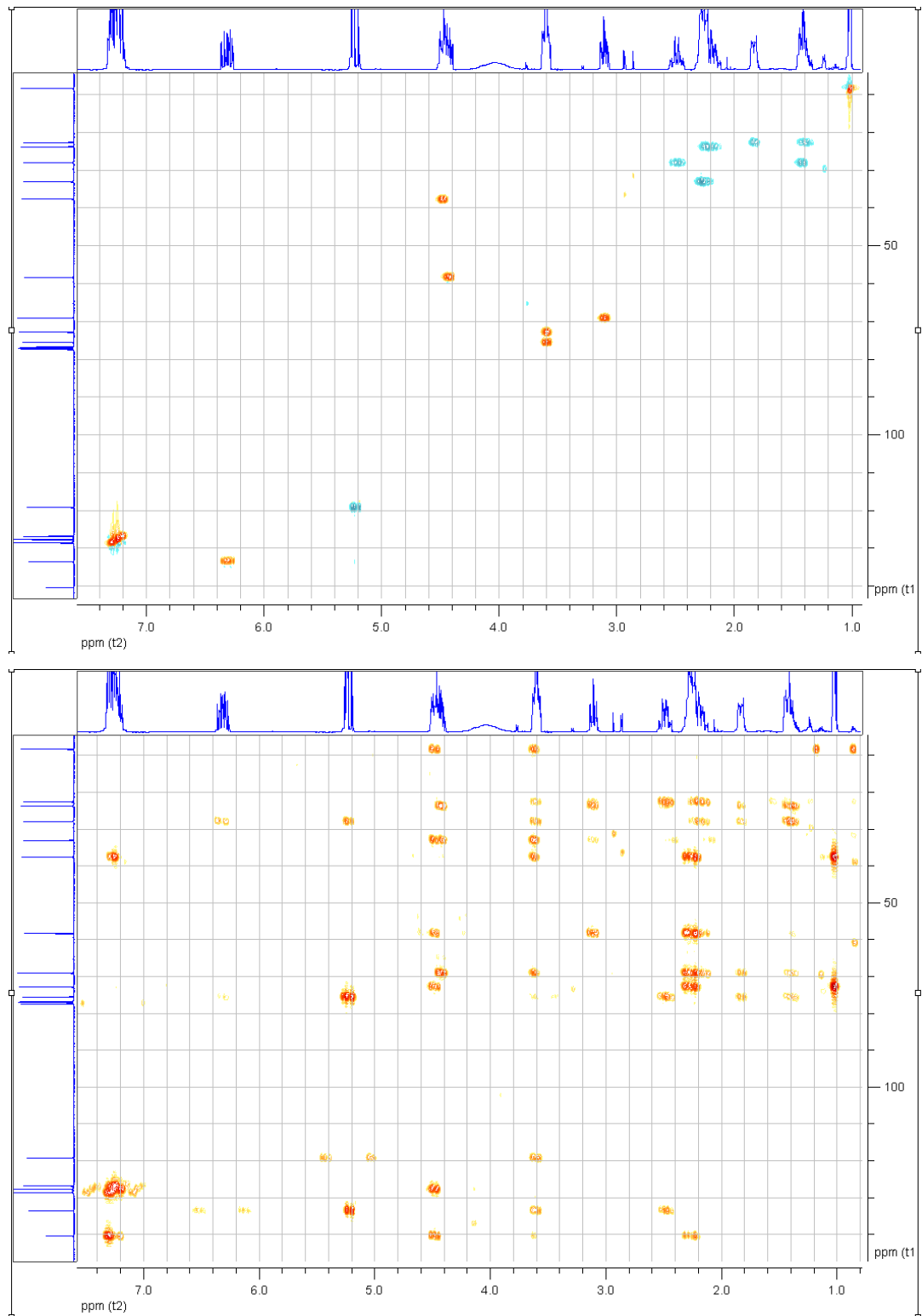
cis-Cyclohexan-1,2-diol (170)¹H-NMR-Spektrum:

(1*S*,3*S*,4*R*,6*S*,9*aR*)-1-Chlor-4-methyl-3-phenyl-6-vinylchinolizidin-5-oxid (175) ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren:

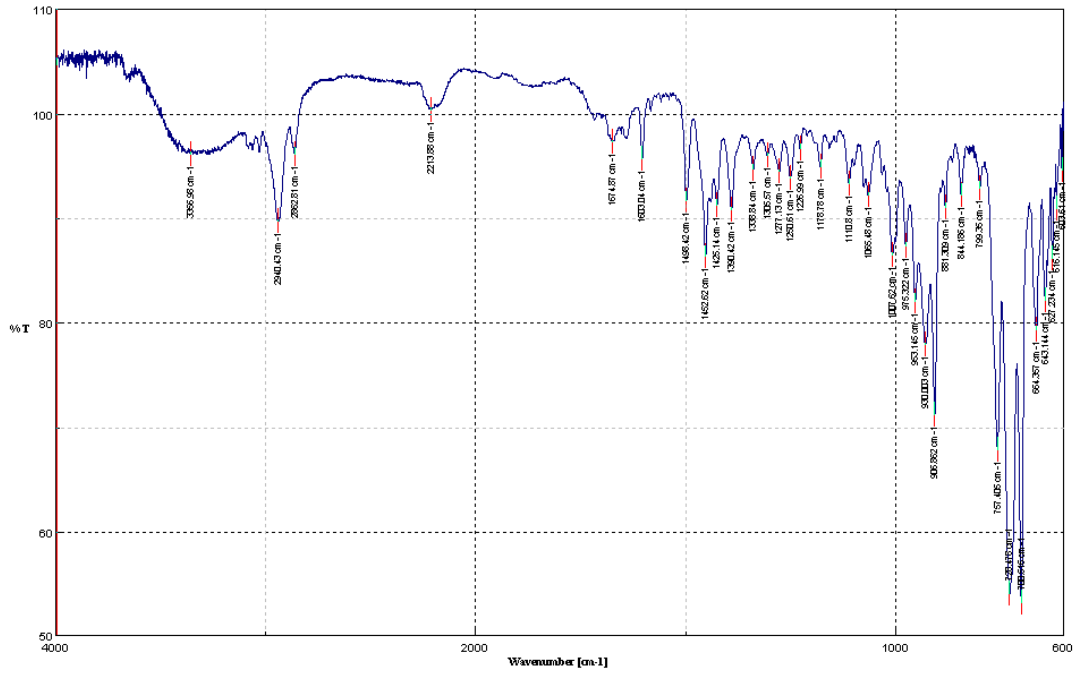
^1H - ^1H -COSY- und NOE-Spektren:



HSQC- und HMBC-Spektren:



IR-Spektrum:



6. Lebenslauf

Name: Patrick Limberg

Wohnort: Walter-Bohman-Str. 4, 55130 Mainz

Abschlüsse: 2012: Doktorprüfung (rer. nat.) bestanden
2007: Diplomchemiker
2000: Abitur

Sprachkenntnisse: in Englisch, Latein und Altgriechisch

Promotionsstudium: 2008-2012 im Arbeitskreis Prof. Dr. U. Nubbemeyer an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz in Zusammenarbeit mit dem Naturstoff-Zentrum Rheinland-Pfalz

Wiss. Mitarbeiter: 2008-2012 in der Abteilung für Lehramtskandidaten der Chemie (im Fach organischer Chemie) an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Chemiestudium: 2001-2007 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Zivildienst: 2000-2001 beim Deutschen Roten Kreuz in Mainz

Schulbildung: 1991-2000 Theresianum Mainz
1987-1991 Martinus-Schule Mainz-Weisenau

Geburtsdatum, -ort: 24.11.1980 in Mainz

Eltern: Vater: Franz Albert Limberg, Großhandelskaufmann im Kfz-Bereich, verst. im April 2001
Mutter: Monika Limberg-Noß, geb. Wachter, Reiseverkehrskauffrau