



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Synthese von optisch aktiven 2-Vinyl-piperidinen

-

Schlüsselbausteine für die Clavepictin-Totalsynthese

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Alexander Siegler

geb. in Mannheim

Mainz, 2011

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Mai 2011

Die vorliegende Arbeit
wurde in der Zeit von April 2003 bis April 2011
im Institut für Organische Chemie
der Johannes Gutenberg-Universität angefertigt.

Ludwig Rainer Claisen
1851-1930



Ludwig Claisen

Chemisch 200

Um der Sache auf den Grund zu kommen, wurden von zwei Phenolen, dem Guajacol und dem β -Naphthol, sowie von einem Phenolcarbonsäureester, dem Salicylsäure-äthylester, die Allyl-äther dargestellt und auf ihr Verhalten in der Hitze geprüft. Es zeigte sich, daß bei allen dreien die Umlagerung mit großer Präzision eintrat.

L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.

Heliogravüre einer Fotografie, Porträt, Ludwig Claisen
© Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsbibliothek

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Überlassung der sehr interessanten Themenstellung, der Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für die guten Arbeitsbedingungen sowie für die Freiheiten, die er mir während der Anfertigung meiner Dissertation gewährte. Zudem bin ich ihm sehr dankbar für die unermüdlichen Verbesserungsvorschläge und für seinen stetigen fachlichen Rat.

Ich danke meinen Laborkollegen für die gute Arbeitsatmosphäre und für die vielen fachlichen und fachfremden Diskussionen.

Für die Hilfe bei der NMR-Spektroskopie, für ihre Unterstützung an der HPLC und für die gewissenhafte Korrektur meiner Arbeit danke ich den beteiligten Personen.

Dem gesamten Arbeitskreis danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die gegenseitige Hilfe und die produktive Zusammenarbeit. Allen, mit denen ich auch außerhalb der Uni eine schöne Zeit verbracht habe, möchte ich dafür herzlich danken.

Vielen Dank auch an alle Angestellten des Instituts für die Bereitstellung der NMR-Geräte, für die Messung der Massenspektren und für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die Nachsichtigkeit und Geduld, die sie mir über die lange Zeit entgegengebracht haben. Ganz besonders danke ich meinem Bruder für seine Unterstützung sowie seine aufmunternden Worte.

INHALTSVERZEICHNIS

1	ALLGEMEINER TEIL	9
1.1	Marine Naturstoffe	9
1.1.1	Das Manteltier <i>Clavelina Picta</i>	10
1.1.2	Clavepictine und Pictamin	11
1.1.3	Isolierung und Verfügbarkeit	12
1.2	Überblick über die Synthesen von Calvepictin	13
1.2.1	Durch intramolekulare <i>Michael</i> -Addition	13
1.2.2	Durch Allen-Cyclisierung.....	15
1.2.3	Durch konjugierte Addition	18
1.3	Die <i>Claisen</i>-Umlagerung	20
1.3.1	Die zwitterionische <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	21
1.3.2	Die Stereochemie der <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung.....	22
1.4	Überblick über die Synthese von chiralen 2-substituierten Piperidinen	25
1.4.1	Durch Ruthenium-katalysierte Metathese.....	25
1.4.2	Durch <i>Robinson-Schöpf</i> -artige Kondensation (Husson et al.)	27
1.4.3	Mittels Benzotriazol als Auxiliar (Katritzky et al.)	28
1.4.4	Tetracyclisches Kondensationsnebenprodukt (Husson et al.)	31
1.5	Aufgabenstellung	32
1.6	Retrosynthese	33
2	SPEZIELLER TEIL	35
2.1	Aufbau von 2-Vinyl-substituierten Piperidinen	35
2.1.1	Synthese des Allylamins	35
2.1.2	Synthese des Säurefluorids.....	37
2.1.3	Mikrowellen-unterstützte Synthese von Cyanurfluorid	38
2.1.4	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung	41
2.1.5	Stereochemie des Übergangszustandes und erwartetes Hauptprodukt.....	42
2.1.6	<i>Grubbs</i> -Metathese	43
2.1.7	Synthese eines Baikiain-Derivates	43

2.1.8	Synthese der Säurefluoride	46
2.1.9	Abgewandelte <i>Robinson-Schöpf</i> -Kondensation ²⁷ zum Bisaminal	50
2.2	Substitutionen via modifizierter <i>Bruylants</i>-Reaktion²⁹	54
2.2.1	Synthese eines 2-Vinyl-6-phenyl-piperidins	55
2.2.2	Kristallisations-Versuche mit dem Benzoat	57
2.2.3	Schützen der primären Alkoholfunktion an 127	58
2.2.4	Umschützen der Alkoholfunktion zum Acetat	58
2.2.5	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung des Acetats 128	60
2.2.6	Nebenprodukt der <i>Katritzky</i> -Kondensation	63
2.2.7	Synthese des Divinyl-piperidins	65
2.3	Ungewöhnliche Nebenreaktion der Acetate	69
2.3.1	Versuchte <i>Aza-Claisen</i> -Umlagerung am Divinyl-Derivat	69
2.3.2	Verkürzte Acetat-Umlagerung	75
2.4	<i>Aza-Claisen</i>-Umlagerung mit Divinyl-piperidin	76
2.4.1	Synthese eines mono-Vinyl-peridins	78
2.4.2	Synthese eines unsubstituierten Piperidins	81
2.4.3	Derivatisierung des mono-Vinyl-piperidins	82
2.4.4	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerungen mit Monovinyl-piperidinen	85
2.5	Zusammenfassung	92
2.6	Ausblick	95
3	EXPERIMENTELLER TEIL	97
3.1	Analytische Methoden zur Strukturbestimmung	97
3.1.1	¹ H-NMR-Spektroskopie	97
3.1.2	¹³ C-NMR-Spektroskopie	98
3.1.3	2D-NOE-Spektroskopie	98
3.1.4	IR-Spektroskopie	98
3.1.5	Massenspektroskopie	99
3.1.6	Polarimetrie	99
3.1.7	Schmelzpunktbestimmung	100
3.2	Chromatographische Verfahren	100
3.2.1	Dünnschichtchromatographie	100

3.2.2	Säulenchromatographie	102
3.2.3	Hochdruckflüssigkeitschromatographie.....	102
3.3	Präparative Verfahren und Reagenzien	102
3.3.1	Verwendete Reagenzien.....	102
3.3.2	Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln.....	103
3.4	Präparative Methoden	104
3.4.1	Apparaturen.....	104
3.4.2	Mikrowellen-Reaktionen	104
3.4.3	Kugelrohrdestillationen	104
3.5	Synthesevorschriften und analytische Daten	105
3.5.1	Erster Syntheseweg zur Synthese der Allylkomponenten	105
3.5.2	Synthese der Vinylkomponente.....	126
3.5.3	Zweiter Syntheseweg zur Herstellung der Allylkomponenten	132
3.5.4	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerungen mit Phenyl-vinyl-piperidinen	146
3.5.5	Synthese von Divinyl-piperidinen	149
3.5.6	Acetat-Umlagerung zu Chinolizidinen.....	158
3.5.7	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerungen mit Divinyl-piperidinen	162
3.5.8	Synthese von mono-Vinyl-piperidinen.....	168
3.5.9	<i>Aza-Claisen</i> -Umlagerungen mit mono-Vinyl-piperidinen	184
4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	195
5	LITERATURVERZEICHNIS	198
6	LEBENS LAUF	203
7	KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN.....	204

1 ALLGEMEINER TEIL

Seit der Einführung des ersten gezielt synthetisch hergestellten Chemotherapeutikums 1909 (Salvarsan¹) durch Paul Ehrlich et al. ist der Pharmaforscher auf der Suche nach neuen und effektiven, zellulär-orientierten Therapiemöglichkeiten. Um neue Leitstrukturen zu finden, steht die Natur mit ihrer großen Vielfalt an sekundären Stoffwechselprodukten im Mittelpunkt des Interesses. Im Bereich der neoplastischen Krankheitsformen sind gerade in den letzten Jahrzehnten aus Invertebraten isolierte marine Naturstoffe als eine der Hauptforschungsrichtungen neben der Genterapie und der Kombinatorik etabliert worden. Ausgelöst wurden diese großen Fortschritte durch die Tatsache, dass cancerogene Erkrankungen bei Invertebraten praktisch unbekannt sind.

1.1 Marine Naturstoffe

Bereits 1965 wurden die Weltmeere als Wirkstoffreservoir für die Pharmaforschung entdeckt. Damals wurden Massentests von marinen Invertebraten auf Antitumorwirksamkeit durchgeführt, und bei ca. 10 % der Proben konnten zumindest eine geringe Aktivität gegen Krebs-Zelllinien gefunden werden.² In der Folge dieser vielversprechenden Ergebnisse wurden viele weitere Leitstrukturen entdeckt, die teilweise in klinischen Studien auf ihre Eignung als Krebstherapeutikum untersucht wurden.³ Gerade das Manteltier, welches in seiner ortsfesten Form keine weitere Möglichkeit zur Abwehr von Fressfeinden oder zur Verdrängung von konkurrierenden Spezies besitzt, außer chemischen Hilfsmitteln, rückte dabei in den Focus des Forschers.

¹ P. Ehrlich, A. Bertheim (Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning AG), *US-Patent 986.148*, **1911**.

² G. R. Pettit, J. F. Day, J. L. Hartwell, H. B. Wood, *Nature* **1970**, *227*, 962-963.

³ T. L. Simmons, E. Andrianasolo, K. McPhail, P. Flatt, W. H. Gerwick, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 333-342.

1.1.1 Das Manteltier *Clavelina Picta*^{4,5}

Bei den Manteltieren handelt es sich um eine hochentwickelte Gattung der wirbellosen Chordatiere, welche weltweit vorkommen. Das hier vorgestellte *Clavelina Picta* stammt aus der Klasse der Seescheiden (*Ascidacea*) und lebt sesshaft auf dem Meeresboden in tropischen und subtropischen Regionen. Die Verbreitung reicht in der Karibik von Venezuela über die Bahamas und der Küste von Florida bis zu den Bermuda-Inseln. Die Fortpflanzung geschieht hauptsächlich durch Knospung, wodurch Kolonien von mehreren hundert Einzellebewesen gebildet werden, die häufig auf Korallen, Schwämmen oder Seefarnen leben. Bei der selteneren sexuellen Reproduktion werden Larven gebildet, die sich ähnlich Kaulquappen fortbewegen und so neue Stellen zur Ansiedlung finden.



Abbildung 1: Das Manteltier *Clavelina Picta*⁶

⁴ <http://www.thecephalopodpage.org/MarineInvertebrateZoology/Clavelinapicta.html>

⁵ Meyers Großes Konversations-Lexikon, Bibliographisches Institut, 6. Auflage, Leipzig und Wien, 1907.

⁶ Underwater Photography Copyright © 1986-2007 Fabio Ehregruber.

Der Körper des ausgewachsenen *Clavelina picta* ist ca. 2 cm lang und schlauchförmig, mit zwei Öffnungen, durch welche Meerwasser gestrudelt wird, um daraus Plankton zu filtern. Der Mantel ist durchsichtig mit einer leichten Blaufärbung und purpurfarben an den Rändern (siehe Abbildung 1). Zur Abwehr von Räubern beinhaltet die gallertartige Umhüllung anorganische Säuren und verschiedene sekundäre Stoffwechselprodukte mit zytotoxischer und antimikrobieller Wirksamkeit.⁷ Im Blickpunkt des pharmazeutischen Interesses stehen besonders die Clavepictine, sowie das Pictamin.

1.1.2 Clavepictine und Pictamin

Clavepictin A **1** und B **2** (vgl. Abbildung 2) wurden von Raub et al. erstmals 1991 aus dem Manteltier *Clavelina picta* gewonnen.⁸ Im selben Jahr extrahierten Faulkner et al. ebenfalls aus *Clavelina picta* eine homologe Verbindung und nannten sie Pictamin **3**.⁹ Diese Verbindungen sind somit die ersten Chinolizidin-Alkaloide, welche in einem Manteltier gefunden wurden.

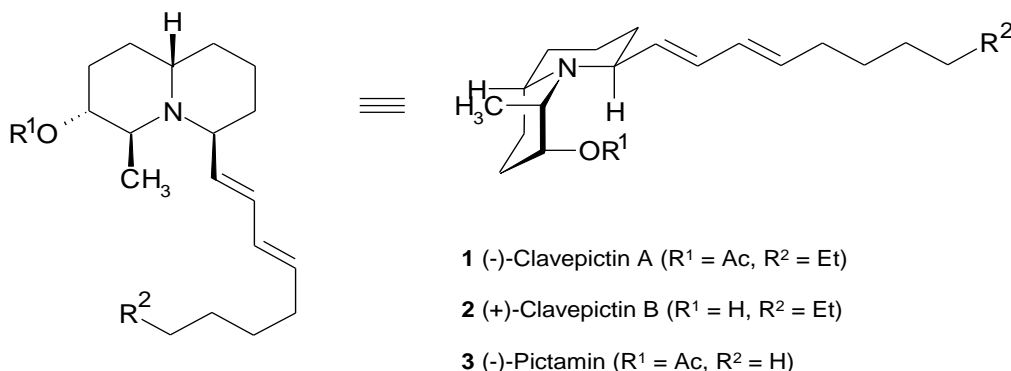


Abbildung 2: Struktur der Clavepictine

Wie andere biologisch aktive Verbindungen aus Meereslebewesen genießen auch diese Chinolizidine großes Interesse in der Forschung, da sie vielversprechende Kandidaten für neue Medikamente sind. Neben der antimikrobiellen und der antifungalen Wirkung liegt hier

⁷ T. E. Thompson, *J. Mar. Biol. Assoc. U.K.* **1988**, *68*, 499-517.

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

⁹ F. Kong, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3667-3668.

das Augenmerk besonders auf der Zytotoxizität. Diese drei Stoffe hemmen das Wachstum von Mäuse-Leukämie- sowie der menschlichen Tumor-Zelllinien P-388, A-549, U-251 und SN12K1 bereits bei Konzentrationen unter 9 µg/mL ($IC_{50} = 1,8-8,5$ µg/mL) und töten effektiv jede Zelle bei Konzentrationen unter 25 µg/mL ($LC_{50} = 10,1-24,7$ µg/mL).⁸

1.1.3 Isolierung und Verfügbarkeit

Die Ernte von *Clavelina Picta* geschieht rein manuell unter Verwendung von Drucklufttauchgeräten (SCUBA). Obwohl das Manteltier durch die moderne Seefahrt eine weltweite Verbreitung erreichte, sind Kolonien von *Clavelina Picta* in den letzten Jahren immer seltener geworden. Einen maßgeblichen Einfluss scheint die immer größer werdende Verschmutzung der Weltmeere zu haben. Gerade fein verteiltes Rohöl am Meeresgrund wirkt sich negativ auf die Verbreitung der dortigen Lebewesen aus.¹⁰

Die Extraktion erfolgt mit organischen Lösungsmitteln und anschließender mehrfacher Reversed-Phase-Chromatographie. Faulkner et al. konnten aus 67.1 g getrockneten Exemplaren lediglich 8.5 mg (0.0013 %) Pictamin extrahieren. Die Konzentrationen an Clavepictin A und Clavepictin B liegen in der gleichen Größenordnung, schwanken jedoch regional sehr.

Man sieht, dass die Gewinnung aus natürlichen Quellen äußerst mühsam ist und aufgrund von zurückgehender Verbreitung keine großtechnische Anwendung finden kann. Besonders problematisch ist in diesem Zusammenhang das Vorgehen, bestehende Kolonien restlos abzuernten, um in ihren Extrakten weitere hochaktive Naturstoffe zu identifizieren.

Da die Konzentration äußerst gering ist, und es noch nicht gelungen ist, *Clavelina Picta* in großem Maßstab zu züchten, gibt es zur chemischen Totalsynthese keine Alternative.

¹⁰ „Die BP-Ölkatastrophe im Golf von Mexiko und die Folgen“ V.i.S.d.P.: Jörg Feddern, Greenpeace e. V., Große Elbstraße 39, 22767 Hamburg, 2010.

1.2 Überblick über die Synthesen von Calvepictin

Die erste enantioselektive Totalsynthese wurde 1996 von Momose et al.¹¹ vorgestellt und lief über 32 Stufen. 1997 konnten Ha und Cha¹² eine weitere Synthese über 27 Stufen vorstellen, die über die diastereoselektive Cyclisierung eines δ -Aminoallens läuft. Ma et al.¹³ beschrieben 2006 eine enantioselektive Synthese in weniger als 19 Stufen mit einer Gesamtausbeute von etwa 7.7 %, mit einer diastereoselektiven, intramolekulare Michael-Addition als Schlüsselschritt.

1.2.1 Durch intramolekulare *Michael*-Addition (Momose et al.)¹¹

Das Diol **4**¹⁴ wird zuerst mit Essigsäureanhydrid zum Diacetat und anschließend mit Lawesson-Reagenz zum Thioamid umgesetzt. Das Thioamid reagiert in einer Eschenmoser-Sulfid-Kontraktion¹⁵ zum vinylogenen Urethan **5**. Die stereoselektive Reduktion der Doppelbindung mit NaCNBH₃ und anschließende Reduktion des Esters mit LiAlH₄ mit anschließendem Acetonid-Schutz führt zu Alkohol **6**.

Durch eine *Swern-Horner*-Sequenz erhält man daraus das *Michael*-System **7**. Die Reduktion der Doppelbindung mit H₂/Pd führt auch zur Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe. Anschließend wird der Ester mit LiAlH₄ zum Alkohol reduziert und das Amin mit TrocCl zum Alkohol **8** geschützt. Eine erneute *Swern-Horner*-Sequenz führt zum *Michael*-System **9**. Nach Entschützen desamins mit 10% Cd-Pb wird durch eine stereokontrolliert intramolekulare Michael-Reaktion der Ring geschlossen und das Chinolizidin **10** als einziges Enantiomer gebildet.

¹¹ N. Toyooka, Y. Yotsui, Y. Yoshida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4882-4883.

¹² J. D. Ha, D. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4550-4551.

¹³ S. Yu, X. Pu, T. Cheng, R. Want, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3179-3182.

¹⁴ N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Momose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3715-3718.

¹⁵ M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710-734.

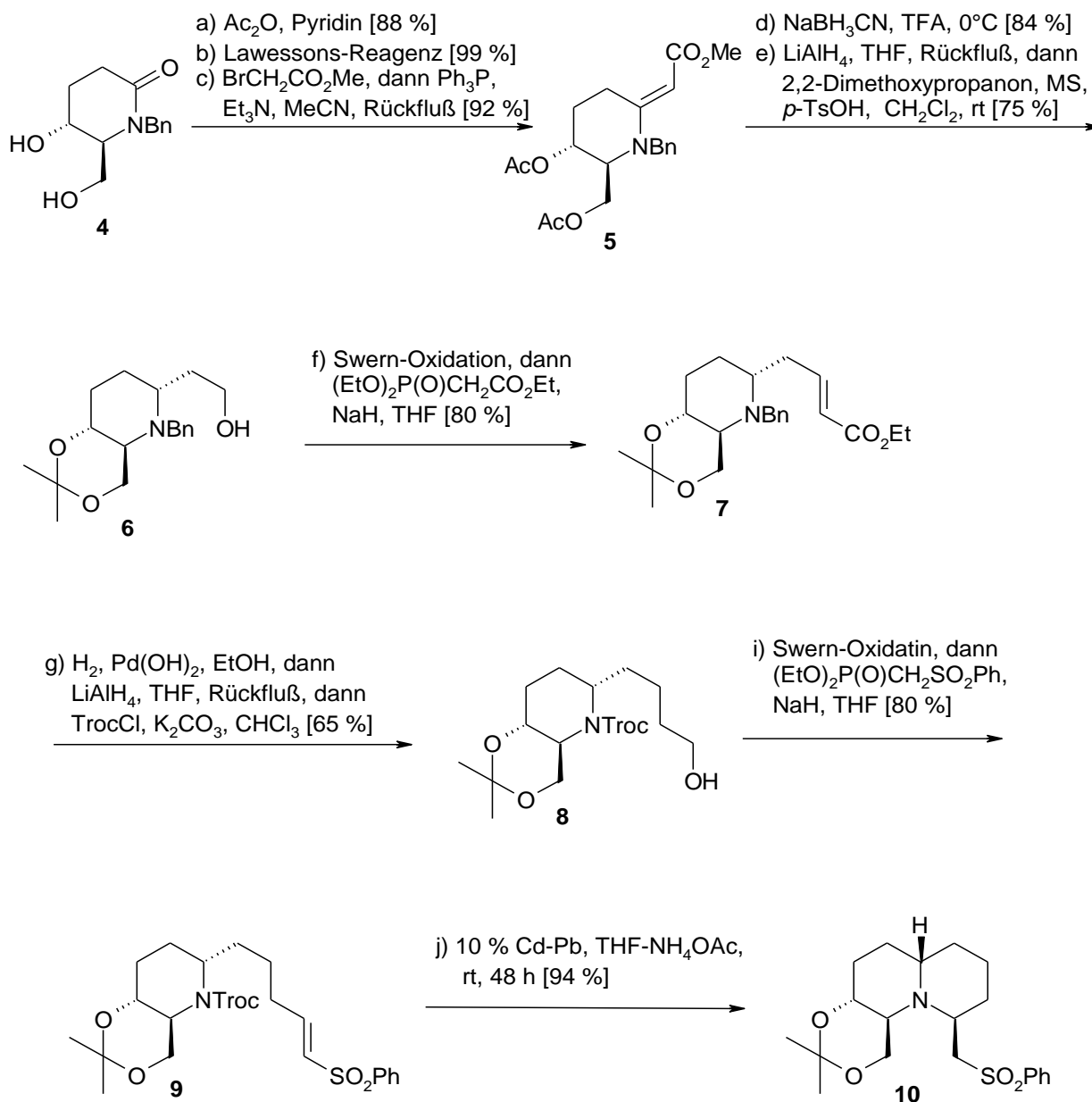


Abbildung 3: Aufbau des Chinolizidin-Ringes

Zur Derivatisierung der Seitenketten wurden die Hydroxyl-Gruppen sauer geschützt. Anschließend wurden der primäre Alkohol mit TBDPSCI und der sekundäre Alkohol mit MOMCl geschützt. Nach Entschützen des primären Alkohols mit 40 % HF konnte dieser durch eine *Appel*-Halogenierung in das Iodid **11** überführt werden, welches radikalisch reduziert wurde. Abschließende *Julia*-Olefinierung zur Decadienyl-Seitenkette und Entschützen mit konz. HCl ergab (+)-Clavepictin B **2** bzw. (-)-Clavepictin A **1** nach Acetylierung.

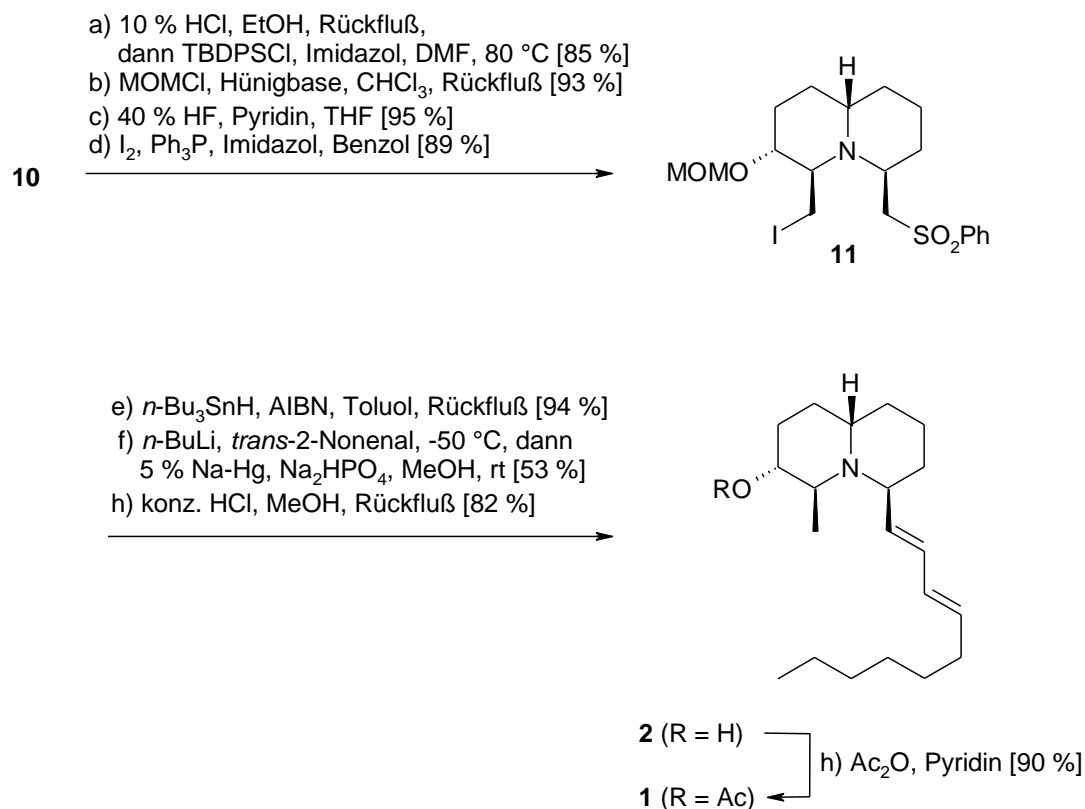


Abbildung 4: Seitenketten-Derivatisierung

1.2.2 Durch Allen-Cyclisierung (Cha et al.)¹²

Beginnend mit der Hydrierung des enantiomerenreinen Diols **12** zum γ -Lacton **13** und anschließender Bildung des Lactams **14** über das Azid-Intermediat wurde, nach Schützen der Alkohol- und der Amino-Gruppe, das monocyclische Lactam **15** erhalten. Deprotonierung mit LiHMDS, gefolgt von Comins-Reagenz, ergab ein Aminovinyl-triflat, welches unter *Sonogashira*-Kupplung mit dem Acetylen **16** reagierte. Reduktion von **17** mit NaBH₃CN, Hydrierung der Dreifachbindung und Schützen der Amino- und Alkohol-Gruppe ergab das Allyl-Carbamat **18**. Die Pivaloyl-Seitenkette wurde durch *Swern*-Oxidation, *Seyferth-Gilbert*-Kettenverlängerung und Entfernen der THP-Schutzgruppe in einen Propargyl-Alkohol überführt. Anschließende *Orthoester-Claisen*-Umlagerung¹⁶ bildete den benötigten Allen-Ester **19**.

¹⁶ W. S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Lee, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.

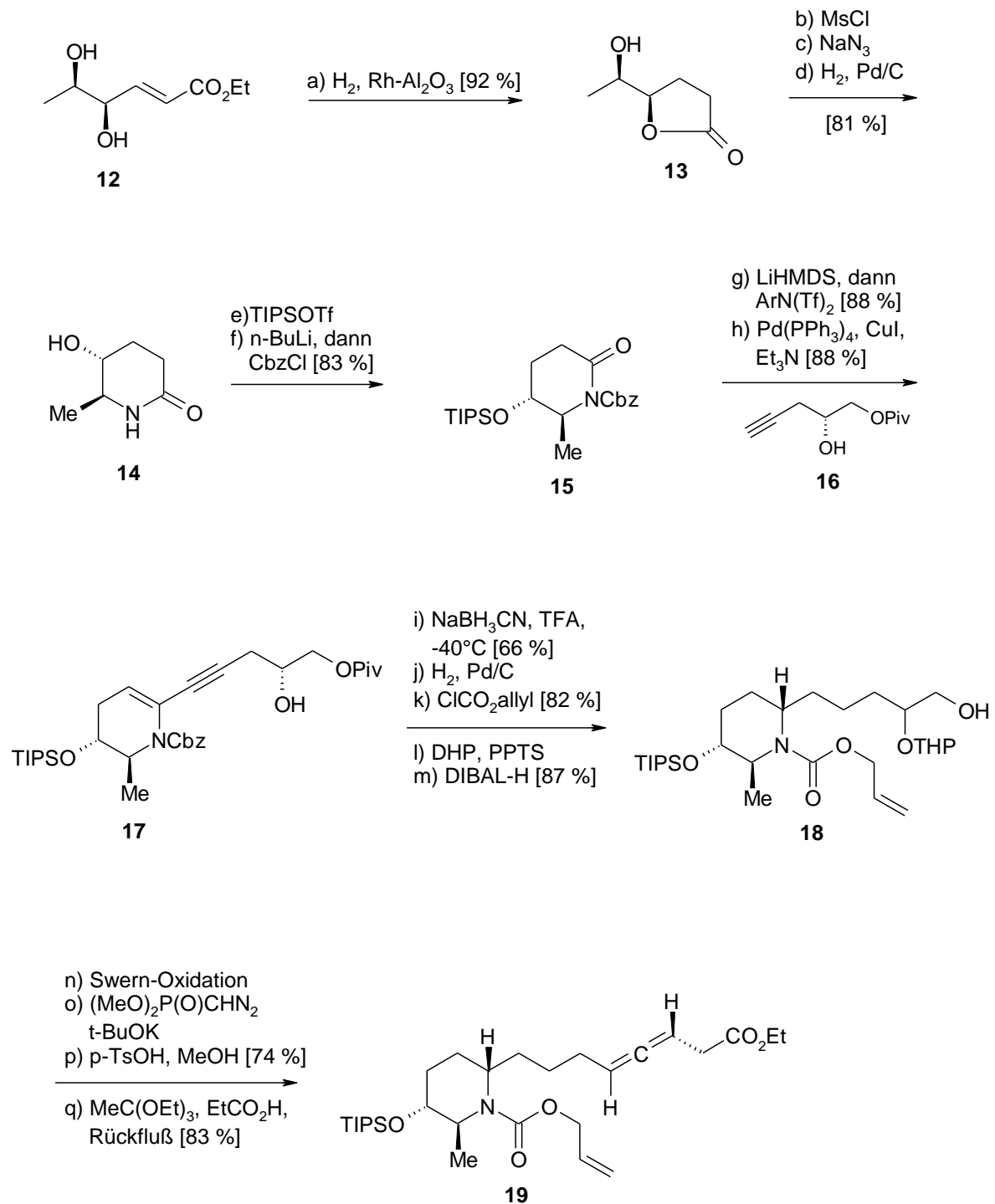


Abbildung 5: Aufbau des Allens

Die Einführung der Seitenkette durch DIBALH-Reduktion und anschließende Gignard-Reaktion, gefolgt vom Schützen des gebildeten Alkohols und Entfernen der Allyl-Carbamat-Gruppe ergab das δ -Allen-Amin **20**. Die Cyclisierung mit Silbernitrat ergab das erwünschte Chinolizidin **21** als Epimere (7:1) an Position 10. Abschließend wurde die TES-Gruppe selektiv durch TBAF entfernt, mit *Martin-Sulfuran* eliminiert und nochmals mit TBAF entschützt; das erhaltene (+)-Clavepictin B **2** wurde wiederum zum (-)-Clavepictin A **1** acetyliert.

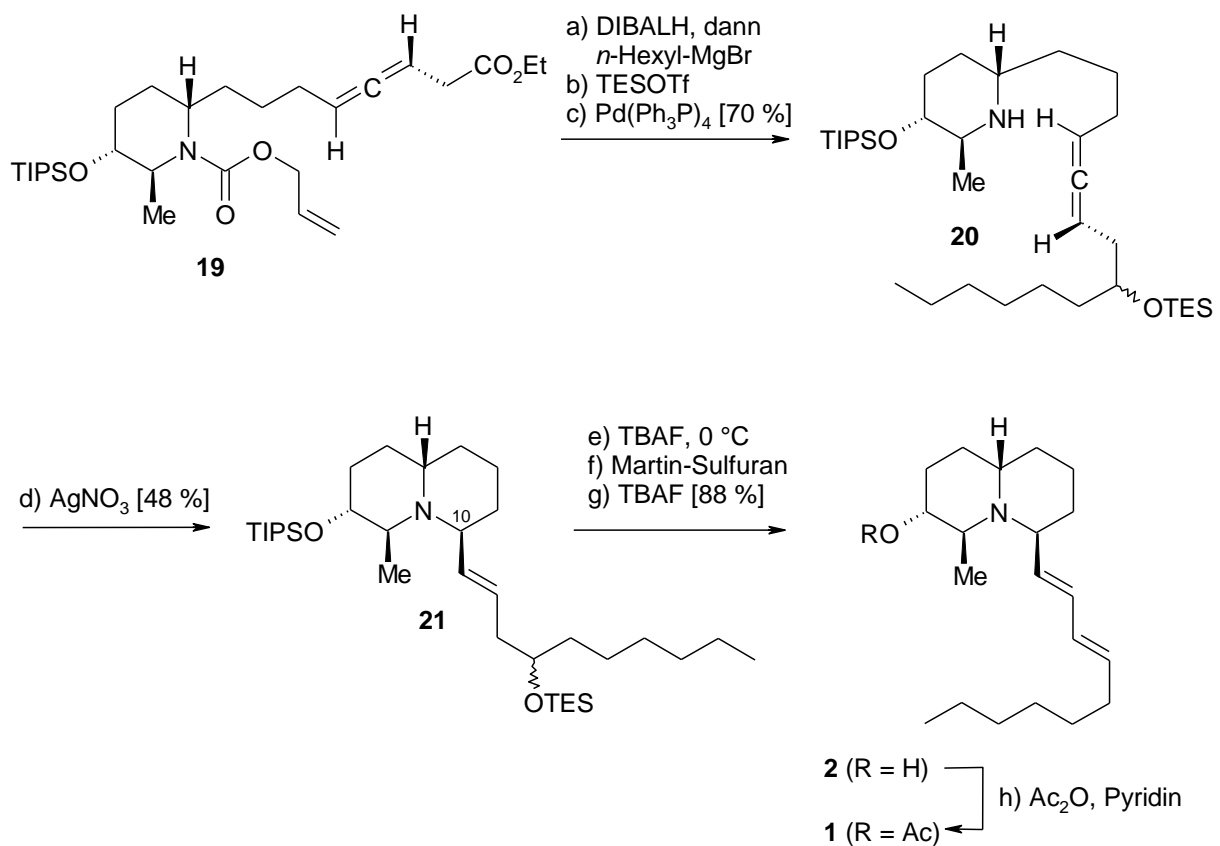


Abbildung 6: Cyclisierung mit Silbernitrat

1.2.3 Durch konjugierte Addition (Ma et al.)¹³

Die aktuellste Totalsynthese startete mit BOC-geschütztem γ -Aminobromid **22** aus *N*-BOC-*L*-Alanin.¹⁷ Nach Abspaltung der BOC-Gruppe wurde mit β -Keto-Sulfon **23** kondensiert und dann zum Piperidin **24** cyclisiert. Das Enamin wurde mit BOC_2O geschützt und die Sulfon-Gruppe reaktiv entfernt. Nach Hydrierung der Doppelbindung zum 2,6-*trans*-substituierte Piperidin **25** wurde mit Swern-Oxidation und anschließender Horner-Reaktion das α,β -ungesättigte Sulfon **26** erhalten. Bei Behandlung mit wässriger NaHCO_3 -Lösung cyclisierte das entschützte Amin glatt zum gewünschten Chinolizidin **27**.

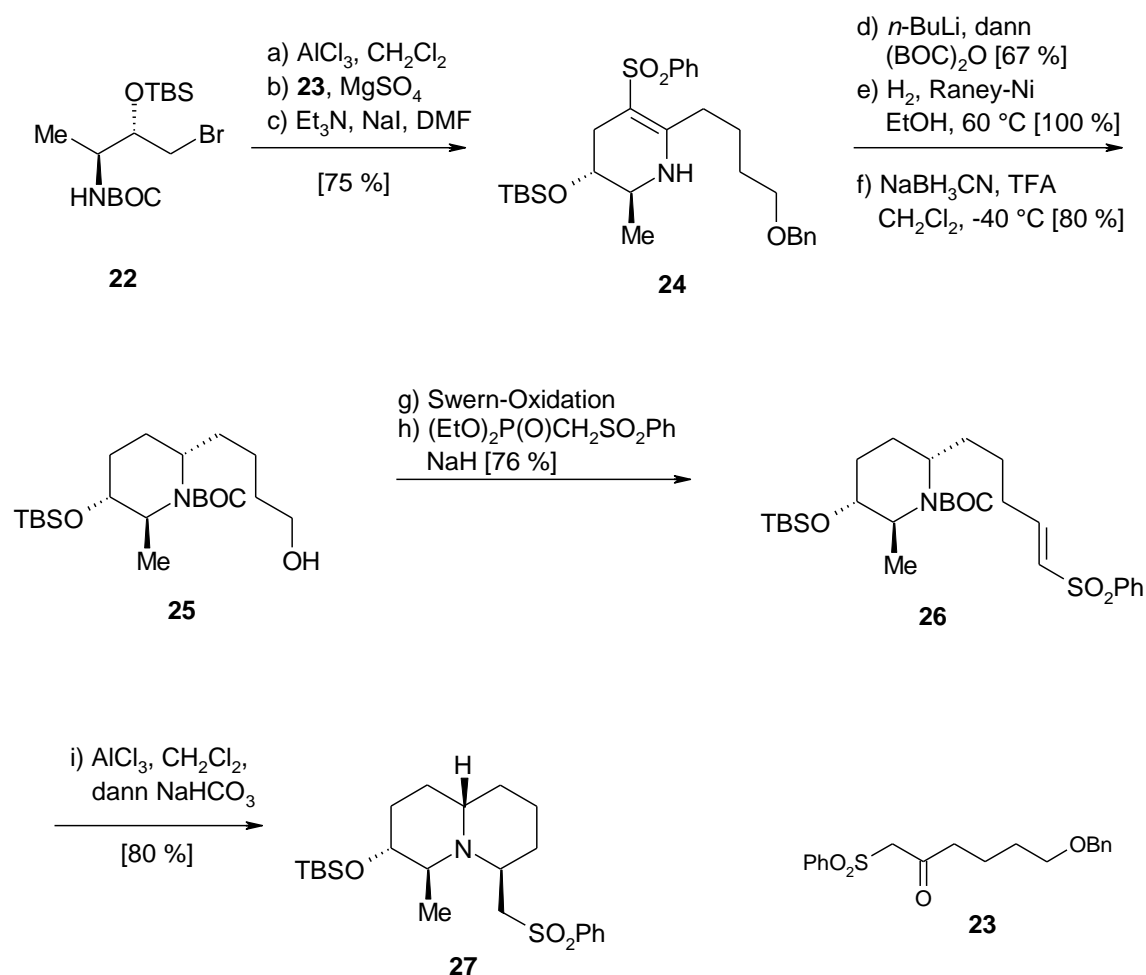


Abbildung 7: Michael-Addition zum Chinolizidin

¹⁷ P. D. Rotella, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5453-5456.

Die Seitenkette wurde über *Julia*-Kondensation mit 2-*E*-Nonenal eingeführt. Veresterung mit Benzoesäurechlorid und Behandlung mit Natrium-Amalgam ergab das (*E,E*)-Dien und nach Entfernung der Silyl-Schutzgruppe mit HF das Clavepictin B, bzw. Clavepictin A nach Acetylierung. Durch Einführung einer kürzeren Seitenkette (mit 2-*E*-Heptenal) bei der *Julia*-Kondensation und weiterer Aufarbeitung unter gleichen Bedingungen wurde Pictamin **3** erhalten.

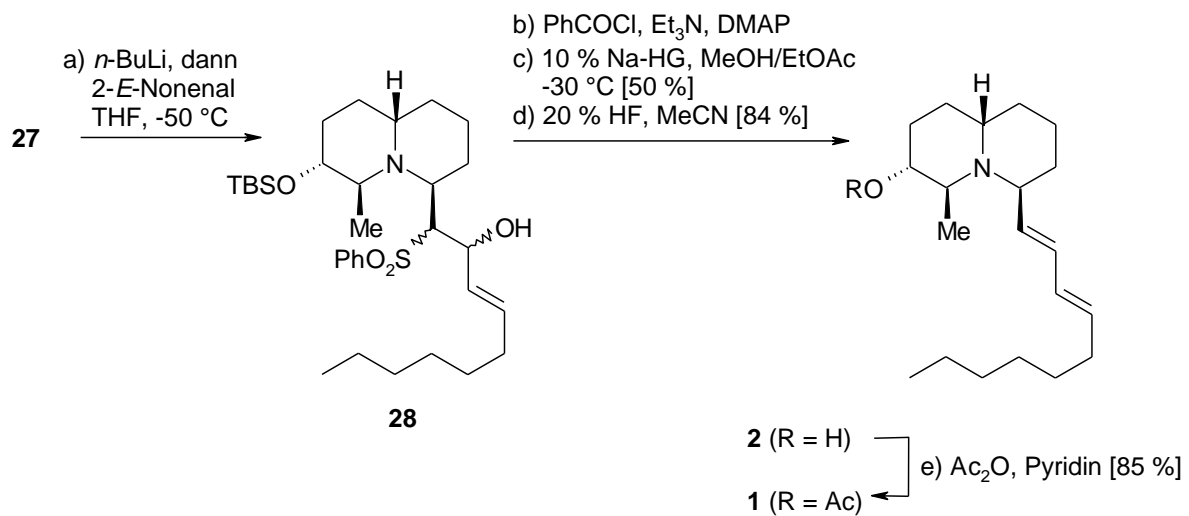


Abbildung 8: *Julia*-Olefinierung

1.3 Die *Claisen*-Umlagerung¹⁸

Nach dem Erhitzen von verschiedenen Allyl-Aryl- und Ally-Vinyl-Ethern auf 200 °C isolierte Ludwig Rainer Claisen homoallylische Carbonylverbindungen, die er im Jahre 1912 folgerichtig als Umlagerungsprodukte erkannte.¹⁹ Bei dieser nach ihm benannten Umlagerungsreaktion handelt es sich um eine konzertierte, pericyclische [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die über einen hochgradig geordneten, sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft.

Eine moderne Sonderform der *Claisen*-Umlagerung stellt die von Nubbemeyer et al. entwickelte zwitterionische Variante der *Aza-Claisen*-Umlagerung dar, bei der das Sauerstoffatom durch Stickstoff ersetzt ist. Das *in situ* erzeugte Zwitterion lagert dabei schon unter wesentlich milderen Temperaturen (meist -78 bis 0 °C) um und erlaubt so definierte, hochgeordnete Übergangszustände und damit den hochselektiven Transfer von Chiralität in das Zielmolekül. Als Triebkraft der Reaktion dient der Ausgleich der Ladung des Zwitterions zum ungeladenen Produkt.²⁰

¹⁸ M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement*, 1. Aufl., Wiley-VCH, 2007.

¹⁹ L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.

²⁰ S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, *1*, 25-28.

1.3.1 Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Der stereoselektive Aufbau von 2-Vinyl-piperidinen als Schlüsselbausteine für die Totalsynthese der Clavepictine benötigt eine auxiliarkontrollierte, zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung. Dabei wird Allylamin **29** mit dem Säurefluorid **30** zum γ,δ -ungesättigte Amid **31** umgesetzt (siehe Abbildung 9).^{21,22}

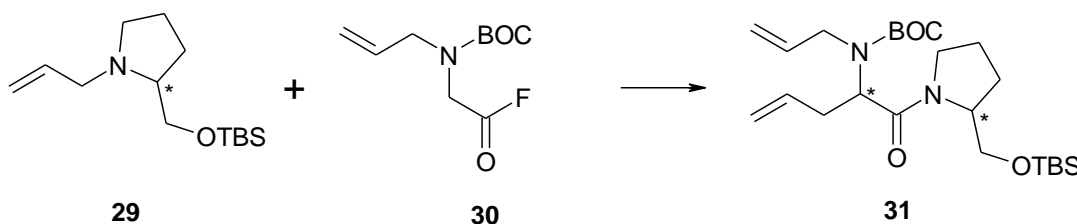


Abbildung 9: Auxiliarkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Bei der Zugabe von Trimethylaluminium zum Säurefluorid **30** entsteht ein Keten **32** sowie gasförmiges Methan und Dimethylaluminiumfluorid. Die stabile Al-F-Bindung verhindert freie Fluoridionen und durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat werden alle eventuell gebildeten Protonensäuren gebunden. Damit kommt es zu keinerlei Abspaltung von Silyl-Schutzgruppen.

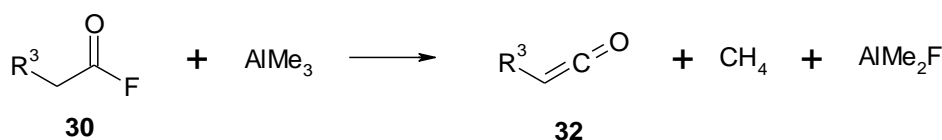


Abbildung 10: Bildung des Ketens aus dem Säurefluorid und Trimethylaluminium

Das Allyl-Prolinol reagiert dann mit dem Lewis-Säure-aktivierten Keten und liefert das Dien **31**, das mittels Olefin-Metathese schließlich zum Piperidin-Ring geschlossen werden kann.

²¹ N. Zhang, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2002**, 2, 242-252.

²² U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3677-3786.

1.3.2 Die Stereochemie der Aza-Claisen-Umlagerung

Um den stereochemischen Verlauf der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung zu verstehen und zu beeinflussen, müssen folgende Faktoren beachtet werden:

- Konfiguration des Lewis-Säure-aktivierten Acylammoniumions
- Simple Diastereoselektivität (interne asymmetrische Induktion)
- Externe asymmetrische Induktion

Bei der stereoselektiven Synthese wird zunächst das Allylamin durch das Keten²³ angegriffen und ein Acylammoniumion gebildet. Das quartäre, chirale Ammoniumzentrum wird in zwei diastereomeren Formen gebildet, da das Allylamin schon ein Stereozentrum mitbringt. Die Konfiguration des neuen Stereozentrums ist abhängig vom neuen Rest, der *syn* oder *anti* zum Rest am benachbarten Stereozentrum eingeführt werden kann, wobei dies von der Konfiguration des Auxiliars bedingt wird (siehe Abbildung 11).

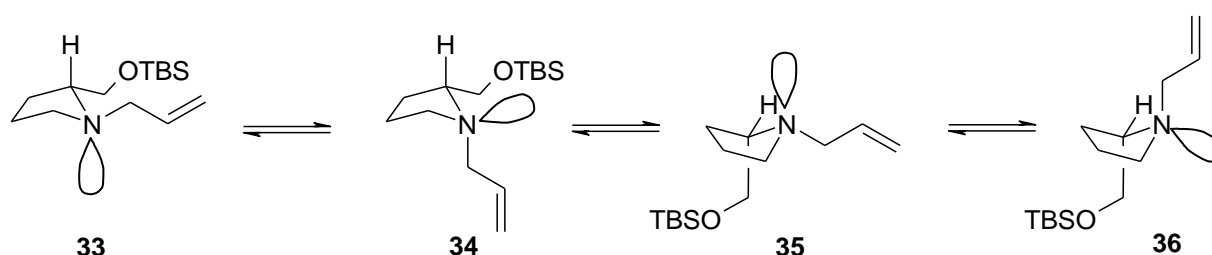


Abbildung 11: Die vier möglichen Haupt-Konformationen des Allylamin-Auxiliars

Bei der vorgegebenen Konfiguration des chiralen Allylamins sind vier Konformationen (**33**, **34**, **35** und **36**) möglich: Der Allylrest und das Prolinol-Stereozentrum können quasi-äquatoriale und ebenfalls quasi-axiale Stellungen einnehmen. Prinzipiell sollten die beiden Konformer mit quasi-äquatorialer Stellung des Prolinol-Stereozentrums energetisch am günstigsten sein (**33** und **34**). Bei den anderen beiden Konformern mit quasi-axialer Stellung des Prolinol-Stereozentrums ist das Konformer **35** mit der Allylgruppe in quasi-äquatorialer Stellung energetisch günstiger als das Konformer **36**, das den Allyl-Rest in axialer Stellung hat.

²³ U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773-3786.

Wegen der möglichen Invertierung tertiärer Amine wird vermutet, dass die beiden Konformere zumindest in kleinem Maße im Gleichgewicht miteinander vorliegen. Schließlich kann aber ein Hauptkonformer **33** vorhersagt werden, welches die Bildung von genau einem Diastereomer hervorruft.

Für eine hohe interne asymmetrische Induktion, müssen die Doppelbindungen im Übergangszustand eine einheitliche Konfiguration einnehmen. Im zwitterionischen Intermediat ist die Doppelbindung des Amid-enolats, nach Eschenmoser, aufgrund der Größe des Ammoniumzentrums immer Z-konfiguriert. Durch Verwendung des einfachen Allylrestes gibt es daher nicht das Problem der definierten Geometrie. Das gebildete zwitterionische Intermediat kann nun über vier verschiedene, mögliche, sechsgliedrige Übergangszustände umzulagern (siehe Abbildung 12). Bei einheitlichem Verlauf der Umlagerung, über einen der gezeigten Übergangszustände, wird die Konfiguration des quartären Ammoniumzentrums durch 1,3-Chiralitätstransfer auf das Produkt übertragen. In diesem Fall spricht man von einer internen asymmetrischen Induktion (simple Diastereoselektivität).

Die vier möglichen Übergangszustände liegen zweimal als Sessel vor (**37, 38**) und zweimal als Boot (**39, 40**). Die beiden sesselförmigen Übergangszustände unterscheiden sich in der Stellung der Kettenverzweigung am Pyrrolidinring. Diese kann einmal in äquatorialer Stellung (**37**) und einmal in axialer Stellung (**38**) relativ zum sechs-gliedrigen Übergangszustand stehen. Der Zustand **37** mit äquatorialer Stellung des Prolinol-Stereozentrums ist deutlich energetisch günstiger und wird deshalb bevorzugt sein. Dabei handelt sich hierbei um eine externe asymmetrische Induktion.

Ebenfalls sind die beiden bootsförmigen Übergangszustände **39** und **40** energetisch nicht gleich. Wegen der Größe des quartären Ammoniumzentrums und der dadurch bedingten sterischen Hinderung bei acyclischen Systemen sind diese bootsförmigen Übergangszustände weniger wahrscheinlich im Vergleich zu den sesselförmigen Übergangszuständen.

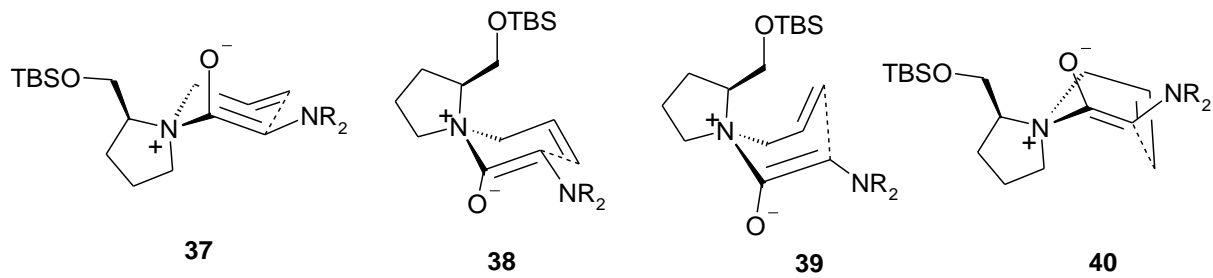


Abbildung 12: Möglichen Übergangszustände der Umlagerungs-Reaktion

Fazit: Ein diastereomeres *cis*-Acylammonium-enolat wird durch 1,2-*syn*-Acylierung gebildet und lagert nach Ausbildung eines sesselförmigen Übergangszustandes um. Die Substituenten werden dabei so angeordnet, dass der größere, kettenverzweigte Rest vorrangig die quasi-äquatoriale Position besetzt (externe Induktion).

Um die Stereochemie des Umlagerungs-Produktes vorherzusagen, geht man folglich davon aus, dass die Umlagerung bevorzugt über den Übergangszustand **37** verläuft, und daher bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung ein einheitlich konfiguriertes neues Stereozentrum gebildet wird. Bei einer (*S*)-Konfiguration des oben gezeigten Prolin-Auxiliars **29** entsteht bei der Umlagerung mit dem Glycinfluorid **30** mit erhöhter Selektivität das neue Stereozentrum in (*R*)-Konfiguration.

1.4 Überblick über die Synthese von chiralen 2-substituierten Piperidinen

Der stereoselektive Aufbau von 2-substituierten und 2,6-disubstituierten Piperidinen ist eine wichtige Grundlage für den Aufbau einer Vielzahl von Naturstoffen; neben der Darstellung z. B. von Baikiain und Coniin, auch zur Synthese des Chinolizidin-Grundgerüsts in den Clavepictinen. Außer über den direkten Weg zum Piperidin-Ringschluss mittels *Grubbs*-Metathese-Reaktion, wurde unter anderem auch ein eleganterer Weg über eine *Robinson-Schöpf*-artige Kondensationreaktion untersucht, welche von Husson et al. etabliert und von Katritzky et al. verbessert wurde.

1.4.1 Durch Ruthenium-katalysierte Metathese

Das racemische Baikiain-Derivat **45** wurde durch Grubbs et al.²⁴ mittels Ruthenium-basierten Katalysatoren aufgebaut; die enantiomerenreine Darstellung der Aminosäure gelang Rutjes und Schoemaker²⁵. Beginnend von Glycinamid **41** mit Pseudoephedrin als chiraalem Auxiliär, wurde die α -Position asymmetrisch zu **42** alkyliert. Nach Amidspaltung, BOC-Schutz und Veresterung wurde **43** mit Hilfe von Phosphazen P4-Base²⁶ am Stickstoff deprotoniert und dann alkyliert. Anschließende Metathese des Diens **44** mit *Grubbs*-I-Katalysator ergab BOC-Baikiain-Methylester **45** unter vollständigem Erhalt der Stereoinformation.

²⁴ S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855-5856.

²⁵ F. P. J. T. Rutjes, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677-680.

²⁶ T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1481-1482.

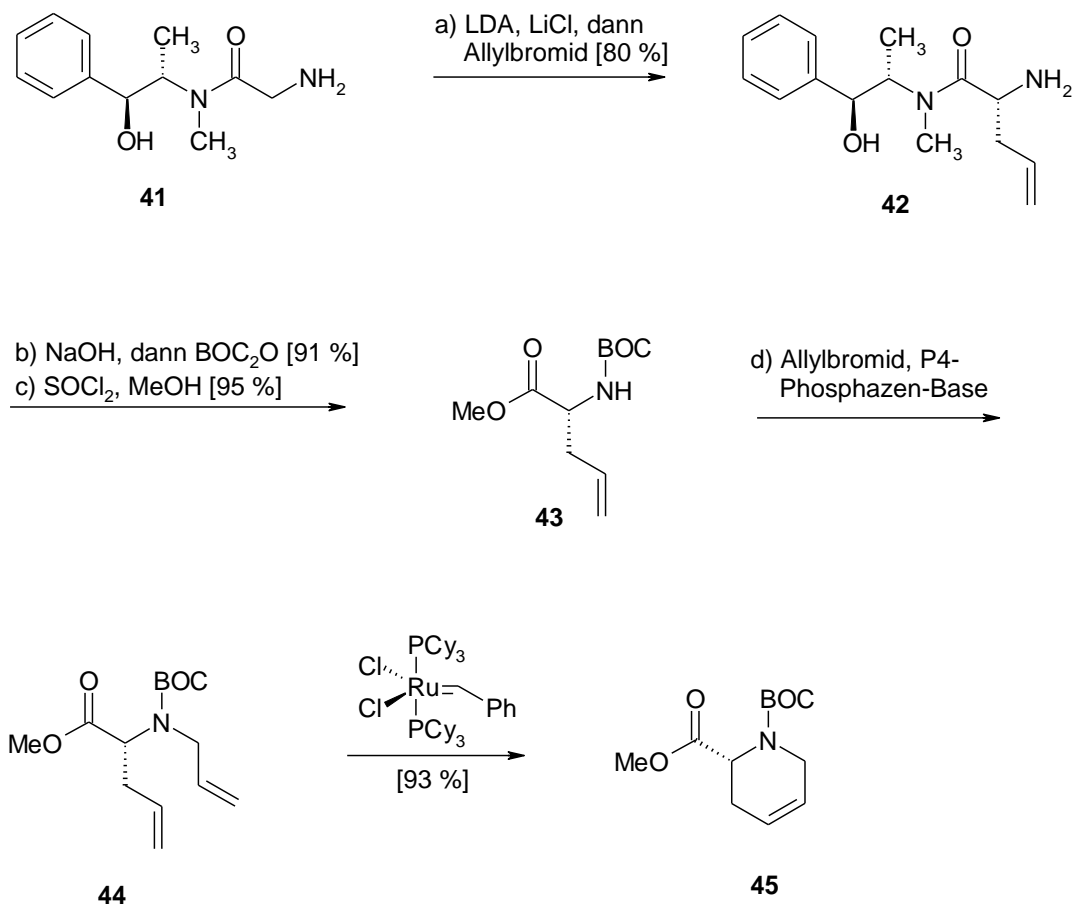


Abbildung 13: Ringschluss-Metathese zum Baikain

1.4.2 Durch *Robinson-Schöpf*-artige Kondensation (Husson et al.)

Durch eine doppelte Kondensations-Reaktion (ähnlich der *Robinson-Schöpf*-Kondensation²⁷) einer Aminosäure mit einem Dialdehyd in Anwesenheit von KCN konnten Husson et al.²⁸ einen 2,6-disubstituierten Piperidinring aufbauen. *R*-(-)-Phenylglycin **46** wurde mit Lithiumalanat zum Aminoalkohol **47** reduziert und dann mit Glutardialdehyd **48** zum Intermediat **49** umgesetzt, welches mit KCN abgefangen wurde. Zur Einführung der Seitenkette wurde die Cyanogruppe in **50** mit Silber-Ionen komplexiert und dann per *Bruylants*-Reaktion²⁹ die Propyl-Gruppe eingeführt. Nach reduktiver Öffnung des Oxazolrings in **51** wurde das chirale Auxiliar abgespalten und *R*-(-)-Coniin *R*-**53** erhalten.

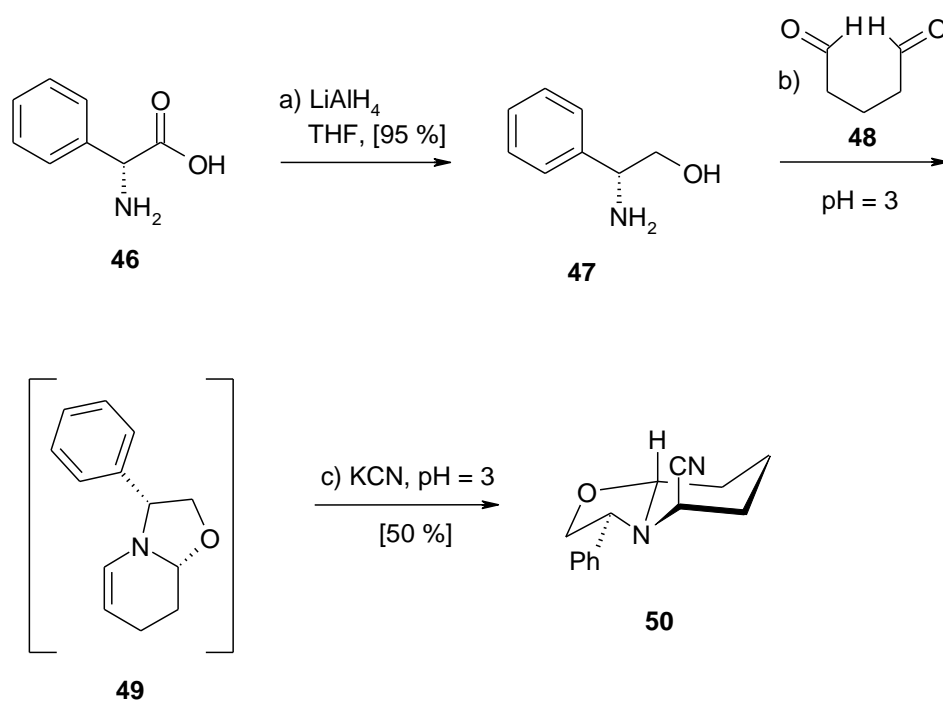


Abbildung 14: Bildung des Intermediats

Um das entsprechende Enantiomer zu erhalten, wurde das Oxazolpiperidin **50** mit LDA deprotoniert und mit Propyl-Bromid zu **52** alkyliert. Anschließende Reduktion mit NaBH_4 und Hydrogenolyse ergaben *S*-(+)-Coniin *S*-**53**.

²⁷ Synthese von Tropinon nach Robinson und Schöpf [R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, 762-768; C. Schöpf, G. Lehmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 1-37.]

²⁸ L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7754-7755.

²⁹ P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, 33, 467-482.

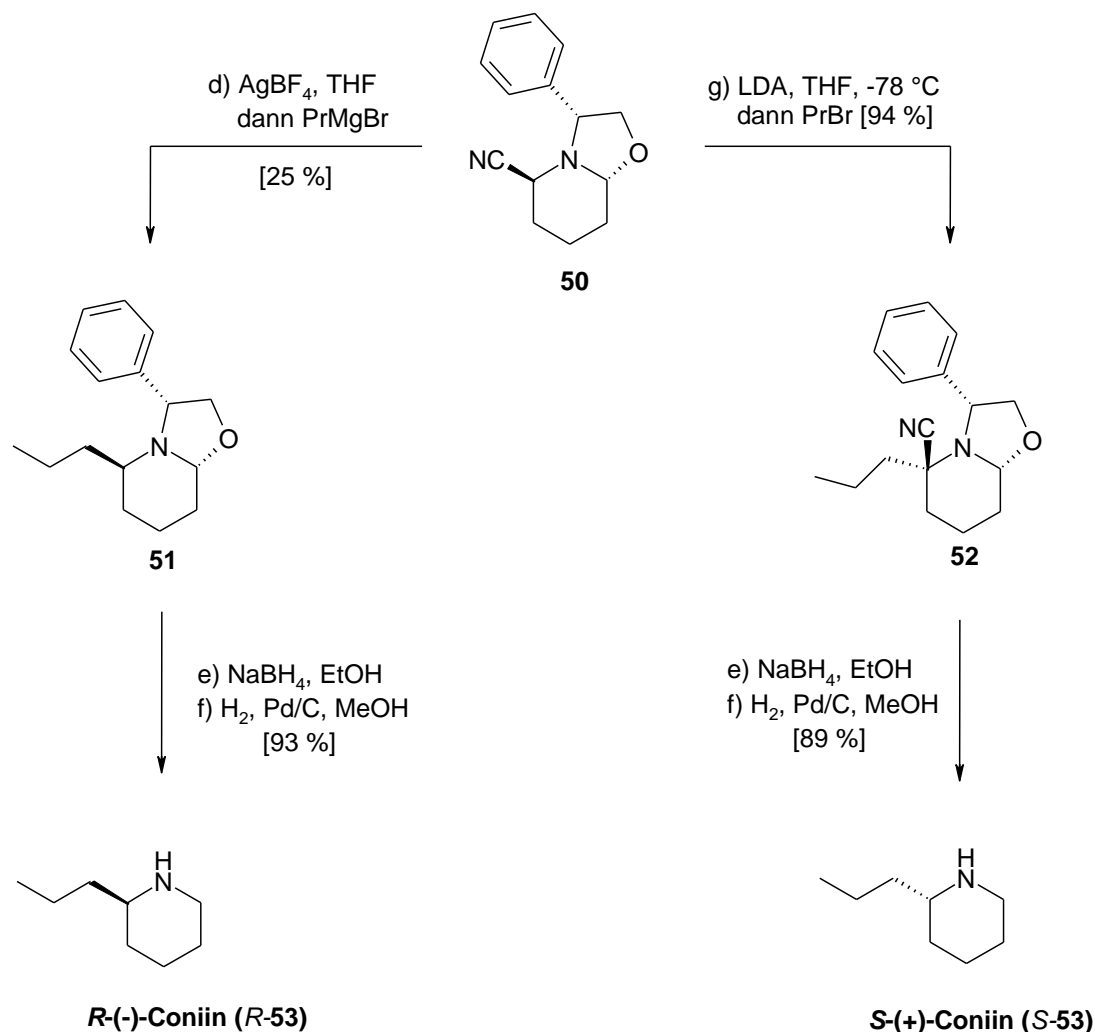


Abbildung 15: Enantioselective Synthese von Coniin

1.4.3 Mittels Benzotriazol als Auxiliar (Katritzky et al.)

Wegen der Verwendung von KCN als Startmaterial und AgBF_4 zur Entfernung der Cyano-Gruppe entschieden sich Katritzky et al.³⁰ das Intermediat mit 1H-Benzotriazol abzufangen, da die höhere Reaktivität der Benzotriazol-Gruppe höhere Ausbeuten und bessere Stereoselektivität erlaubt. Kondensation von *S*(+)-Phenylglycinol **5-47** mit Glutaraldehyd **48** in Dichlormethan in Anwesenheit von 1H-Benzotriazol **54** ergab (3*S*)-5-Benzotriazolyl-3-phenylperhydropyrido-[2,1-*b*][1,3]-oxazol **55** in hohen Ausbeuten.

³⁰ A. R. Katritzky, G. Qui, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699-6703.

Die Benzotriazolyl-Gruppe wurde mit *Grignard*-Reagenz (R = Ph, *n*-Pr, allyl etc.) bei tiefen Temperaturen substituiert und anschließend der Oxazol-Ring in **56** reaktiv geöffnet, um 2-substituierte Piperidine zu erhalten. Für 2,6-disubstituierte wurde das Oxazol **56** mit *Grignard*-Reagenz (R' = Me, *n*-Bu, Ph) bei höherer Temperatur umgesetzt; erhalten wurde stets das *cis*-Produkt **58**.

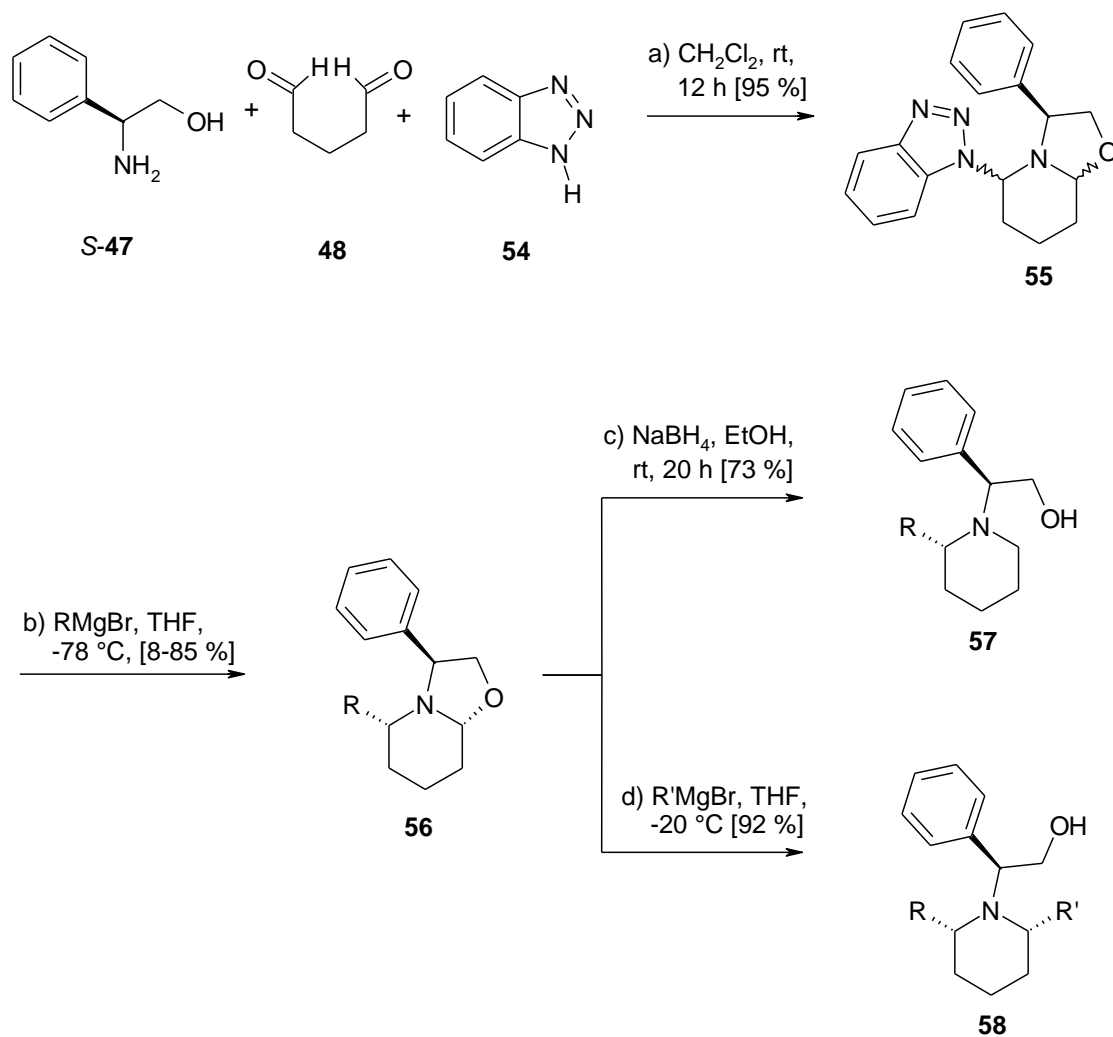


Abbildung 16: Bisaminal-Intermediat mit Benzotriazol als Auxiliar

Huang et al.³¹ nutzten das gleiche Benzotriazol-Intermediat **55**, um mono-Vinyl-substituierte Piperidine zu erhalten. Durch Reaktivität mit *Raney*-Nickel bei Raumtemperatur konnten sie die Benzotriazolyl-Gruppe reaktiv entfernen. Anschließende Ringöffnung von **59** mit *Grignard*-Reagenz ergab das (2*R*)-Vinyl-piperidin **60** mit guter Stereoselektivität.

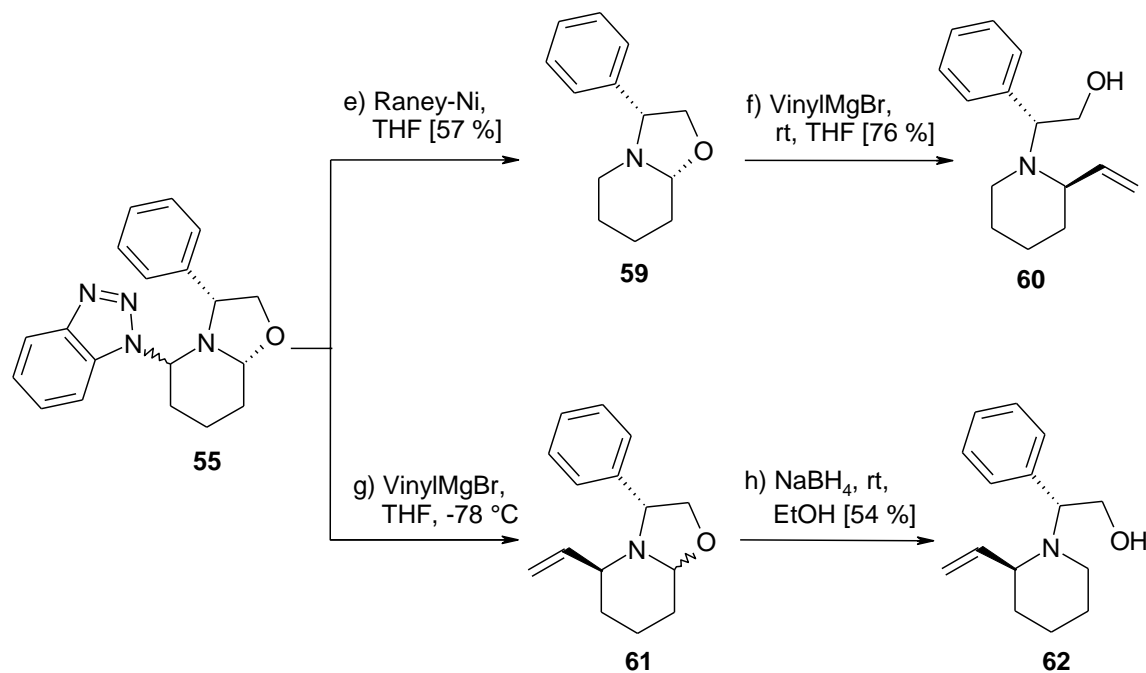


Abbildung 17: Stereoselektive Synthese von 2-Vinyl-piperidinen

Um das andere Diastereomer zu erhalten, wurde das instabile Intermediat **55** zuerst mit Vinylmagnesiumbromid bei -78 °C zu **61** umgesetzt, um danach den Oxazol-Ring mit NaBH₄ zum (2*S*)-Vinyl-piperidin **62** zu öffnen.

³¹ J.-F. Zheng, L.-R. Jin, P.-Q. Huang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1139-1142.

1.4.4 Tetracyclisches Kondensationsnebenprodukt (Husson et al.)

Husson et al.³² entdeckten bei der Reaktion des *R*-Phenylglycinols **47** mit Glutaraldehyd ohne Zugabe von KCN die Kondensation des Zwischenproduktes **49** mit einem weiteren Molekül Dialdehyd zur tetrazyklischen Verbindung **63**, die das *Spiro*-Piperidingrundgerüst der *Nitraria*-Alkaloide enthält. Nach Reaktion mit Toluolsulfonsäure zu **64** wurde mit LiAlH₄ reduziert und das Sulfon mit Natrium-Amalgam eliminiert. Nach hydrogenolytischer Abspaltung des chiralen *n*-Substituenten wurde natürliches (+)-Isonitramin **65** erhalten.³³

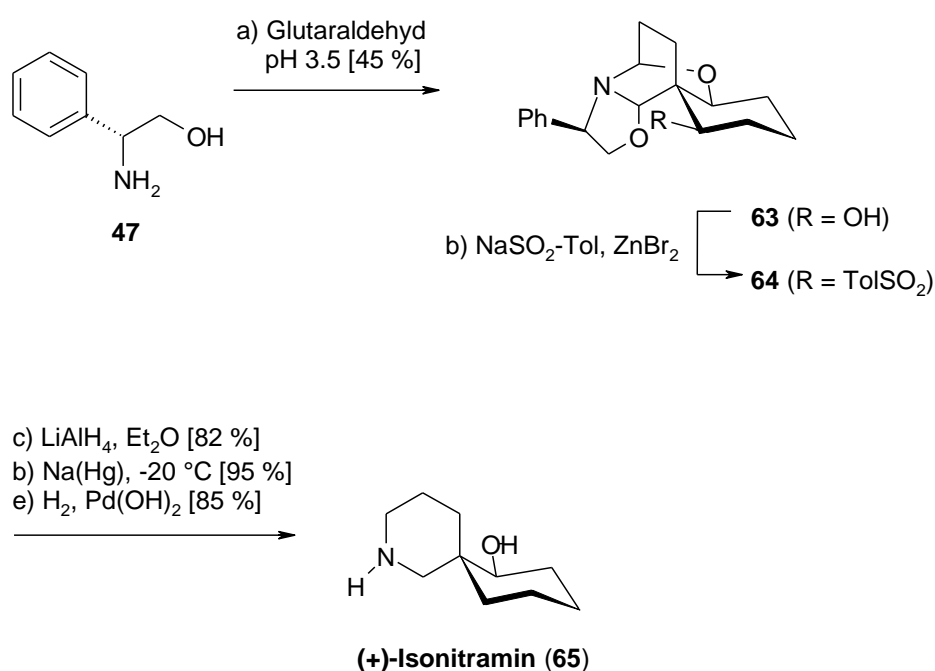


Abbildung 18: Synthese von Isonitramin

³² J.-C. Quirion, D. S. Grierson, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 29, 3311-3314.

³³ D. Francois, M.-C. Lallemand, M. Selkti, A. Tomas, N. Kunesch, H.-P. Husson, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 112-114.

1.5 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist der stereoselektive Aufbau von Vinyl-piperidinen und deren anschließende Umlagerung zu ungesättigten, chiralen Chinolizidinen durch eine *Aza-Claisen*-Umlagerung. Hierbei soll insbesondere der Grad der sterischen Hinderung am zentralen Stickstoffatom bestimmt werden, der die Umlagerungs-Reaktion noch zulässt. Der Aufbau der 2- und 2,6-substituierten Piperidine soll mit möglichst hoher Stereoselektivität stattfinden.

Dazu soll zunächst über eine weitere zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung ein Dien aufgebaut werden, welches durch intramolekulare *Grubbs*-Metathese zum Piperidin geschlossen werden soll. Als weiteren Weg zu hochsubstituierten Piperidinen soll die von Katritzky et al. erarbeitete Bisaminalsynthese auf ihre Flexibilität bezüglich des Substitutionsmusters in 2- und 6-Position am Piperidinring untersucht werden.

Die anschließende zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung am Vinyl-piperidin dient jeweils zur Überprüfung der Tauglichkeit der ausgewählten Reaktionswege zur Totalsynthese von Clavepictin. Durch Strukturbestimmung der gebildeten Azecinone mittels NOESY soll der erwartete Chiralitätstransfer bei der Umlagerungsreaktion untersucht bzw. bestätigt werden.

1.6 Retrosynthese

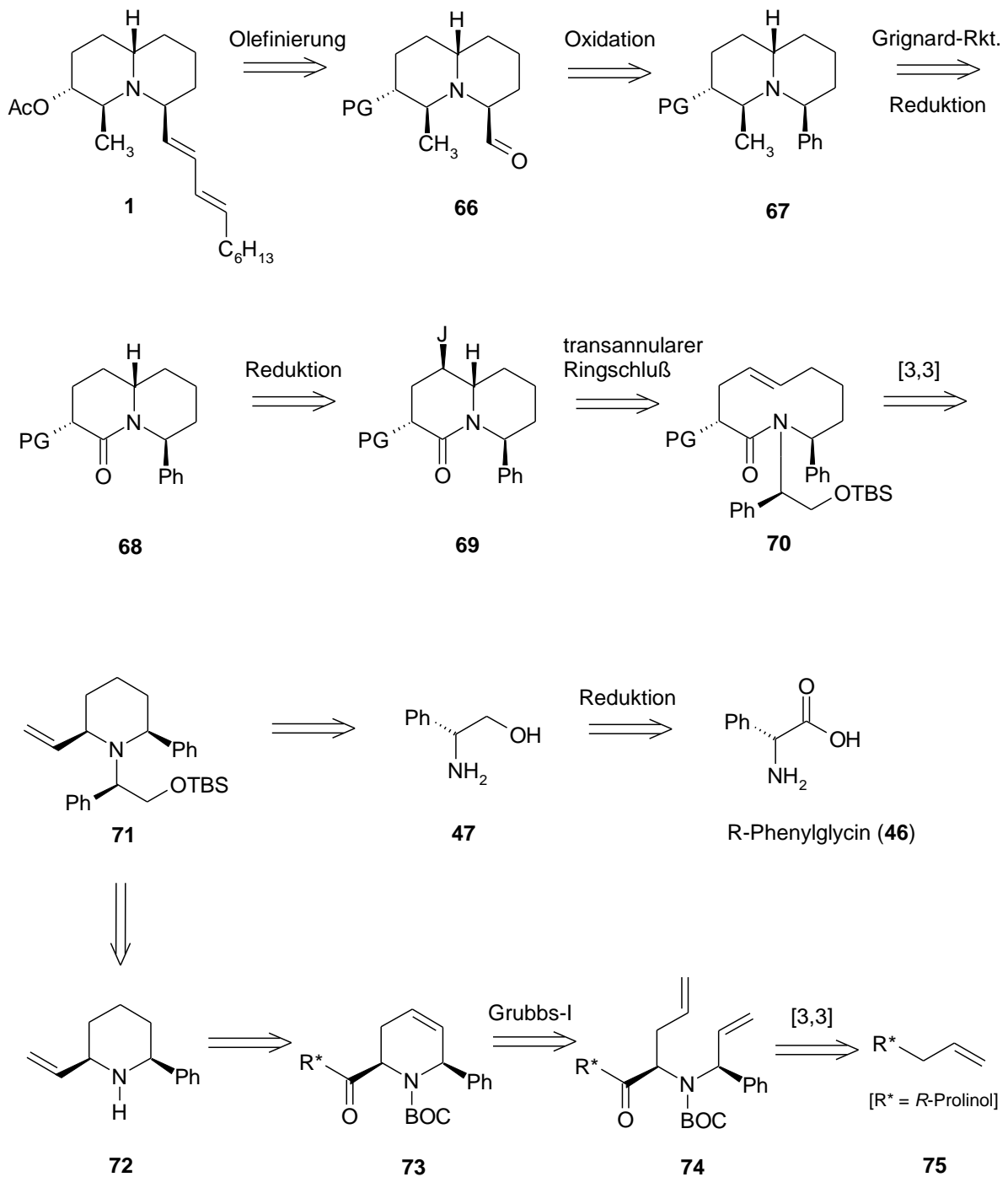


Abbildung 19: Retrosyntheseplan von Clavepictin A

Aufbauend auf der oben vorgestellten Stereochemie der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung wurde die folgende Retrosynthese erarbeitet. Die Seitenkette des Clavepictin A **1** wird nach passender Manipulation der Schutzgruppe durch Olefinierung eingeführt. Neben *Wittig*- und *Horner*-Olefinierung eignet sich hier die *Julia*-Olefinierung zur Bildung der *E*-Doppelbindung. Der benötigte Aldehyd **66** wird durch oxidativen Abbau der Phenylgruppe erhalten, entweder analog der *Hock*'schen Phenolsynthese, durch Oxidation mit RuCl_3 und NaIO_4 , oder durch eine Sequenz aus *Birch*-Reduktion, Ozonolyse und *Baeyer-Villiger*-Oxidation. Die Methylgruppe in **67** wird durch geeignete Kombination von Reduktion und *Grignard*-Reaktion an **68** gezielt eingeführt. Das Jod in **69** kann reduktiv durch Tributylzinnhydrid entfernt werden.

Das Chinolizidin-Grundgerüst **69** wird auf das Azecinon **70** zurückgeführt. Dabei wird die planar-chirale Doppelbindung mit Iod transannular zum Chinolizidin-Ring geschlossen. Das zehngliedrige Lactam wird dann durch eine *Aza-Claisen*-Umlagerung aus dem Vinylpiperidin **71** gebildet.

Dieses Schlüssel-Intermediat kann auf zwei Wegen synthetisiert werden: Einerseits kann dies durch Bisaminal-Synthese nach Katritzky et al. mit anschließender Derivatisierung in 2- und 6-Position, durch geeignete Kombination von *Grignard*-Reaktion und Reduktion erfolgen. Als Ausgangsstoff wird dazu (*R*)-Phenylglycinol **47** verwendet, welches auf die nichtnatürliche Aminosäure **46** zurückgeführt werden kann.

Der alternative Weg beinhaltet eine *Grubbs*-Metathese des Diens **74** mit anschließender Abspaltung des chiralen Auxiliars in **73**, Bildung der Vinylseitenkette durch *Swern*/Methylen-*Wittig*-Kombination zu **72** und Austausch der Schutzgruppe am Stickstoff. Das Dien kann über eine *Aza-Claisen*-Umlagerung auf die Allylverbindung **75** zurückgeführt werden, deren chirales Auxiliar aus *L*-Prolin gebildet werden kann.

Die vorgeschlagene Totalsynthese ist den bisherigen nicht nur durch den geringen Aufwand und die Kosten überlegen, sondern stellt auch noch einen guten Ausgangspunkt zur Derivatisierung und damit für die Erforschung der Wirksamkeit analoger Verbindungen dar, die bei der Verwendung des reinen Naturstoffs kaum bzw. gar nicht möglich ist.

2 SPEZIELLER TEIL

Es sollten 2- und 2,6-substituierte Piperidine dargestellt werden, und an ihnen untersucht werden, in wie weit sie zur Synthese des Azecinon-Grundgerüsts, auf welchem eine Vielzahl an Naturstoffen aufbaut, geeignet sind. Wie im vorhergehenden Kapitel (siehe Kapitel 1.3 Die *Claisen*-Umlagerung) erklärt, wird für diesen entscheidenden Schlüsselschritt eine Vinyl-Komponente und ein Allylamin benötigt. Die Vinyl-Komponente wird in Form von Carbonsäurefluoriden zur Verfügung gestellt, deren Synthese mittlerweile nach standardisierten Verfahren durchgeführt wird. Als Allylamin wird ein 2-Vinyl-piperidin benötigt, welches in der hier vorliegenden Arbeit auf zwei grundlegend unterschiedlichen Wegen hergestellt wurde.

2.1 Aufbau von 2-Vinyl-substituierten Piperidinen mittels zwitterionischer *Aza-Claisen*-Umlagerung

2.1.1 Synthese des Allylamins

Zunächst wird das optisch aktive Allylamin **29** hergestellt. Die Synthese startete von *L*-Prolin **76** als chiralem Auxiliar, welches vor der Alkylierung zum *N*-Allylamin **78** zuerst mittels Thionylchlorid und Methanol zu **77** verestert wurde (Abbildung 20). Die anschließende Reduktion des Esters mit DIBAH ergab den Alkohol **79**, der TPS-geschützt wurde und damit den entscheidenden Baustein **29** für eine erste zwitterionische *Aza-Claisen*-Umlagerung bildete. Bis auf die S_N2' -Reaktion mit Allylbromid konnten durchwegs sehr gute Ausbeuten erhalten werden.

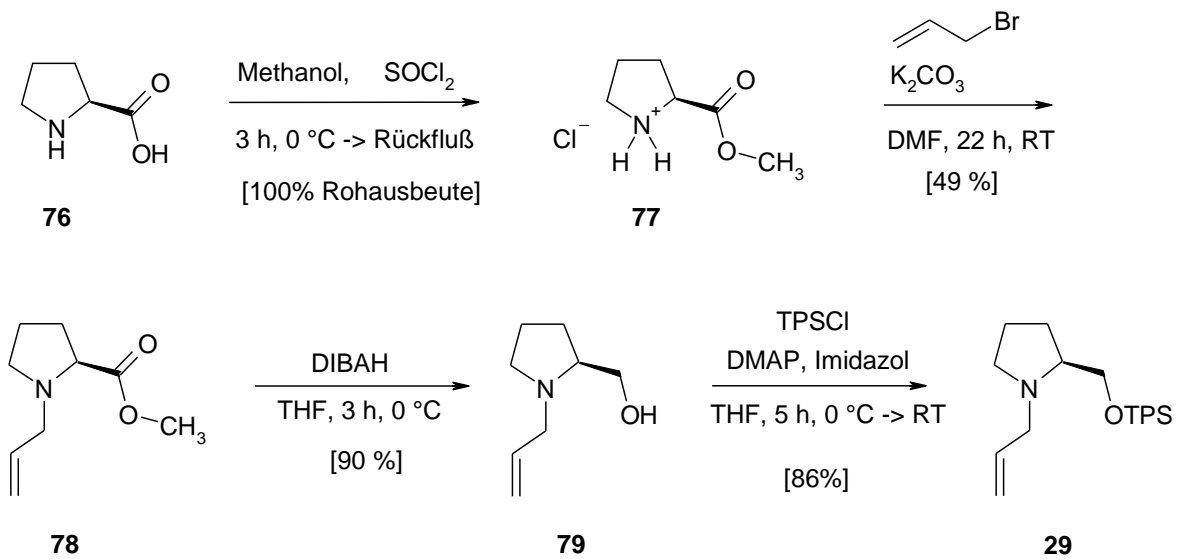
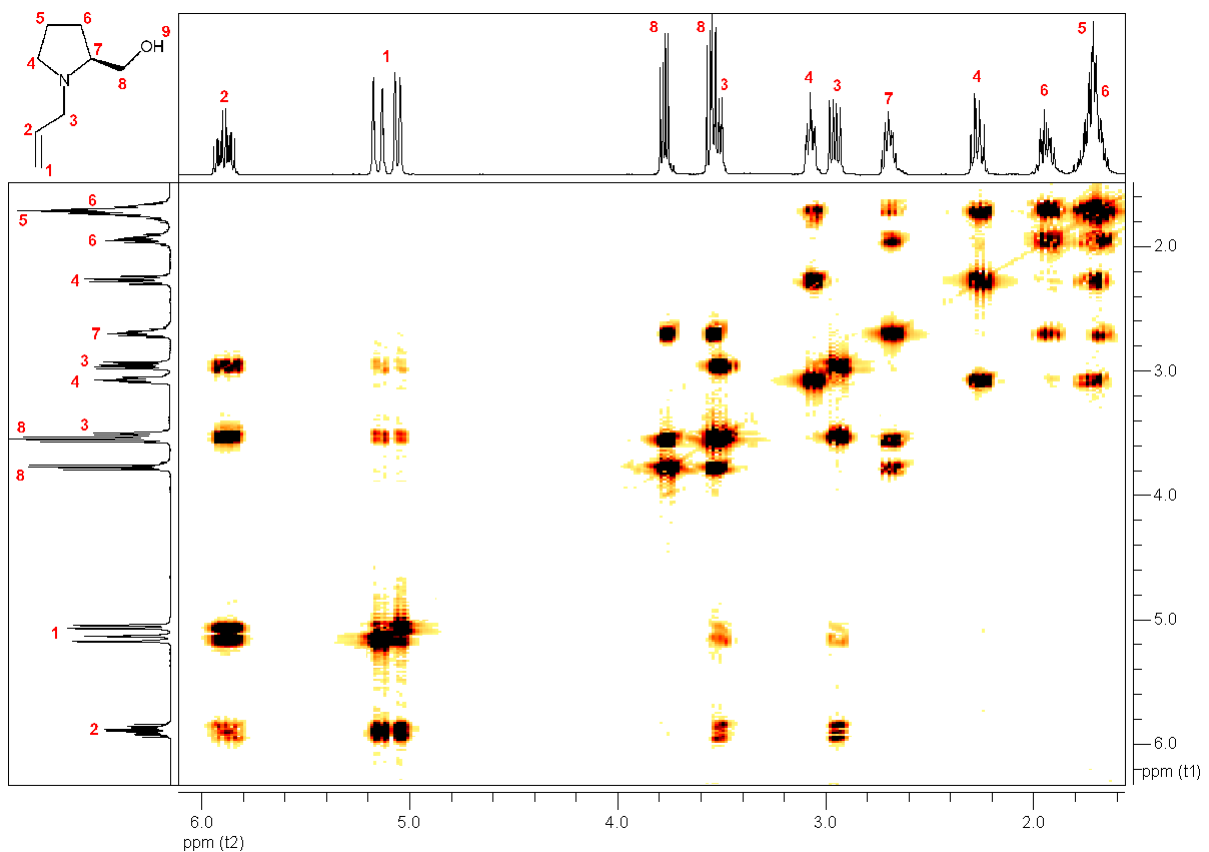


Abbildung 20: Synthese des Allylamins

Auf dem COSY-Spektrum des ungeschützten *N*-Allyl-prolins **79** in Abbildung 21 lässt sich jedes einzelne Protonen-Signal problemlos zuordnen. Dies ist für die weitere Analytik eine besondere Hilfe. Besonders zu beachten ist das Protonen-Signal am chiralen C in Position 7.

Abbildung 21: COSY-Spektrum des ungeschützten *N*-Allyl-prolins **79**

2.1.2 Synthese des Säurefluorids

Das benötigte Säurefluorid **30** wurde durch Alkylierung von Allylamin **80** mit Bromessigsäureethylester **81**, anschließendem Schutz der Aminofunktion in **82** mit Di-*tert*-butyldicarbonat, Verseifung des Ethylesters **83** mit Natronlauge in Methanol und Umsetzung der Carbonsäure **84** mit Cyanurfluorid **85** in sehr guten Ausbeuten erhalten (Abbildung 22). Die Umsetzung mit Cyanurfluorid ist im Arbeitskreis von Prof. Dr. Udo Nubbemeyer eine etablierte Methode, um aus Carbonsäuren deren entsprechende Säure-Fluoride zu bilden.^{34,35,36} Das dazu notwendige Cyanurfluorid **85** konnte durch mikrowellen-unterstützte Reaktion von Cyanurchlorid mit Natriumfluorid in guter Reinheit gewonnen werden.³⁷

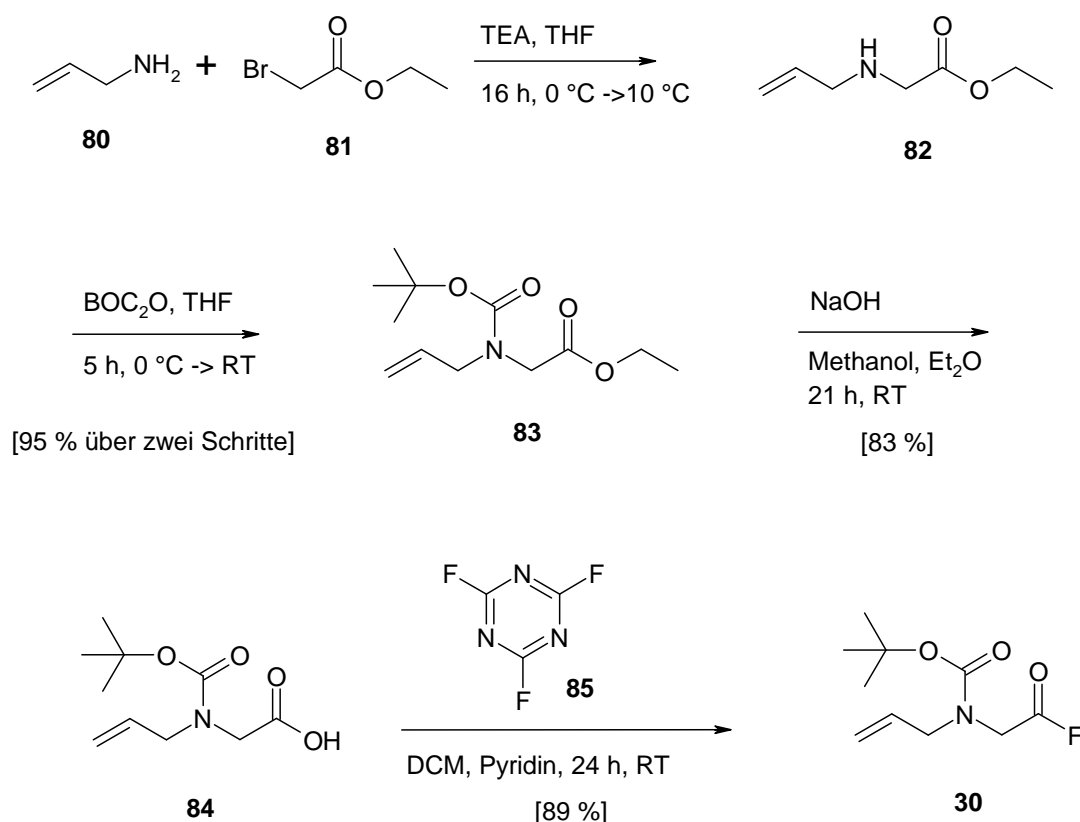


Abbildung 22: Synthese des Säurefluorids **30**

³⁴ S. Groß, S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, N. Zhang, U. Nubbemeyer, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711-714.

³⁵ L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, H. G. Chao, R. H. DeSelms, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9651-9652.

³⁶ L. A. Carpino, A. Morris, J. S. Ogden, A. A. Dias, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6883-6887.

³⁷ L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401-5402.

2.1.3 Mikrowellen-unterstützte Synthese von Cyanurfluorid

Cyanurfluorid (2,4,6-Trifluor-1,3,5-triazin) **85** wird zur Darstellung von Säurefluoriden verwendet, da diese bei besonders milden Bedingungen durchgeführt wird und das verwendete Reagenz in einer schnellen, einfachen und preiswerten Synthese hergestellt werden kann. Statt wie Olah et al.³⁸ das Cyanurchlorid **88** bei -78 °C mit schwer handhabbarem flüssigem HF umzusetzen, wurde auf eine Synthese von Tullock et al.³⁹ zurückgegriffen. Allerdings wurde die Reaktion nicht auf dem Ölbad durchgeführt, sondern die Darstellung von Cyanurfluorid wurde im Fokussierten-Mikrowellen-Synthese-System, Modell Discover® der Marke CEM™ durchgeführt, wodurch erheblich kleinere Lösungsmittelmengen verwendet werden konnten.⁴⁰

Das Cyanurchlorid wurde dazu im 100 mL Glaskolben zusammen mit Natriumfluorid in einem inerten, hochsiedenden Lösungsmittel (Sulfolan **89**) suspendiert. Wegen der Abwesenheit von HF im Reaktionsgemisch konnte problemlos auf eine teure und temperaturempfindliche Teflonapparatur verzichtet werden. Da auch Luftfeuchtigkeit ausgeschlossen werden musste, wurde die Apparatur mit Argon geflutet und diese Atmosphäre per Ballon konstant gehalten. Auf den Glaskolben wurde eine kurze *Vigreux*-Kolonnen mit anschließendem *Claisen*-Aufsatz und Destillationsbrücke gesetzt. Dabei konnte als Vorlage direkt eine 25 mL Enghals-PE-Flasche aufgestülpt werden, die sich danach auch für die langfristige Lagerung des Cyanurfluorids bei -20 °C eignete.

Im verwendeten Hochleistungs-Mikrowellen-Reaktor wird die Mikrowellen-Strahlung auf einen sehr kleinen Bereich fokussiert, sodass trotz starker Kühlung mit Pressluft, die Leistung auf 220 Watt begrenzt wurde, um eine Überhitzung der Reaktionslösung zu verhindern. Nach etwa 45 min wurde die Kühlung langsam reduziert und somit die Temperatur im Inneren des Reaktors erhöht. In Abbildung 23 ist der zeitliche Verlauf der Reaktion dargestellt. Die grüne Kurve beschreibt die Strahlungsleistung des Gerätes, die konstant gehalten wurde. Da die Reaktion drucklos im offenen Kolben durchgeführt wurde, zeigt der blaue Druckverlauf keinen Überdruck. Die rote Linie beschreibt den Temperaturverlauf, der

³⁸ G. A. Olah, M. Nojima, I. Kerekes, *Synthesis* **1973**, *8*, 487-488.

³⁹ C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2016-2019.

⁴⁰ M. Vanecek, Dissertation, Mainz, **2010**.

durch den berührungslosen Infrarot-Sensor innerhalb des Mikrowellen-Reaktors gemessen wurde. Durch die erhöhte Temperatur begann das Produkt zu siedend und destillierte bei konstant 73 °C.

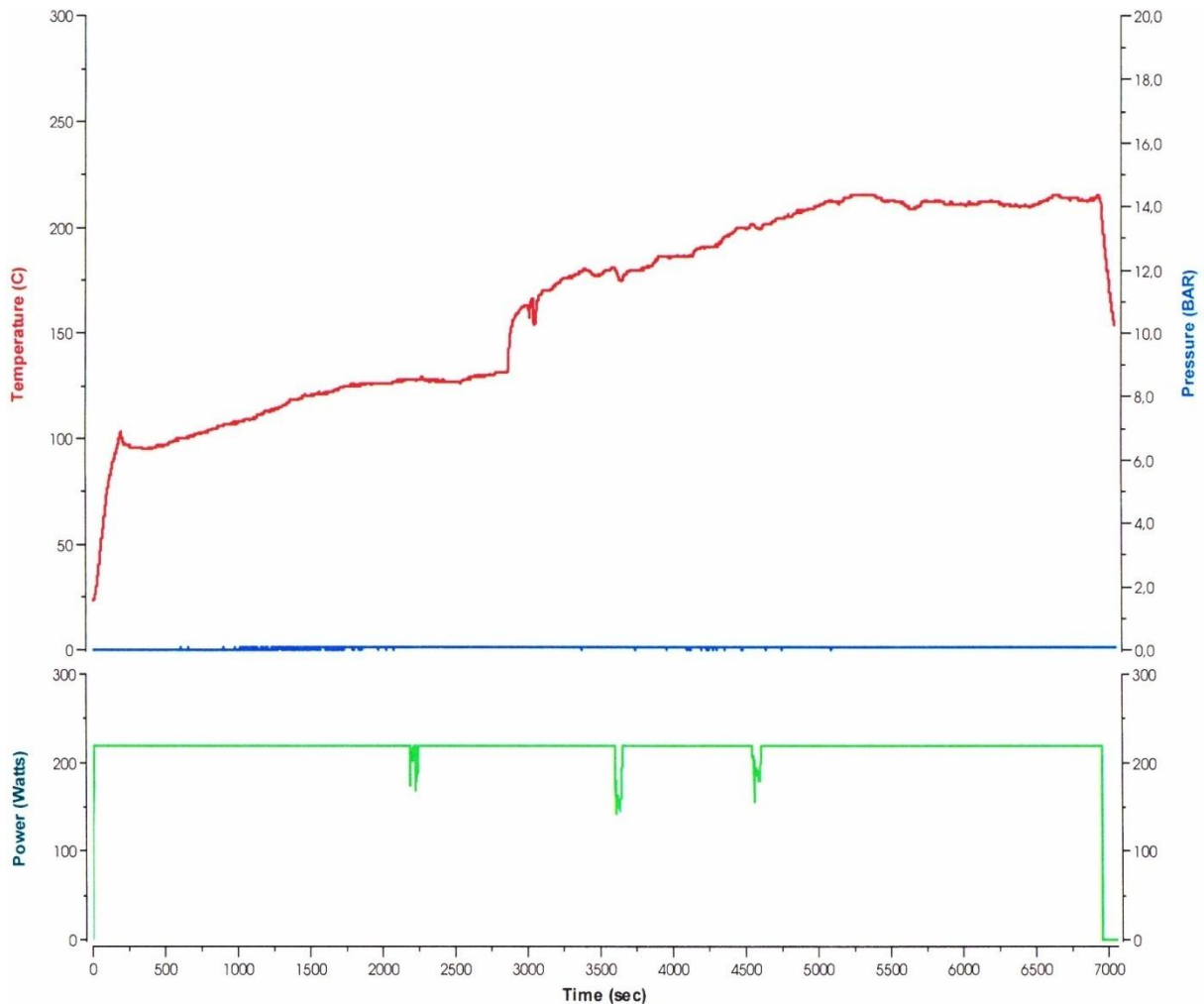
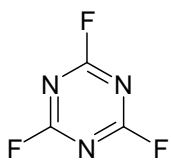


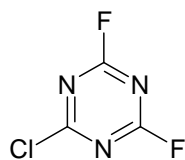
Abbildung 23: Destillationsverlauf in der Mikrowellenapparatur

Als die Kondensation von weiterem Cyanurfluorid nachließ, wurde die Temperatur nicht weiter erhöht, um das Destillieren der Nebenprodukte (siehe Abbildung 24) zu vermeiden.



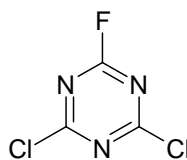
85

Sdp = 73 °C



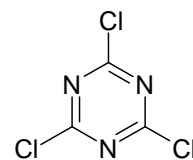
86

Sdp = 113 °C



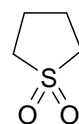
87

Sdp = 154 °C



88

Sdp = 190 °C



89

Sdp = 285 °C

Abbildung 24: Nebenprodukte der Cyanurfluoridherstellung

Das in der PE-Flasche aufgefangene Produkt ist bei vorsichtigem Destillationsverlauf hervorragend rein, und die Verluste durch einen vorzeitigen Reaktionsabbruch stehen in keinem Verhältnis zum Mehraufwand einer Reinigungsdestillation.

Als analytische Methode diente hier das ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 25), welches nur ein Signal im Tieffeld aufweist und keine weiteren Signale, die von eventuellen Nebenprodukten stammen könnten. Bemerkenswert ist die Aufspaltung in ein großes Dublett mit 240 Hz, hervorgerufen durch die 1J -Kopplung mit dem direkt gebundenen ^{19}F (Spinquantenzahl = $\frac{1}{2}$), und einem kleineren Triplet mit 19 Hz durch die 3J -Kopplung mit den beiden weiter entfernten Fluoratomen.

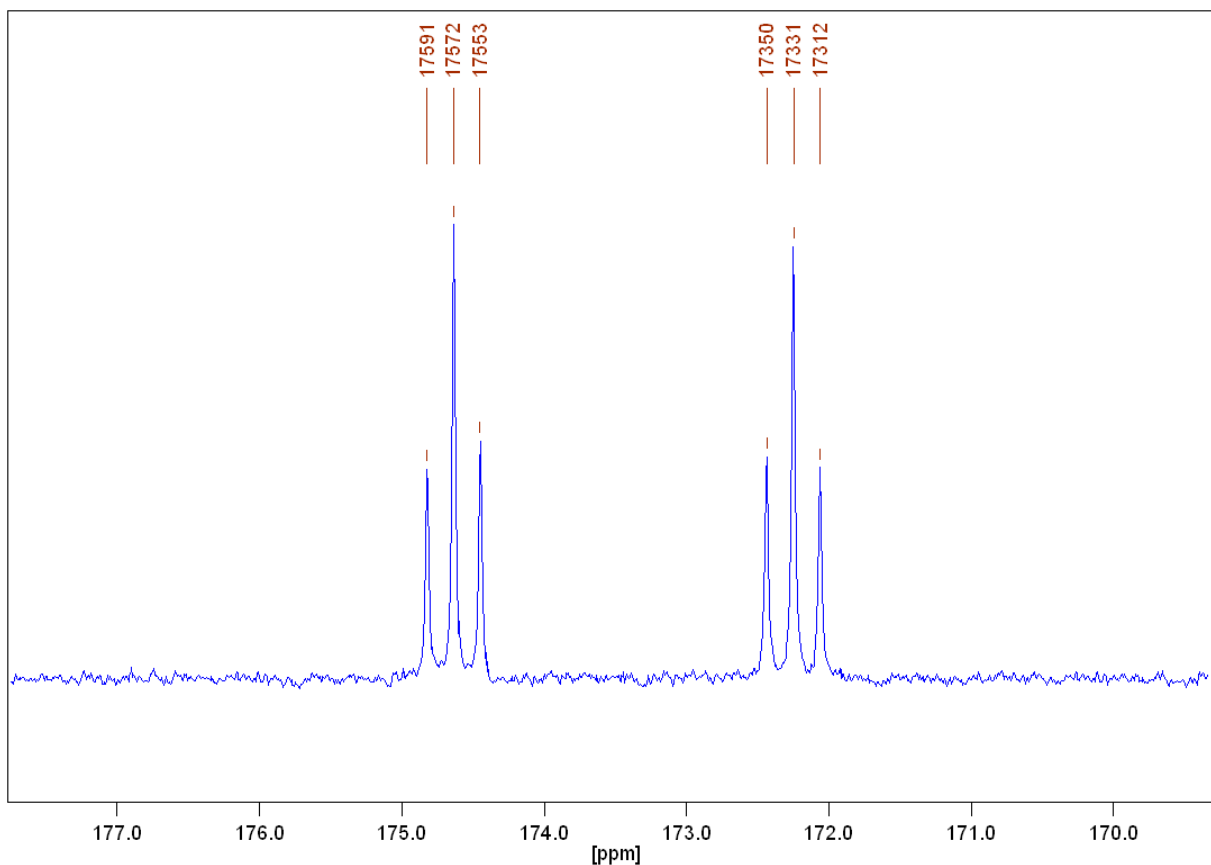


Abbildung 25: ^{13}C -NMR-Spektrum von Cyanurfluorid

2.1.4 Aza-Claisen-Umlagerung

Der Schlüsselschritt dieses Syntheseweges war die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung zwischen dem chiralen Allylamin **29** und dem zuvor hergestellten *N*-BOC-*N*-allyl-glycinylfluorid **30**.²¹ Dazu wurden die beiden Produkte zusammen mit fein gemörsertem, trockenem Natriumcarbonat in wasserfreiem Dichlormethan suspendiert. Bei 0 °C wurde dann die Trimethylaluminium-Lösung per Einwegspritze zugegeben, um das Säurefluorid durch Keten-Bildung für den Angriff des Stickstoffs in **29** zu aktivieren. Das dabei entstehende Methan konnte als kleine Bläschen stets beobachtet werden. Nach Quenchen mit Methanol konnte bei der anschließenden Säulenchromatographie nur das Umlagerungsprodukt mit fehlendem BOC-Schutz **90** isoliert werden. Das erwartete Diastereomeregemisch wurde an dieser Stelle noch nicht getrennt. Im ¹H-NMR-Spektrum konnten daher statt diskreter Multiplizitäten nur Multiplets erkannt werden, und im ¹³C-NMR-Spektrum zeigten sich teilweise doppelte Signalsätze. Der nachfolgende Schutz der Stickstoff-Funktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat erfolgte unter Standardbedingungen in 84 % Ausbeute und erlaubte die Auftrennung in die beiden Diastereomere **31a** und **31b** im Verhältnis 2.6 zu 1 durch einfache Säulenchromatographie.

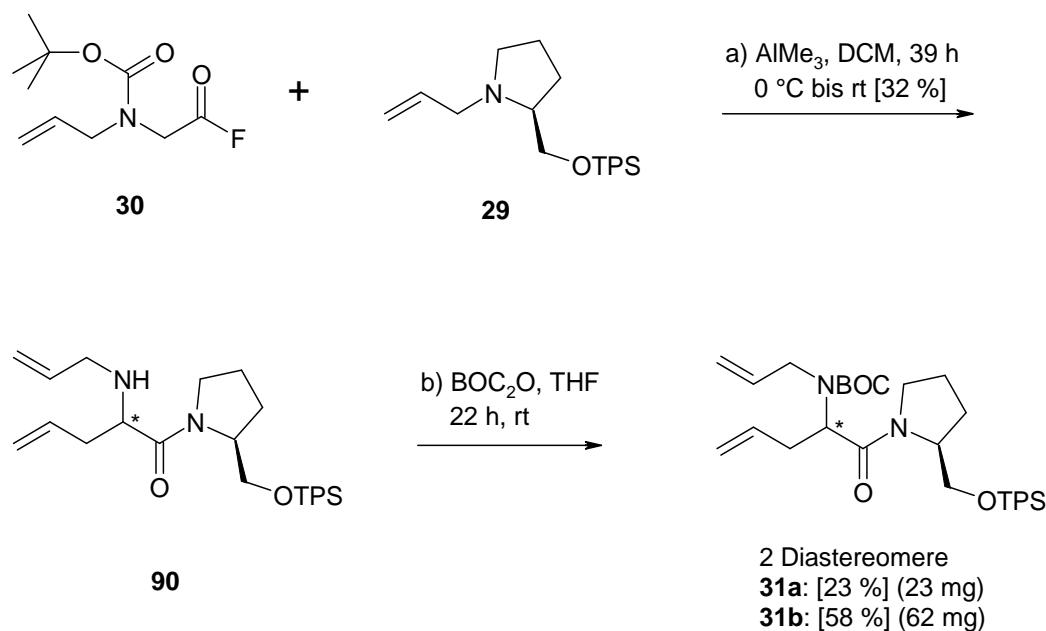


Abbildung 26: Aza-Claisen-Umlagerung

2.1.5 Stereochemie des Übergangszustandes und erwartetes Hauptprodukt

Der in Abbildung 27 abgebildete Mechanismus der zwitterionischen *Claisen*-Umlagerung zeigt den aus energetischer Sicht bevorzugten Angriff des gebildeten *Z*-Enolats an den Stickstoff des Allylamins **91**, in *syn*-Stellung zur TPS-geschützten Seitenkette. Der nun gebildete, energiearme sesselförmige Übergangszustand **92** bringt die π -Orbitale in optimale Stellung für die Umlagerung. Das neu entstandene Stereozentrum im gebildeten Produkt **94** weist laut Theorie (siehe Kapitel 1.3.2) bevorzugt *R*-Konfiguration auf. Durch Derivatisierung des Mindermengendiastereomeren **31a** konnte dies indirekt bewiesen werden (siehe Kapitel 2.1.7).

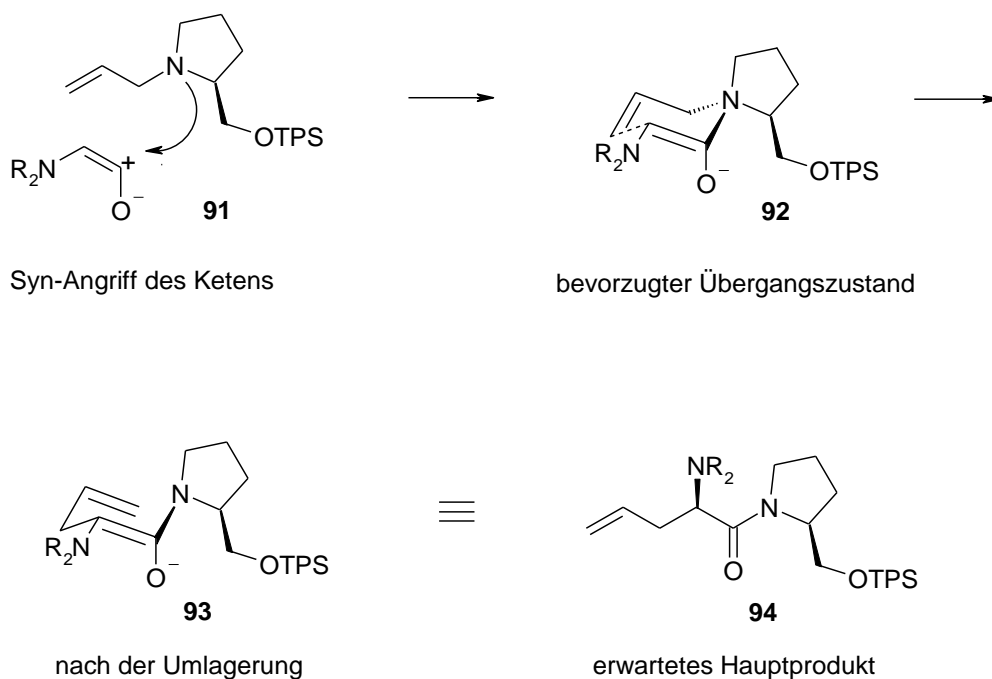


Abbildung 27: Stereochemie der zwitterionischen Aza-*Claisen*-Umlagerung

2.1.6 Grubbs-Metathese⁴¹

Die beiden Diastereomere **31a** und **31b** wurden nun durch eine Ringschluss-Metathese-Reaktion nach Grubbs²⁴ zum Sechsring geschlossen. Dazu wurde das jeweilige Diastereomer in Dichlormethan gelöst und mit 12 Mol-% Grubbs-I-Katalysator (Benzyliden-bis-(tricyclohexyl-phosphin)-dichlor-ruthenium) versetzt und so lange erhitzt, bis kein weiteres Ethen mehr beobachtet wurde. Säulenchromatographie lieferte das entsprechende Tetrahydropyridin **95a** bzw. **95b** in 88 % respektive 93 % Ausbeute.

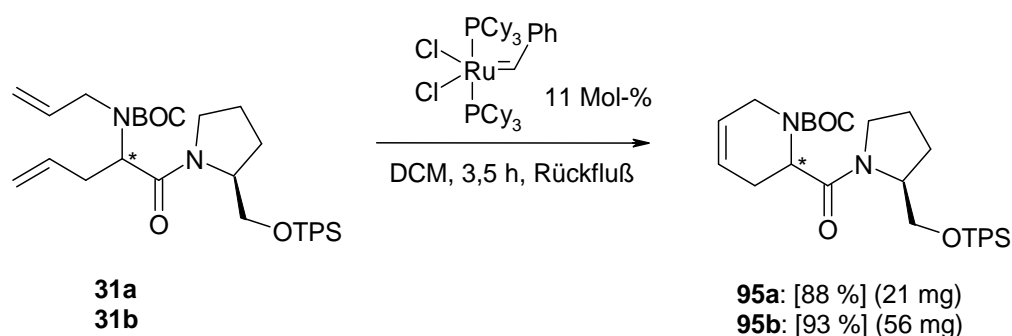


Abbildung 28: Grubbs-Metathese

2.1.7 Synthese eines Baikiain-Derivates

Baikiain ist eine natürliche, nicht-essentielle α -Aminosäure, die 1950 von King et al. aus rhodesischem Teak-Holz extrahiert wurde.⁴² Vom Nebenprodukt der Aza-Claisen-Umlagerung **95a** wurde, nach dem Metathese-Ringschluss, das chirale Auxiliar analog Gotor et al.⁴³ durch Hydrolyse mit Salzsäure abgespalten und das entstandene Baikiainhydrochlorid **96** mit Acetylchlorid in Methanol zum Methylester **97** verestert (Abbildung 29). Anschließender Schutz der Stickstofffunktion mit BOC ergab das S-Baikiain-Derivat **45** in zusammen 76 % Ausbeute mit einer Menge von 7 mg, die ausreichend für die Bestimmung eines Drehwertes war. Rutjes et al.²⁵ stellten das nichtnatürliche R-konfigurierte Baikiain-Derivat aus D-Allylglycin her und erhielten einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -17.3^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). Der mit **45** gemessene Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +16.8^\circ$ ($c = 0.72$, CH_2Cl_2) beweist, dass es

⁴¹ R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Germany, **2003**.

⁴² F. E. King, T. J. King, A. J. Warwick, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3590-3597.

⁴³ S. Nazabadioko, R. J. Pérez, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 1597-1604.

sich hierbei um das entsprechende Enantiomere und damit um das Derivat des natürlichen Baikiains mit *S*-Konfiguration handelt. Damit wird der erwartete 1,4-Chiralitätstransfer belegt und der vorhergesagte Übergangszustand der *Aza-Claisen*-Reaktion bestätigt.

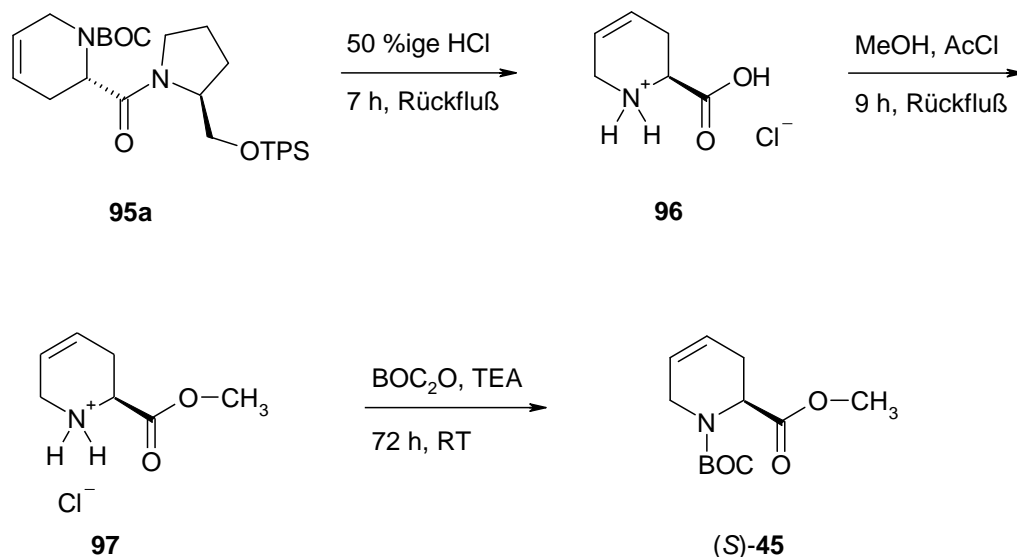


Abbildung 29: Synthese von *N*-BOC-Baikiain-methylester **45**

Die weitere Planung sah vor, dass der Methylester mit Lithiumalanat zum Alkohol reduziert wird. Durch *Swern*-Oxidation zum Aldehyd und anschließende Methylene-*Wittig*-Olefinierung sollte dann das enantiomerenreine 2-Vinylpiperidin erhalten werden. Aufgrund der unerwartet niedrigen Gesamtausbeute wurde dieser Syntheseweg jedoch nicht weiter verfolgt.

Die C-C-Doppelbindung im Hauptprodukt der *Aza-Claisen*-Umlagerung **95b** wurde mit Palladium auf Aktivkohle zum Pipercolinsäure-Derivat **98** hydriert. Dann wurde versucht das Pyrrolidin-Auxiliar abzuspalten. Dazu wurde nach Scherrmann⁴⁴ mit Lithiumaminotrihydroborat (LAB) umgesetzt und mit Diethanolamin aufgearbeitet. LAB wurde eingesetzt, da Scherrmann zeigte, dass die Amidbindung in einem ähnlichen System von Reagenzien wie LiAlH₄, LiEt₃BH, LPB oder DIBAH nicht gespalten, bzw. teilweise zum unerwünschten Amin reduziert wurde.

⁴⁴ A. Scherrmann, Dissertation, Mainz, 2007.

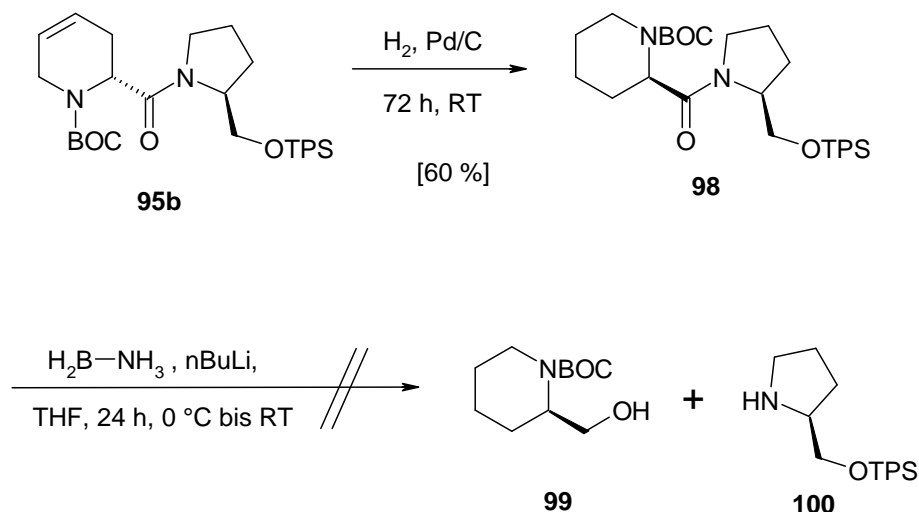


Abbildung 30: Versuchte Amidspaltung

Die Herstellung von LAB folgte der Vorschrift von Myers et al.⁴⁵ Dazu wurde der käufliche Boran-Ammoniak-Komplex im Ultraschallbad in abs. THF suspendiert, langsam mit n-Butyllithium versetzt und $\frac{1}{2}$ h gerührt, bis kein weiteres Butan-Gas gebildet wurde. In die so hergestellte LAB-Lösung wurde das Amid **98** bei 0 °C zugegeben. Da bei der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle nach 6 h stets noch Edukt vorhanden war, wurde erneut hergestelltes LAB-Reagenz zugegeben und die Reaktion bei RT weiter gerührt, bis kein Edukt mehr detektiert wurde.

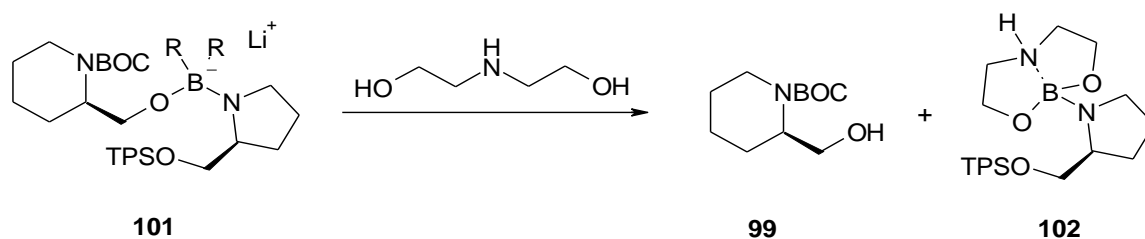


Abbildung 31: Spaltung des LAB-Komplexes

Zur Spaltung des entstandenen Borsäureesters **101** wurde mit Diethanolamin/Wasser im Verhältnis 1:1 aufgearbeitet und per Säulenchromatographie aufgetrennt. Das gewünschte Pípecolin-Derivat⁴⁶ **99** konnte in keiner der erhaltenen Fraktionen nachgewiesen werden. Die

⁴⁵ A. G. Myers, B. H. Yang, L. McKinstry, K. J. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.

⁴⁶ a) A. Stehl, G. Seitz, K. Schulz, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1343-1354; b) F. Sánchez-Sancho, B. Herradón, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1951-1966; c) D. J. Hart, J. Li, W.-L. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5023-5033.

weitere Synthese wurde daraufhin abgebrochen und ein weniger aufwendiger Weg zur Synthese der 2-Vinyl-piperidine gewählt.

2.1.8 Synthese der Säurefluoride

Die für die *Aza-Claisen-Umlagerung* benötigte Vinyl-Komponente wird in Form eines α -substituierten Essigsäurefluorids zur Verfügung gestellt. Hergestellt wurden die Fluoride der Chloressigsäure, der Acetylglycolsäure, der Benzylglycolsäure und des Phthaloylglycins.

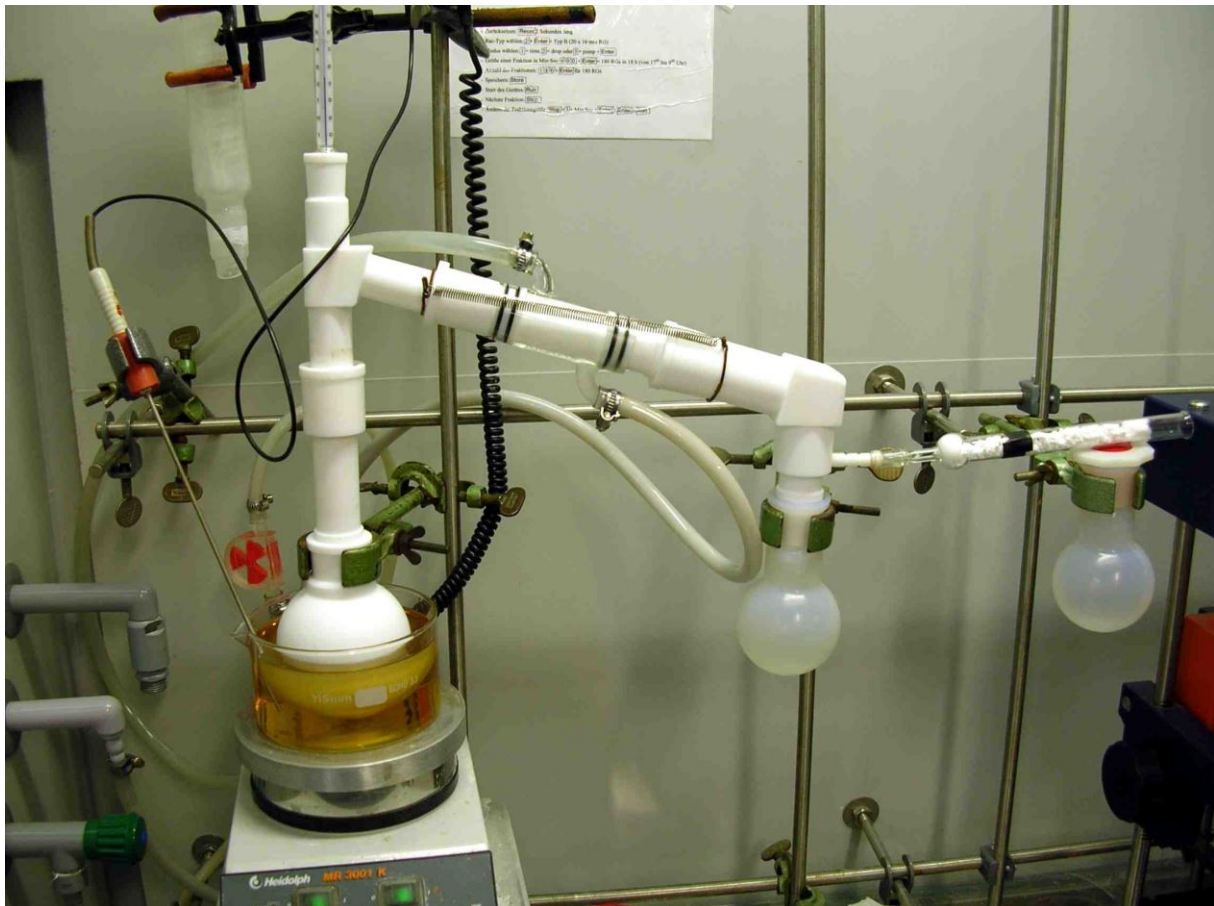


Abbildung 32: Teflonapparatur für die Synthese mit KF/HF

Die Darstellung von Chloracetylfluorid **104** folgte zunächst der klassischen Methode nach Olah³⁸ in der Teflonapparatur (Abbildung 32). Dazu wurde Chloracetylchlorid **103** zusammen mit KF/HF erhitzt und das gebildete Produkt kontinuierlich abdestilliert. Erst nach Reinigungsdestillation durch eine Teflon-Füllkörperkolonne wurde das Produkt ausreichend sauber in 30 bis 70 % Ausbeute erhalten.

Um das Chloracetylfluorid in wesentlich kürzerer Zeit und mit erheblich kleinerem Materialaufwand herzustellen, wurde die Reaktion in der Mikrowelle durchgeführt. Dazu wurde wieder das Säurechlorid, diesmal in einer Glasapparatur (siehe Abbildung 33) zusammen mit Natriumfluorid und Zinntetrachlorid als Lewisäure, in der Mikrowelle bestrahlt.



Abbildung 33: Mikrowellenreaktion zur Synthese der Säurefluoride

Das Produkt wurde über eine Mikrodestillationsbrücke abdestilliert, direkt in eine PE-Flasche überführt und vor Luftfeuchtigkeit geschützt. Die Ausbeuten waren konstant hoch, und das Produkt bedurfte keiner weiteren Reinigung. Die Dauer der Reaktion betrug nur ein Viertel

der konventionellen Umsetzung, und wegen der Abwesenheit von HF konnte problemlos mit Standard-Glasgeräten gearbeitet werden.

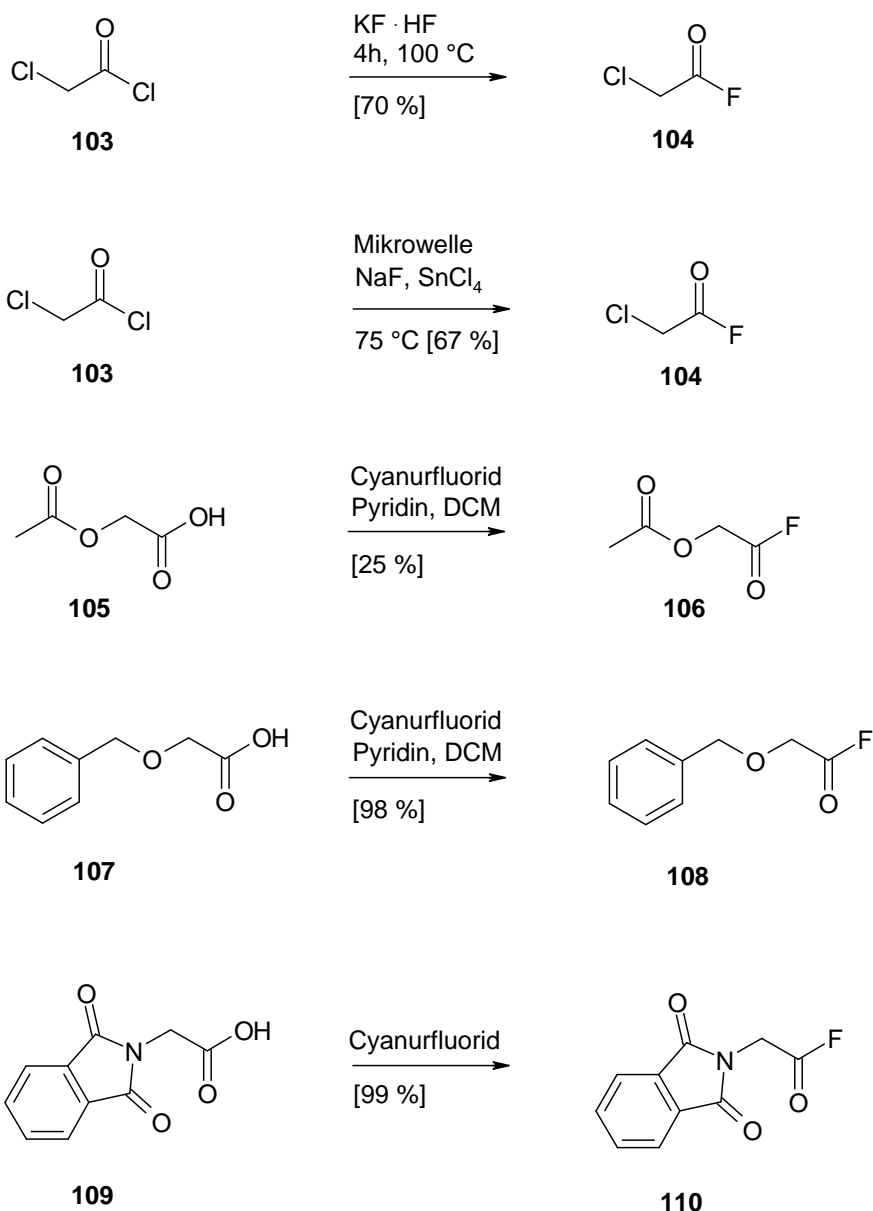


Abbildung 34: Synthese der Säurefluoride

Die Synthese von Acetylglycolsäure **105** startete mit Glycolsäure **112**, welche lösungsmittelfrei mit einem Überschuss an Acetylchlorid **111** umgesetzt wurde. Nach Abdestillieren des überschüssigen Acetylchlorids musste das feste Rohprodukt lediglich umkristallisiert werden, um reine Acetylglycolsäure zu erhalten. Anschließende Umsetzung mit Cyanurfluorid **85** nach Carpino⁴⁷ mit Pyridin in Dichlormethan ergab das Säurefluorid

⁴⁷ L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6371-6373.

106. Durch Lösen des Rohproduktes in kaltem Toluol konnten die Cyanur- und Pyridinium-Salze ausgefällt und von dem reinen Acetylglycolsäurefluorid abgetrennt werden.

Die Darstellung von Benzyl-glycolsäure-fluorid **108** startete mit einer Ether-Synthese nach Williamson.⁴⁸ Dazu wurde ein deutlicher Überschuss an Benzylalkohol mit metallischem Natrium versetzt und bis zu dessen vollständiger Auflösung erhitzt. Das im überschüssigen Benzylalkohol gelöste Alkoholat **113** wurde mit Chloressigsäure **114** zur Reaktion gebracht und über Nacht refluxiert. Bei einer Temperatur von ca. 200 °C war besonders auf Dichtheit der Apparatur zu achten, da eindringende Luft den Benzylalkohol leicht zu Benzoesäure oxidiert, die trotz intensivster Bemühungen nicht mehr vom Produkt getrennt werden kann. Nach Säure-Base-Trennung und anschließender Vakuumdestillation wurde die Benzylglycolsäure **107** in guten Ausbeuten erhalten.

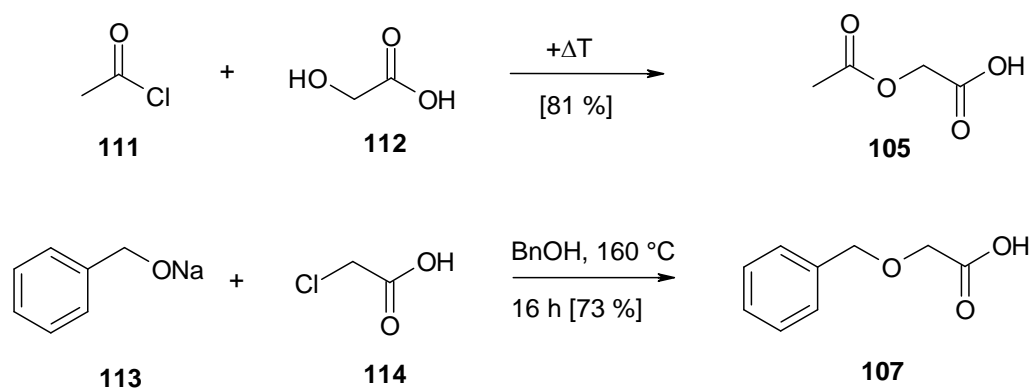


Abbildung 35: Darstellung der benötigten Säuren

Zur Analyse der Säurefluoride eignet sich besonders das ¹³C-NMR-Spektrum. Am Beispiel des Phthaloylglycinfluorids **110** (Abbildung 36) erkennt man die große Fluor-Aufspaltung (¹J = 362 Hz) des Carbonyl-Kohlenstoffs (6) bei 158 ppm und die kleinere Aufspaltung (²J = 76 Hz) des α-Kohlenstoffs (5) bei 37 ppm.

⁴⁸ A. W. Williamson, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1851**, 77, 37-49.

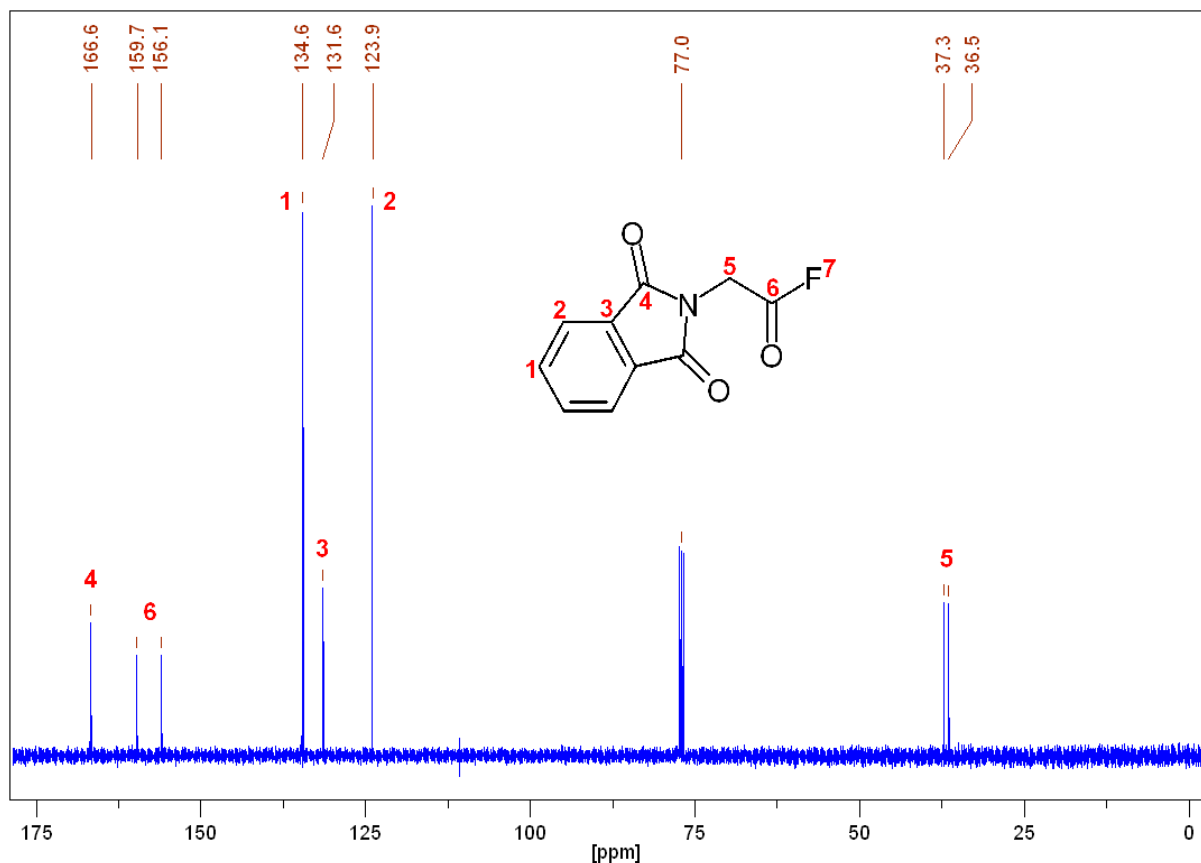


Abbildung 36: ^{13}C -NMR-Spektren von Phthaloylfluorid

2.1.9 Abgewandelte *Robinson-Schöpf-Kondensation*²⁷ zum Bisaminal

1998 beschrieben Katritzky et al.³⁰ einen Syntheseweg zur Darstellung von chiralen 2-alkyl- und 2,6-dialkyl-substituierten Piperidinen. Dabei gingen sie von der nicht-proteinogenen Aminosäure L-(+)-Phenylglycin **46** aus, welche zu S-Phenylglycinol **47** reduziert wurde, um es als chirales Auxiliar für eine abgewandelte *Robinson-Schöpf-Kondensation* zu verwenden. Anders als Husson et al.²⁸ verwendeten sie statt KCN das wesentlich reaktivere 1H-Benzotriazol⁴⁹ als Auxiliar, welches statt mit AgBF_4 zuerst entfernt zu werden, direkt in einer $\text{S}_{\text{N}}-1$ -Reaktion mit Alkyl-Grignard substituiert werden kann. Wie in Abbildung 37 ersichtlich, ermöglicht das Kondensations-Produkt **55** eine Reihe von 2,6-substituierten Piperidinen diastereoselektiv herzustellen, welche alle gleichsam für die beabsichtigte *Aza-Claisen-Umlagerung* geeignet sind.

⁴⁹ A. R. Katritzky, S. Rachwal, G. J. Hitchings, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683-2732.

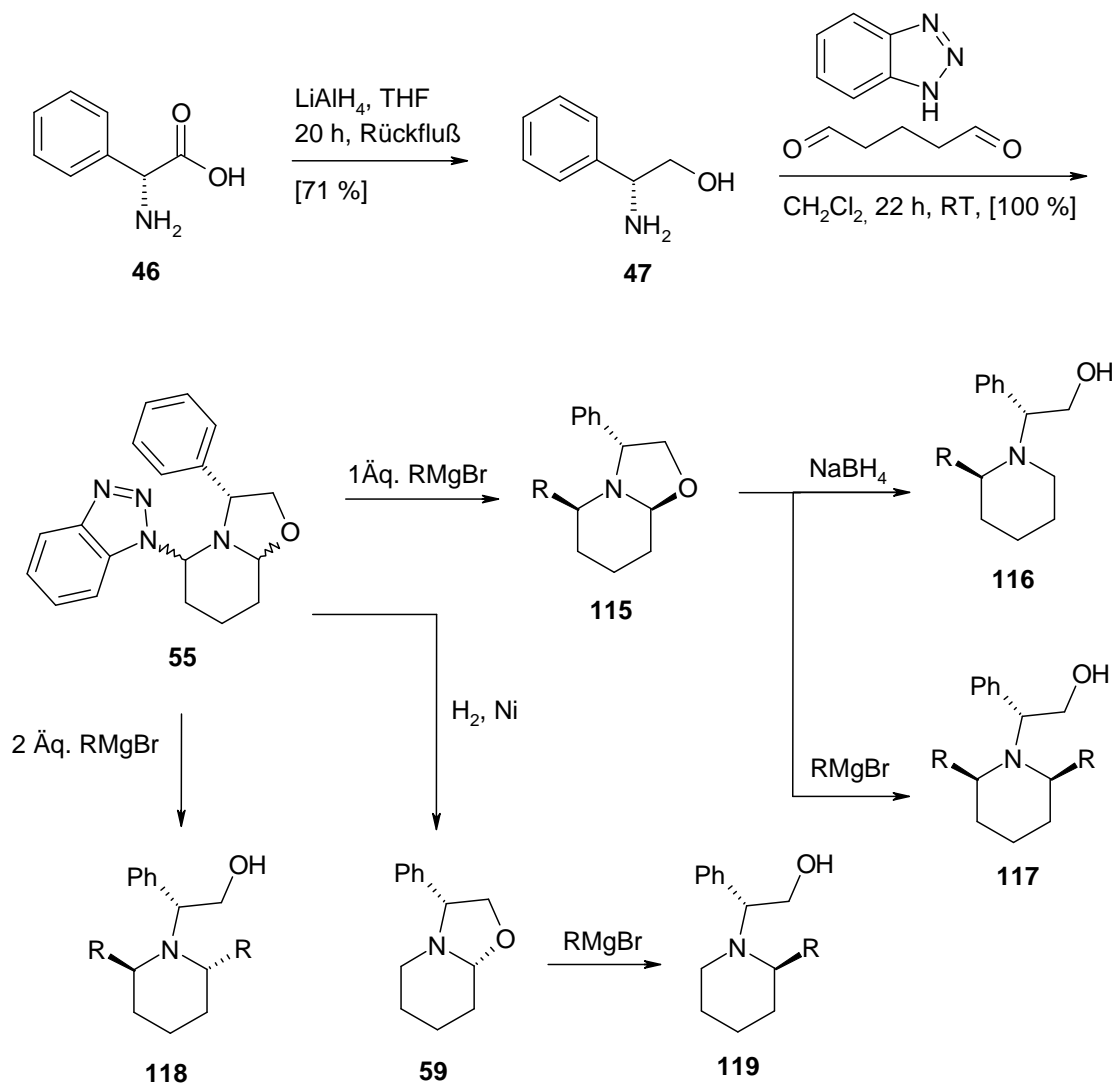


Abbildung 37: Robinson-Schöpf-Kondensation am Bisaminal (R = Phenyl oder Vinyl) mit anschließender diastereoselektiver Derivatisierung in 2- und 6-Position

In der hier vorgestellten Arbeit wurde zur Synthese des *R*-Phenylglycinols **47**, die *D*-(-)-Aminosäure **46** nach Hegedus et al.⁵⁰ mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigester ergab einen gelben Feststoff. Dieser wurde, zusammen mit je einem Reaktionsäquivalent Glutaraldehyd und 1H-Benzotriazol in Dichlormethan suspendiert, 12 Stunden bei RT gerührt, bis per Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachweisbar war. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf über 7 Tage zeigte keine negativen Effekte. Zur Aufarbeitung wurde mit verdünnter Natronlauge eventuell überschüssige Edukte ausgewaschen, mit Trockenmittel getrocknet und das

⁵⁰ Y. Hsiao, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1997**, *11*, 3586-3591.

Lösungsmittel abdestilliert. Die letzten Reste des verdampfenden Lösungsmittels ließen das zähe Rohprodukt **55** aufschäumen und dabei fest werden.

Um die Reaktionszeit zu verkürzen, wurde die Reaktion auch in der Mikrowelle durchgeführt. Die Mikrowellen-unterstützte Synthese ist hervorragend für dieses System geeignet, da aus drei polaren Molekülen ein Produkt entsteht, welches weit weniger polar ist. Die Eduktmoleküle werden thermisch angeregt, während das Produkt seine Wärme an das gekühlte Lösungsmittel abgibt. Dazu wurden je 3 Mol an *R*-Phenylglycinol, 1H-Benzotriazol und Glutaraldehyd in nur 5 mL Dichlormethan suspendiert und das verwendete 10 mL-Druckgefäß druckdicht verschlossen. Dadurch konnte die Reaktionstemperatur auf 80 °C erhöht werden, ohne dass der Druck kritische Werte erreichte (siehe Abbildung 38). Nach 10 minütiger Bestrahlung war vollständiger Umsatz erreicht und nach Ablassen des Überdrucks konnte wie bei der konventionellen Methode aufgearbeitet werden.

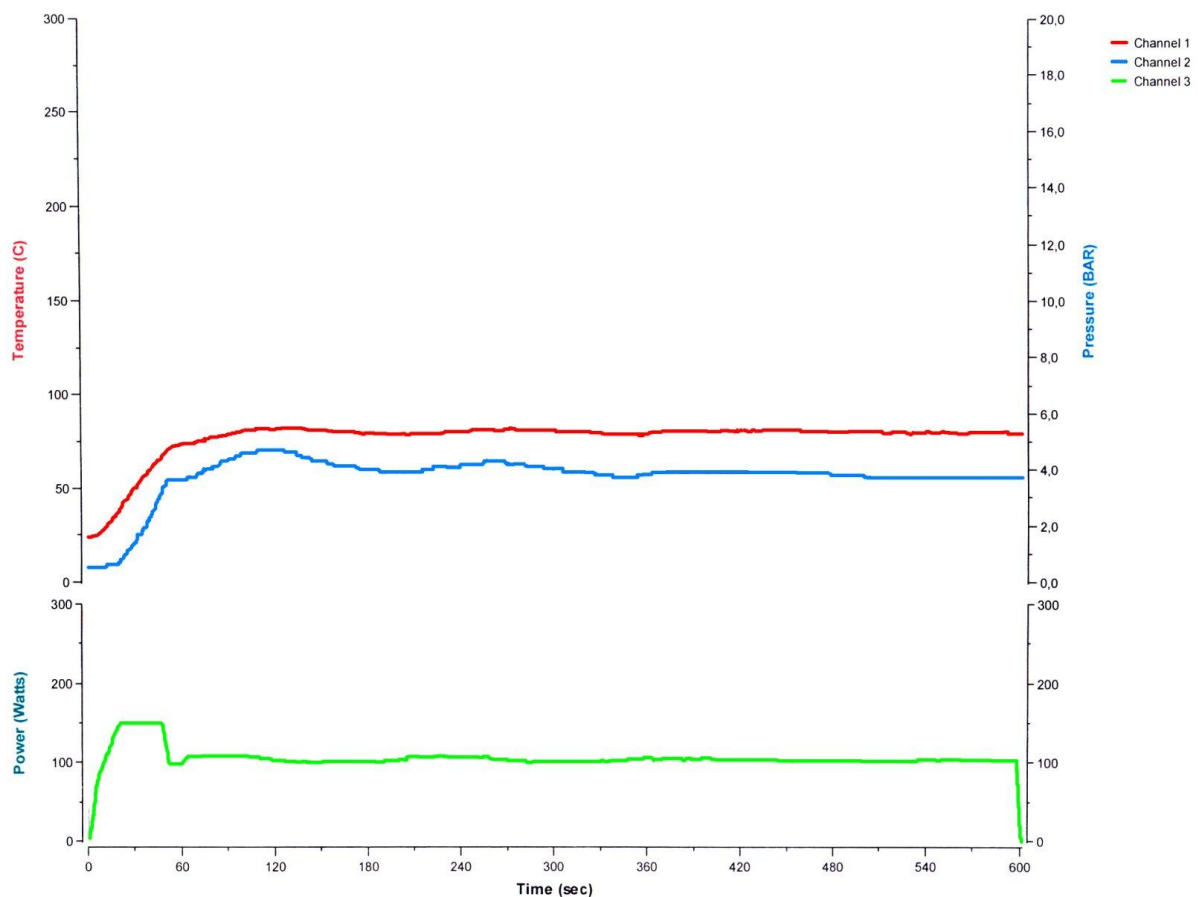


Abbildung 38: Reaktionsverlauf in der Mikrowelle

Da die Reaktion ohne Mikrowelle zwar länger dauerte, jedoch im größeren Maßstab durchgeführt werden konnte, wurde diese bevorzugt. Der Fortschritt der Reaktion konnte deutlich per Dünnschichtchromatographie verfolgt werden. Die Reaktion war meist nach 12 h beendet; erheblich längere Reaktionszeiten zeigten keinen negativen Einfluss.

Es wurde mehrfach versucht, das Bisaminal **55** per Kieselgel-Säule aufzutrennen. Mehrmalige säulenchromatographische Reinigung des Produktes führte jedoch zu keinen einheitlichen Fraktionen, da es zur Zersetzung mit Verfärbung von weiß über gelb nach rot kam. Die NMR-Spektren zeigten, dass es sich bei dem Rohprodukt um eine Mischung der Diastereomere in 2- und 6-Stellung am Piperidinring und um Benzotriazol-Isomere handeln musste. Arbeiten von Husson et al.²⁸ und Katritzky et al.⁵¹ zeigten, dass die Substitutionsreaktionen an beiden Positionen über ein planares Iminium-Salz bzw. Enamin verlaufen (siehe Abbildung 39) und damit die Chiralität der Abgangsgruppe keinen störenden Einfluss auf die weiteren Reaktionen hat. Das Rohprodukt wurde deshalb ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Die Literaturdaten³⁰ für das ¹H-NMR-Spektrum konnten bestätigt werden. Die Gleichgewichtsreaktionen in Abbildung 39 zeigen auch, warum eine chromatographische Auftrennung nicht möglich war.

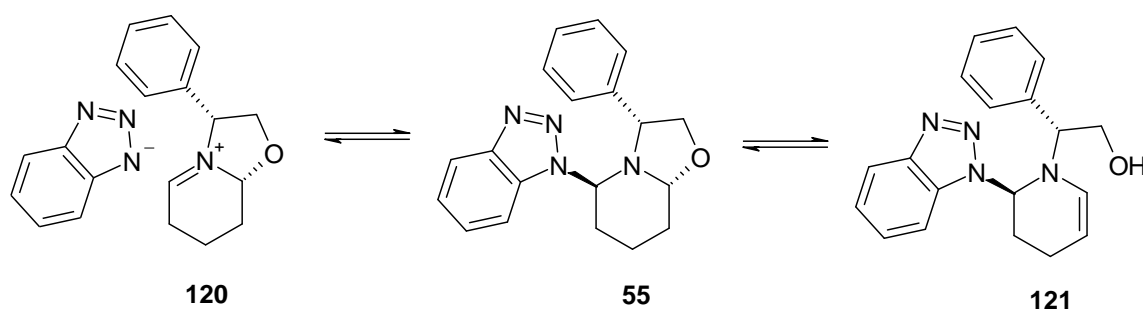


Abbildung 39: Gleichgewichtsreaktionen des Bisaminals

⁵¹ A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3205-3209.

2.2 Substitutionen via modifizierter *Bruylants*-Reaktion²⁹

Das chirale Bisaminal **55** besitzt an Position 2 und 6 nichtäquivalente Reaktivitäten und kann dort gezielt angegriffen werden. Bei der Benzotriazol-Gruppe in 6-Position handelt es sich um eine gute Fluchtgruppe, die mit *Grignard*-Reagenzien⁵² schon bei tiefen Temperaturen substituiert werden kann, ähnlich der Cyano-Gruppe bei der *Bruylants*-Reaktion. Durch Vermeiden von Reagenz-Überschüssen und zu hohen Temperaturen wird ein undifferenzierter Angriff auch in Position 2 vermieden. Abbildung 40 zeigt, dass der nukleophile Angriff des *Grignard*-Reagenz an das planare Iminium-Salz **122** bevorzugt von der oberen Seite erfolgen muss, da die Gegenseite durch den Phenylrest sterisch gehindert ist.⁵³

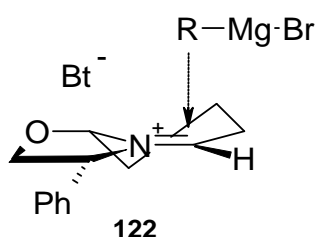


Abbildung 40: Angriff an das planare Iminium-Salz

Die Substitution der Benzotriazol-Gruppe erfolgt über ein planares Iminium-Salz, sodass die Stereochemie der Position, an der das Benzotriazol gebunden ist, keine Rolle spielt.⁴⁶ Wie erwartet konnte nur ein Diastereomer festgestellt werden.

Das benötigte Phenylmagnesiumbromid **124** wurde unter Standard-Bedingungen⁵⁴ aus Brombenzol **123** und aktiviertem Magnesium in THF hergestellt. Das nach Katritzky et al. hergestellte Bisaminal **55** wurde in THF gelöst und mit Trockeneis auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Die Phenyl-*Grignard*-Lösung wurde nun sehr langsam zugetropft, um einen partiellen Überschuss an *Grignard*-Reagenz in der Reaktionslösung zu vermeiden. Nach beendeter Reaktion und Quenchen mit Wasser wurde mit Natronlauge das abgespaltene Benzotriazol

⁵² V. Grignard, *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1324.

⁵³ H. Poerwono, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Kube, S. Ohmiya, H. Takahashi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13955-13970.

⁵⁴ *Organikum*. 19. Auflage, Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1993**, S. 518-520.

und die Magnesiumsalze ausgewaschen, das Produkt **125** extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

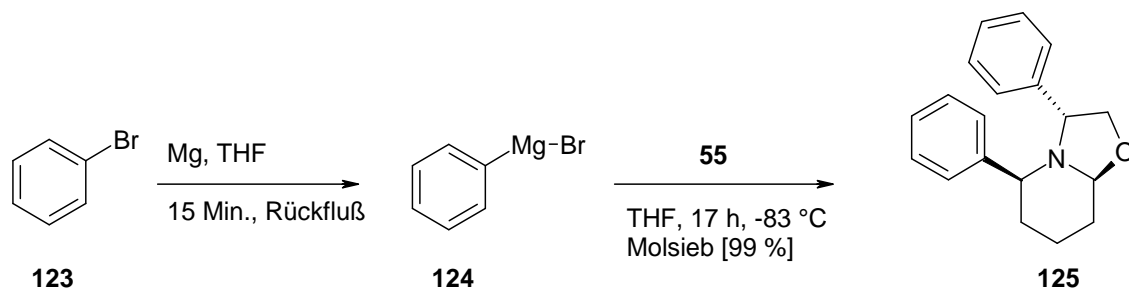


Abbildung 41: Grignard-Reaktion am Katritzky-Intermediat **55**

Das Rohprodukt wurde trotz der erwarteten Probleme (siehe Abbildung 39) säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt, um eindeutige spektroskopische Daten zu erhalten. Es wurde nur ein Diastereomer erhalten. Dies deckt sich mit den Angaben von Katritzky et al., die per Röntgenstrukturanalyse die *cis*-Konfiguration der beiden Substituenten in 2- und 6-Position nachweisen konnten.

Da die Trennung an Kieselgel erhebliche Verluste verursachte, wurde bei Folgereaktionen mit dem Rohprodukt weitergearbeitet, welches keine unerwünschten Effekte zeigte.

2.2.1 Synthese eines 2-Vinyl-6-phenyl-piperidins

Zur Funktionalisierung der 2-Position in **125** wurde wiederum auf die Substitution mit *Grignard*-Reagenz zurückgegriffen. Das Öffnen des Oxazol-Ringes ging erwartungsgemäß schwerer als die Substitution des Benzotriazol-Auxiliars, weshalb die Reaktion statt bei -78°C nun bei -20°C durchgeführt wurde. Zur Verwendung kam ein doppelwandiges Reaktionsgefäß, welches mit einer gekühlten Ethanol-Lösung aus einem Kryostaten durchspült wurde. Darin wurde das Edukt in THF gelöst und langsam mit einer käuflichen Vinylmagnesiumbromid-Lösung **125** versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde wiederum gequenchet, extrahiert, getrocknet und abrotiert.

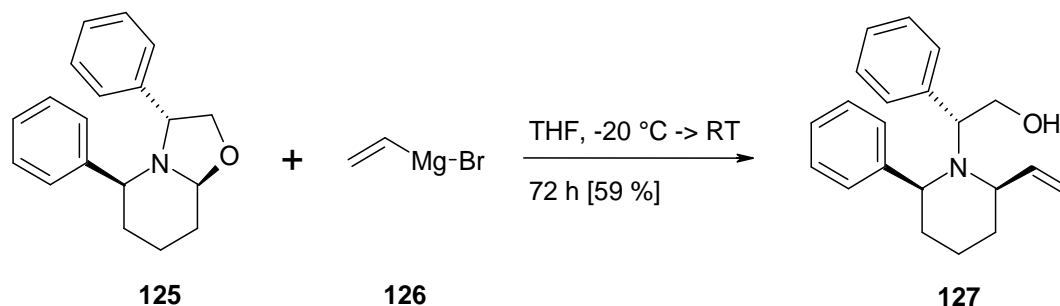


Abbildung 42: Ringöffnung mittels Vinyl-Grignard-Reagenz

Die Reinigung an der Kieselgel-Säule bereitete erwartungsgemäß keine Probleme, allerdings konnte, anders als bei Katritzky et al. beschrieben im $^1\text{H-NMR}$ auch ein geringer Anteil von etwa 15 % eines weiteren Diastereomers (offensichtlich 2S) identifiziert werden (siehe Abbildung 43). Die Abtrennung vom Hauptprodukt **127** konnte erst nach dem Schützen der Alkoholfunktion als Acetat in einer der nächsten Stufe erreicht werden.

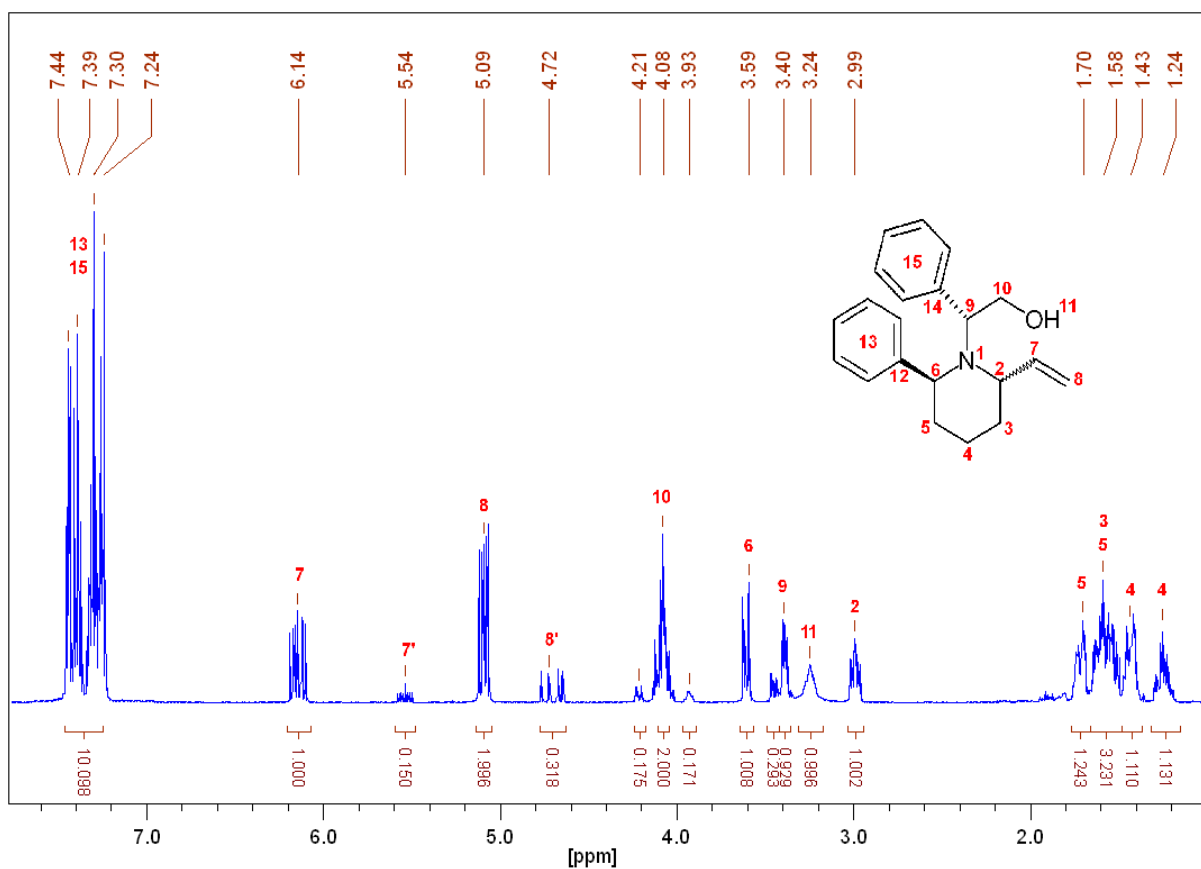


Abbildung 43: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Diastereomeren-Gemisches

2.2.2 Kristallisations-Versuche mit dem Benzoat

Um per Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration des Hauptproduktes zu sichern, wurde der Versuch unternommen den Alkohol **127** in ein Benzoat zu überführen, welche erfahrungsgemäß leichter kristallisieren.

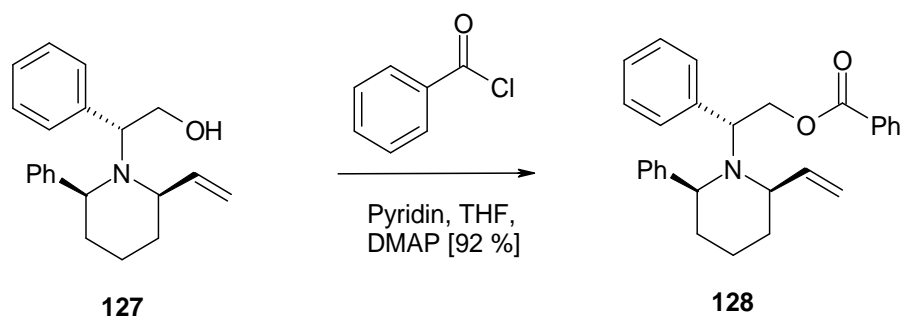


Abbildung 44: Bildung des Benzylesters

Das Rohprodukt der vorhergehenden Reaktionen mit Phenyl- und anschließend mit Vinyl-*Grignard*-Reagenz wurde entsprechend der Vorschrift für die *Einhorn*-Variante⁵⁵ der *Schotten-Baumann*-Reaktion⁵⁶, zusammen mit einem Überschuss an Pyridin und einer katalytischen Menge an DMAP⁵⁷, in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe eines Überschusses an Benzoylchlorid wurde unter Rückfluss erhitzt, bis per DC kein Edukt mehr nachweisbar war. Das nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie erhaltene Produkt **128** ließ sich jedoch nicht in kristalliner Form gewinnen. Fällungsversuche aus diversen Lösungsmitteln erbrachten keine geeigneten Kristalle.

⁵⁵ A. Einhorn, F. Hollandt, *Liebigs Ann. Chem.* **1898**, 301, 95-115.

⁵⁶ a) C. Schotten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 2544-2547; b) E. Baumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 3218-3222.

⁵⁷ G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 602-615.

2.2.3 Schützen der primären Alkoholfunktion an 127

Da die freie Alkohol-Funktion des 2-Vinyl-6-phenyl-Piperidins **127** störend auf die angestrebte *Aza-Claisen*-Umlagerung wirkt, musste diese zunächst geschützt werden. Als erste Variante wurde die TBS-Schutzgruppe eingeführt.⁵⁸ Dazu wurde der Alkohol mit einem Überschuss an Imidazol als Base und einer katalytischen Menge an DMAP in THF gelöst und eine Lösung von *tert*-Butyl-dimethylsilyl-chlorid in Toluol zugegeben. Nach einem Tag wurde mit Wasser gequenchet, extrahiert, getrocknet, Lösungsmittel abdestilliert und mit Kieselgel chromatographiert. Neben 12 % zurückgewonnenem Edukt konnte das Produkt **71** in guter Ausbeute erhalten werden.



Abbildung 45: Schützen der primären Alkoholfunktion

2.2.4 Umschützen der Alkoholfunktion zum Acetat

Versuche der *Aza-Claisen*-Umlagerung mit TBS-geschützten Derivaten zeigten, dass sich die große sterische Hinderung der TBS-Schutzgruppe negativ auf die Reaktivität bei der angestrebten Umlagerung auswirkt. Daher wurde der TBS-Schutz durch Acetat ersetzt. Entsprechend Poudrel et al.⁵⁹ wurde das TBS-geschützte Derivat **71** in Essigsäureanhydrid gelöst und mit Eisen-III-chlorid gerührt bis auf dem Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr sichtbar war. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde neben dem gewünschten Produkt **128** noch der freie Alkohol **127** isoliert, der durch Abspaltung der TBS-Gruppe entstand

⁵⁸ P. J. Kocienski, *Protective Groups*, Thieme, Stuttgart-New York, **1994**, S. 33-38.

⁵⁹ J. M. Poudrel, P. Hullot, J. P. Vidal, J. P. Girard, J. C. Rossi, A. Muller, C. Bonne, V. Bezuglov, I. Serkov, P. Renard, B. Pfeiffer, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5289–5310.

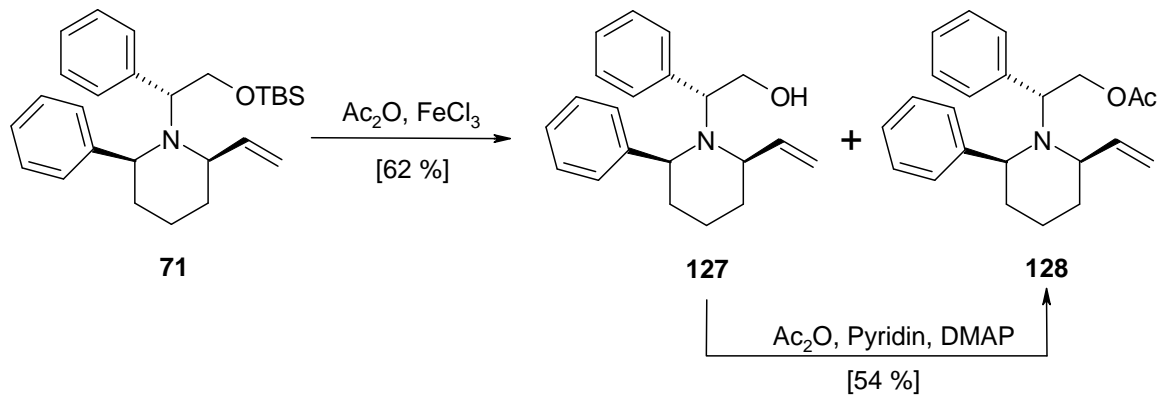


Abbildung 46: Umschützen der Alkoholfunktion

Der ungeschützte Alkohol **127** wurde analog Einhorn et al.⁵⁵ in Essigsäureanhydrid gelöst, mit Pyridin als Base und katalytischen Mengen DMAP versetzt und bis zum vollständigen Umsatz refluxiert. Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure und Säulenchromatographie lieferten den acetat-geschützten Alkohol **128** als einzelnes Diastereomer in ausgezeichneter Reinheit. Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigsäureethylester-Mischung lieferte farblose Kristalle, die für eine Röntgenstrukturanalyse⁶⁰ verwendet wurden, wodurch die absolute Konfiguration aller Zentren (siehe Abbildung 47) eindeutig bewiesen werden konnte.

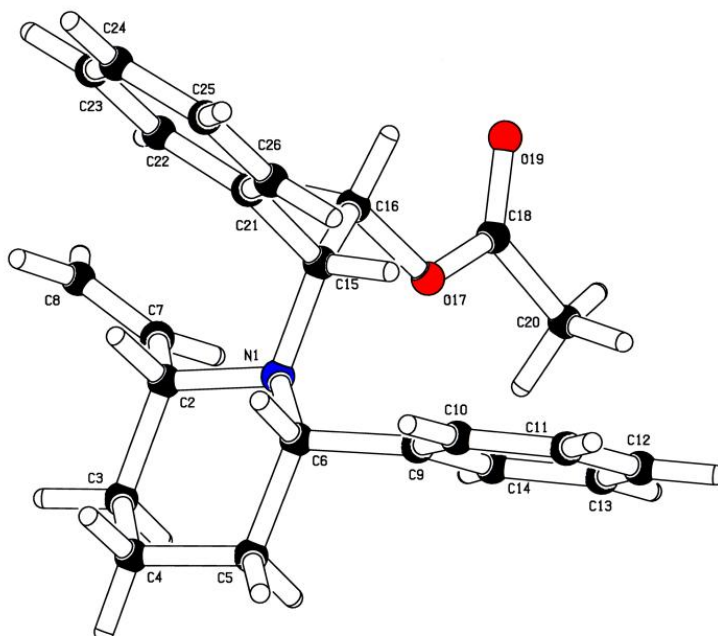


Abbildung 47: Röntgenstrukturanalyse des Acetates⁶⁰

⁶⁰ Cambridge Crystallographic Data Center Deposition Number CCDC 286912.

2.2.5 Aza-Claisen-Umlagerung des Acetats **128**

Zur Ringaufweitung wurde das zuvor erhaltene, kristalline **128**, analog der allgemeinen Versuchsvorschrift für die Aza-Claisen-Umlagerung⁶¹ mit den, aus Chloressigsäurefluorid **104** und Trimethylaluminium hergestelltem Keten, bei 0 °C umgesetzt. Nach Quenchen, Extraktion und Trocknung wurde via Kieselgelsäule getrennt und das Azocinon **133** in geringen Ausbeuten erhalten. Bei der gefundenen pS-Konfiguration scheint es sich erwartungsgemäß um das thermodynamisch stabilere Isomer zu handeln.

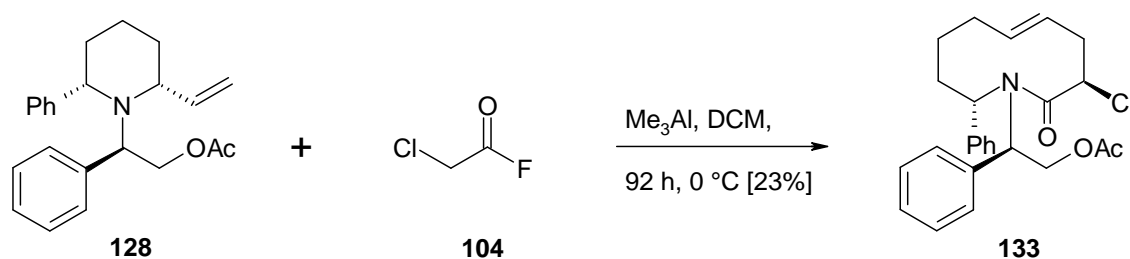


Abbildung 48: Aza-Claisen-Umlagerung des Acetates **128**

Die Auswertung der NOESY-Daten (Abbildung 49) zeigte Verstärkungen bei den Signalen zwischen den axial angeordneten Protonen an **7** und **10** unterhalb der Ringebene, sowie zwischen **6** und **8** und zwischen **6** und **9** oberhalb der Ringebene. Besonders die Kopplung zwischen Protonen an **3** und **8** spricht für die dargestellte pS-Konformation, bei der zwei Seiten des zehngliedrigen Ringes bootsförmig zueinander geneigt sind. Begünstigt wird diese Konformation wahrscheinlich durch die Bevorzugung großer Substituenten für äquatoriale Positionen. Die Protonen im Ring zeigen keine NOE-Zuwächse zu den Protonen an der chiralen Seitenkette, welche nur dann einen ausreichend großen Abstand zueinander haben, wenn die Seitenkette ebenfalls äquatorial steht. Weitere NOE-Kopplungen und eine genaue Aufstellung der Integralwerte sind bei der jeweiligen Verbindung im Experimentellen Teil (Kapitel 3.5.4.2) zu finden.

⁶¹ A. Sudau, Dissertation, Berlin, **2002**.

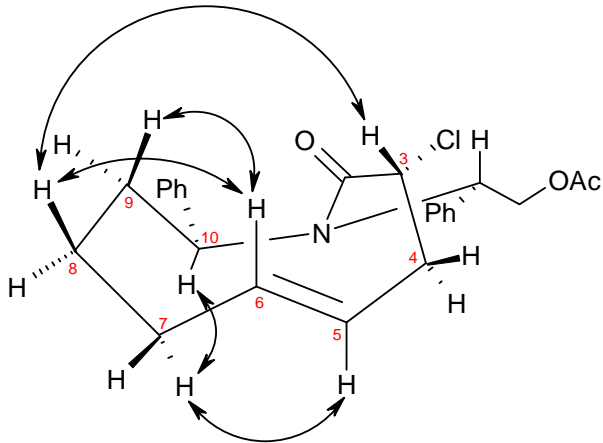


Abbildung 49: NOE-Effekte an Verbindung pS-133

Die in Abbildung 50 vorgestellte Stereochemie der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung verwendet den energetisch günstigsten Übergangszustand **130** zur Erklärung der Geometrie des Produktes.

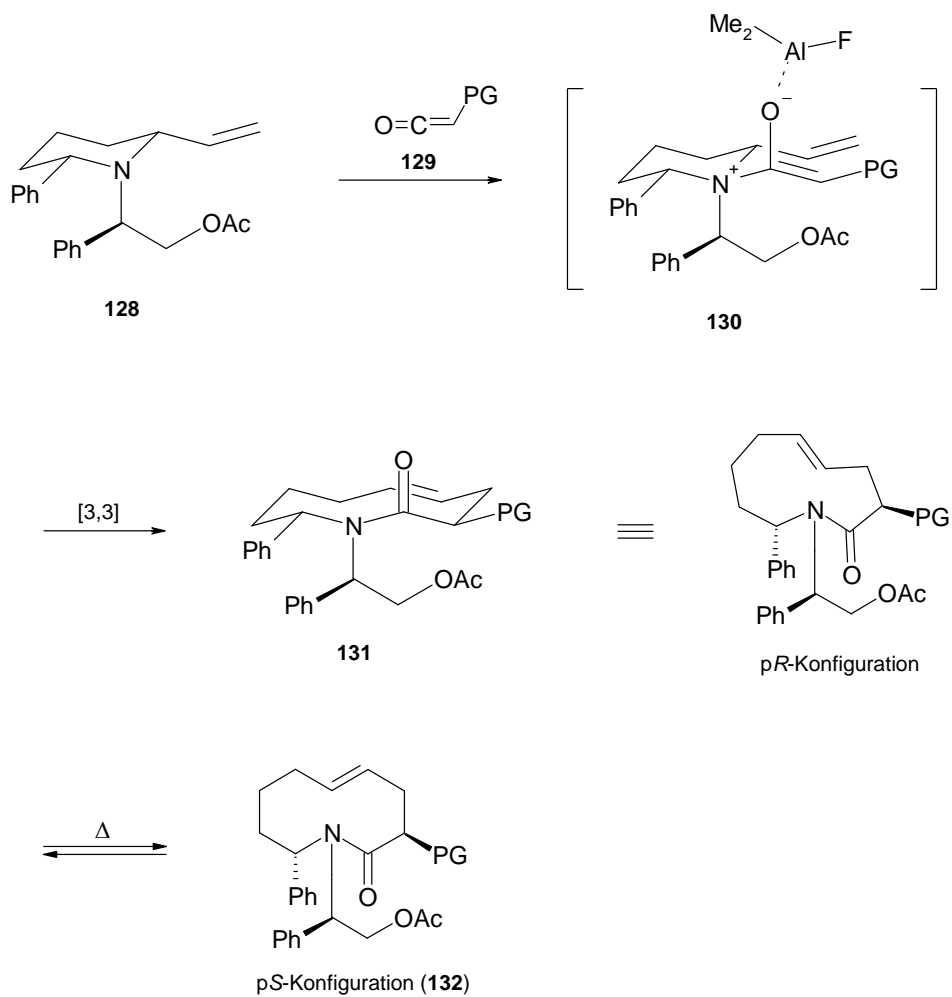


Abbildung 50: erwartete Stereochemie der Umlagerungs-Reaktion

Die beiden Reste in 2- und 6-Position am Piperidinring stehen äquatorial zu diesem und das gebildete *Z*-Enolat nimmt eine Sessel-Konformation ein. Nach der [3,3]-sigmatropen Umlagerung entsteht somit das γ,δ -ungesättigte Amid **131**, zunächst in *pR*-Konfiguration. Untersuchungen an ungesättigten Neunringlactamen zeigten eine Rotationsbarriere der *trans*-Doppelbindung, die erst bei Temperaturen von über 50 °C überwunden werden konnte. Bei Aufarbeitung unterhalb von 30 °C behielten alle Azoninone ihre ursprüngliche planare chirale Konfiguration.⁶¹ Die hier dargestellten zehngliedrigen Lactame haben eine erheblich geringere Ringspannung und folglich weniger Widerstand gegen die Rotation der planaren *trans*-Doppelbindung in die *pS*-Konfiguration. Schon bei RT sollte daher in einer Gleichgewichtsreaktion die Umwandlung in das thermodynamisch stabilere Atropisomer erfolgen. Eine entscheidende Rolle über die Richtung dieser Reaktion spielen dabei die zusätzlichen chiralen Substituenten am Ring.

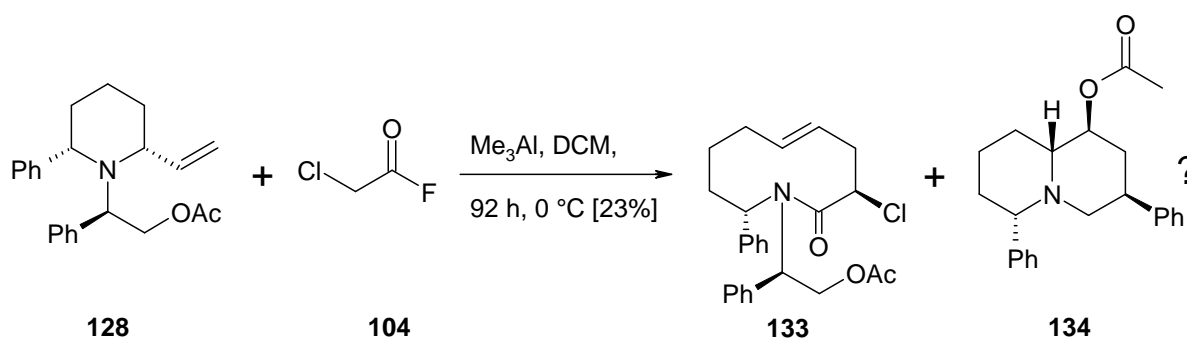


Abbildung 51: vermutliches Hauptprodukt **134** der Umlagerungsreaktion

Die relativ niedrige Ausbeute an 10-Ring **133** bei vollständigem Abreagieren von Amin **128** lässt auf das Entstehen von Nebenprodukten schließen. Wie spätere Untersuchungen an ähnlichen Acetat-geschützten Systemen (siehe Kapitel 1.3.2) zeigten, dürfte als Hauptprodukt eine andere Verbindung **134** entstanden sein (siehe Abbildung 51). Die Bildung über einen neuartigen Reaktionsmechanismus, der z. B. ein Aziridin-Kation beinhaltet, erwies sich als überaus interessante Möglichkeit das Chinolizidin-Gerüst darzustellen.

Da diese Verbindung **134** nicht die erwartete Doppelbindung aufwies und daher bei der Dünnschichtchromatographie keine Färbung mit KMnO_4 -Lösung zeigte, wurde zum damaligen Zeitpunkt keine Isolierung angestrebt.

2.2.6 Nebenprodukt der *Katritzky*-Kondensation

Um in einem Schritt zum doppelt vinyl-substituierten Piperidin **135** zu kommen wurde das Rohprodukt **55** der Bisaminal-Synthese nach Katritzky et al.³⁰ wurde in einem ersten Versuch mit einem Überschuss an Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt. Da der Überschuss an Vinyl-Reagenz polymerisierte (exotherme Zersetzung siehe Rittmeyer et al.⁶²) und zusammen mit den Magnesiumsalzen die Aufarbeitung störte, konnte das gewünschte Piperidin nicht per Säulenchromatographie isoliert werden. Gefunden wurde jedoch ein weißer Feststoff, dessen Struktur durch ¹H-, ¹³C-, DEPT-135-, COSY- und IR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie als Tetracyclus **136** bestimmt werden konnte.

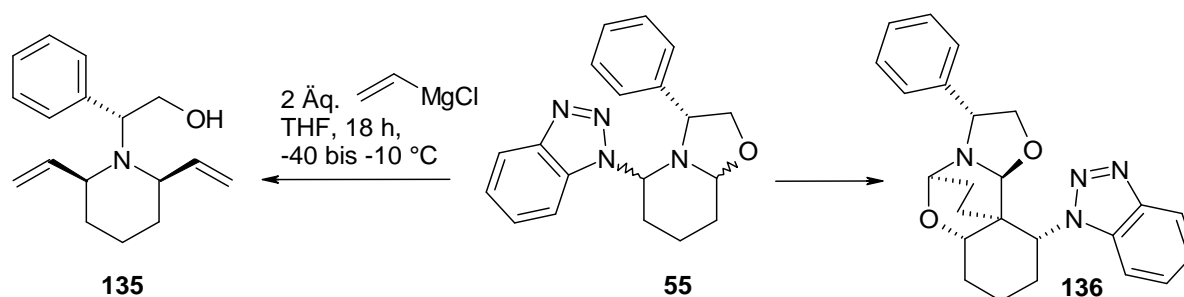


Abbildung 52: Nebenprodukt der *Katritzky*-Kondensation

Bei Produkt **136** handelt es sich um eine *Spiro*-Verbindung, die in ähnlicher Form schon von Husson et al.³² gefunden wurde. Wahrscheinlich ist sie schon bei der Darstellung des Bisaminals nach Katritzky et al. entstanden und wurde durch die Verwendung des Rohproduktes mitgeschleppt. Durch genaue Einhaltung der Reaktionsäquivalente und verstärkte Durchmischung der wässrigen mit der organischen Phase bei der Bisaminal-Synthese konnte diese Verbindung bei weiteren Reaktionen nicht mehr festgestellt werden.

Der kürzest mögliche Mechanismus zur Bildung von **136** ist in Abbildung 53 dargestellt. Dabei wird aus dem *Katritzky*-Intermediat **55** zuerst Benzotriazol eliminiert, um dann ein weiteres Äquivalent Glutaraldehyd im Sinne einer Aldol-Reaktion an das Enamin **49** zu addieren. Nach Substitution der gebildeten Hydroxyl-Gruppe in **137** durch Benzotriazol reagiert die verbleibende Aldehyd-Seitenkette wiederum in einer Aldol-Reaktion mit dem Enamin **138**, zur *Spiro*-Verbindung **139**. Dann wird Wasser an das gebildete Imin addiert. Im

⁶² P. Rittmeyer, D. Hauk, *Zeitschrift für Naturforschung* **1993**, *48*, 1223-1226.

darauf folgenden Schritt wird aus **140**, ähnlich der ursprünglichen Synthese, ein Bisaminal **136** gebildet.

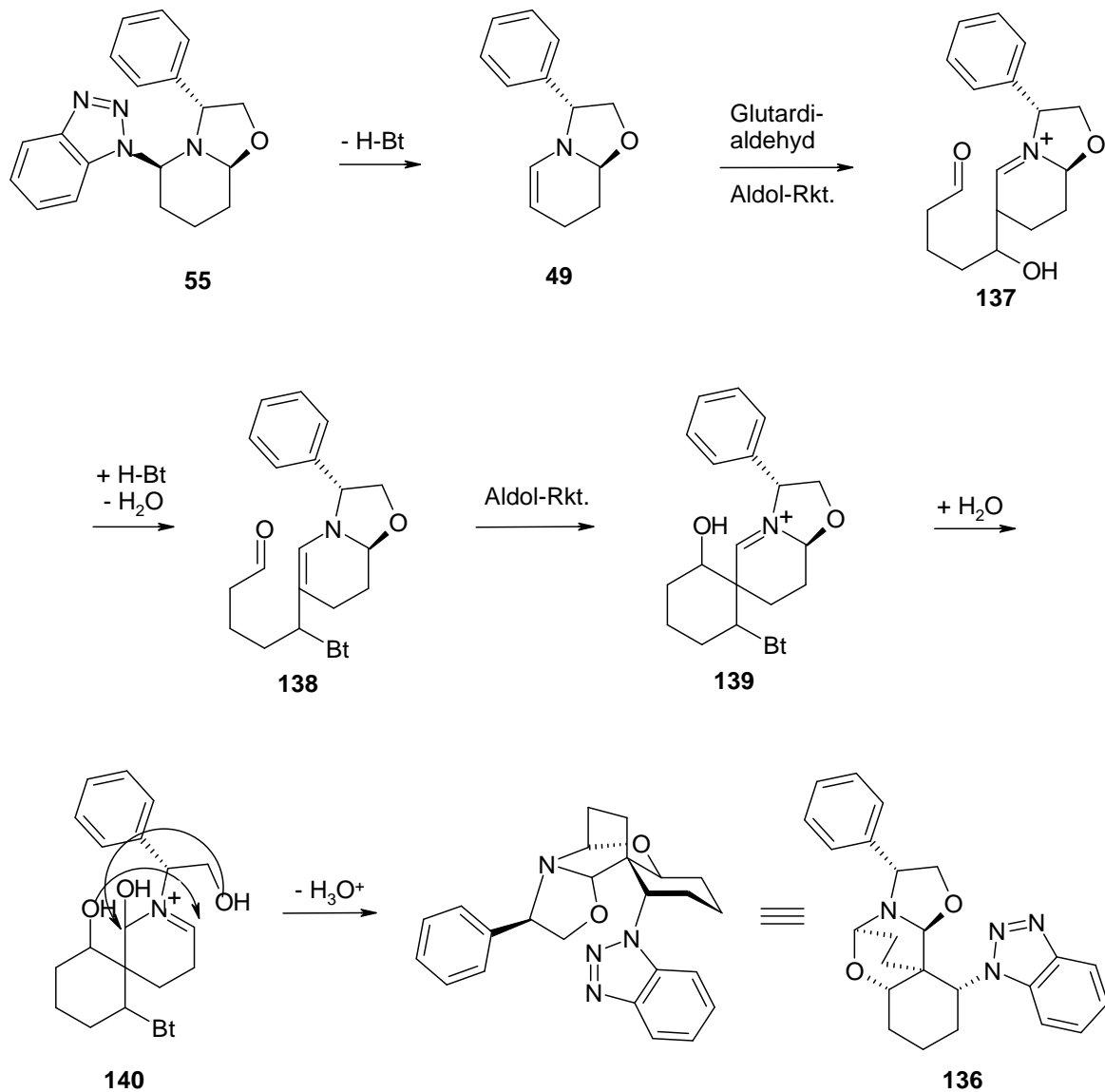


Abbildung 53: Mechanismus-Vorschlag

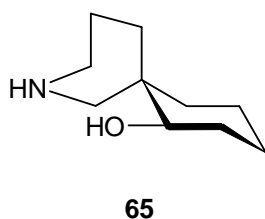


Abbildung 54: (+)-Isonitramin

Die erstaunliche Ähnlichkeit zu Isonitramin **65** [Isoliert aus *Nitraria* (*Zygophyllaceae*) von Osmanov et al.⁶³] erkannte schon H.-P. Husson und bewegte ihn zur Totalsynthese ausgehend von *R*-Phenylglycin.³²

⁶³ Z. Osmanov, A. A. Ibragimov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Comp.* **1977**, *13*, 607-608.

2.2.7 Synthese des Divinyl-piperidins

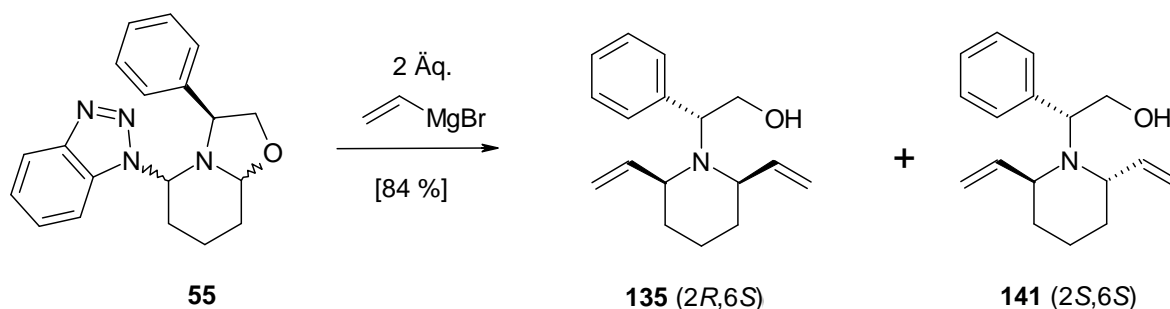


Abbildung 55: Synthese des Divinyl-piperidins

Das Rohprodukt **55** aus der Bisaminal-Synthese nach Katritzky et al. wurde in Diethylether mit zwei Äquivalenten Vinylmagnesiumbromid zur Reaktion gebracht. Da die unterschiedliche Reaktivität der beiden Gruppen in 2- und 6-Position in diesem Fall nicht berücksichtigt werden musste, konnte die Reaktion bei RT erfolgen. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurden zwei Fraktionen erhalten ($dr_{cis/trans} = 86 : 14$).

Wie in Abbildung 56 zu sehen ist, zeigt die kleinere erste Fraktion (*trans*-Verbindung **141**) im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Tieffeld bei 5.6 ppm nur ein einzelnes Signal mit der typischen ddt-Aufspaltung eines α -Vinyl-Protons. Die beiden Vinyl-Gruppen sind somit identisch und können durch einfaches Drehen des Moleküls ineinander überführt werden. Im ^{13}C -Spektrum ist nur ein Signalsatz vorhanden, sodass neben dem 2S,6S-Derivat ein Vorliegen von 2R,6R-Derivat ausgeschlossen werden kann. NOE-Messungen (grafische Auswertung: siehe Abbildung 57) bestätigten, dass eine der Vinyl-Gruppen axial zum Piperidin-Ring steht (Kopplung des axialen Protons an **4** mit dem Proton an Position **12** der axialen Vinylgruppe, sowie die kleine Kopplung zwischen dem Proton an **3** mit den Protonen der äquatorialen Vinylgruppe an **10** und **11**, jedoch keine Kopplung zwischen dem äquatorialen Proton an **6** und einem der Protonen an **4**). Das Mindermengendiastereomer **141** ist demnach *trans*-konfiguriert bezüglich der beiden Vinyl-Substituenten. Da diese Vinyl-Substituenten identische Signale ergeben, können keine NOE-Zuwächse zur chiralen Seitenkette zugeordnet werden. Das Fehlen von Verstärkungen zu allen Protonen an den Positionen **3**, **4** und **5** zeigt jedoch, dass die chirale Seitenkette äquatorial zum Piperidin-Ring steht. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.5.2).

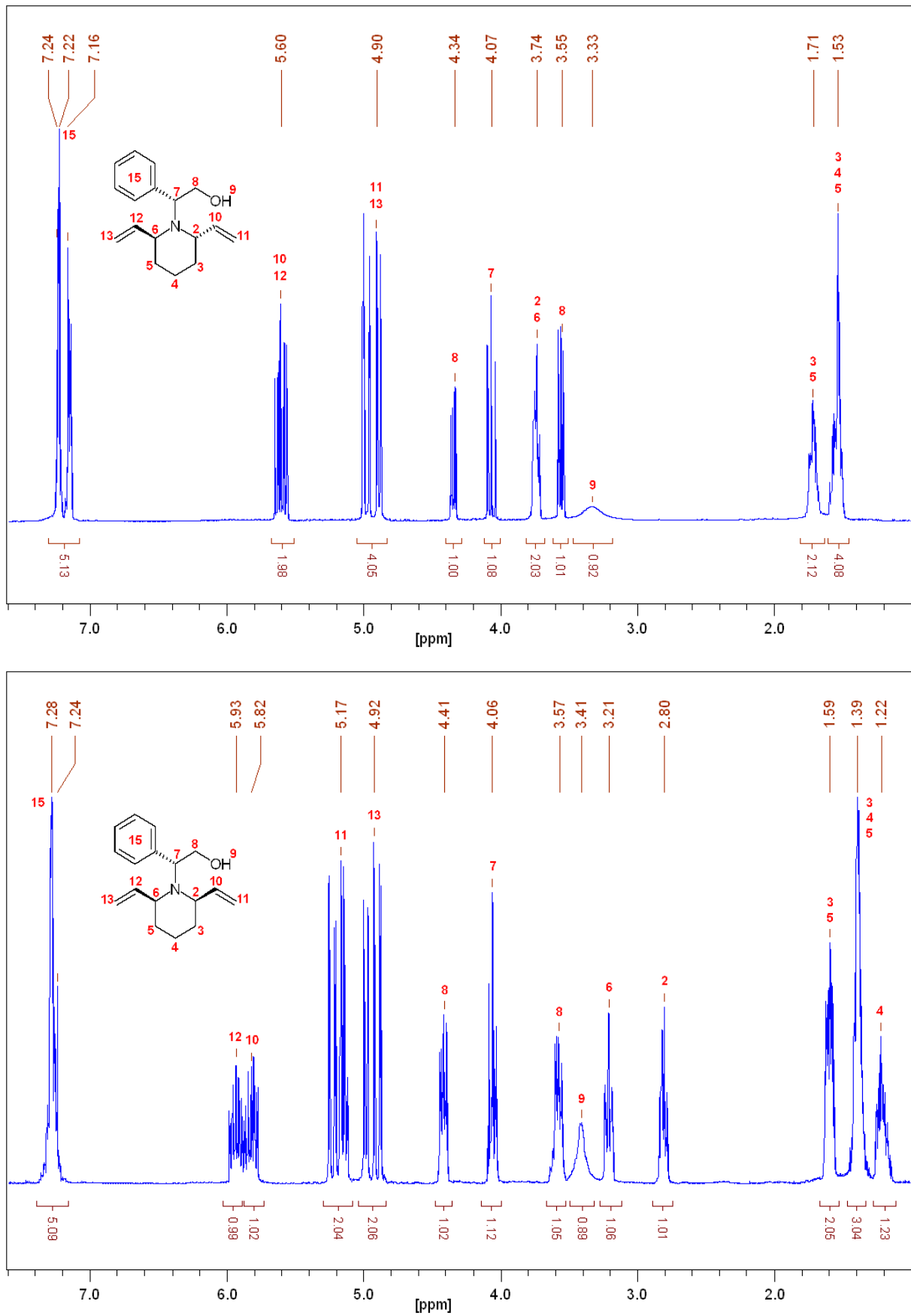


Abbildung 56: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Diastereomere *trans*-141 und *cis*-135

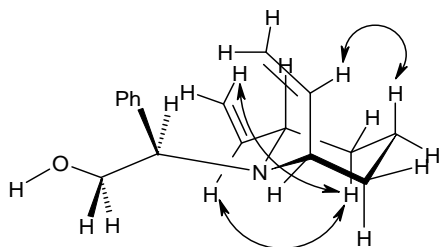


Abbildung 57: NOE-Effekte der *trans*-Verbindung **141** (Mindermengendiastereomer)

Die größere zweite Fraktion (*cis*-Verbindung **135**) zeigt im ^1H -NMR-Spektrum diesmal zwei ähnliche Signale bei 5.8 und 5.8 ppm, wieder mit der typischen ddt-Aufspaltung von α -Vinyl-Protonen. Es handelt sich folglich um die „*meso*“-Verbindung (bezüglich der Substituenten am Piperidin-Ring) mit *2R,6S*-, bzw. *2S,6R*-Orientierung. Im ^{13}C -Spektrum sind wiederum nur Signale einer Verbindung vorhanden. Da sich die beiden Vinyl-Gruppen unterscheiden, müssen diese diastereomorph/diastereotop sein. Auch zeigen die beiden Protonen an Position **2** und **6** breite Signale, die typisch für ihre axiale Stellungen sind. Die beiden Vinylgruppen am Piperidin-Ring sind folglich äquatorial angeordnet und stehen demnach *cis* zueinander. Vom Hauptdiastereomer wurden erst nach anschließender Derivatisierung des Auxiliars NOE-Messungen durchgeführt, die diese Beobachtungen bestätigen.

Für die weitere Verwendung in der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung war es nötig, den freien Alkohol zu schützen und dennoch ausreichend Platz für den Angriff der Säurefluoride zu lassen. Die freie Hydroxyl-Funktion der *cis*-Verbindung **135** wurde TBS-geschützt, indem sie mit einer katalytischen Menge DMAP in THF gelöst wurde und mit einem Überschuss an TBS-Chlorid und Imidazol zu **142** umgesetzt wurde.

Wegen der geringeren sterischen Beanspruchung der Acetat-Gruppe wurde die OH-Funktion von **135** auch als Acetat geschützt. Dazu wurde das Bisaminal in Diethylether mit Essigsäureanhydrid, Pyridin und einer katalytischen Menge DMAP zu **143** umgesetzt.

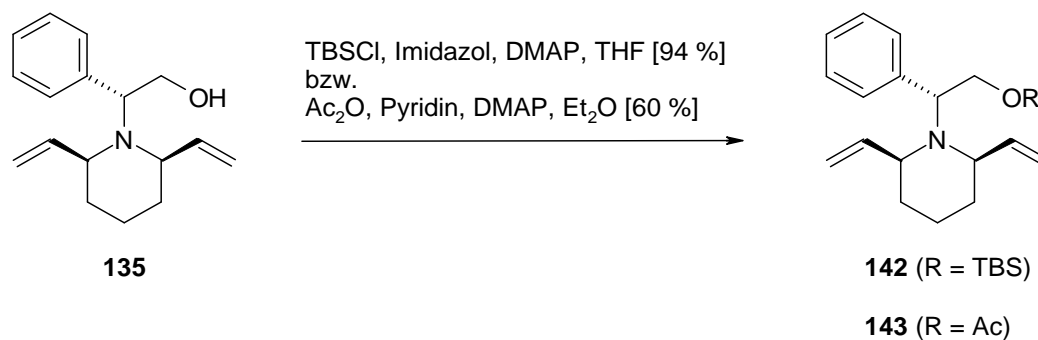


Abbildung 58: Schützen des Divinyl-piperidins

Eine NOESY-Auswertung (siehe Abbildung 59) des TBS-geschützten Piperidins **142** konnte zeigen, dass es sich tatsächlich um die *cis*-Divinyl-Verbindung handelt, wie man auch aus den ¹H-NMR-Daten (Abbildung 56) des ungeschützten Alkohols **135** schon erfolgreich interpretieren konnte. Die gezeigten NOE-Effekte zwischen den axial angeordneten Protonen an **2**, **4** und **6**, sowie **7** an der chiralen Seitenkette können nicht auftreten, wenn diese Protonen äquatorial angeordnet wären. Es handelt sich dementsprechend um das Piperidin-Derivat mit *cis*-ständigen Vinyl-Gruppen; die all-äquatoriale Anordnung der Substituenten ist in diesem Fall bevorzugt. Die Konformation der chiralen Seitenkette ist in der *Newman*-Projektion⁶⁴ anhand der gezeigten NOE-Verstärkungen dargestellt. Der blaue Pfeil markiert die Blickrichtung auf die Bindung von **7** nach **1**. Die Phenylgruppe steht in Richtung der Vinylgruppe an Position **2**. Dies wird ebenfalls durch die ¹H-NMR-Daten bestätigt, die eine deutliche Hochfeld-Verschiebung der Protonen an **2**, **13** und **14** zeigen. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.5.3).

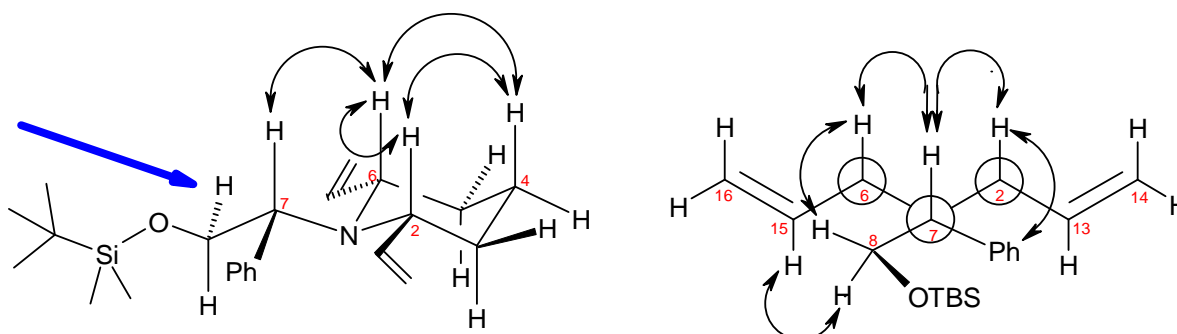


Abbildung 59: NOE-Effekte am Piperidin **142**

⁶⁴ M. S. Newman, *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 344-347.

2.3 Ungewöhnliche Nebenreaktion der Acetate

2.3.1 Versuchte Aza-Claisen-Umlagerung am Divinyl-Derivat

Beim Versuch der *Aza-Claisen*-Umlagerung eines Acetat-geschützten Vinylpiperidins wurde eine neuartige Dominoreaktion entdeckt, die direkt vom Piperidin über eine Umlagerungs/Zyklisierungskaskade zum Chinolizidin führte. Durch diesen unerwarteten Zwischenschritt ist es möglich gewesen die ursprünglich geplante Synthese zu variieren und zu verkürzen.

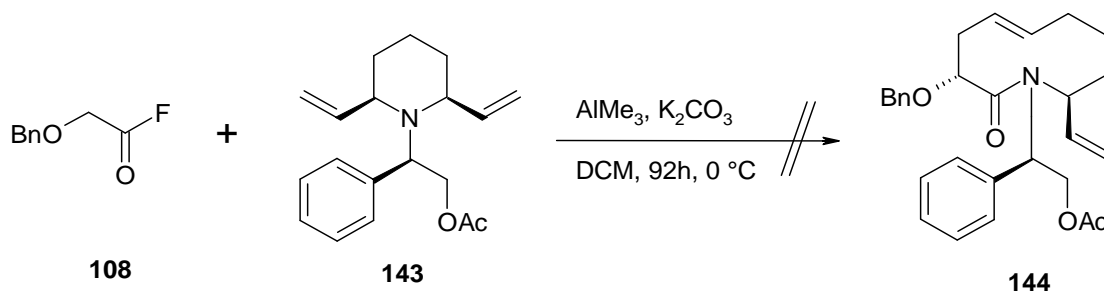


Abbildung 60: geplante Umlagerungs-Reaktion

Das zuvor hergestellte 2,6-Divinyl-piperidin **143** mit dem acetat-geschützten Auxiliar sollte nach obigem Schema in einer *Aza-Claisen*-Umlagerung in das Azecinon **144** umgesetzt werden. Dazu wurde das Piperidin in Dichlormethan mit einem deutlichen Überschuss Trimethylaluminium und Säurefluorid **108** versetzt. Vollständiger Umsatz wurde erst nach 5 Tagen beobachtet, wonach wässrig aufgearbeitet wurde. Säulenchromatographische Auftrennung lieferte ein sauberes Produkt, welches nach eingehender spektroskopischer Untersuchung (siehe Abbildung 62 und Abbildung 63) als Chinolizidin **145** identifiziert wurde.

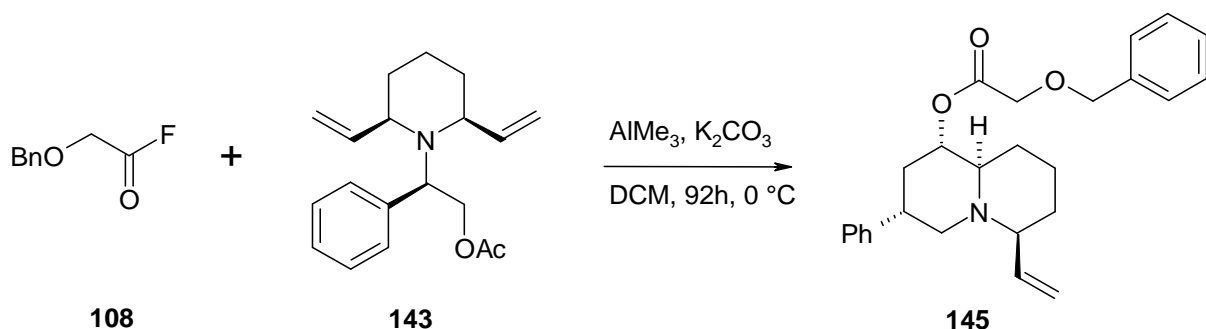


Abbildung 61: Chinolizidin **145** als gefundenes Hauptprodukt

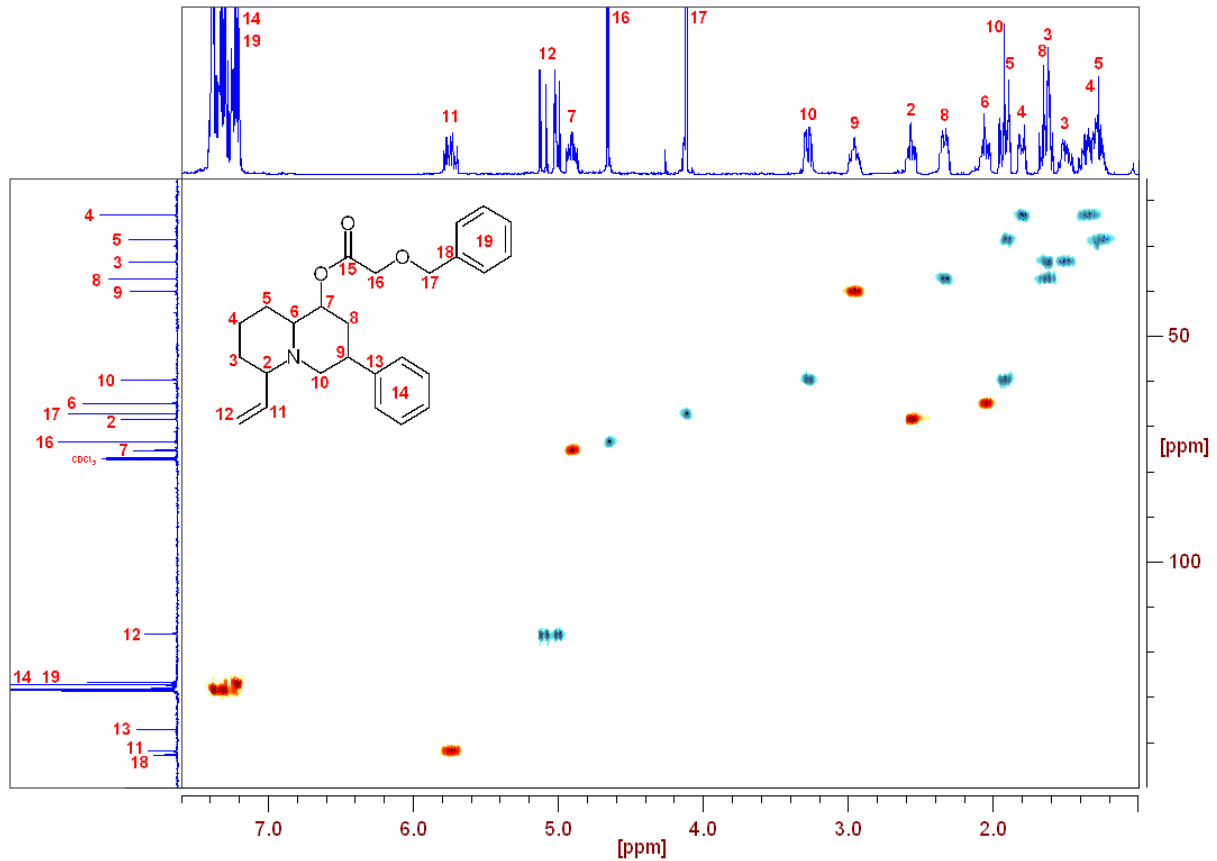


Abbildung 62: HSQC-Spektrum des Chinolizidins **145**

Obiges HSQC-Spektrum (Abbildung 63) zeigt die Korrelation zwischen den ^1H -NMR-Signalen und den ^{13}C -NMR-Signalen des entstandenen Umlagerungsproduktes. Die gefundenen Signale haben deutliche Ähnlichkeit mit dem Spektrum des erwarteten zehngliedrigen Lactams **144**. Die Phenyl- und Vinyl-Protonen sind ebenso vorhanden, wie die Signale der Benzyl-Gruppe und die hochfeldigen CH_2 -Signale der Protonen am Ring-System. Bei genauerer Untersuchung fallen jedoch einige subtile Unterschiede auf. Zum Beispiel ist das Signal an **16** viel zu tieffeldig verschoben um zum CH_3 der Acetat-Gruppe zu gehören, außerdem hat das Signal die falsche Lage und ein Integral von lediglich zwei Protonäquivalenten. An der Position der erwarteten Doppelbindung im Ring (**6** und **7**) befinden sich zwar ebenfalls je ein Proton, wobei an Position **7** zudem ein deutlich tieffeldiges Signal erzeugt wird, während das Proton an Position **6** jedoch im hochfeldigen Bereich der übrigen Ring-Protonen liegt. Dies ist nur durch das Fehlen der Doppelbindung wie in **144** zu erklären.

Eine *in situ* stattgefundene transannulare Ringkontraktion nach erfolgreicher Aza-Claisen-Umlagerung konnte durch das vollständige Fehlen der Carbonylgruppe der Amidfunktion ebenfalls ausgeschlossen werden. Sorgfältige Auswertung der erhaltenen Daten aus HH-COSY, HSQC- und IR-Spektren führte dann zur plausiblen Struktur **145**.

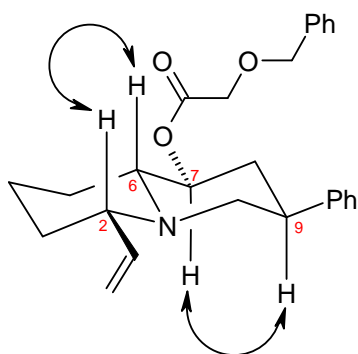


Abbildung 63: NOE-Effekte des Chinolizidins **145**

Die relative Konfiguration des gebildeten Chinolizidins konnte mittels NOESY-Messung bestätigt werden. Da Verstärkungen zwischen den Protonen an Position **2** und **6**, sowie zwischen den beiden Protonen an Position **7** und **9** beobachtet werden konnten, müssen diese jeweils axial angeordnet sein. Das Fehlen einer NOE-Verstärkung zwischen den Protonen an **6** und **7** spricht eindeutig für eine *trans*-Verknüpfung der beiden sechsgliedrigen Ringe, analog dem *trans*-Decalin. Wieder stehen alle Substituenten in der bevorzugten all-äquatorialen Anordnung. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.6.1).

Zur Bildung des Chinolizidins **145** wird der in Abbildung 64 gezeigte Mechanismus vorgeschlagen. Das lewissaure Trimethylaluminium greift die Acetat-Schutzgruppe des chiralen Auxiliars in **143** an. Nach dieser intramolekularen Substitutionsreaktion wird der entstandene positiv geladene, stickstoffhaltige Dreiring (Aziridin **146**) wieder geöffnet zum besser stabilisierten, sekundären Carbeniumion **147**, wodurch auch die Chiralität des Auxiliars verloren geht. Bei energetisch günstiger, äquatorialer Anordnung aller Seitenketten, bildet der anschließende nukleophile Angriff einer der beiden Vinyl-Doppelbindungen das Chinolizidin-Grundgerüst **148** mit den beiden verknüpften Sechsringen.

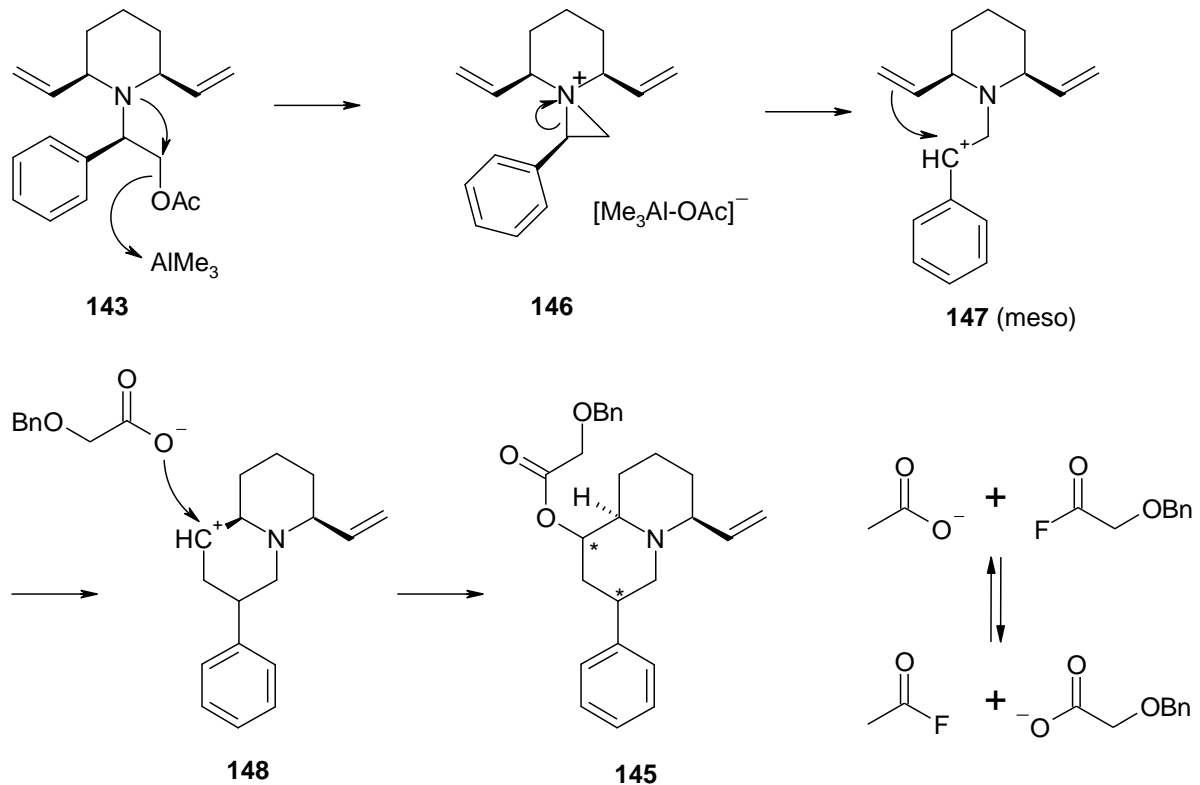


Abbildung 64: Mechanismus der Acetat-Umlagerung

Das noch in Lösung vorhandene Benzyloxy-essigsäurefluorid bildet zusammen mit dem Acetat-Anion das Acetylfluorid und das Benzyloxy-essigsäure-Anion, welches aus der sterisch ungehinderten äquatorialen Position das verbleibende Carbeniumion angreift und **145** bildet.

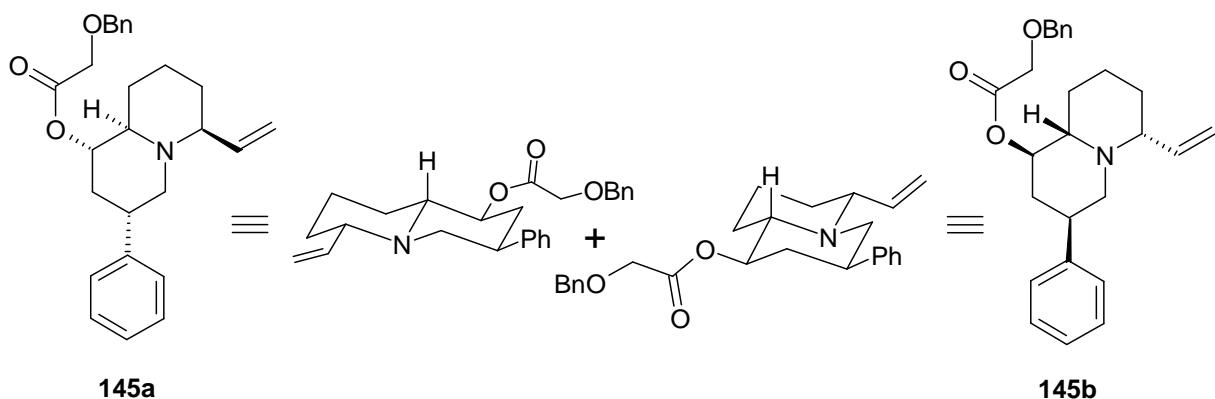


Abbildung 65: Mögliche enantiomere Produkte der Acetat-Umlagerung

Da der nukleophile Angriff der Doppelbindung auch von der anderen Vinylgruppe des *meso*-Intermediats **147** stattfinden kann, entsteht das Produkt als Racemat. Wenn die begünstigte,

äquatoriale Anordnung der Seitenketten vorausgesetzt wird, bilden sich folgende beiden Enantiomere **145a** und **145b** (siehe Abbildung 65).

Das gebildete Chinolizidin-Grundgerüst findet sich in den Clavepictinen und ihren Derivaten, so dass durch diesen neuen Mechanismus eine verkürzte Synthese derselben vorstellbar ist. Um diese Reaktion auf die Clavepictin-Synthese anzuwenden, wird als Ausgangsprodukt ein leicht modifiziertes 2*S*,6*S*-Divinyl-piperidin **150** benötigt. Die zusätzliche Methylgruppe in der Seitenkette erhält man durch Verwendung von (1*R*,2*R*)-1-Amino-1-phenylpropan-2-ol **149**, einem Isomeren des Norephedrins.

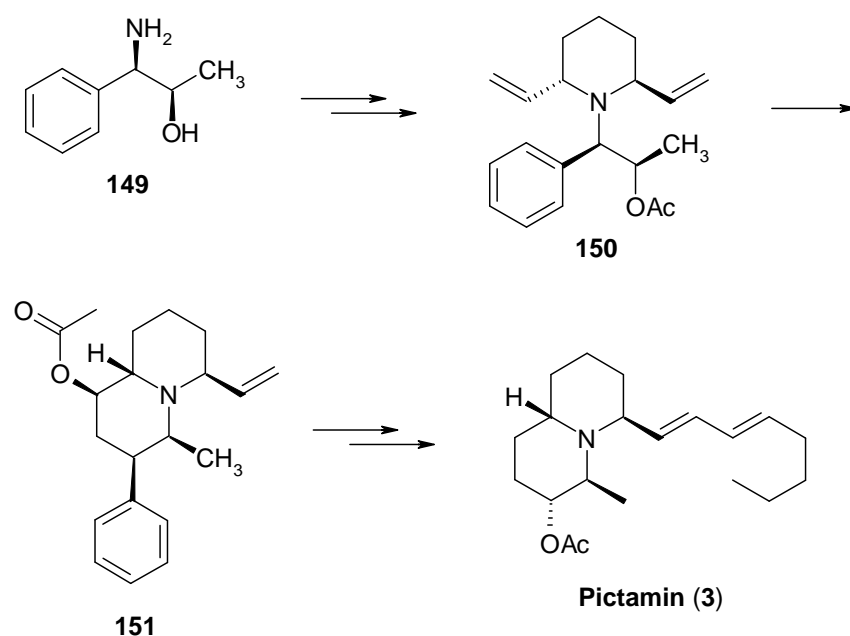


Abbildung 66: Verkürzter Reaktionsweg

Die bekannte Bisaminal-Synthese nach Katritzky et al., anschließende *Bruylants*-Reaktion mit zwei Äquivalenten Vinyl-*Grignard*-Reagenz und Acetatschutz der freien Hydroxyl-Gruppe sollten das Edukt **150** für diese neuartige Reaktion liefern. Nach erfolgter Umlagerung zu **151** müsste nur noch die Acetatgruppierung durch Reduktion entfernt werden, die Phenylgruppe unter Inversion des Stereozentrums in einen Alkohol überführt werden und die ungesättigte Seitenkette durch Ozonolyse und *Horner*-Olefinierung verlängert werden, um **3** zu erhalten.

Der Mechanismus der Umlagerung kann wieder auf die gleiche Art wie in Abbildung 64 dargestellt werden. In **150** wird durch Rückseiten-Angriff des freien Stickstoff-Elektronenpaares, die Acetatgruppe abgespalten, und das gebildete, positiv geladene Aziridin **152** wird wieder zum sekundären Carbeniumion **153** geöffnet. Der nukleophile Angriff von einer der diesmal äquivalenten Vinylgruppen, sollte wieder mit der Phenylgruppe in äquatorialer Ebene erfolgen. Dieser intramolekulare Angriff des Carbenium-Ions durch eine der beiden identischen Vinylgruppen führt nur zu einem einzigen Produkt. Die positive Ladung in **154** wird wieder durch das Benzyl-essigsäure-Anion abgefangen und bildet das Chinolizidin **151**.

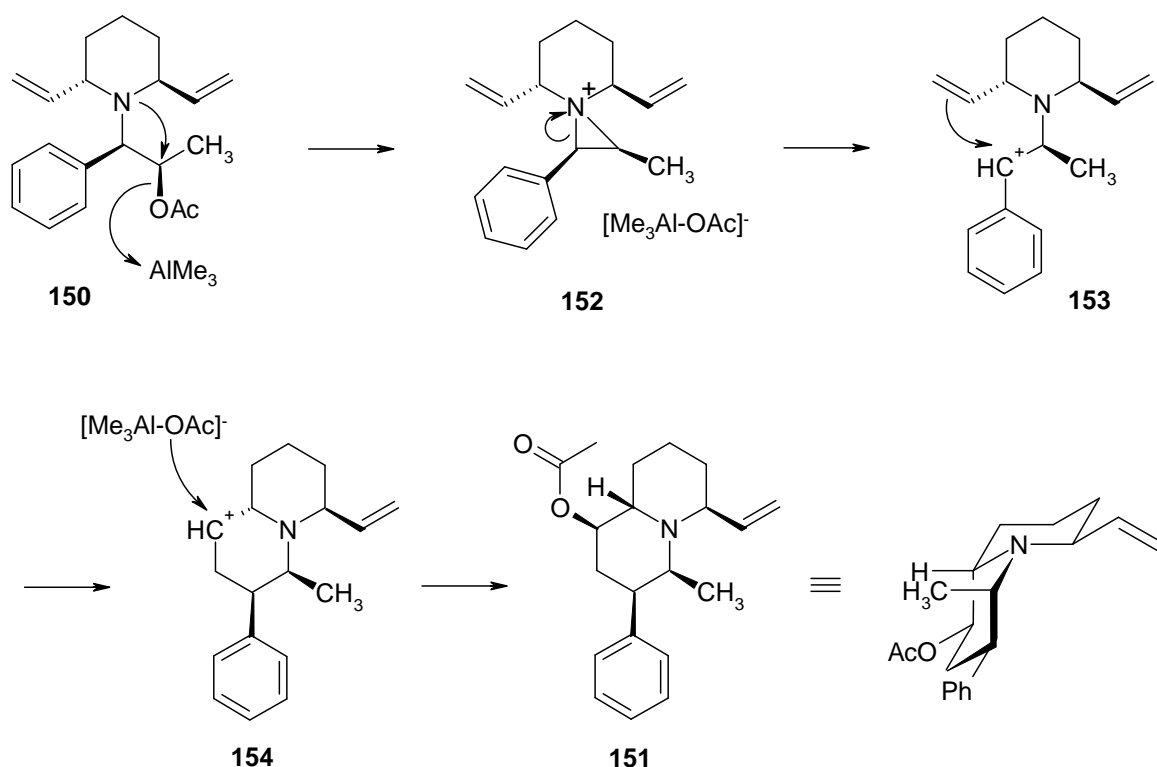


Abbildung 67: Stereochemischer Verlauf der Acetat-Umlagerung

Der hier vorgeschlagene Reaktionsweg mit Hilfe dieser neuartigen Umlagerung würde die Totalsynthese der Clavepictine ungemein verkürzen und wird im Rahmen der Doktorarbeit von P. Limberg auf seine Durchführbarkeit untersucht. Erste, vielversprechende Versuche zeigen die gewünschten Umlagerungen in hohen Ausbeuten.⁶⁵

⁶⁵ P. Limberg, persönliche Mitteilung, Mainz, 2008.

2.3.2 Verkürzte Acetat-Umlagerung

Um die vorhergehende Reaktion zu optimieren, wurde sie nur mit den unbedingt erforderlichen Reagenzien (a) durchgeführt. Das acetat-geschützte Piperidin **143** wurde in Dichlormethan gelöst, mit einem Überschuss an Trimethylaluminium versetzt und 48 h bei RT gerührt. Das für eine *Aza-Claisen*-Umlagerung benötigte Kaliumcarbonat und das Benzyloxyessigsäurefluorid wurden nicht zugefügt. Nach wässriger Aufarbeitung konnte per Säulenchromatographie das gesuchte Produkt jedoch nicht isoliert werden.

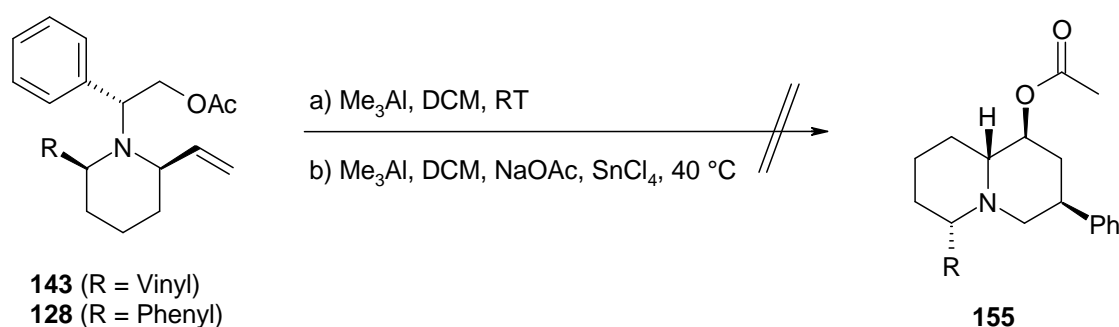


Abbildung 68: Weitere Versuche zur Acetat-Umlagerung

Ein weiterer Versuch, diesmal mit dem 2-Phenyl-6-vinyl-piperidin-Derivat **128**, wurde ebenfalls unter angepassten Bedingungen (b) durchgeführt. Dazu wurde das Piperidin in Dichlormethan mit Trimethylaluminium versetzt. Um das Gleichgewicht weiter auf die Seite des Produktes zu verschieben, wurde ein Überschuss Natrium-Acetat zugegeben. Da sich nach weiterer Zugabe von Trimethylaluminium und Erhöhung der Reaktions-Temperatur, per Dünnschichtchromatographie keine Reaktion zeigte, wurde eine stärkere Lewisäure zur Abspaltung der Acetat-Gruppe zugefügt. Ein 100-facher Überschuss an Zinntetrachlorid führte bei 40 °C nach 3 Tagen zu vollständigem Umsatz.

Nach der wässrigen Aufarbeitung konnte per Säulenchromatographie lediglich das Edukt **127** ohne Acetat-Schutzgruppe in 83 % Ausbeute isoliert werden. Weitere Versuche: siehe Doktorarbeit von P. Limberg, voraussichtlich 2011 an der Universität Mainz.⁶⁵

2.4 Aza-Claisen-Umlagerung mit Divinyl-piperidin

Da sich die Umlagerung des acetat-geschützten Divinyl-piperidin durch die unerwartete Reaktivität der Acetat-Gruppe als problematisch erwies, wurde der Versuch unternommen, die gewünschte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit dem TBS-geschützten Divinyl-piperidin **142** durchzuführen. Die TBS-Schutzgruppe ist als sterisch anspruchsvoller Silylether für ihre exzellente Stabilität bekannt und sollte keine Nebenreaktionen in Form der obigen Acetat-Umlagerung eingehen.

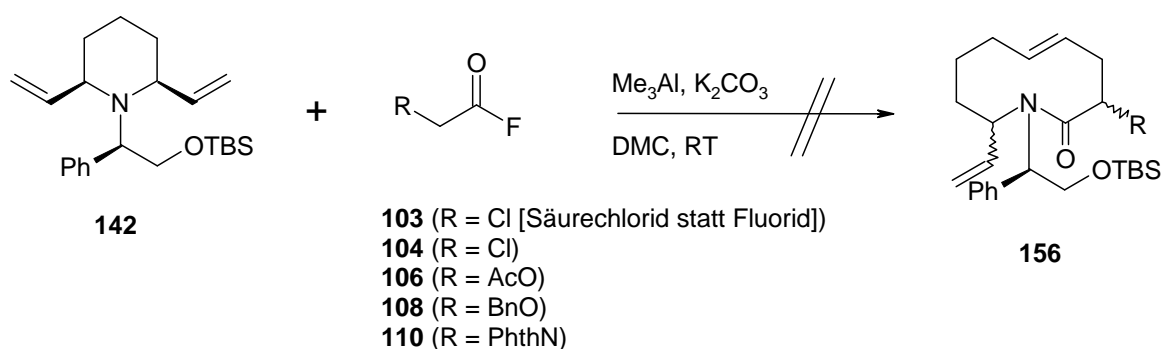


Abbildung 69: Aza-Claisen-Umlagerungen des Divinyl-piperidin mit verschiedenen Säurefluoriden

Die Umlagerungs-Reaktionen wurden stets unter Standard-Bedingungen⁶¹, unter Inertgasatmosphäre, in wasserfreiem Dichlormethan, mit trockenem Kalium-carbonat und Trimethylaluminium-Lösung in Toluol durchgeführt. Nach DC-Kontrolle wurde nochmals Säurefluorid und Trimethylaluminium zugegeben, evtl. die Temperatur auf 40 °C erhöht oder direkt mit Wasser oder Methanol aufgearbeitet und per Säulenchromatographie aufgetrennt. Variiert wurde lediglich das eingesetzte Säurefluorid (Abbildung 69). Herstellung der Säurefluoride: siehe Kapitel 2.1.8.

Zunächst wurde das Divinylpiperidin **142** mit dem Chlorid der Chloressigsäure **103** umgesetzt. Analoge Umsetzungen⁶⁶ mit Säurechloriden zeigten geringe Verluste durch *von Braunschen* Abbau⁶⁷, oft ausreichende Ausbeuten, und es kann die Säurefluorid-Herstellung eingespart werden. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte jedoch nur das Edukt vollständig wiedergewonnen werden.

⁶⁶ M. Perscheid, Dissertation, Mainz, **2010**.

⁶⁷ a) J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 1438-1452; b) J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3914-3933.

Die gleiche Reaktion, diesmal mit dem Chloressigsäurefluorid **104**, zeigte ebenfalls keine Umsetzung. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte wiederum nur das Edukt isoliert werden.

Da das Chlor in 2-Position des Essigsäurefluorids eventuell sterisch zu anspruchsvoll für die Anlagerung an das zentrale Stickstoffatom des Piperidins ist, wurde die darauf folgende Reaktion mit dem Sauerstoff-substituierten Acetylglycolsäurefluorid **106** durchgeführt. Nach Aufarbeitung mit Methanol und Säulenchromatographie konnte, neben dem Edukt, keine weiteren Verbindungen isoliert werden.

In einem weiteren Versuch wurde das Benzylglycolsäurefluorid **108** eingesetzt. Nach Aufarbeitung mit Methanol und Säulenchromatographie konnte, neben dem Edukt, nur Benzylglycolsäure und Benzylglycolsäuremethylester isoliert werden.

Als letztes Säurefluorid wurde Phthaloylglycinfluorid **110** verwendet. Die Phthalimid-Gruppierung weist durch die Überlappung der π -Orbitale eine besonders flache Struktur auf und sollte das Säurefluorid am wenigsten beim Angriff auf das zentrale Stickstoffatom des Piperidins hindern. Auch in diesem Fall konnten, neben dem zurückgewonnenen Edukt, keine weiteren Verbindungen isoliert werden.

Fazit: Anhand dieser Versuche wird angenommen, dass das zentrale Stickstoffatom im di-Vinyl-substituierten Piperidin zu stark durch seine Seitengruppen abgeschirmt wird. Der Stickstoff wird von drei verzweigten Kohlenstoff-Ketten umrahmt; seine Situation entspricht in etwa dem Triisopropylamin, welches als Beispiel für sterisch stark abgeschirmte Stickstoff-Zentren gilt und eine sehr geringe Nukleophilie besitzt. Der Angriff des *in situ* gebildeten Ketens kann also nicht mehr erfolgen. Eine anschließende *Aza-Claisen*-Umlagerung ist somit ausgeschlossen.

2.4.1 Synthese eines mono-Vinyl-piperidins

Monosubstituierte 2-Vinyl-piperidine sollten aufgrund der geringeren sterischen Abschirmung leichter Aza-Claisen-Umlagerungen eingehen. Diese würden zwar nicht mehr über die wichtige Funktionalität in 6-Position verfügen, über welche die Dien-Seitenkette des Clavepictins eingeführt werden soll, dienen aber als Modellsystem dazu, die Reaktivität verschiedener Säurefluoride bei der Aza-Claisen-Umlagerung abzuschätzen. Es wurden zwei verschiedene Reaktionswege untersucht, um ein geeignetes mono-Vinyl-substituiertes Piperidin-Derivat herzustellen.

2.4.1.1 Darstellung als Diasteromerengemisch

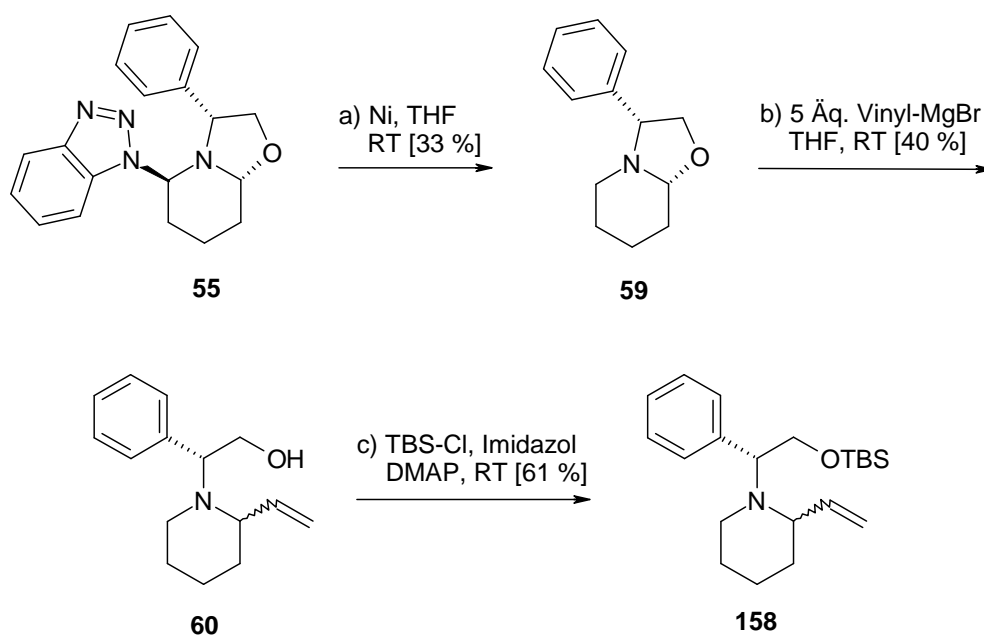


Abbildung 70: Darstellung von mono-Vinyl-piperidin

Bei der ersten Variante der mono-Vinyl-piperidin-Synthese⁶⁸ wurde das nach Katritzky et al. hergestellte Bisaminal **55** mit *Urushibara-Nickel*⁶⁹ (hochreaktive, basische Variante des *Raney-Nickels*⁷⁰) bei RT umgesetzt. Diese reduktive Entfernung der Benzotriazol-Seitenkette

⁶⁸ J.-F. Zheng, L.-R. Jin, P.-Q. Huang, *Org. Lett.* **2004**, *7*, 1139-1142.

⁶⁹ a) Y. Urushibara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1952**, *25*, 280-280; b) Y. Urushibara, S. Nishimura, H. Uehara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1955**, *28*, 446-446.

⁷⁰ M. Raney, *US Patent 1.628.190*, **1927**.

lieferte das Oxazol **59** als einzelnes Diastereomer. Die Öffnung des Oxazol-Ringes zum Alkohol **60** gelang wieder durch nukleophile Alkylierung mit dem Vinyl-*Grignard*-Reagenz.²⁸ Bei Huang et al.³¹ wurde ein Diastereomerenverhältnis von 8:2 angegeben, während hier ein Verhältnis von 5:4 erhalten wurde. Das Schützen der freien OH-Funktion mit TBS-Cl in THF lieferte 2-Vinyl-piperidin **158** als Diastereomeregemisch, welches sich durch mehrfache Säulenchromatographie nicht auftrennen ließ.

2.4.1.2 Stereoselektive Darstellung von mono-Vinyl-piperidin

Aufgrund der schwierigen Trennung der Diastereomere wurde ein alternativer Syntheseweg zum 2-Vinyl-piperidin **159** gewählt.

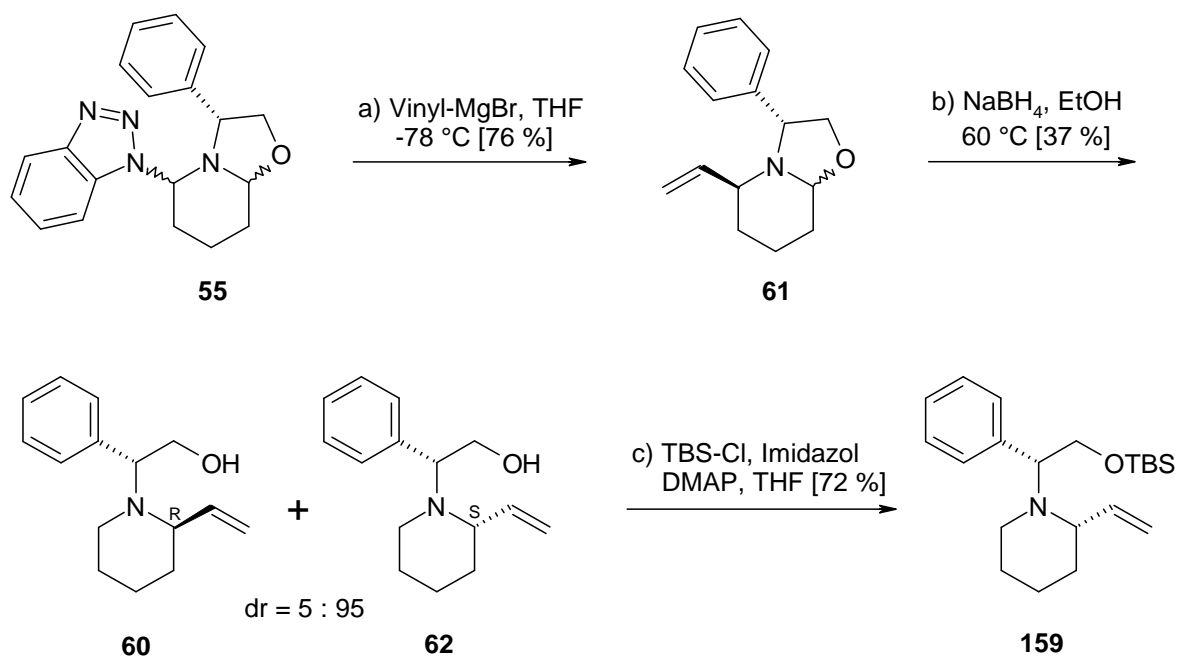


Abbildung 71: Stereoselektive Darstellung von mono-Vinyl-piperidin

Die Bisaminal **55** wurde mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt. Durch Verwendung von nur einem Äquivalent *Grignard*-Verbindung und niedriger Temperatur ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), wurde der Oxazol-Ring nicht angegriffen und nur die Benzotriazolyl-Gruppe substituiert. Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum enthält die Rohsubstanz **61** zwei Diastereomere im Verhältnis 11:1. Kieselgel-Säulenchromatographie führte zu keinen sauberen Fraktionen, da durch das Gleichgewicht

des Oxazols mit der offenen Form (entsprechend Abbildung 39) keine vollständige Trennung zu erwarten war. Für den weiteren Syntheseweg wurde daher das Diastereomergemisch verwendet. Durch reduktive Öffnung des Oxazol-Rings mit Natriumborhydrid in Ethanol wurde Alkohol **62** bzw. **60** erhalten. Per halbpräparativer HPLC konnten diese beiden Diastereomere im Verhältnis 11:1 getrennt werden.

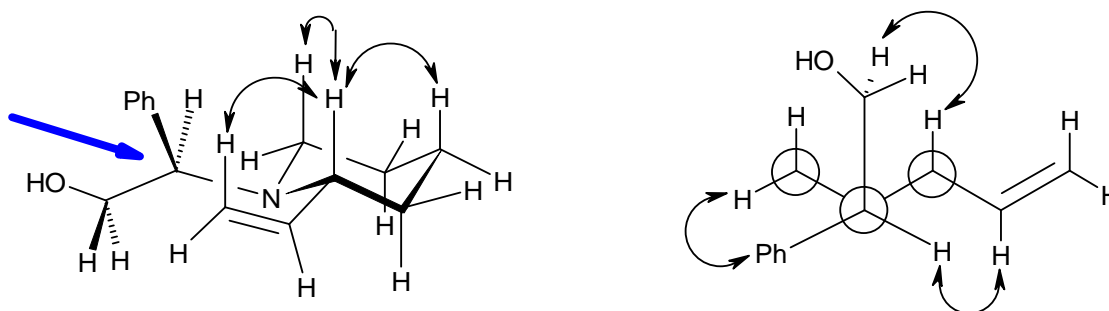


Abbildung 72: NOE-Effekte der (2R)-Verbindung **60**

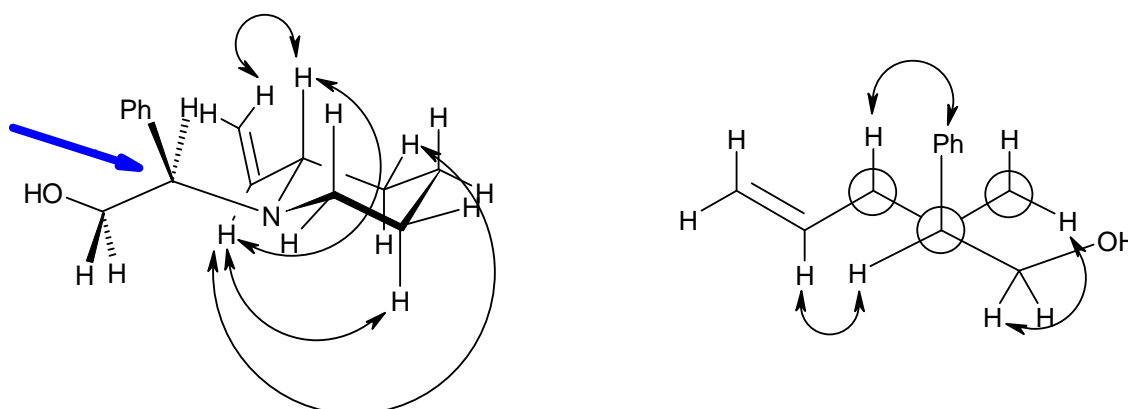


Abbildung 73: NOE-Effekte der (2S)-Verbindung **62**

Durch NOESY-Experimente konnten wieder die Substituenten beider Verbindungen in äquatorialer Stellung identifiziert werden. Ebenfalls zeigte die Struktur **62** Übereinstimmungen mit den Daten des Hauptdiastereomeren sowie **60** mit denen des Mindermengendiastereomeren. Die *Newman*-Projektionen mit dem Piperidin-Stickstoff hinter der zentralen Position beschreiben die Konformationen der beiden Vinyl-piperidine bezüglich der chiralen Seitenkette. Der blaue Pfeil markiert wieder die Blickrichtung. Im Fall von Verbindung **60** steht die Methanol-Gruppe axial zum Piperidin-Ring. Bei Verbindung **62** steht die Phenyl-Gruppe axial. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel

3.5.8.5). Die ergänzenden spektroskopischen Daten und Drehwerte decken sich vollständig mit den publizierten Daten von Huang et al.⁶⁸

Umsetzung des Hauptproduktes **62** mit TBS-Chlorid mittels Imidazol und kat. DMAP in THF ergab den TBS-geschützten Alkohol **159** als gebrauchsfertiges Edukt für die folgenden Aza-Claisen-Umlagerungen.

2.4.2 Synthese eines unsubstituierten Piperidins

In einer weiteren Reaktion sollte wieder analog Huang et al.³¹ das *Katritzky*-Intermediat **55** mit einem Äquivalent Vinyl-Grignard-Reagenz umgesetzt werden. Durch reduktive Öffnung des Oxazols **61** und TBS-Schutz des Alkohols **62** sollte das enantiomerenreine 2S-Vinylpiperidin als Ausgangsprodukt für die Aza-Claisen-Umlagerung erhalten werden.

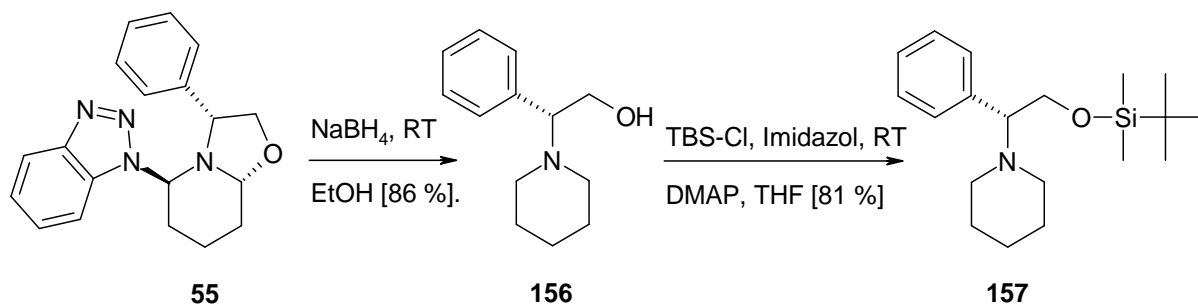


Abbildung 74: Reaktionsfolge mit inkorrektem Edukt

Durch Überspringen der *Grignard*-Reaktion wurden jedoch gleichzeitig beide funktionellen Gruppen am Piperidinring **55** reduktiv entfernt. Anschließendes Schützen des Alkohols **156** ergab das chirale Piperidin **157**, welches mangels Vinyl-Gruppe nicht für die Umlagerungsreaktionen in Frage kommt.

2.4.3 Derivatisierung des mono-Vinyl-piperidins

2.4.3.1 Darstellung des Benzoats

Um die absolute Konfiguration des Vinylpiperidins **62** nochmals zu bestätigen, wurde versucht, Kristalle des Dinitrobenzoat zu erhalten, um eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen. Dazu wurde der freie Alkohol **62** mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid **160** und kat. DMAP in Dichlormethan verestert.⁵⁵ Wässrige Aufarbeitung und Säulenchromatographie lieferten den sauberen Ester **161**, aus dem trotz vielfältiger Kristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln, keine verwertbaren Kristalle gewonnen werden konnte.

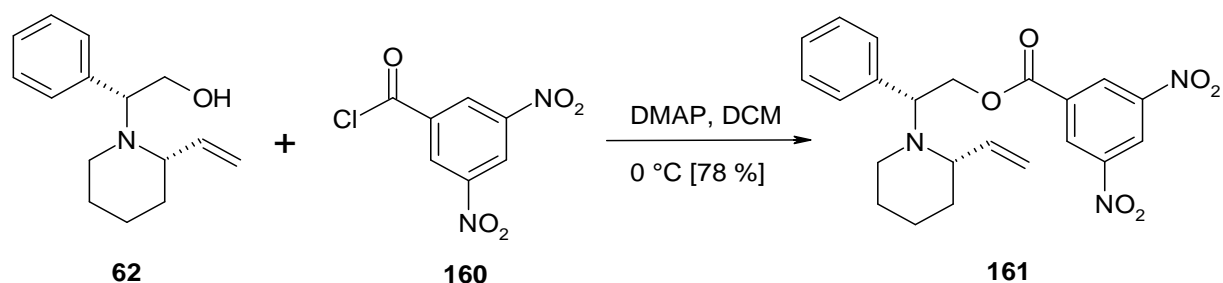


Abbildung 75: Überführung in das Dinitrobenzoat

2.4.3.2 Darstellung des Methylethers

Die bisherigen Schutzgruppen am chiralen Auxiliar (OAc und OTBS) waren stets recht voluminös. Um, den Grad der sterischen Hinderung bei der Acylierung des zentralen Stickstoffatoms durch das Säurefluorid bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung zu minimieren, wurde auch der Methylether hergestellt. Eine hohe Neigung zur Kristallisation wurde dabei ebenfalls erhofft.

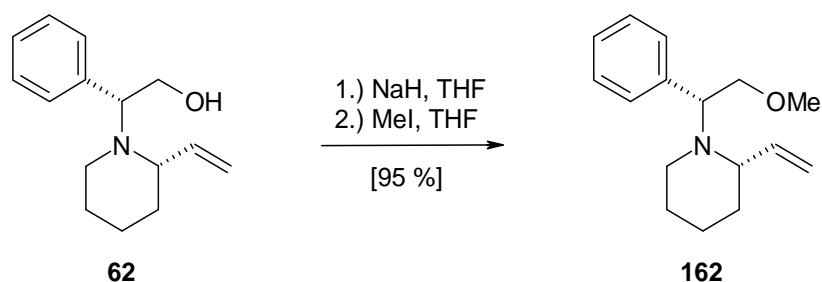


Abbildung 76: Überführung in den Methylether

Analog zur *Williamson'schen* Ethersynthese⁷¹ wurde der Alkohol mit Methyljodid verethert. Dazu wurde das Vinyl-piperidin **62** mit Natriumhydrid in THF deprotoniert und anschließend mit Methyljodid umgesetzt. Wässrige Aufarbeitung und Säulenchromatographie lieferten den Ether **162** als farblose Flüssigkeit, die wiederum nicht zum Auskristallisation gebracht werden konnte.

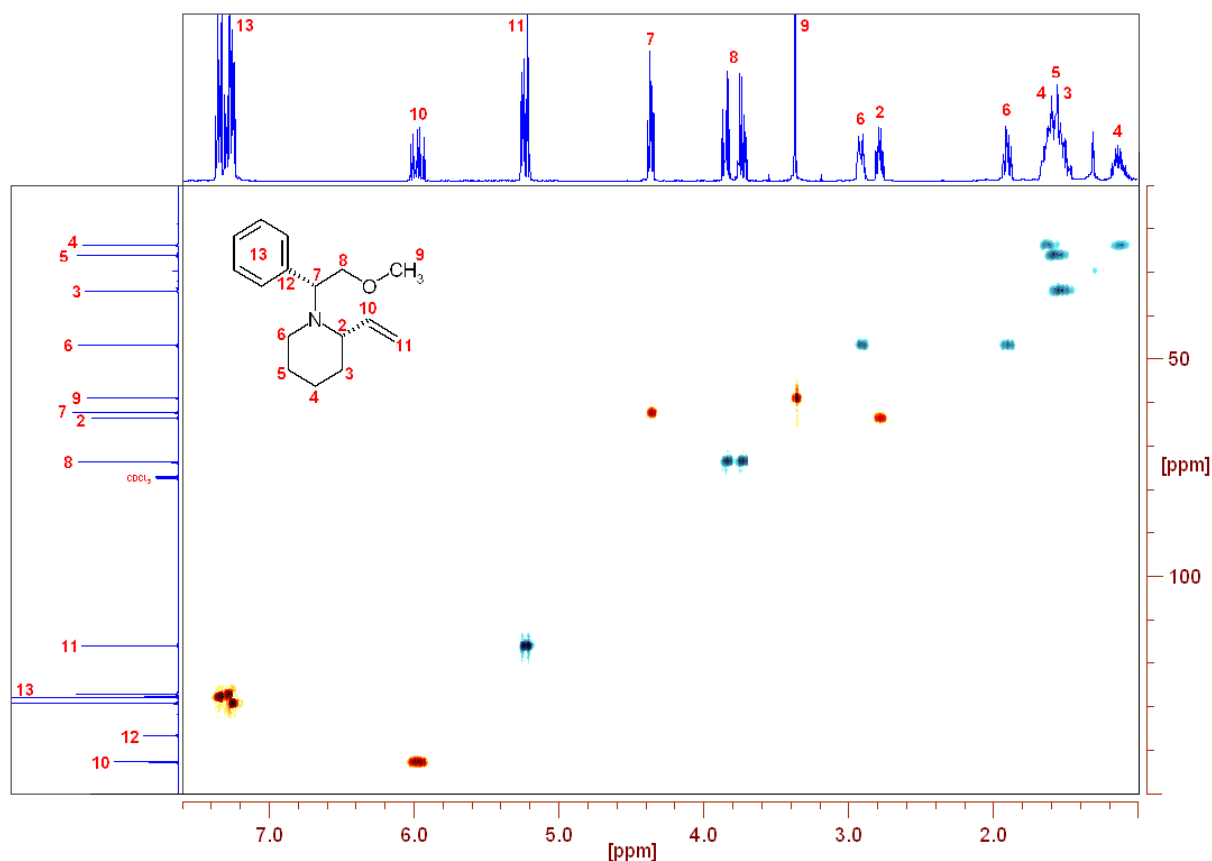


Abbildung 77: HSQC-Spektrum des Methylethers **162**

Es wurde jedoch ein aussagekräftiges HSQC-Spektrum (Abbildung 77) erhalten. Durch die ^1H - ^{13}C -NMR-Korrelation konnten alle Atomsignale unmissverständlich zugeordnet werden und dadurch Rückschlüsse auf alle weiteren Vinyl-piperidine gezogen werden.

⁷¹ S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuyne, G. Gil, D. Siri and M.P. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *14*, 3242-3250.

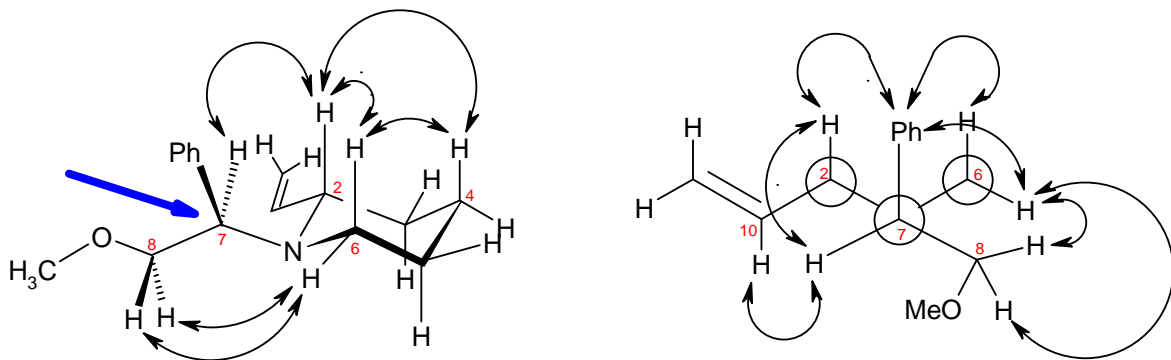


Abbildung 78: NOE-Effekte des Methylethers **162**

NOESY-Messungen zeigen Kopplungen zwischen den axialen Protonen am Piperidin-Ring in Position **2**, **4** und **6**, sowie spezifische Kopplungen der Protonen in Position **2** und **6** mit den Protonen des chiralen Auxiliars. Die *Newman*-Projektion blickt auf die zentrale Bindung vom chiralen Kohlenstoff **7** zum Piperidin-Stickstoff (siehe blauer Pfeil). Besonders die Verstärkungen zwischen den Protonen an **6** und **8**, sowie **7** und **10** verdeutlichen die Orientierung der chiralen Seitenkette bezüglich des Piperidin-Ringes. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.8.10).

2.4.4 Aza-Claisen-Umlagerungen mit Monovinyl-piperidinen

2.4.4.1 Umlagerungen mit dem Methylether

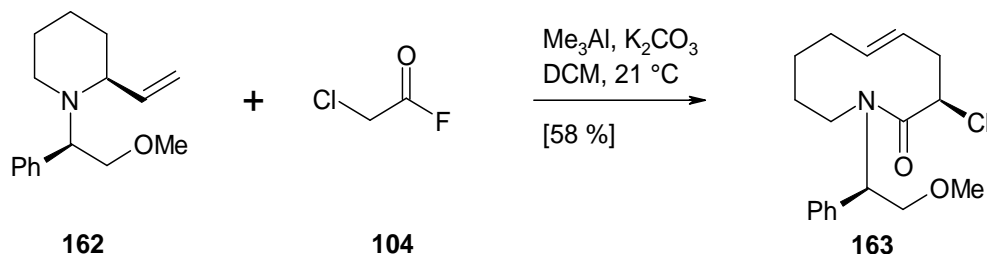


Abbildung 79: Aza-Claisen-Umlagerung mit dem Methylether

Das zuvor hergestellte Vinylpiperidin **162** wurde analog Nubbemeyer et al.²⁰ mit wasserfreiem Kaliumcarbonat in trockenem Dichlormethan suspendiert und bei 0 °C mit dem Säurefluorid **104** und Trimethylaluminium versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und mehrmaliger Säulenchromatographie und anschließender halbpräparativer HPLC konnte, neben 24 % wiedergewonnenem Edukt, das Azecinon **163** in 58 % Ausbeute erhalten werden. Die hohe Ausbeute an Produkt gegenüber den Umlagerungen mit voluminöseren Seitengruppen bestätigt die Annahme, dass die sterische Hinderung am tertiären Stickstoffatom als reaktionsentscheidender Faktor angesehen werden kann.

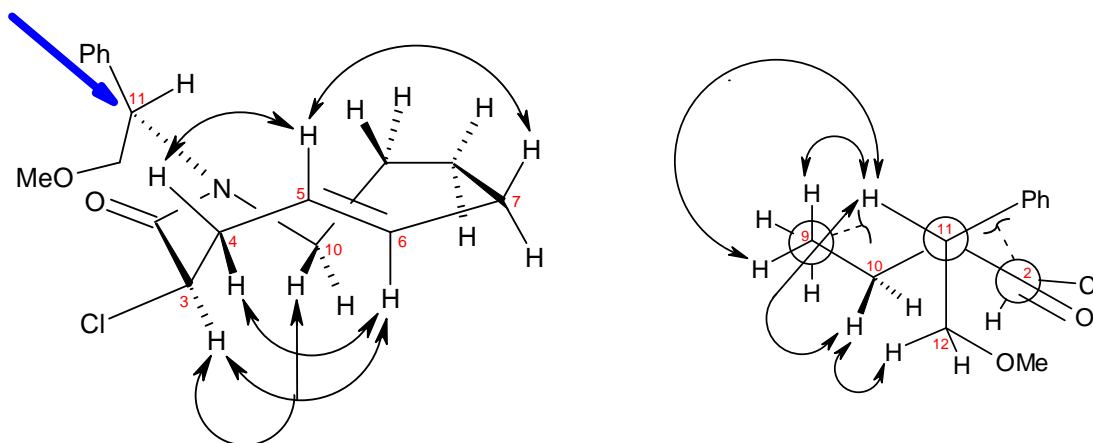


Abbildung 80: NOE-Effekte des Umlagerungsproduktes pS-163

Die Konfiguration des ungesättigten, zehngliedrigen Lactams **163** konnte wieder durch NOESY-Messungen bestimmt werden. Starke NOE-Effekte zwischen den Protonen oberhalb

der Ringebene und zwischen den Protonen unterhalb der Ringebene bestätigen die *pS*-Konfiguration der *Z*-Doppelbindung bezüglich der Ringebene. Die große NOE-Verstärkung zwischen den Protonen in Position **3** und **10** spricht für eine Verkrümmung des Ringes, wie in Abbildung 80 dargestellt. Die *Newman*-Projektion mit Blickrichtung auf die zentrale Bindung von **11** nach **1** (siehe blauer Pfeil) zeigt die NOE-Effekte der chiralen Seitenkette. Das Proton an Position **11** zeigt eine deutliche Verstärkung zum Proton an Position **10**, welches aus dem 10-Ring heraussteht. Die Phenyl-Gruppe zeigt keine Verstärkung in den 10-Ring und kann damit nur in Richtung der Carbonyl-Gruppe **2** stehen. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.9.1).

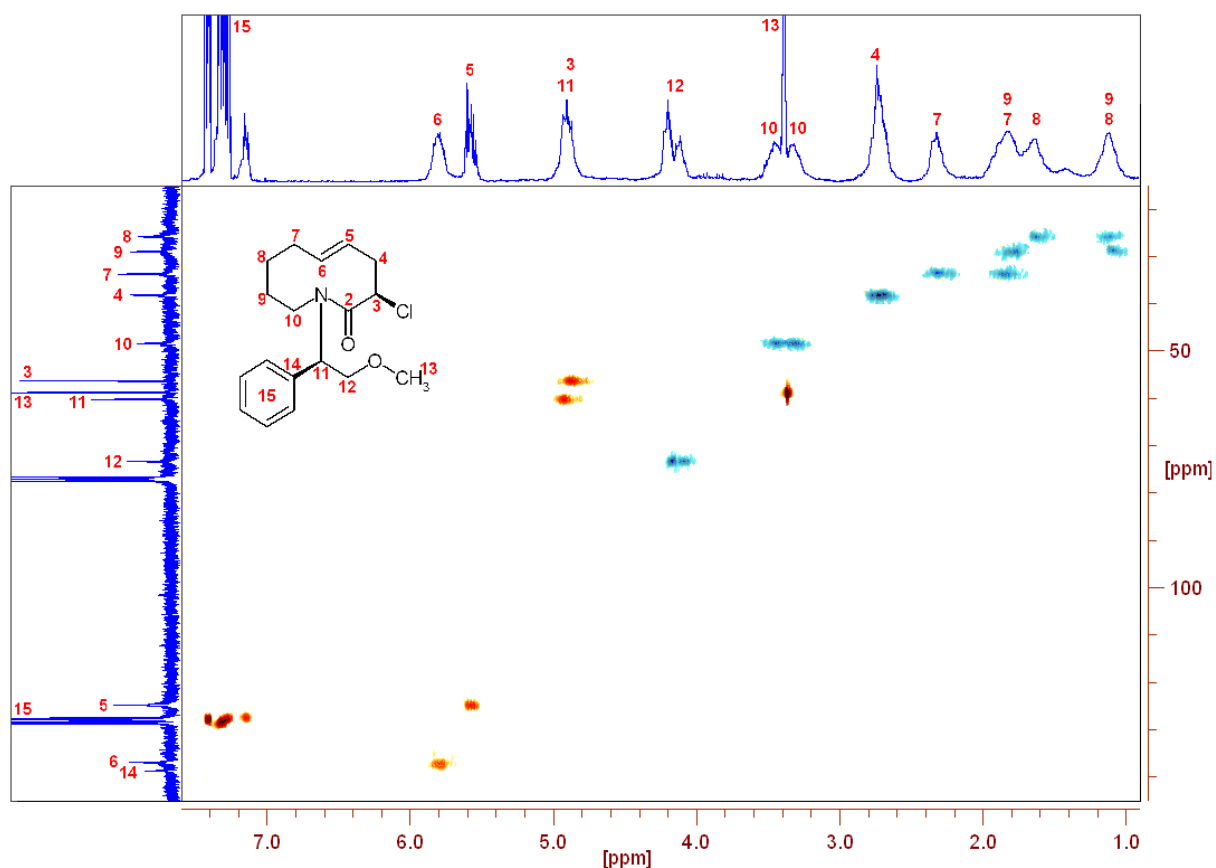


Abbildung 81: HSQC-Spektrum des Umlagerungsproduktes **163**

Die im ^1H - ^{13}C -Korrelations-Spektrum (Abbildung 81) gefundenen Korrelationen vereinfachen wiederum die Zuordnung der einzelnen Signale und sind exemplarisch für die analogen Produkte der durchgeführten *Aza-Claisen*-Umlagerungen. Besonders die aufgespaltenen Signale der CH_2 -Gruppen lassen sich so unkompliziert zuordnen.

Umlagerungen mit Benzylglycolsäurefluorid

Nach Standard-Bedingungen wurde das TBS-geschützte Vinylpiperidin **159** mit wasserfreiem Kaliumcarbonat in trockenem Dichlormethan bei 0 °C mit Benzoyloxyessigsäurefluorid **108** und Trimethylaluminium umgesetzt. Eine leichte Gasentwicklung zeigte Reaktion des Säurefluorids zum Keten an, per DC konnte allerdings kein Umsatz des Vinylpiperidins festgestellt werden. Nochmalige Zugabe von Reagenz und Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C brachten keine Veränderung, und die Reaktion wurde nach 4 Tagen abgebrochen.

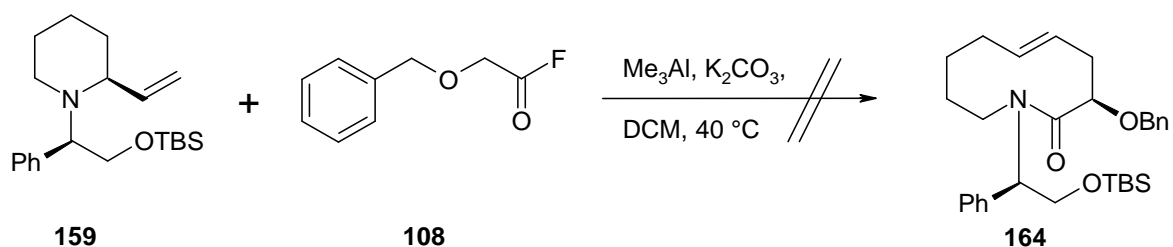


Abbildung 82: Aza-Claisen-Umlagerungen mit Benzylglycolsäurefluorid

2.4.4.2 Umlagerungen mit *N*-Phthaloylglycinfluorid

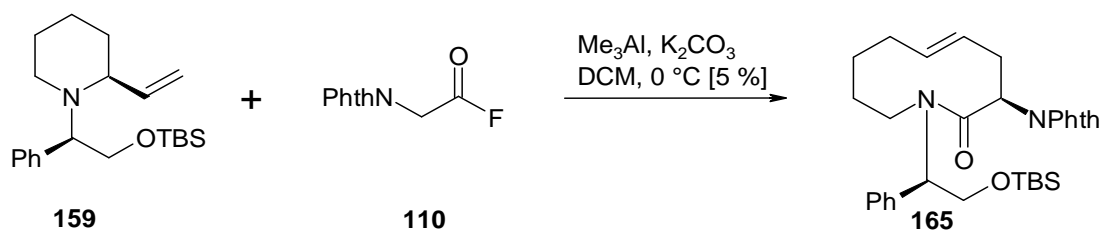


Abbildung 83: Aza-Claisen-Umlagerungen mit *N*-Phthaloylglycinfluorid

Unter obigen Standard-Bedingungen wurde die Aza-Claisen-Umlagerung am Vinylpiperidin **159** mit *N*-Phthaloylglycinfluorid **110** durchgeführt. Nach Aufarbeitung mit Methanol und Wasser konnte, neben 60 % zurückgewonnenem Edukt, *N*-Phthaloylglycin und *N*-Phthaloylglycinmethylester, nur wenig Produkt **165** in 5 % Ausbeute erhalten werden. Ungeachtet der geringen Mengen nach mehreren Reinigungsschritten konnten aussagekräftige analytische Messungen durchgeführt werden. Das HSQC-Spektrum entsprach weitgehend dem analogen Spektrum in Abbildung 81.

Trotz der ungünstigen 2*S*-Konfiguration des Vinyl-Substituenten (siehe Kapitel 2.1.5) kam es dennoch zur Umlagerung, vermutlich da die Phthalimid-Gruppe durch die Überlappung der π -Orbitale eine besonders flache Struktur aufweist und daher am wenigsten beim Angriff auf das tertiäre Stickstoffatom des Piperidins gehindert wird.

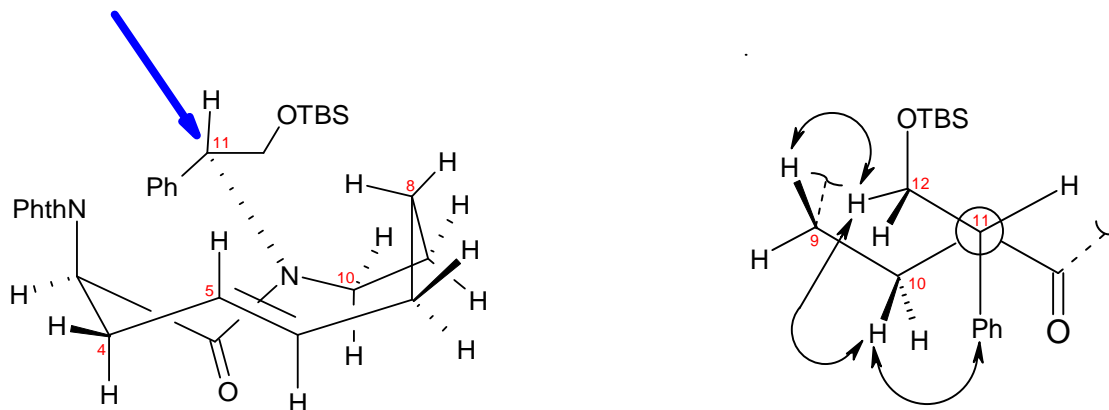


Abbildung 84: NOE-Effekte des Azocinons pS-165

Zur spektroskopischen Konfigurationsbestimmung wurde wegen der hohen Molekularmasse von **165** nahe dem Nulldurchgang für NOESY-Messungen stattdessen eine ROESY-Messung durchgeführt. Kopplungen zwischen den Protonen oberhalb der Ringebene und dem Proton der Doppelbindung an Position **5** belegen die *pS*-Konfiguration der Doppelbindung. Besonders die Kopplung dieses Protons mit dem Proton an Position **8** deutet wieder auf eine Verkrümmung der Ringebene hin. Die *Newman*-Projektion in Abbildung 84 zeigt erneut die Bindung vom chiralen Kohlenstoff **11** zum Amid-Stickstoff **1**, der blaue Pfeil markiert die Blickrichtung. Deutliche Verstärkungen zwischen den Protonen an Position **9** und **12**, zwischen den phenylischen Protonen und denen an Position **10**, sowie das Fehlen von NOE-Effekten zwischen dem Proton an Position **11** und sämtlichen Protonen im 10-Ring bestätigen die gezeigte Konformation des Moleküls bezüglich der chiralen Seitenkette. Weitere ROESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.9.3).

2.4.4.3 Umlagerungen mit einem Säurechlorid

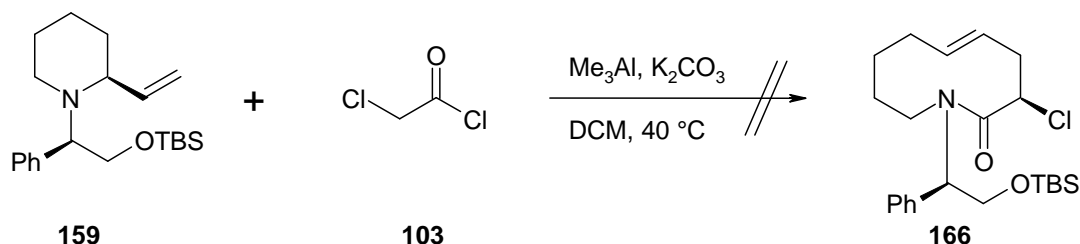


Abbildung 85: Aza-Claisen-Umlagerungen mit Säurechlorid

Aufgrund der guten Erfahrungen bei analogen Systemen⁶⁶ wurde die Aza-Claisen-Umlagerung mit Säurechlorid, statt mit dem Fluorid versucht. Dazu wurde wieder das Vinylpiperidin **159** unter Standard-Bedingungen mit dem Chloroacetylchlorid sowie Trimethylaluminium umgesetzt. Nach nochmaliger Zugabe von Reagenz und Erwärmung auf 40°C wurde nach 6 Tagen wässrig aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie konnte kein Produkt isoliert werden. Eine mögliche Abbau-Reaktion nach von Braun⁶⁷ wurde nicht weiter untersucht.

2.4.4.4 Umlagerungen mit Säurefluorid

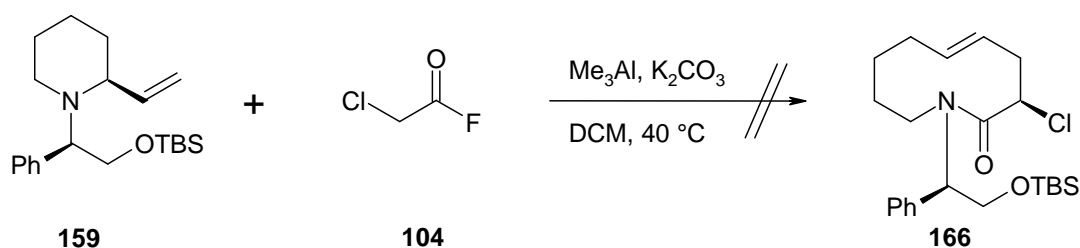


Abbildung 86: Aza-Claisen-Umlagerungen mit Säurefluorid

Die vorhergehende Reaktion wurde mit dem Säurefluorid wiederholt. Unter Standard-Bedingungen wurde das Vinylpiperidin **159** diesmal mit dem Chloressigsäurefluorid und Trimethylaluminium umgesetzt. Ebenfalls wurde, nach nochmaliger Zugabe von Reagenz, die Reaktionslösung auf 40°C erwärmt. Nach 5 Tagen und Aufarbeitung mit anschließender Säulenchromatographie konnte wiederum kein Produkt isoliert werden.

2.4.4.5 Umlagerungen mit Diastereomerenmischung

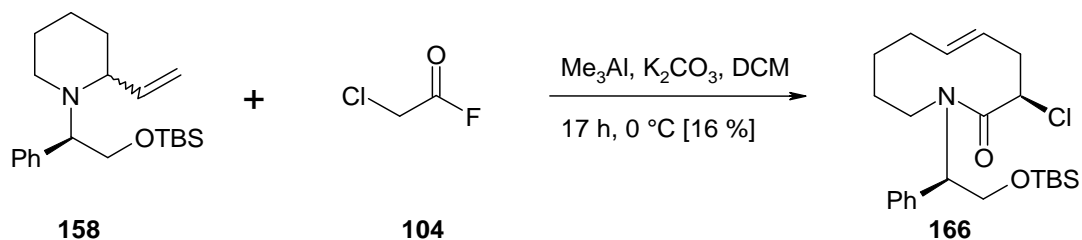


Abbildung 87: Aza-Claisen-Umlagerungen mit der Diastereomerenmischung **158**

Die vorhergehende Reaktion wurde nochmals wiederholt, diesmal wurde statt dem diastereomerenreinen Vinylpiperidin **159** das Diastereomeregemisch **158** aus Kapitel 2.4.1 (Reduktion mit *Raney-Nickel*) im Verhältnis 5:4 verwendet. Unter Standard-Bedingungen wurde wieder mit Chloracetylfluorid **104** und Trimethylaluminium umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte das Azecinon **166** in 16 % Ausbeute erhalten werden.

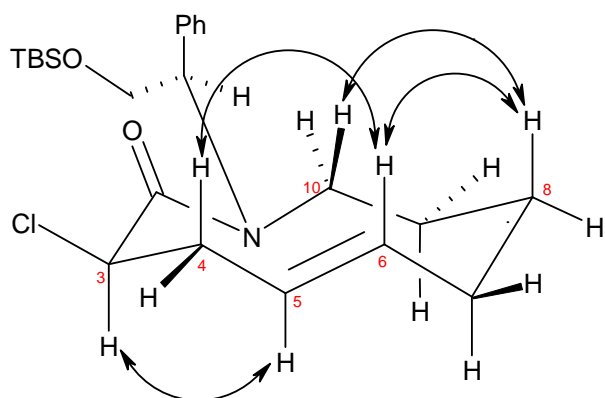


Abbildung 88: NOE-Effekte des zehngliedrigen Lactams pR-**166**

NOESY-Untersuchungen zeigten, dass die Doppelbindung in diesem Falle die *pR*-Konfiguration (siehe Abbildung 88) einnimmt. Dies ist deutlich an den Kopplungen des Doppelbindungs-Protons **6** mit den Protonen oberhalb der Ringebene zu erkennen. Ebenfalls kann eine NOE-Verstärkung zwischen dem Doppelbindungs-Proton **5** und dem Proton am chiralen Kohlenstoff **3** beobachtet werden. Der zehngliedrige Ring nimmt demnach eine erweiterte Sessel-Konfiguration ein und zeigt keine Effekte einer Verkrümmung. Die

Protonen im 10-Ring zeigen keinerlei NOE-Verstärkungen bezüglich der chiralen Seitenkette, daher kann über deren Konformation keine Aussage getroffen werden. Weitere NOESY-Daten: siehe Experimenteller Teil (Kapitel 3.5.9.6).

Da das reine 2*S*-Vinyl-piperidin **159** keine Reaktivität unter *Aza-Claisen*-Umlagerungs-Bedingungen zeigt, kann davon ausgegangen werden, dass nur das 2*R*-Derivat aufgrund der geänderten sterischen Gegebenheiten umgelagert wurde. Das demnach nicht umgelagerte 2*S*-Derivat konnte jedoch nicht isoliert werden. Eine Bestätigung dieser Annahme steht daher noch aus und es wird empfohlen diese Reaktion mit dem enantiomerenreinen 2*R*-Vinyl-piperidin **60**, nach geeignetem Seitenketten-Schutz, zu wiederholen. Dabei sollte es dann zu einer glatten Umlagerung mit hohen Ausbeuten kommen.

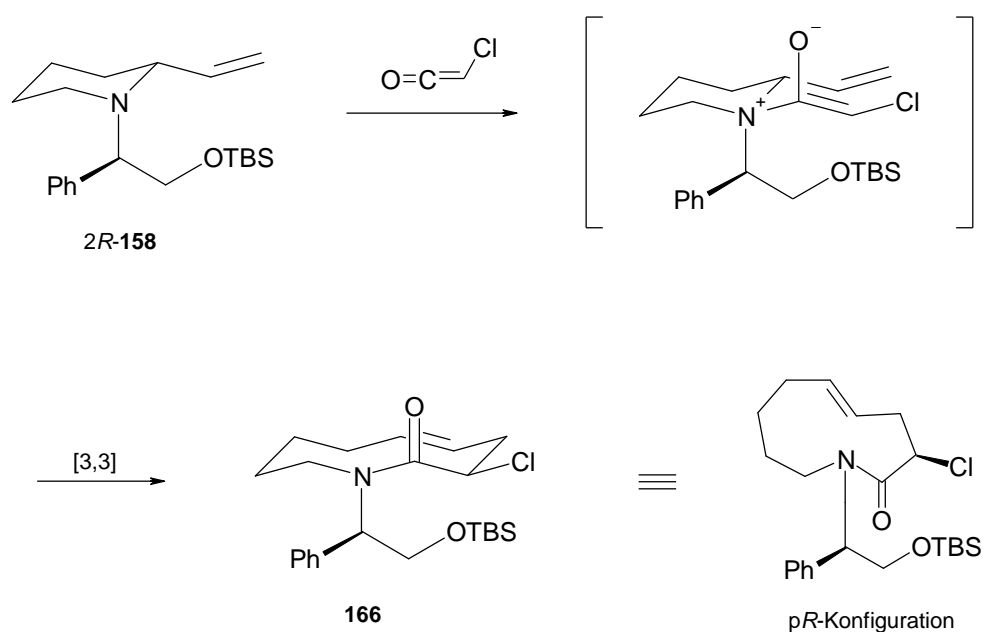


Abbildung 89: erwartete Stereochemie der Umlagerungs-Reaktion

Es wird erwartet, dass aus dem Säurefluorid das entsprechende Keten gebildet wird und durch äquatorialen Angriff am Piperidin-Stickstoff das *Z*-Enolat entsteht. Bei Durchlaufen des energetisch günstigeren sesselförmigen Übergangszustandes entsteht dann bei der *Aza-Claisen*-Umlagerung direkt das Azocinon **166** in der gefundenen *pR*-Konfiguration.

2.5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden mehrere optisch aktive Vinyl-piperidine **167** mit unterschiedlichen Substitutionsmustern dargestellt. Diese wurden als Schlüsselbausteine bei der zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung zum stereoselektivem Aufbau von Azecinonen **168** verwendet, die das Grundgerüst vieler mariner Naturstoffe darstellen und durch Derivatisierung der Seitenketten in Clavepictin A **1** (siehe Kapitel 2.6) und viele weitere analoge Verbindungen umgewandelt werden können.

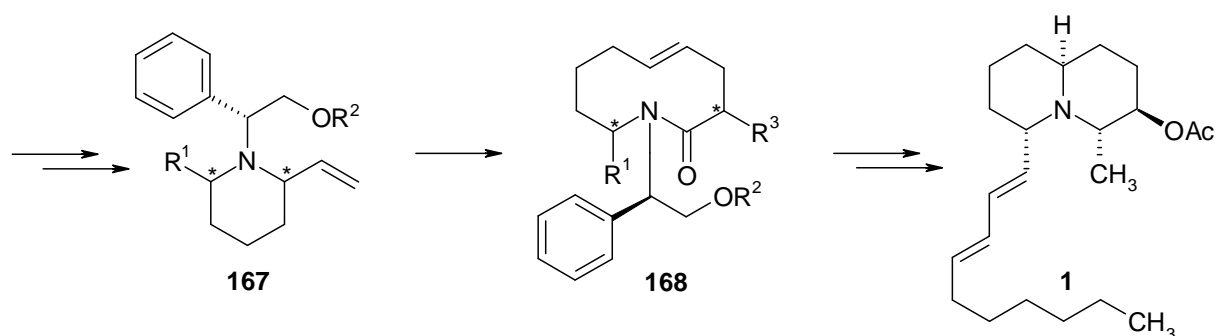


Abbildung 90: Schlüsselbausteine für die Clavepictin-Totalsynthese

Zunächst wurden die in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Udo Nubbemeyer etablierten Methoden zur Fluorierung von Carbonsäuren angewendet, um die für die *Aza-Claisen*-Umlagerung benötigten Säurefluoride in hohen Ausbeuten und Reinheiten darzustellen. Als Reagenz wurde neben KF/HF auch das hochreaktive Cyanurfluorid verwendet, welches unter erheblich milderen Bedingungen eingesetzt werden konnte. Teilweise wurden die Reaktionen unter Mikrowellen-Bestrahlung durchgeführt.

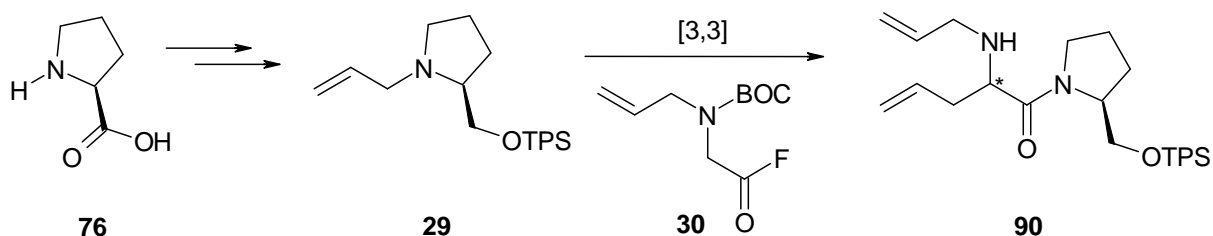


Abbildung 91: Auxiliar-kontrollierte Umlagerung zum Dien

In einem ersten Weg diente *L*-(-)-Prolin **76** als chirales Auxiliar, um das Allylamin **29** in einer zwitterionischen *Aza-Claisen*-Umlagerung mit dem Säurefluorid **30** zum Dien **90** umzulagern.

Die isolierten N-BOC geschützten Diastereomere **31a** und **31b** wurden anschließend durch *Grubbs*-Metathese jeweils zum Piperidin-Ring **95** geschlossen. Durch Derivatisierung zu literaturbekannten Baikiain-Verbindungen und Vergleich der Drehwerte konnte der stereochemische Verlauf der Umlagerungs-Reaktion bestätigt werden. Aufgrund der langen Reaktionsabfolge und unerwartet geringer bzw. fehlender Ausbeuten wurde dieser Weg jedoch nicht weiter verfolgt.

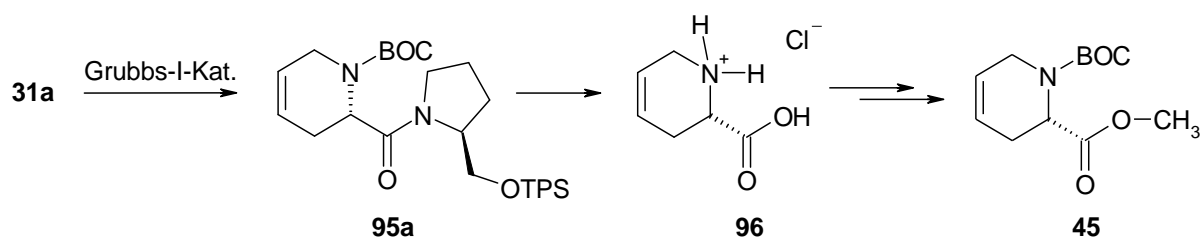


Abbildung 92: Synthese von *N*-BOC-(*S*)-Baikiain-methylester

Als Alternative wurde, aufbauend auf einer Bisaminal-Kondensation von Katritzky et al.³⁰, aus der nicht-natürlichen Aminosäure *R*-(-)-Phenylglycin **46**, der Piperidin-Ring **55** dargestellt und durch geschickte, stereoselektive Substitution in 2- und 6-Position (siehe Abbildung 37), die benötigten Vinyl-piperidine **169** synthetisiert. Die relative und absolute Stereochemie der erhaltenen Produkte wurde durch NMR-Untersuchungen, NOE-Messungen und Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Ein bei der Kondensations-Reaktion entstandenes Nebenprodukt **136** wurde näher untersucht und dessen interessante Struktur durch NMR-Messungen aufgeklärt, sowie ein Mechanismus-Vorschlag zu dessen Bildung erarbeitet (siehe Kapitel 2.2.6).

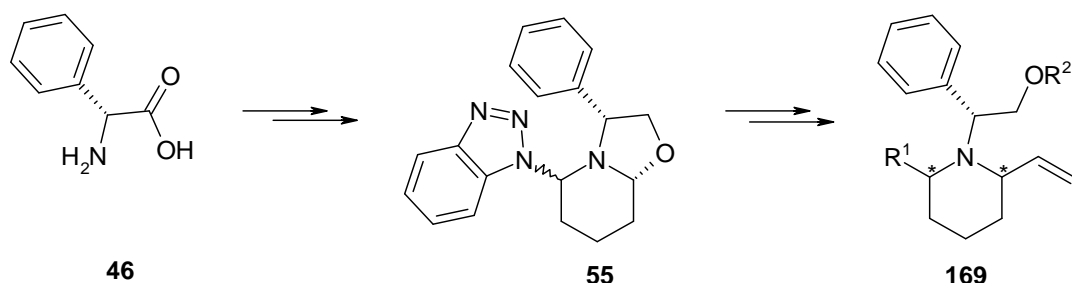


Abbildung 93: Synthese von 2-Vinyl-piperidinen mit eindeutiger Stereochemie

Die unterschiedlich substituierten 2-Vinyl-piperidinen **167** mit diversen Schutzgruppen am Phenylglycinol-Auxiliar wurden nun mit mehreren ausgewählten Säurefluoriden zur Reaktion

gebracht, wobei es nur bei einer Reihe von Kombinationen zur [3,3]-sigmatropen Umlagerung kam. Es wird vermutet, dass die hohe sterische Hinderung am zentralen Stickstoffatom bei 2,6-disubstituierten Piperidinen den Angriff eines voluminösen Säurefluorids einschränkt. Bei der Verwendung der mono-substituierten 2-Vinyl-piperidine konnte dagegen die Umlagerung in einigen Fällen mit bis zu 58 % Ausbeute festgestellt werden. Dabei entstanden fast ausschließlich die *pS*-Azocinone mit unterschiedlich stark verkrümmter Ringebene. Die Umlagerung ergab ein neues Stereozentrum an Position 3, welches in allen untersuchten Fällen *R*-konfiguriert war.

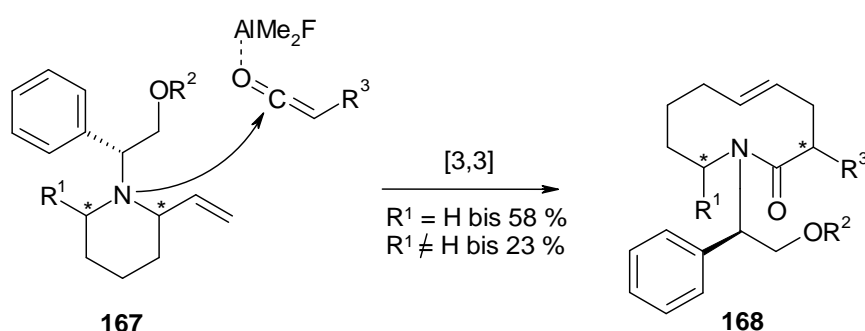


Abbildung 94: Angriff am sterisch gehindertem Stickstoffatom und anschließende Umlagerung zum Azecinon

Bei der Verwendung von Acetat-geschütztem *trans*-2,6-Divinyl-piperidin **143** kam es unter den *Aza-Claisen*-Reaktionsbedingungen mit **110** nicht zur gewünschten Umlagerung, sondern ein unerwartetes Produkt wurde gefunden, welches durch umfangreiche NMR-Experimente als Chinolizidin **145** identifiziert wurde. Diese ungewöhnliche Reaktivität sollte es ermöglichen, die gewünschten Clavepictine in einer noch kürzeren Reaktionssequenz zu synthetisieren. Dieser neue Weg wird gerade im Rahmen einer weiteren Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Udo Nubbemeyer genauer untersucht.⁷²

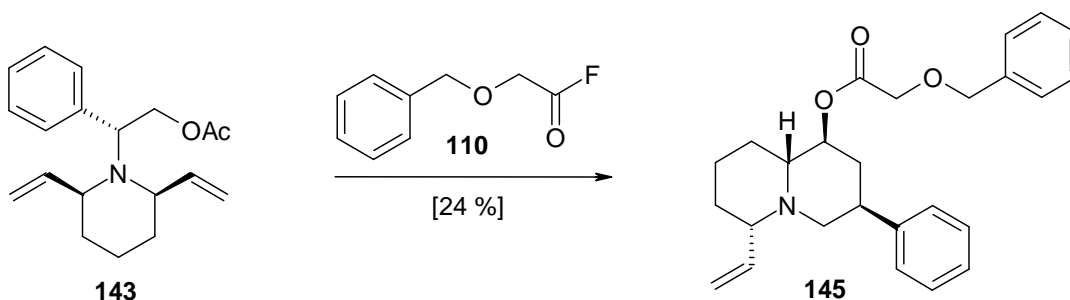


Abbildung 95: Unerwartete Umlagerung zum Chinolizidin

⁷² P. Limberg, persönliche Mitteilung, Mainz, 2010.

Durch Variation der Seitenkette oder Spaltung der Acetat-Gruppe sind somit auch Clavepictin B (**2**) und Pictamin (**3**) zugänglich.

Die beobachtete Nebenreaktion der Vinylpiperidine mit dem Acetat-geschützten, chiralen Auxiliär ermöglicht einen weiteren, kürzeren Reaktionsweg zum Clavepictin. So sollte es nach geeigneter Wahl des chiralen Auxiliärs möglich sein, unter den Umlagerungsbedingungen zum Chinolizidin zu gelangen.

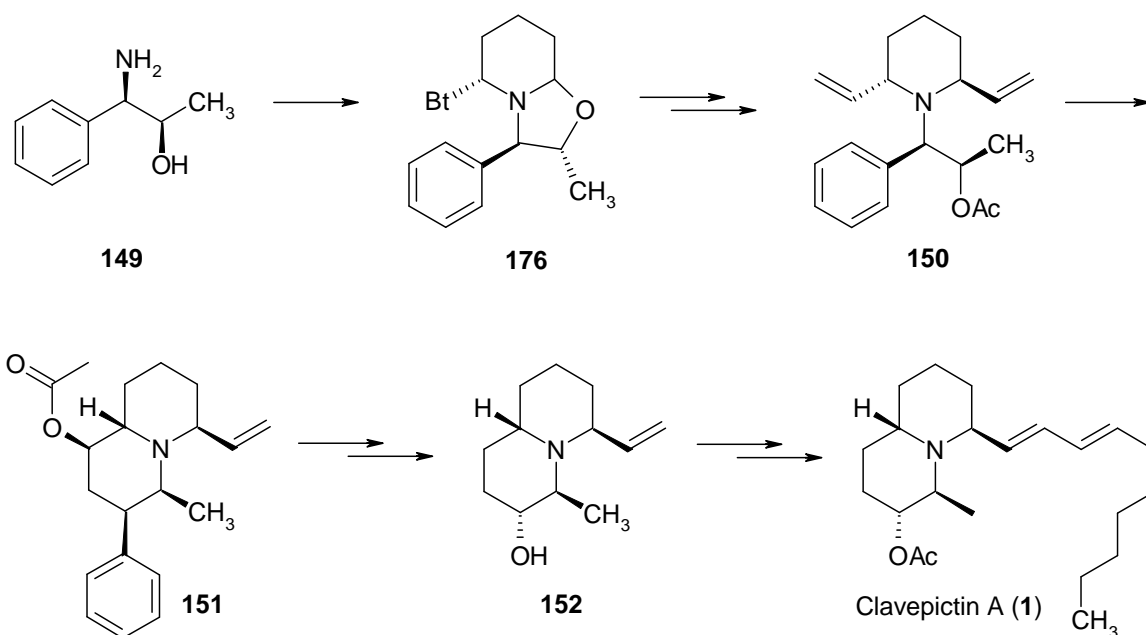


Abbildung 97: Verkürzter Weg zu den Clavepictinen

Das homologe des Norephedrins **149** wird dabei wiederum mit Glutaraldehyd und Benzotriazol zum Bisaminal **176** umgesetzt. Substitution in 2- und 6- Position mittels Vinyl-*Grignard*-Reagenz und folgender Schutz der Alkoholfunktion als Acetat führt zum Piperidin **150**. Durch die neuartige Umlagerungs-Reaktion sollte damit das Chinolizidin **151** erhalten werden, bei dem noch die Seitenketten entsprechend modifiziert werden müssen. Dazu muss die Acetatgruppe reaktiv entfernt und die Vinylgruppe geeignet geschützt werden. Durch Abspalten der Phenylgruppe analog der *Hockschen* Phenolsynthese mit anschließender Reduktion des Ketons zum Alkohol oder durch Rhodium-katalysierte Oxidation mit anschließender *Baeyer-Villiger*-Oxidation kann nach Regeneration der Vinylgruppe das Chinolizidin **152** erhalten werden. Durch Schutz des Alkohols als Acetat und Ozonolyse der Vinyl-Doppelbindung entsteht ein Aldehyd, der abschließend mittels *Julia*-Olefinierung zum *E,E*-Dien **1** umgesetzt werden kann.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Analytische Methoden zur Strukturbestimmung

3.1.1 ¹H-NMR-Spektroskopie

¹H-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern AC 300 (300 MHz), AM 400 (400 MHz) und ARX 400 (400 MHz) der Firma Bruker gemessen. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm) sowie Deuteriochloroform ($\delta = 7.24$ ppm), soweit nicht anders angegeben. Die Messfrequenz ist jeweils angegeben. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgte als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm, die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben; eine hochgestellte Zahl gibt die Anzahl der zwischen den koppelnden Kernen gelegenen Bindungen an (² J beschreibt eine geminale, ³ J eine vicinale Kopplung; bei ^{>3} J handelt es sich um eine long-range-Kopplung). Die Signalmultiplizitäten durch Spin-Spin-Kopplung sind wie folgt definiert: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, six = Sextett, sep = Septett, m = Multiplett, br = breit, bzw. deren Kombinationen.

Bei Diastereomerenmischungen ist folgendes zu beachten: Diastereotope Gruppen sind chemisch nicht äquivalent und können allenfalls zufällig isochron sein.⁷³ Es kommt zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Verdopplung der Signalsätze, auf die hier nur bei ausgewählten Atomen eingegangen wird. Kleine Signalverdopplungen sind teilweise durch die Geräte nicht sauber aufgelöst und werden als ein einzelnes Signal interpretiert. Analoges gilt für Konformerengemische.

Atomlagen wurden willkürlich und nicht den IUPAC-Regeln entsprechend nummeriert, um die Zuordnung der Zentren nachvollziehbar zu gestalten.

⁷³ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, New York, 2002.

3.1.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem ARX 400-Spektrometer (100 MHz) oder mit dem AC 300-Spektrometer (75 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist ebenfalls in ppm angegeben. Als innerer Standard diente Tetramethylsilan ($\delta = 0.0$ ppm) sowie Deuteriochloroform ($\delta = 77.0$ ppm) als Lösungsmittel, soweit nicht anders angegeben. Alle ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -Breitband entkoppelt. Signalverdopplungen, aufgrund von Diastereomeren- bzw. Konformerengemischen, werden analog den ^1H -NMR-Spektren gehandhabt. Auch hier bezieht sich die Zuordnung der einzelnen Kohlenstoffatome zum entsprechenden Signal auf die vorangestellten, durchnummerierten Strukturformeln.

Weiterführende NMR-Spektroskopische Experimente (135-DEPT ($\theta = 135^\circ$), HH-COSY, HMBC und HSQC) wurden in ausgewählten Fällen durchgeführt, um die Signale der einzelnen Atomgruppen mit Sicherheit zuzuordnen.

3.1.3 2D-NOE-Spektroskopie

NOE-Verstärkungen wurden als Pfeile zwischen den koppelnden Protonen in der Strukturzeichnung markiert. Zur quantitativen NOESY-Auswertung wurde das Integral eines isolierten Diagonalsignals eines einzelnen Protons auf -100 normiert und die Integralwerte der Kreuzsignale direkt über den Pfeilen angegeben. Es wurden nur Werte angegeben die eindeutig zugeordnet werden konnten. Bei ROESY-Spektren wurde, aufgrund der komplizierten Abhängigkeit der Integralwerte zur Position des Signals im Spektrum, nur qualitative Angaben (+ bzw. ++) über die Stärke der Kopplung gemacht.

3.1.4 IR-Spektroskopie

Infrarot-Spektren wurden mit dem FT/IR-400plus Spektrometer der Firma Jasco, mit einem ZnSe-Kristall als single-reflection-horizontal-ATR-Einheit, aufgenommen. Die Bearbeitung erfolgte mit dem Jasco Spectra-Manager für Windows. Die Lagen der Absorptions-Banden (ν) sind in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben, die Angabe der Signalintensitäten erfolgte nach: s =

stark, m = mittel, w = wenig intensiv. Sehr breite Signale werden zudem durch die Abkürzung br = breit gekennzeichnet.

3.1.5 Massenspektroskopie

Massenspektren wurden mit Geräten der Firma Varian (MAT 771 bzw. MAT 112 S) und mit einem Feld-Desorptions-Spektrometer (FD-MS) MAT 95 der Firma Finnigan aufgenommen.

Die Art der Ionisierung, sowie die Beschleunigungsspannung und die Emitterheizrate, bzw. die Temperatur der Ionenquelle, sind in Klammern vermerkt. Angegeben wurden die jeweiligen physikalischen Masse-zu-Ladung-Verhältnisse (m/z-Wert) der Molekül- und Frakmentkationen, bzw. der Radikalkationen und in Klammern deren relative Intensität in Prozent des Basispeaks, sowie die Fragment-Zuordnungen. Dabei ist der Molekülpeak als $[M^+]$ gekennzeichnet.

Die hochaufgelösten Massenspektren wurden durch Elektronensprayionisation (ESI) mit der peak-match-Methode gemessen. Als Vergleich wurde jeweils die Gesamtmasse, als Summe der monoisotopischen Massen der einzelnen Atome, berechnet.

3.1.6 Polarimetrie

Zur Probenvorbereitung wurde eine exakte Einwaage mit ca. 20 mg Substanz durchgeführt, diese mit dem Lösungsmittel (meist Merck Uvasol-Dichlormethan für die Spektroskopie) auf 2 mL aufgefüllt und anschließend ca. 1 mL für die Messung in einer 10 cm langen Glas-Küvette entnommen. Die Drehwerte wurden an dem Polarimeter des Typus 241 der Firma Perkin-Elmer bei 546 nm (α_{546}) und 578 nm (α_{578}) gemessen. Die spezifischen Drehwerte $[\alpha]$, bezogen auf die Na-D-Linie (589 nm), bei der Messtemperatur T [° C], wurden mit folgenden Gleichungen berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha_D \cdot 2000 \text{ mg}}{\text{Einwaage} [\text{mg}]}$$

$$\alpha_D = \frac{A \cdot \alpha_{546}}{A + 1.3727}$$

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

Die jeweiligen Konzentrationen [g/100 mL] und das verwendete Lösungsmittel sind in Klammern angegeben.

3.1.7 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden an Bestimmungapparaten nach Dr. Tottoli⁷⁴ der Firma Büchi gemessen und unkorrigiert angegeben.

3.2 Chromatographische Verfahren

3.2.1 Dünnschichtchromatographie

Alle Reaktionsverläufe wurden, soweit möglich, per Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Dazu wurden Aluminiumplatten der Firma Merck, beschichtet mit Kieselgel 60 und mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄, verwendet. Die verwendeten Laufmittelgemische bestanden aus Essigsäureethylester (EE) und Cyclohexan (CH), in besonderen Fällen auch Methanol (MeOH) und wurden in ihrer Zusammensetzung dem jeweiligen Trennproblem angepasst. Die erhaltenen Substanzflecken wurden durch UV-Detektion (Fluoreszenzlöschung bei 254 nm) und durch anschließende Verwendung von Tauchreagenzien (siehe Tabelle 1), ggf. mit Erhitzen, sichtbar gemacht.

⁷⁴ M. Tottoli, *Schweizer Patent 320.388, 1957.*

Färbereagenz	Zubereitung	Anwendung
Anisaldehyd	1 mL Anisaldehyd, 2 mL konz. H ₂ SO ₄ , 100 mL Eisessig	Zucker, Steroide, Terpene mit anschließendem Erhitzen. Phenole und halogenierte Verbindungen färben meist schwächer.
Bromkresolgrün	40 mg Bromkresolgrün, 100 mL Ethanol, mit 0,1 N NaOH titriert bis Blaufärbung eintritt.	Saure Verbindungen färben gelblich, basische Verbindungen ergeben tiefblaue Färbung. Häufig nützlich für Amine.
Cer-Reagenz	1 g Ce(SO ₄) ₂ , 2.5 g Phosphormolybdänsäure, 8 mL konz. H ₂ SO ₄ , 100 mL Wasser	Oxidierbare Substanzen färben nach dem Erhitzen blau an.
DNPH	0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 28 mL 25 %-ige HCl, 72 mL Wasser	Sehr spezifisch für Carbonylverbindungen (Aldehyde/Ketone).
Kaliumpermanganat	1 g KMnO ₄ , 200 mL Wasser	Leicht oxidierbare Substanzen; halogenierte Verbindungen färben häufig langsam an.
Ninhydrin	200 mg Ninhydrin, 100 ml Ethanol	Aminosäuren, Amine, Aminozucker.
<i>Schlittlers-Reagenz</i> ⁷⁵	3 mL 10 %-ige H ₂ PtCl ₆ -Lösung, 100 mL Wasser, 100 mL 6 %-ige KI-Lösung	Sehr spezifisch für Amide (weiß) und Amine (braun bis schwarz).
Vanillin	1 g Vanillin, 1 ml konz. H ₂ SO ₄ , 14 mL Essigsäure, 85 ml Ethanol	Anschließendes Erhitzen färbt höhere Alkohole, Phenole, Steroide, Ether.

Tabelle 1: Verwendete Färbereagenzien

⁷⁵ E. Schlittler, J. Hohl, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 29-45.

3.2.2 Säulenchromatographie

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde, als stationäre Phase, Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, Korngröße 0.040 - 0.063 mm) verwendet. Länge und Durchmesser der Säulen wurden dem Trennproblem und der Substanzmenge angepasst und jeweils in Klammern angegeben. Das Eluationsmittel aus Gemischen von Essigsäureethylester (EE) und Cyclohexan (CH) mit einem Anteil von bis zu 5 % Triethylamin wurde per DC-Kontrolle so gewählt, dass die zu trennenden Substanzen einen R_f -Wert von unter 0.35 ergaben

3.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Zur Trennung von Substanzen mit sehr ähnlicher Polarität wurde HPLC im halbpräparativen Maßstab durchgeführt. Dazu wurden Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber) und Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) verwendet. Die präparative HPLC-Trennung wurde als Normal-Phase-Chromatographie mit einer Knauer-Säule (32x250 mm), gepackt mit „Nucleosil 50-5“ und mit einer Machery-Nagel-Säule (32x250 mm), gepackt mit „Polygosil 60-5“, bzw. mit einer Reversed-Phase-Säule (21.2x250 mm) der Firma Phenomenex, gepackt mit „Gemini – NX 5 μ C₁₈ 110A“, durchgeführt. Für die analytische HPLC-Trennung wurde eine Normal-Phase-Säule (4x250 mm) von Machery-Nagel, gepackt mit „Nucleosil 50-5“, und eine Reversed-Phase-Säule (4.6x250 mm) von Phenomenex, gepackt mit „Gemini – NX 5 μ C₁₈ 110A“, verwendet. Als Eluationsmittel dienten Essigsäureethylester-Hexan-Gemische mit 5 bis 50 % Essigsäureethylester und Methanol-Wasser-Gemische mit bis zu 20 % Wasser.

3.3 Präparative Verfahren und Reagenzien

3.3.1 Verwendete Reagenzien

Sämtliche Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen ACROS, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck-Schuchardt und Schering bezogen.

3.3.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln

Alle für die Reaktionen benötigten Lösungsmittel sind nur destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel wurden nach den gängigen Methoden (siehe Tabelle 2) gereinigt, absolutiert und über Molsieben (3Å und 4Å), CaH oder Na gelagert.⁷⁶ Diethylether und Acetonitril der Reinheit „p.a.“ wurden teilweise direkt eingesetzt.

Lösungsmittel	Reinigungs- bzw. Trocknungsmethode
Chloroform	CHCl ₃ wurde über Phosphorpentoxid unter Rückfluss erhitzt und nach ca. zwei Stunden bei Normaldruck destilliert.
Dichlormethan	DCM wurde durch eine Säule mit ausgeheiztem, basischem Aluminiumoxid filtriert.
Diethylether	Et ₂ O wurde unter Rückfluss über Natrium unter Stickstoffatmosphäre erhitzt; als Indikator für Wasserfreiheit wurde Benzophenon zugesetzt.
Essigsäureethylester	EE wurde über Phosphorpentoxid getrocknet und destilliert.
Ethanol	EtOH wurde unter Rückfluss über Natrium getrocknet und destilliert.
Methanol	Zu Methanol wurden ca. 2 Gew.-% Magnesium-Späne zugesetzt. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt und danach destilliert.
Pyridin	Pyridin wurde unter Rückfluss über Kaliumhydroxid getrocknet.
Tetrahydrofuran	Siehe Diethylether
Toluol	Toluol wurde unter Rückfluss über Natrium getrocknet, mit Benzophenon als Indikator für Wasserfreiheit.
Triethylamin	Et ₃ N wurde über Kaliumhydroxid gekocht und bei Normaldruck destilliert.

Tabelle 2: Trocknung der Lösungsmittel

⁷⁶ L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991, S. 607-613.

3.4 Präparative Methoden

3.4.1 Apparaturen

Alle verwendeten Apparaturen für metallorganische Reaktionen und Synthesen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in einer Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen wurden dazu mehrmals mit einem Heissluftgebläse unter vermindertem Druck ausgeheizt und anschließend mit Argon bzw. Stickstoff (jeweils angegeben) belüftet. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte im Schutzgasgegenstrom oder, wenn möglich, durch Injektionsspritzen. Soweit nicht anders angegeben wurden alle Reaktionsgemische magnetisch gerührt.

3.4.2 Mikrowellen-Reaktionen

Für Umsetzungen unter der Einwirkung von Mikrowellen-Strahlung wurde ein Mono-Mode Gerät des Typus CEM Discover eingesetzt. Verwendet wurden offene Glaskolben oder geschlossene Druckgefäße, und alle Reaktionen wurden magnetisch gerührt. Die entsprechenden Einstellungen der Mikrowelle für die einzelne Reaktionen sind den jeweiligen Synthesevorschriften zu entnehmen.

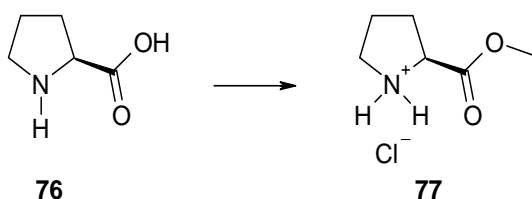
3.4.3 Kugelrohrdestillationen

Vakuumdestillationen von hochsiedenden Substanzen erfolgten mit einem Büchi GKR 50-Kugelrohrföfen. Die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

3.5 Synthesevorschriften und analytische Daten

3.5.1 Erster Syntheseweg zur Synthese der Allylkomponenten (2-Vinylpiperidine)

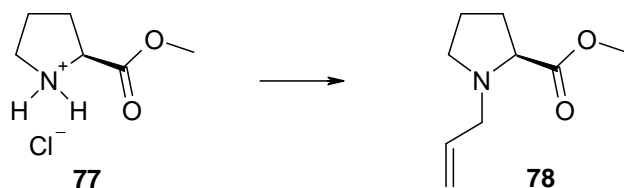
3.5.1.1 Darstellung von L-(-)-Prolinmethylesterhydrochlorid



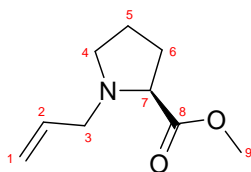
4.60 g L-(-)-Prolin **76** (40.0 mmol) wurden in 50 mL MeOH gelöst. Bei 0 °C wurden 4.5 mL SOCl₂ (61.7 mmol) innerhalb 1 h zugetropft. Die Lösung wurde 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Lösemittels verblieben 6.63 g einer klaren, zähflüssigen Masse **77** (100 % d. Th., 40.0 mmol), die direkt weiter eingesetzt wurden.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [77].

⁷⁷ L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1991**, S. 135-136.

3.5.1.2 Darstellung von *N*-Allyl-*L*-prolinmethylester

6.63 g *L*-Prolinmethylesterhydrochlorid **77** (40.0 mmol) wurden in 400 mL abs. DMF gelöst. Unter Eiskühlung wurden 29.0 g K_2CO_3 und 6.26 g Allylbromid (42.0 mmol) zugegeben. Über Nacht wurde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 300 mL Brinelösung zugegeben und fünfmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die Ether-Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösemittel wurde i. Vak. abdestilliert. Kieselgel-Säulenchromatographie (6x16 cm) mit reinem EE und anschließender Kugelrohrdestillation bei 145 °C und 3.6 mbar ergaben 3.31 g *N*-Allyl-*L*-prolinmethylester **78** (49 % d. Th., 19.5 mmol) als farblose Flüssigkeit.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.72-2.16 (m, 4H, **5+6**), 2.31-2.44 (m, 1H, **4a**), 3-3.35 (m, 3H, **3a+4b+7**), 3.28 (dd, $^2J_{3a-3b} = 13$ Hz, $^3J_{2-3b} = 6.8$ Hz, **3b**), 3.67 (s, 3H, **9**), 5.04 (d, 1H, $^3J_{1a-2} = 10.3$ Hz, **1a**), 5.14 (d, 1H, $^3J_{1b-2} = 17.3$ Hz, **1b**), 5.88 (ddt, 1H, $^3J_{2-3b} = 6.8$ Hz, $^3J_{1a-2} = 10.3$ Hz, $^3J_{1b-2} = 17.3$ Hz, **2**).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.0 (**5**), 29.5(**6**), 51.7 (**9**), 53.4 (**8**), 57.7 (**4**), 65.2 (**3**), 117.4 (**1**), 135.1 (**2**), 174.5 (**8**).

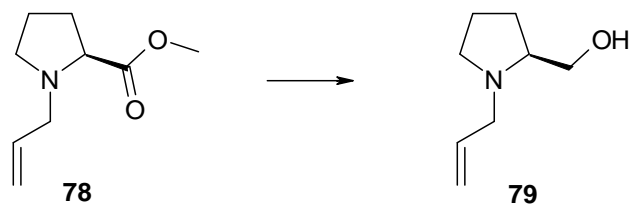
$R_f = 0.48$ (PE/EE 4:1).

Sdp. = 145 °C (3.6 mbar); (Lit.: 50 °C (0.5 mbar)).

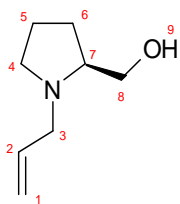
$[\alpha]_D^{20} = -11.8^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2); (Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -11.4^\circ$ ($c = 1.6$, CH_2Cl_2)).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [78].

⁷⁸ G. A. Monlander, J. A. Mc Kie, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7216-7227.

3.5.1.3 Darstellung von *N*-Allyl-*L*-prolinol

Zu 3.31 g *N*-Allyl-*L*-prolinmethylester **78** (19.5 mmol) in 65 mL abs. THF wurden bei 0 °C 26 mL 1M DIBAL-Lösung in Heptan zugetropft. Nach 3 h wurde die Lösung mit 5 mL Wasser hydrolysiert und mit 50 ml K/Na-Tartrat-Lösung 2 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine Kugelrohrdestillation bei 0.5 mbar und 50 °C ergab 2.48 g Alkohol **79** als farblose Flüssigkeit (90 % d. Th., 17.6 mmol).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.52-1.70 (m, 3H, **5+6a**), 1.70-1.87 (m, 1H, **6b**), 2.11-2.28 (m, 1H, **4a**), 2.43-2.58 (m, 1H, **7**), 2.80 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 13.1 Hz, ³J_{2-3a} = 7.0 Hz, **3a**), 2.91-3.09 (m, 1H, **4b**), 3.14-3.41 (m, 2H, **3b+8a**), 3.48 (dd, 1H, ³J_{7-8b} = 3.7 Hz, ²J_{8a-8b} = 10.7 Hz, **8b**), 4.98 (d, 1H, ³J_{1a-2} = 10.2 Hz, **1a**), 5.06 (dd, 1H, ³J_{1b-2} = 17.1 Hz, **1b**), 5.86 (m, 1H, **2**).

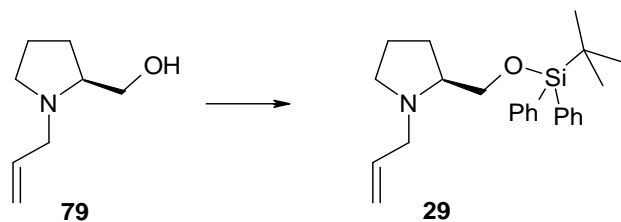
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.2 (**5**), 27.5(**6**), 54.2 (**3**), 57.5 (**4**), 62.4 (**7**), 64.2 (**8**), 116.9 (**1**), 136.1 (**2**).

R_f = 0.45 (PE/EE 1:1).

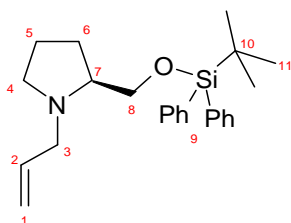
[α]_D²⁰ = -31.2° (c = 1.2, CH₂Cl₂); (Lit.: [α]_D²⁵ = -33.6° (c = 1.6, CH₂Cl₂)).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [20] und [79].

3.5.1.4 Darstellung von (S)-N-Allyl-2-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy-methyl)-pyrrolidin



1.003 g *N*-Allyl-*L*-prolinol **79** (7.10 mmol) wurden mit 1.004 g Imidazol (14.74 mmol) und 10 mg DMAP (0.082 mmol) in 55 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 2.94 g TPSCI (10.70 mmol) wurde für 5 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 20 mL Wasser versetzt und sechsmal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es wurden 3.63 g Rohprodukt erhalten. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x25 cm) mit CH/EE/NEt₃ 4:1:0.1 ergab 2.23 g geschütztes Prolinol **29** (83 % d. Th., 5.87 mmol) als farbloses Öl.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09 (s, 9H, **11**), 1.61-1.77 (m, 3H, **5a+6**), 1.87-1.99 (m, 1H, **5b**), 2.19-2.31 (m, 1H, **4a**), 2.62-2.74 (m, 1H, **7**), 2.94 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 13.2 Hz, ³J_{2-3a} = 7.4 Hz, **3a**), 3.01-3.11 (m, 1H, **4b**), 3.51 (m, 1H, Hz, **3b**), 3.55 (d, 1H, ²J_{8a-8b} = 10.3 Hz, **8a**), 3.76 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 9.9 Hz, ³J_{7-8b} = 5.2 Hz, **8b**), 5.05 (dd, 1H, ²J_{1a-1b} = 1.5 Hz, ³J_{1a-2} = 9.9 Hz, **1a**), 5.14 (dt, 1H, ²J_{1a-1b} = 1.5 Hz, ³J_{1b-2} = 16.9 Hz, **1b**), 5.88 (tdd, 1H, ³J₂₋₃ = 7.4 Hz, ³J_{1a-2} = 9.9 Hz, ³J_{1b-2} = 16.9 Hz, **2**), 7.35-7.76 (m, 10H, **9**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.2 (**10**), 23.0 (**5**), 26.9 (**6**), 28.6 (**11**), 54.6 (**3**), 58.6 (**4**), 64.7 (**7**), 67.6 (**8**), 117.0 (**1**), 127.9 (**11**), 129.7 (**11**), 133.7 (**2**), 136.0 (**2**), 136.4 (**11**).

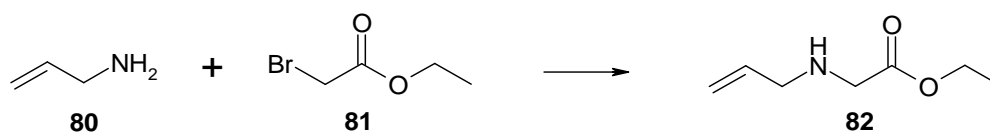
R_f = 0.52 (EE).

[α]_D²⁰ = -48.2° (c = 1.0, CH₂Cl₂); (Lit.: [α]_D²⁰ = -50.1° (c = 1.2, CHCl₃)).

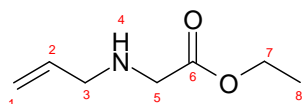
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3027 (m), 2961 (m), 2863 (m), 2811 (m), 1470 (m), 1461 (m), 1427 (w), 1358 (w), 1253 (m), 1206 (s), 1089 (m).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [80] und [81].

3.5.1.5 Darstellung von *N*-Allyl-glycinethylester



Zu 11.364 g Allylamin **80** (199 mmol) in 120 THF wurden bei 0 °C 8.283 g Bromessigsäureethylester **81** (50.6 mmol) in 80 mL THF langsam zugetropft und 7 h bei RT gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und Kieselgel-Säulenchromatographie (3x17 cm) mit reinem EE konnten 3.923 g Glycinethylester **82** (54 % d. Th., 27.4 mmol) als leicht gelbes Öl gewonnen werden.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15 (t, 3H, $^3J_{7-8} = 7.3$ Hz, **8**), 1.59 (s, 1H, **4**), 3.14 (dt, 2H, $^2J_{3a-3b} = 1.5$ Hz, $^3J_{2-3} = 6.2$ Hz, **3**), 3.26 (s, 2H, **5**), 4.06 (q, 2H, $^3J_{7-8} = 7.3$ Hz, **7**), 4.98 (dd, 1H, $^2J_{1a-1b} = 1.5$ Hz, $^3J_{1a-2} = 10.3$ Hz, **1a**), 5.06 (dt, 1H, $^2J_{1a-1b} = 1.5$ Hz, $^3J_{1b-2} = 17.3$ Hz, **1b**), 5.74 (ddt, 1H, $^3J_{2-3} = 6.2$ Hz, $^3J_{1a-2} = 10.3$ Hz, $^3J_{1b-2} = 16.9$ Hz, **2**).

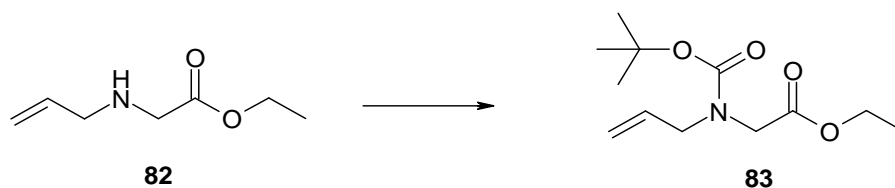
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.0 (**8**), 49.8 (**3**), 51.6 (**5**), 60.4 (**7**), 116.2 (**1**), 136.0 (**2**), 172.2 (**6**).

$R_f = 0.32$ (EE).

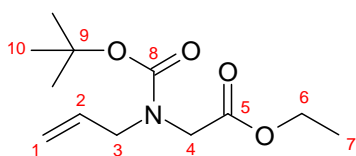
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [82].

⁸⁰ E. J. Corey, A. J. Venkatesvarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

⁸¹ N. Zhang, W. Münch, U. Nubbemeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1335-1354.

3.5.1.6 Darstellung von *N*-Allyl-*N*-BOC-glycinethylester

3.923 g Amin **82** (27.40 mmol) und 6.831 g Di-*tert*-butyldicarbonat (31,30 mmol) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 70 mL abs. THF gelöst und für 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 100 mL Wasser zugefügt und es wurde fünfmal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. und säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel (3x16 cm) mit CH/EE 4:1 wurden 6.532 g Carbamat **83** (98 % d. Th., 26.85 mmol) als farbloses Öl isoliert.

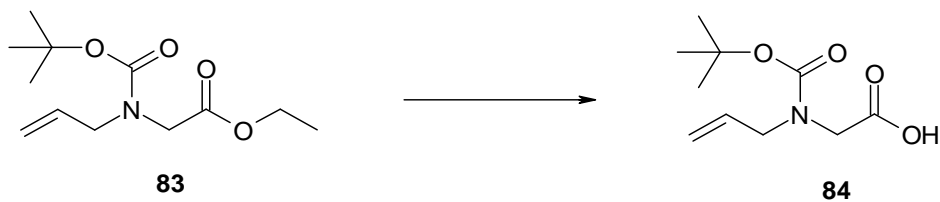


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (t, 3H, ³J₆₋₇ = 7.0 Hz, **7**), 1.32-1.40 (m, 9H, **10**), 3.70-3.89 (m, 4H, **3+4**), 3.09 (q, 2H, ³J₆₋₇ = 7.0 Hz, **6**), 4.97-5.14 (m, 2H, **1**), 5.69 (m, 1H, **2**).

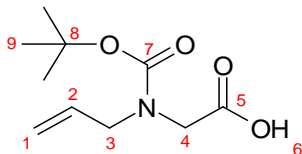
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.1 (**7**), 28.0 (**10**), 47.9 (**3**), 50.2 (**4**), 60.7 (**6**), 80.1 (**9**), 117.3 (**1**), 133.6 (**2**), 154.9 (**8**), 169.8 (**5**).

R_f = 0.74 (EE).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [82].

3.5.1.7 Darstellung von *N*-Allyl-*N*-BOC-glycin

6.532 g des Esters **83** (26.85 mmol) wurden in 40 mL Diethylether gelöst, dann wurden nacheinander 40 mL Methanol zugegeben, 9.5 mL 4N Natronlauge (38.08 mmol) zugetropft und 21 h bei RT gerührt. Der gebildete weiße Niederschlag wurde mit 150 mL Wasser wieder gelöst und die Lösung 3x mit je 50 mL Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit (sat. aq.) KHSO_4 auf pH 2.5 eingestellt und 5x mit je 50 mL EE ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Brine gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es wurden 5.488 g Glycin **84** (95 % d. Th., 25.50 mmol) als gelbliches Öl erhalten.

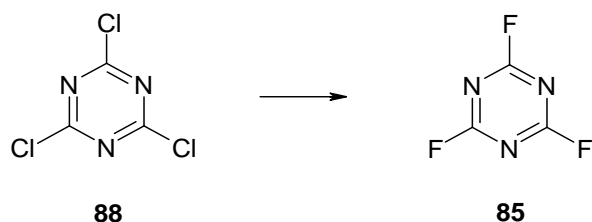


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.37 (s, 9H, **9**), 3.78-3.93 (m, 4H, **3+4**), 5.01-5.14 (m, 2H, **1**), 5.61-5.77 (m, 1H, **2**), 11.25 (br s, 1H, **6**).

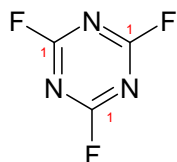
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27.9 (**9**), 47.3 (**3**), 49.9 (**4**), 80.5 (**8**), 117.4 (**1**), 133.2 (**2**), 155.0 (**7**), 173.9 (**5**).

R_f = 0.68 (MeOH/EE 4:1).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [82].

3.5.1.8 Darstellung von Cyanurfluorid

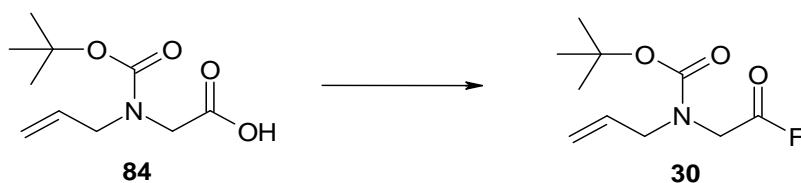
In einem 100 mL Rundkolben wurden 10.07 g Cyanurchlorid **88** (54.6 mmol) und 13.67 g Natriumfluorid (325.9 mmol) in 12.27 g Sulfolan (109.2 mmol) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 115 min bei 220 W und Druckluftkühlung im Mikrowellenreaktor gerührt. Nach 48 min wurde die Kühlung reduziert, und das Produkt begann als farblose Flüssigkeit zu destillieren. Durch weitere Reduktion der Kühlung wurde die Reaktionstemperatur (gemessen mit dem integrierten Infrarotmessfühler) auf bis zu 220 °C erhöht. Nach Übersteigen der Destillationstemperatur von 73 °C wurde die Bestrahlung gestoppt. Es wurden 5.20 g Cyanurfluorid **85** als klare farblose Flüssigkeit (71 % d. Th., 38.5 mmol) erhalten.



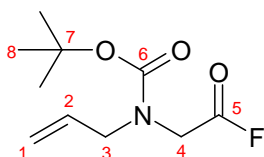
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.6 (dt, $^1J[^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}] = 240.3$ Hz, $^3J[^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}] = 19.1$ Hz, **1**).

Sdp. = 73 °C; (Lit.: 73 °C).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [34] und [40].

3.5.1.9 Darstellung von *N*-Allyl-*N*-BOC-glycinfluorid

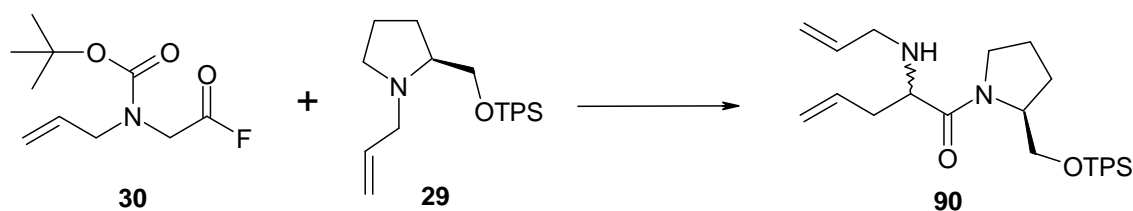
222 mg Aminosäure **84** (1.03 mmol) wurden in 27 mL abs. DCM (über AlO_x getrocknet) unter Argonatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 0.06 mL Pyridin (0.74 mmol) zugegeben und 30 min gerührt. Nach Zugabe von 112 mg Cyanurfluorid (0.83 mmol) wurde 20 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiteren 150 mg Cyanurfluorid (1.11 mmol) wurden nach insgesamt 24 h 15 mL Cyclohexan zugegeben, 20 min gerührt und vom weißen Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknung des Filtrats i. Vak. wurden 199 mg *N*-Allyl-*N*-BOC-glycinfluorid **30** (89 % d. Th., 0.92 mmol) als gelbliches Öl erhalten. Aufgrund der Feuchteempfindlichkeit wurde die Substanz direkt für die Folgereaktion eingesetzt.



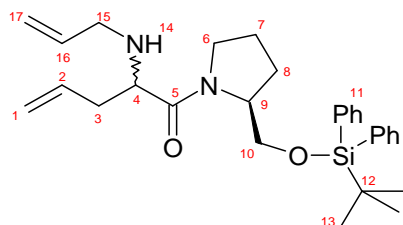
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.43 (s, 9H, **8**), 3.77-4.08 (m, 4H, **3+4**), 5.14 (m, 2H, **1**), 5.65-5.84 (m, 1H, **2**).

R_f = 0.62 (CH/EE 1:1).

3.5.1.10 Darstellung von 2-Allylamino-pent-4-ensäure-[(2S)-tert-butyl-diphenyl-silyloxy-methyl-pyrrolidinyl]-amid



Unter Argonatmosphäre wurden 208 mg *N*-Allyl-*L*-prolinol **29** (0.55 mmol) in 6 mL DCM gelöst, 124 mg Na₂CO₃ (1.17 mmol) und bei 0 °C 194 mg Säurefluorid **30** (0.89 mmol) in 10 mL DCM zugegeben. Nach 15 min wurden 0.50 mL 2M Trimethylaluminium-Lösung (1.00 mmol, in Toluol) innerhalb von 10 min eingespritzt. Nach Auftauen über Nacht wurden nochmals 450 µL Trimethylaluminium-Lösung (0.95 mmol) eingespritzt und weiterhin bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden nach 40 h innerhalb 20 min 20 mL Methanol zugegeben und über 2 cm Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand per Kieselgel-Säule (3x16 cm) gereinigt. Die Eluation mit CH/EE/NEt₃ 2:1:0.03 ergab 82 mg Umlagerungsprodukt **90** (31 % d. Th., 0.17 mmol) als leicht gelbliches Öl.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, **13**), 1.72-2.17 (m, 4H, **7+8**), 2.22-2.34 (m, 2H, **3**), 2.93-3.27 (m, 2H, **15**), 3.32-3.59 (m, 3H, **6+9**), 3.76-3.79 (m, 1H, **4**), 4.19-4.37 (m, 1H, **10a**), 4.72-4.85 (m, 1H, **10b**), 4.91-5.18 (m, 4H, **1+17**), 5.69-5.92 (m, 2H, **2+16**), 7.26-7.68 (m, 10H, **11**).

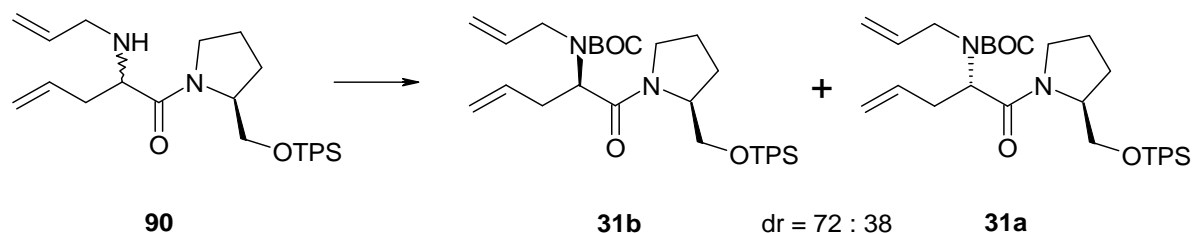
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135): δ [ppm] = 19.3 (**12**), 21.4 (**7**), 24.1 (**8**), 26.9 (**13**), 37.8 (**3**), 47.0 (**6**), 50.4 (**15**), 57.9 (**4**), 58.6 (**9**), 63.6 (**10**), 116.2 (**17**), 117.5 (**1**), 127.6 (**11**), 129.7 (**11**), 133.4 (**11**), 134.3 (**2**), 135.5 (**11**), 136.8 (**16**), 172.8 (**5**).

R_f = 0.13 (CH/EE 1:1).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

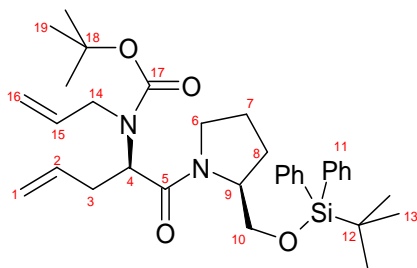
m/z (%) = 576.3 (100) [M^+].

3.5.1.11 Darstellung von 2-Allyl-2-BOC-amino-pent-4-ensäure-[(2*S*)-*tert*-butyl-diphenyl-silyloxymethyl-pyrrolidin]-amid



82 mg Amin **90** (0.18 mmol) wurden in 5 mL abs. THF gelöst. Dann wurden 0.10 mL Di-*tert*-butyldicarbonat (102 mg, 0.47 mmol) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 17 h wurden nochmals 0.10 mL Di-*tert*-butyldicarbonat (102 mg, 0.47 mmol) zugegeben. Nach 22 h wurde die Reaktion mit 10 mL Wasser hydrolysiert, 6x mit je 10 mL Diethylether extrahiert, mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die chromatographische Auftrennung an Kieselgel (3x18 cm) mit CH/EE/ NEt_3 6:1:0.07 lieferte zwei Diastereomere (d.e.: 2.6:1) mit zusammen 86 mg BOC-geschütztem Allylamin **31** (84 % d. Th., 0.15 mmol).

Hauptdiastereomer **31b** (62 mg, 61 % d. Th., 0.11 mmol):



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, **13**), 1.41 (s, 9H, **19**), 1.71-2.18 (m, 4H, **7+8**), 2.32-2.61 (m, 2H, **3**), 3.35-3.96 (m, 6H, **4+6+9+14**), 4.10-4.27 (m, 1H, **10a**), 4.61-5.17 (m, 5H, **1+10b+16**), 5.49-5.82 (m, 2H, **2+15**), 7.28-7.72 (m, 10H, **11**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135): δ [ppm] = 19.2 (**12**), 24.3 (**7**), 26.7 (**8**), 26.9 (**13**), 28.3 (**19**), 34.2 (**3**), 46.0 (**14**), 46.9 (**6**), 56.0 (**9**), 58.6 (**4**), 63.2 (**10**), 80.0 (**18**), 116.0 (**16**), 117.6 (**1**), 127.6 (**11**), 129.6 (**11**), 133.4 (**2**), 134.4 (**11**), 135.2 (**15**), 135.6 (**11**), 155.5 (**17**), 168.9 (**5**).

R_f = 0.74 (CH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{22} = -24.7^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

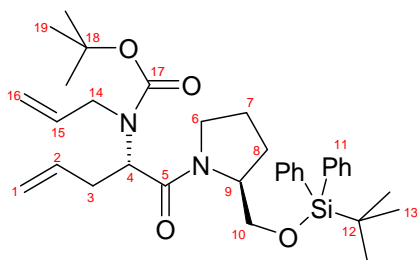
m/z (%) = 576.3 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ [M^+H]:

Ber.: 577.3462

Gef.: 577.3468

Mindermengendiastereomer **31a** (24 mg, 23 % d. Th., 0.04 mmol):



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.02 (s, 9H, **13**), 1.42 (s, 9H, **19**), 1.69-1.90 (m, 2H, **8**)
1.90-2.14 (m, 2H, **7**), 2.31-2.56 (m, 2H, **3**), 3.34-3.56 (m, 2H, **14**), 3.57-3.92 (m, 4H, **4+6+9**),
4.02-4.14 (m, 1H, **10a**), 4.86-5.14 (m, 5H, **1+10b+16**), 5.60-5.88 (m, 2H, **2+15**), 7.27-7.70 (m,
10H, **11**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.3 (**12**), 24.2 (**7**), 26.9 (**13**), 27.2 (**8**), 28.3 (**19**), 34.3
(**3**), 45.7 (**14**), 47.0 (**6**), 55.63 (**9**), 58.77 (**4**), 63.3 (**10**), 80.05 (**18**), 115.9 (**16**), 117.6 (**1**), 127.6
(**11**), 129.6 (**11**), 133.6 (**2**), 134.25 (**11**), 135.1 (**15**), 135.5 (**11**), 155.6 (**17**), 168.6 (**5**).

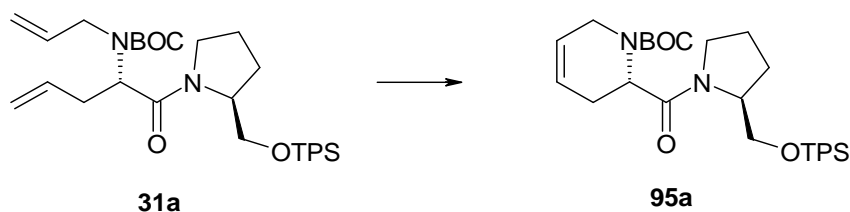
$R_f = 0.81$ (CH/EE 3:1).

$[\alpha]_D^{22} = +46.2^\circ$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2).

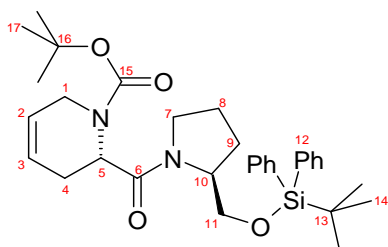
MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 576.3 (100) [M^+].

3.5.1.12 Darstellung von *N*-BOC-(*S*)-Baikiain-[(2*S*)-*tert*-butyl-diphenyl-silyloxymethyl-pyrrolidinyl]-amid



24 mg Pentensäureamid **31a** (Mindermengendiastereomer, 0.042 mmol) wurden unter Argonatmosphäre in 10 mL abs. DCM (über Aluminiumoxid getrocknet). Durch Zugabe von 4 mg Benzyliden-bis-(tri-cyclohexyl-phosphin)-dichlor-ruthenium (12 Mol-% *Grubbs*-I-Katalysator, 0.0049 mmol) färbte sich die Lösung rosa, und eine Gasentwicklung konnte beobachtet werden. Nach 40 min wurde zum Rückfluss erhitzt, wobei nach 2 h die Gasentwicklung endete. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (3x16 cm) mit CH/EE 5:1 aufgetrennt. Es wurden 21 mg des Baikiain-amids **95a** (92 % d. Th., 0.038 mmol) als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.01 (s, 9H, **14**), 1.45 (s, 9H, **17**), 1.72-1.96 (m, 2H, **9**), 1.96-2.17 (m, 2H, **8**), 2.20-2.64 (m, 2H, **4**), 3.22-3.73 (m, 3H, **7+10**), 3.75-4.28 (m, 4H, **1+5+11a**), 5.05-5.24 (m, 1H, **11b**), 5.56-5.81 (m, 2H, **2+3**), 7.27-7.75 (m, 10H, **12**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 (**13**), 24.9 (**8**), 26.2 (**9**), 26.8 (**14**), 28.4 (**17**), 42.8 (**4**), 47.6 (**7**), 49.3 (**5**), 58.4 (**10**), 60.7 (**1**), 63.5 (**11**), 80.0 (**16**), 120.5 (**3**), 124.3 (**2**), 127.6 (**12**), 129.6 (**12**), 133.4 (**12**), 135.5 (**12**), 155.8 (**15**), 171.0 (**6**).

R_f = 0.36 (CH/EE 4:1).

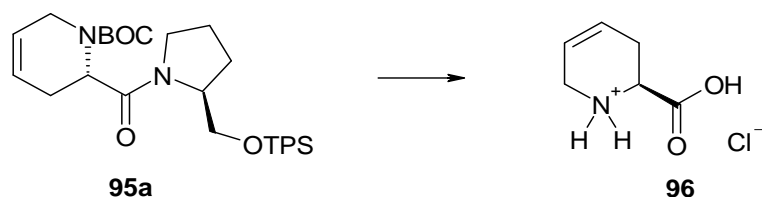
$[\alpha]_D^{20}$ = +52.7° (c = 1.3, CH_2Cl_2).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{32}H_{45}N_2O_4Si$ [$M^+ + H$]:

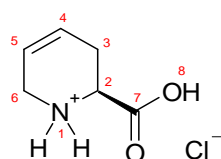
Ber.: 549.3149

Gef.: 549.3156

3.5.1.13 Darstellung von (S)-Baikiain-hydrochlorid



21 mg Metatheseprodukt **95a** (0.038 mmol) wurden in 5 mL 6N Salzsäure (30 mmol) gelöst und 7 h unter Rückfluss gekocht, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr feststellbar war. Nach Abdestillieren der Salzsäure i. Vak. verblieben 16 mg einer dunklen Substanz **96**, die direkt weiter eingesetzt wurden.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ [ppm] = 2.47-2.68 (m, 2H, **3**), 3.81-4.22 (m, 2H, **6**), 4.96-5.19 (m, 1H, **2**), 5.62-5.83 (m, 2H, **4+5**).

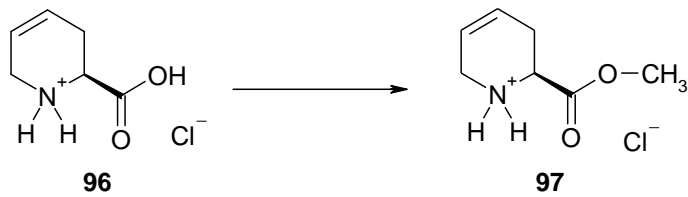
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 26.3 (**3**), 42.1 (**6**), 52.0 (**2**), 122.9 (**4**), 123.2 (**5**), 174.2 (**7**).

R_f = 0.0 (CH/EE 1:20).

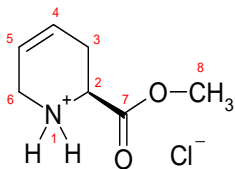
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [83] und [84].

⁸³ C. Herdeis, W. Engel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 297-301.

⁸⁴ S. Varray, R. Lazaro, J. Martinez, F. Lamaty, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 14, 2308-2316

3.5.1.14 Darstellung von (S)-Baikiain-methylester-hydrochlorid

Zu 16 mg des Aminosäure-hydrochlorids **96** (0.038 mmol) in 10 mL trockenem Methanol wurden 1 mL Acetylchlorid (14 mmol) gegeben und 9 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, und die erhaltene Substanz **97** wurde ohne weitere Aufarbeitung weiterverwendet.

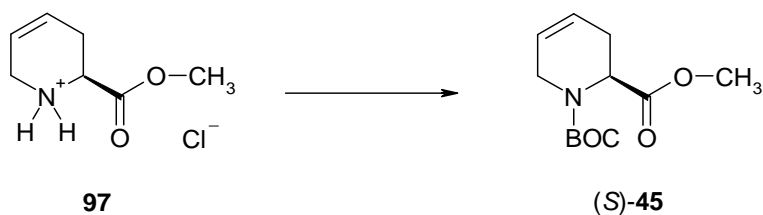


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ [ppm] = 2.43-2.65 (m, 2H, **3**), 3.63 (s, 3H, **8**), 3.79-4.19 (m, 2H, **6**), 4.88-5.10 (m, 1H, **2**), 5.45-5.74 (m, 2H, **4+5**).

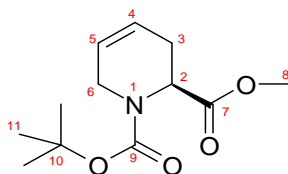
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 26.9 (**3**), 42.0 (**6**), 51.6 (**2**), 52.4 (**8**), 122.1 (**4**), 123.2 (**5**), 170.8 (**7**).

R_f = 0.17 (MeOH/EE 1:1).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [42].

3.5.1.15 Darstellung von *N*-BOC-(*S*)-Baikiain-methylester

Das rohe Hydrochlorid **97** (0.038 mmol) wurde in 10 mL THF gelöst, mit 1 mL NEt_3 , (7 mmol) sowie 535 mg Di-*tert*-butyldicarbonat (2.45 mmol) versetzt und unter Argonatmosphäre 3 Tage bei RT gerührt. Die Trennung an einer Kieselgel-Säule (3x15 cm) mit CH/EE 4:1, sowie nochmaliger Aufreinigung einer Fraktion (56 mg) an Kieselgel (1.5x28 cm) mit CH/EE 8:1 ergaben 7 mg (*S*)-Baikiain-Derivat **45** (76 % d. Th. über drei Stufen, 0.029 mmol) als farbloses Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.41-1.49 (m, 9H, **11**), 2.40-2.69 (m, 2H, **3**), 3.67 (s, 3H, **8**), 3.66-3.85 (m, 1H, **6a**), 3.98-4.15 (m, 1H, **6b**), 4.82-5.08 (m, 1H, **2**), 5.58-5.79 (m, 2H, **4+5**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.4 (**3**), 28.92 (**11**), 41.8 (**6**), 50.7 (**2**), 51.3 (**8**), 80.1 (**10**), 121.0 (**4**), 123.3 (**5**), 152.3 (**9**), 174.5 (**7**).

R_f = 0.45 (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.8° (c = 0.7, CH_2Cl_2); (Lit. (*R*-Enantiomer): $[\alpha]_D^{20}$ = -17.3° (c = 1.0, CH_2Cl_2)).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 411.1 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ [M^+H]:

Ber.: 242.1392

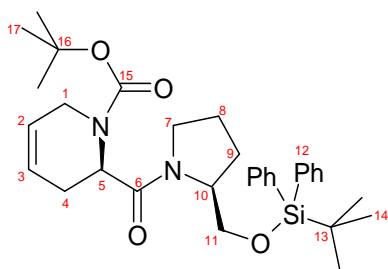
Gef.: 242.1389

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [24], [25] und [85].

3.5.1.16 Darstellung von *N*-BOC-(*R*)-Baikiain-[(*2S*)-*tert*-butyl-diphenyl-silyloxymethyl-pyrrolidinyl]-amid



62 mg Pentensäure **31b** (0.107 mmol) (Hauptdiastereomer aus Fraktion B der vorhergehenden *Aza-Claisen*-Umlagerung) wurden unter Argonatmosphäre in 25 mL abs. DCM (über Aluminiumoxid getrocknet) gelöst und die Apparatur mit Argon geflutet. Bei Zugabe von 10 mg Benzyliden-bis-(tri-cyclohexyl-phosphin)-dichlor-ruthenium (11 Mol-% *Grubbs*-I-Katalysator, 0.012 mmol) färbte sich die Lösung rosa, und eine leichte Gasentwicklung konnte beobachtet werden. Es wurde zum Rückfluss erhitzt, wobei nach 2 h die Gasentwicklung endete. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (3x15 cm) mit CH/EE 5:1 aufgetrennt. Darauf folgende Reinigung per HPLC ergab 56 mg Baikiain-Amid **95b** (95 % d. Th., 0.102 mmol) als farbloses Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, **14**), 1.44 (s, 9H, **17**), 1.71-2.07 (m, 4H, **8+9**), 2.22-2.59 (m, 2H, **4**), 3.29-3.97 (m, 5H, **5+7+10+11b**), 4.03-4.29 (m, 2H, **1**), 4.78-5.15 (m, 1H, **11b**), 5.48-5.86 (m, 2H, **2+3**), 7.28-7.70 (m, 10H, **12**).

⁸⁵ S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606-9614.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135): δ [ppm] = 19.2 (13), 24.8 (8), 26.4 (9), 26.9 (14), 28.3 (17), 41.8 (4), 46.0 (1), 47.2 (7), 50.3 (5), 58.9 (10), 65.0 (11), 80.1 (16), 123.2 (3), 123.3 (2), 127.6 (12), 132.9 (12), 133.5 (12), 135.5 (12), 154.73 (15), 169.8 (6).

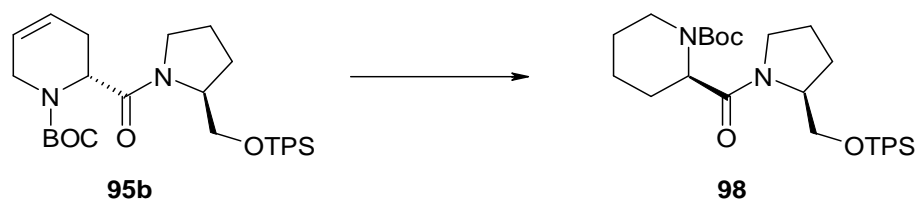
$R_f = 0.33$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = -29.9^\circ$ (c = 0.9, CH_2Cl_2).

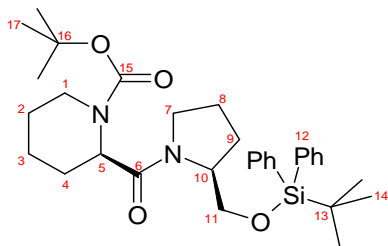
MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 548.4 (100) [M^+].

3.5.1.17 Darstellung von *N*-BOC-(*R*)-Pipicolinsäure-[(2*S*)-*tert*-butyl-diphenyl-silyloxy-methyl-pyrrolidinyl]-amid



56 mg Baikiain-amid **95b** wurden in 5 mL EE gelöst, mit 30 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Tagen wurde durch 1 cm Celite 535 filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x23 cm) mit CH/EE 4:1 ergab 34 mg Pipecolinsäure-amid **98** (61 % d. Th., 0.062 mmol) als leicht gelbliches Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.03 (s, 9H, **14**), 1.40 (s, 9H, **17**), 1.48-1.65 (m, 2H, **2**), 1.65-2.17 (m, 8H, **3+4+8+9**), 2.90-3.18 (m, 1H, **10**), 3.21-3.59 (m, 3H, **1+5**), 3.69-3.96 (m, 2H, **7**), 4.12-4.30 (m, 1H, **11a**), 4.53-4.95 (m, 1H, **11b**), 7.27-7.65 (m, 10H, **12**).

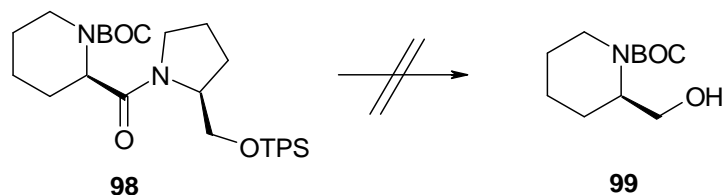
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 (**13**), 24.8 (**8**), 25.6 (**3**), 25.7 (**2**), 26.4 (**9**), 27.0 (**14**), 28.4 (**17**), 42.3 (**4**), 46.8 (**1**), 47.3 (**7**), 51.2 (**5**), 59.2 (**10**), 65.0 (**11**), 80.1 (**16**), 127.7 (**12**), 133.0 (**12**), 133.6 (**12**), 135.8 (**12**), 156.6 (**15**), 170.4 (**6**).

R_f = 0.82 (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22}$ = -21.3° (c = 0.8, CH_2Cl_2).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 550.3 (100) [M^+].

3.5.1.18 Versuch der Darstellung von *N*-BOC-(*R*)-Pipicolinol

Im ausgeheizten Schlenkkolben wurden 9 mg Boran-Ammoniak-Komplex (0.291 mmol) mittels Ultraschall in 2 g THF suspendiert. 0.12 mL *n*-Butyllithium (0.300 mmol) wurden über einen Zeitraum von 15 min zugegeben und 30 min bei RT gerührt. 34 mg Pipicolinsäureamid **98** (0.062 mmol) wurden in 3 mL THF gelöst und bei 0 °C zur Boran-Lösung über 15 min zugetropft und anschließend mit weiteren 5 mL THF verdünnt. Nach 6 h Rühren bei 0 °C wurden weitere 0.4 mmol Boran-Lösung zugegeben. Nach weiteren 2 h zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle noch immer keine Veränderung, und die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt. Nach 24 h wurde die Lösung i. Vak. auf 2 mL reduziert und 1 mL Diethanolamin und 1 mL Wasser zugefügt und 24 h bei RT gerührt, danach für 48 h refluxiert. Die abgekühlte Lösung wurde mit 4 mL Wasser verdünnt und fünfmal mit je 5 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel (3x27 cm) mit CH/EE 3:1 konnte das gewünschte Produkt **99** nicht isoliert werden.

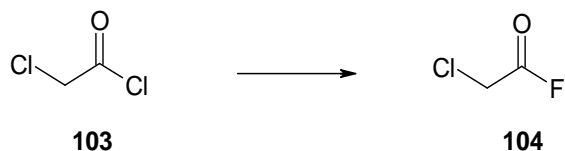
R_f = 0.24 (CH/EE 1:1).

Literaturbekannte Substanz, Daten siehe Literaturstelle [86].

⁸⁶ D. J. Hart, J. Li, and W.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5023-5033.

3.5.2 Synthese der Vinylkomponente (Säurefluoride)

3.5.2.1 Darstellung von Chloracetylfluorid

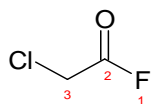


Methode A:

30.855 g feinkörniges Kaliumhydrogenfluorid (395 mmol) wurden in einer Teflon-Apparatur mit Füllkörperkolonne (2x5 cm) und Destillationsbrücke (siehe Abbildung 32) unter Argonatmosphäre mit 34 mL Chloracetylchlorid **103** (427 mmol) versetzt und bei 65 °C 1.5 h gerührt. Danach wurde die Ölbadtemperatur auf 130 °C erhöht und das Rohprodukt langsam abdestilliert. Eine Reinigungsdestillation ergab 26.925 g Chloracetylfluorid **104** (70 % d. Th., 279 mmol) als farblose, klare Flüssigkeit.

Methode B:

Im 100 mL-Enghals-Glaskolben mit 20 cm Vigreux-Kolonne und Liebigkühler wurden 19.37 g Natriumfluorid (461.3 mmol) und 23.09 g Chloracetylchlorid **103** (204.4 mmol) in 40 mL Sulfolan suspendiert und 2.50 mL Zinntetrachlorid (0.021 mmol) zugegeben. In der Mikrowelle wurde unter Rühren und Druckluftkühlung mit 150 W Leistung bestrahlt und die Kühlung langsam gedrosselt, bis das Produkt bei 75 °C destillierte. Die Destillation ergab 13.169 g Chloracetylfluorid **104** (67 % d. Th., 136.5 mmol) als klare, farblose Flüssigkeit.



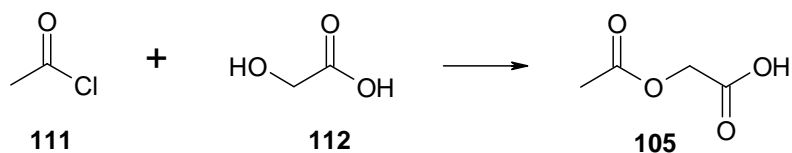
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.23 (d, 2H, $^3J_{1-3} = 1.2$ Hz, **3**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 38.1 (d, $^2J[^{13}\text{C},^{19}\text{F}] = 77.8$ Hz, **3**), 157.6 (d, $^1J[^{13}\text{C},^{19}\text{F}] = 358.6$ Hz, **2**).

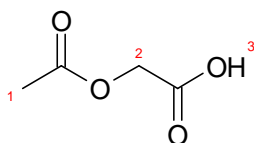
Sdp. = 78 °C; (Lit.: 75-78 °C).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [87].

3.5.2.2 Darstellung von Acetoxy-essigsäure



20.02 g Glycolsäure **111** (263 mmol) wurden im 250 mL-Rundkolben vorgelegt und innerhalb von 15 min wurden 46.09 g Acetylchlorid **112** (587 mmol) zugetropft. Nach Abebben der regen Gasentwicklung wurde 2 h refluxiert. Das Acetylchlorid wurde i. Vak. abdestilliert, wobei 33.13 g eines gelblichen Feststoffes erhalten wurden. Zweimalige Umkristallisation aus CH/EE führte zu 25.16 g Acetylglycolsäure **105** (81 % d. Th., 213 mmol) als weiße Kristalle.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.16 (s, 3H, **1**), 4.63 (s, 2H, **2**), 9.79 (s, 1H, **3**).

R_f = 0.16 (CH/EE 1:1).

Smp. = 64 °C; (Lit.: 64-65 °C).

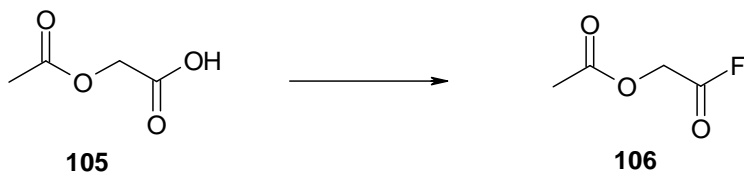
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [88], [89] und [90].

⁸⁷ G. A. Olah, S. Kuhn, S. Beke, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 862-864.

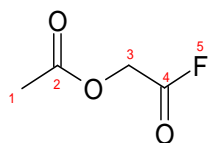
⁸⁸ M. Altamura, P. Cesti, F. Francalanci, M. Marchi, S. Cambiaghi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1225-1229.

⁸⁹ G. M. Rubottom, R. Marrero, J.M. Gruber, *Tetrahedron* **1983**, *6*, 861-865.

⁹⁰ D. E. Adelson, H. Dannenberg, *U.S. Patent 2.503.699*; *Chem. Abstr.* **1950**, *44*, 61961-61961.

3.5.2.3 Darstellung von Acetoxy-essigsäurefluorid

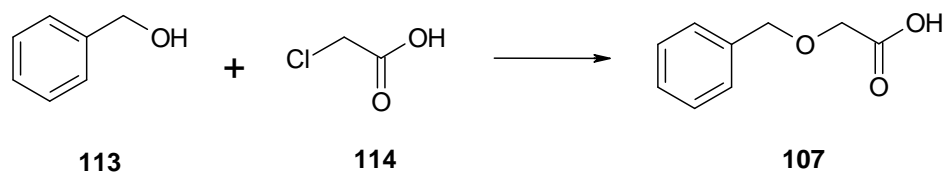
Unter Argonatmosphäre wurden 996 mg Acetoxy-essigsäure **105** (8.43 mmol) mit 400 mg Pyridin (0.60 mmol) in 8 mL DCM suspendiert und 738 mg Cyanurfluorid (0.648 mmol) zugetropft. Nach 90 min wurde auf 0 °C abgekühlt, der weiße Niederschlag durch Filtration entfernt, i. Vak. das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt in 10 mL Toluol gelöst. Nach Abkühlung auf -20 °C wurde nochmals weißer Niederschlag abgenutscht und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die zurückbleibende farblose Flüssigkeit, 888 mg Acetoxy-essigsäurefluorid **106** (88 % d. Th., 7.40 mmol), wurde unverzüglich für die Folge-reaktion eingesetzt.



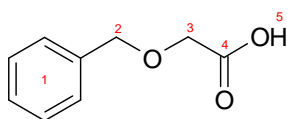
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.15 (s, 3H, **1**), 4.72 (d, 2H, ³J₃₋₅ = 3.3 Hz, **3**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.1 (**1**), 58.0 (d, ²J[¹³C, ¹⁹F] = 76.3 Hz, **3**), 158.1 (d, ¹J[¹³C, ¹⁹F] = 360.9 Hz, **4**), 169.8 (**2**).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [91].

3.5.2.4 Darstellung von Benzyloxy-essigsäure

202 mL Benzylalkohol **113** (1961 mmol) wurden mit 11.6 g Natrium (505 mmol) versetzt und auf 120 °C erhitzt, bis sich das Natrium vollständig umsetzte. Bei RT wurde eine Lösung von 22.4 g Chloressigsäure **114** (237 mmol) in 30 mL Benzylalkohol langsam zugetropft und 18 h refluxiert. Die abgekühlte Lösung wurde 5x mit je 50 mL Diethylether gewaschen, mit 5 %iger Salzsäure auf pH 1 angesäuert und 6x mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde 2x mit je 30 mL Brine gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Zurück blieben 31.132 g gelbliches Öl. Eine Vakuumdestillation mit einer Mikrodestille ergab 28.577 g Benzyloxy-essigsäure **107** (0.73 % d. Th., 172 mmol) als farbloses Öl.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.15 (s, 2H, **3**), 4.64, (s, 2H, **2**), 7.23-7.42 (m, 5H, **1**), 11.41 (br s, 1H, **5**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 66.4 (**3**), 73.3 (**2**), 127.9, 128.0, 128.4, 136.5 (**1**), 175.8 (**4**).

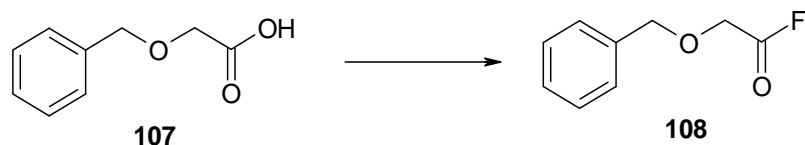
Smp. = 64 °C; (Lit.: 63 °C).

$n_D^{20} = 1.5268$

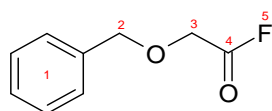
IR: $1/\lambda$ [cm⁻¹] = 3182 (s), 3064 (s), 3031 (s), 2904 (s), 1723 (s), 1496 (w), 1454 (w), 1427 (w), 1242 (m), 1204 (m), 1111 (s), 1028 (w), 947 (w), 908 (w), 736 (s), 696 (s), 603 (m).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [92] und [93].

3.5.2.5 Darstellung von Benzyloxy-essigsäurefluorid



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.002 g Benzyloxy-essigsäure **107** (6.030 mmol) in 10 mL abs. DCM (über KH destilliert) gelöst und 0.42 mL Pyridin (über MS getrocknet) (5.196 mmol) zugegeben. Bei RT wurden 845 mg Cyanurfluorid (6.275 mmol) zugetropft und 2 h gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 6 mL Toluol (über MS getrocknet) gelöst. Nach 30 min bei -20 °C wurde der erneut gebildete Niederschlag abfiltriert und die Lösung i. Vak. getrocknet. Es verblieben 992 mg Fluorid **108** (98 % d. Th., 5.899 mmol) als gelbliches Öl, welches unverzüglich in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.25 (s, 2H, ³J₃₋₅ = 3.3 Hz, **3**), 4.66 (s, 2H, **2**), 7.36 (s, 5H, **1**).

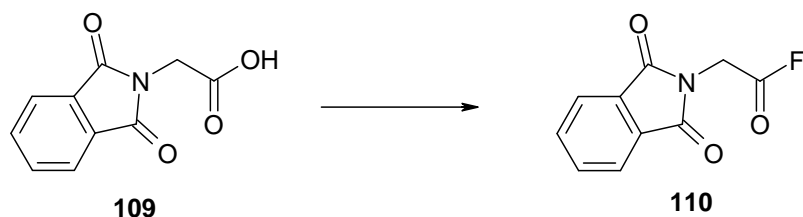
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 64.5 (d, ²J[¹³C, ¹⁹F] = 70.1 Hz, **3**), 73.4 (**2**), 128.1, 128.4, 128.6, 136.0 (**1**), 160.4 (d, ¹J[¹³C, ¹⁹F] = 366.2 Hz, **4**).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [34].

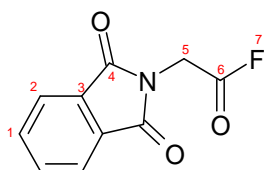
⁹² H. O. L. Fischer, B. Gohlke, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1130-1142.

⁹³ T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K.Y amada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.

3.5.2.6 Darstellung von *N*-Phthaloylglycin-fluorid



In 8 mL DCM wurden 618 mg *N*-Phthaloylglycin **109** (3.01 mmol) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 0.12 mL Pyridin (1.5 mmol) versetzt. Nach Zutropfen von 0.13 mL Cyanurfluorid (1.5 mmol) wurde 2 h bei RT gerührt und der gebildete Salz-Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand wurde in 8 mL Toluol gelöst. Bei 0 °C wurde nach 30 min nochmals weißer Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Zurück blieben 618 mg Säurefluorid **110** (99 % d. Th., 2.98 mmol) als leicht gelbes Öl, welches direkt für die Folgereaktion verwendet wurde.



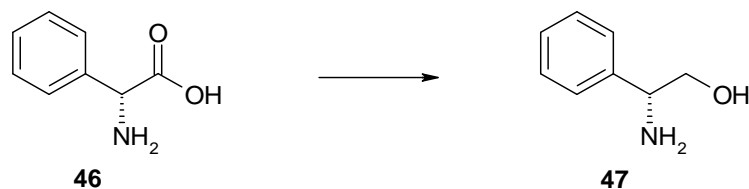
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.61 (d, 2H, $^3J_{5-7} = 4.7$ Hz, **5**), 7.76 (dd, 2H, $^4J_{1-2a} = 3.1$ Hz, $^3J_{1-2} = 5.5$ Hz, **1**), 7.89 (dd, 2H, $^4J_{1a-2} = 3.1$ Hz, $^3J_{1-2} = 5.5$ Hz, **2**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 36.91 (d, $^2J[^{13}\text{C},^{19}\text{F}] = 75.5$ Hz, **5**), 123.9 (**2**), 131.6 (**3**), 134.6 (**1**), 157.9 (d, $^1J[^{13}\text{C},^{19}\text{F}] = 362.4$ Hz, **6**), 166.7 (**4**).

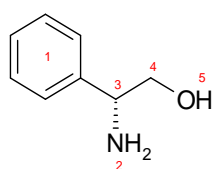
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [34].

3.5.3 Zweiter Syntheseweg zur Herstellung der Allylkomponenten (2-Vinylpiperidine)

3.5.3.1 Darstellung von *R*-(-)-Phenylglycinol



Im 500 mL Rundkolben wurden 10.0 g LiAlH₄ (263.64 mmol) in 200 mL abs. THF vorgelegt und zum Rückfluß erhitzt. 20.0 g *R*-Phenylglycin **46** (132.52 mmol) wurden portionsweise als Feststoff über den Rückflusskühler zugegeben, mit 50 mL THF nachgespült und 20 h am Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen der grünen Suspension auf RT wurde das überschüssige Hydrid langsam mit 200 mL K₂CO₃-Lösung hydrolysiert. Die gelbe Lösung wurde vom weißen Niederschlag abfiltriert und dieser mehrmals mit THF extrahiert, bis der Auszug farblos blieb. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde dreimal aus CH/EE umkristallisiert. Dabei wurden 12.870 g *R*-Phenylglycinol **47** (71 % d. Th., 93.82 mmol) als farblose, nadelförmige Kristalle erhalten.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.23 (br s, 3H, **2+5**), 3.53 (dd, 1H, ²J_{4a-4b} = 10.6 Hz, ³J_{3-4a} = 8.2 Hz, **4a**), 3.71 (dd, 2H, ²J_{4a-4b} = 10.6 Hz, ³J_{3-4b} = 4.3 Hz, **4b**), 4.03 (dd, 1H, ³J_{3-4a} = 8.2 Hz, ³J_{3-4b} = 4.3 Hz, **3**), 7.21-7.38 (m, 5H, **1**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 57.3 (**3**), 67.9 (**4**), 126.4, 127.5, 128.6, 142.6 (**1**).

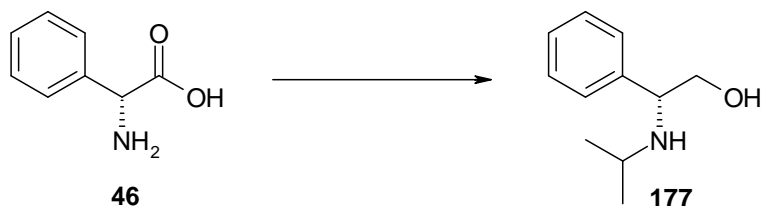
R_f = 0.11 (CH/EE 1:1).

Smp. = 79 °C (Lit.: 78 °C).

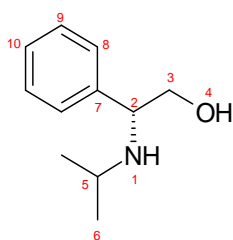
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -27.3^{\circ}$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2) (Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.9^{\circ}$ ($c = 1.0$, MeOH)).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [50] und [94].

3.5.3.2 Darstellung von *N*-Isopropyl-(*R*)-phenylglycinol



Bei vorhergehenden Reaktionen zurückgewonnenes *R*-Phenylglycin **46** wurde in 500 mL Aceton gelöst, vereinigt und das Lösungsmittel abdestilliert. Die erhaltenen 3.815 g (25.24 mmol) rotbraunes Öl wurden in 250 mL abs. THF gelöst. Bei Siedetemperatur wurden 1.711 g Lithiumaluminiumhydrid (45.09 mmol) in kleinen Portionen zugegeben und 20 h refluxiert. Nach Verdünnung mit 250 mL THF wurde mit 250 mL K_2CO_3 -Lösung hydrolysiert und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Kieselgel-Säulenchromatographie (5x20 cm) mit CH/EE 1:1 ergab 4.253 g Isopropyl-phenylglycinol **177** (94 % d. Th., 23.73 mmol) als farblose Kristalle.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.01 (t, 6H, $^3J_{5-6} = 6.3$ Hz, **6**), 2.17 (br s, 2H, **1+4**), 2.72 (sep, 1H, $^3J_{5-6} = 6.3$ Hz, **5**), 3.44 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 10.6$ Hz, $^3J_{2-3a} = 9.0$ Hz, **3a**), 3.65 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 10.6$ Hz, $^3J_{2-3b} = 4.7$ Hz, **3b**), 3.84 (dd, 1H, $^3J_{2-3a} = 8.6$ Hz, $^3J_{2-3b} = 4.7$ Hz, **2**), 7.21-7.29 (m, 3H, **8+10**), 7.30-7.36 (m, 2H, **9**).

⁹⁴ R. Devant, M. Braun, *Chem. Ber.* **1986**, 2191-2207.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135): δ [ppm] = 22.2 (6), 24.3 (6), 45.5 (2), 61.4 (5), 66.6 (3), 126.9 (8), 127.5 (10), 128.6 (9), 141.2 (7).

R_f = 0.49 (MeOH).

Smp. = 70 °C; (Lit.: 68.5-71 °C).

$[\alpha]_D^{22} = -59.1^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2) (Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -63.7^\circ$ ($c = 1.0$, MeOH)).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3317 (s, br), 2964 (s), 2870 (s), 1955 (w), 1888 (w), 1830 (w), 1736 (s), 1656 (s), 1541 (w), 1493 (w), 1453 (w), 1373 (m), 1239 (s), 1044 (s), 847 (w), 758 (w), 700 (m).

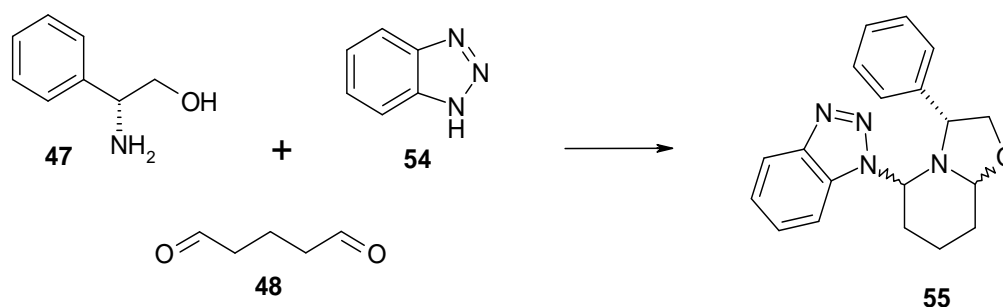
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$]:

Ber.: 202.1208

Gef.: 202.0859

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [95].

3.5.3.3 Darstellung von (3R)-5-Benzotriazol-1-yl-3-phenyl-oxazolo-[3,2-a]-piperidin



Methode A:

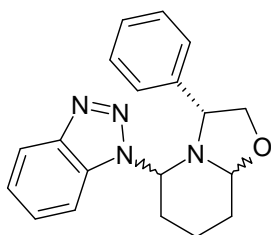
Im 10 mL Mikrowellendruckgefäß wurden 412 mg *R*-Phenylglycinol **47** (3.003 mmol) in 5 mL DCM suspendiert. Nach Zugabe von 361 mg Benzotriazol **54** (3.030 mmol) und 0.55 mL 5.6 M Glutaraldehyd **48** (3.08 mmol) in Wasser, sowie eines Mikromagnetührstäbchen, wurde das

⁹⁵ K. Hirose, A. Fujiwara, K. Matsunaga, N. Aoki, Y. Tobe, *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 555-566.

Gefäß mittels Bördelkappe druckdicht verschlossen und in der Mikrowelle bestrahlt. Bei einer Leistung von durchgehend 100 W für die Dauer von 10 min wurde im Druckluftgekühlten Reaktor eine Temperatur von 80 °C bei 4 bar Druck erreicht (siehe Abbildung 38). Dann wurde bei RT das Druckgefäß belüftet, geöffnet und die gelbe Lösung mit 10 mL DCM verdünnt. Es wurde zweimal mit je 8 mL 2M Natronlauge gewaschen, die nun farblose organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es wurden 910 mg des Oxazols **55** (95 % d. Th., 2.840 mmol) als weißer Schaum erhalten.

Methode B:

2.001 g *R*-Phenylglycinol **46** (14.58 mmol) wurden zusammen mit 1.744 g Benzotriazol **54** (14.64 mmol) in 60 mL DCM suspendiert und 2.61 mL 5.6 M Glutardialdehyd-Lösung **48** (14.62 mmol) zugetropft. Unter Argonatmosphäre wurde bei RT kräftig gerührt und nach 72 h die nun klare Lösung mit 80 mL DCM verdünnt, dreimal mit je 50 mL 2M Natronlauge farblos gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ergab 4.694 g Benzotriazolyl-phenyl-piperidinyloxazol **55** (100 % d. Th., 14.65 mmol) als blass gelbliches, aufgeschäumtes Rohprodukt. Das Oxazol wurde stets ohne weitere Reinigungsoperationen in den Folgesynthesen eingesetzt.

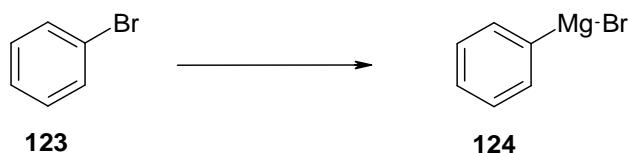


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.55-2.62 (m, 6H), 3.39-4.27 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 0.5H), 4.47-4.57 (m, 0.5H), 4.71-4.78 (m, 0.5H), 4.87-4.98 (m, 0.5H), 5.66-5.83 (m, 1H), 6.77-7.51 (m, 7.5H) 7.82-8.13 (m, 1.5 H). [Die Daten entsprechen den Literaturwerten.]

R_f = 0.78 (CH/EE 1:1).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [30].

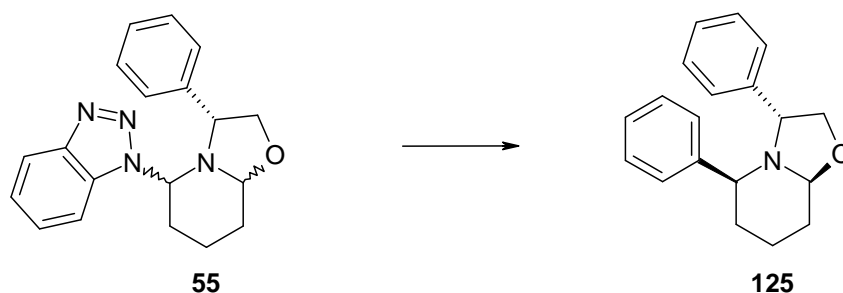
3.5.3.4 Darstellung von Phenylmagnesiumbromid



In der ausgeheizten Glasapparatur wurden unter Stickstoffatmosphäre 788 mg Magnesiumspäne (32.41 mmol) mit zwei Körnchen Iod erhitzt und mit 20 mL abs. THF bedeckt. Per Tropftrichter wurde langsam eine Lösung aus 5.027 g Brombenzol **123** (32.02 mmol) in 5 mL abs. THF zugetropft. Nach 2 mL begann die gelbe Lösung zu siedern und entfärbte sich. Nach vollständiger Zugabe wurde mit weiteren 50 mL THF verdünnt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 45 min wurde bei RT vom überschüssigen Magnesium dekantiert und die Lösung direkt in der Folgesynthese eingesetzt.⁹⁶

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [98].

3.5.3.5 Darstellung von (3*R*,5*S*,8*aS*)-3,5-Diphenyl-oxazolo-[3,2-*a*]-piperidin



10.305 g Benzotriazolyl-phenyl-piperidinyloxazol **55** (32.16 mmol) wurden in 100 mL abs. THF gelöst und mit Trockeneis/Aceton-Mischung abgekühlt. Bei -78 °C wurden 75 mL Phenylmagnesiumbromid-Lösung (32.02 mmol) 30 min lang zugetropft und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 16 h wurde mit 30 mL Wasser hydrolysiert. Bei RT wurden 100 mL 2N Natronlauge zugegeben und viermal mit je 50 mL EE extrahiert. Trocknung mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. ergaben 8.932 g Rohprodukt **125** (99 % d. Th., 31.97

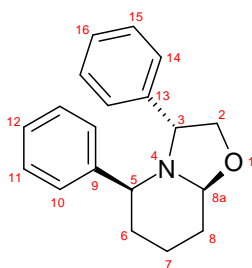
⁹⁶ Auf eine Konzentrationsbestimmung durch Säuretitation nach H. Gilman⁹⁷ wurde verzichtet und ein Umsatz von 100% (32.02 mmol) angenommen.

⁹⁷ H. Gilman, P. D. Wilkinson, W. P. Fishel, C. H. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 150-158.

⁹⁸ *Organikum*. 19. Auflage, Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1993**, S. 518-520.

mmol) als orangener Schaum, welcher ohne weitere Reinigung für die Folgereaktionen eingesetzt wurde.

Säulenchromatographische Reinigung von 4.609 g Rohprodukt an Kieselgel (8x16 cm) mit CH/EE 18:1 eluiert ergab, trotz Zersetzung am Kieselgel, 1.206 g Phenyl-piperidin **125** (26 % d. Th., 4.32 mmol) als leicht gelben Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.23-1.55 (m, 3H, **6+7a**), 1.58-1.66 (m, 1H, **7b**), 1.76-1.84 (m, 1H, **8**), 2.07-2.15 (m, 1H, **8**), 2.95-3.03 (dd, 1H, $^3J = 2.9$ Hz, $^3J = 10.4$ Hz, **5**), 4.09 (d, 1H, $^3J = 6.26$ Hz, **8a**), 4.27-4.37 (m, 3H, **2+3**), 6.76 (d, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, **12+16**), 7.14-7.32 (m, 8H, **10+11+14+15**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.3 (**7**), 30.8 (**8**), 36.5 (**6**), 60.9 (**5**), 61.0 (**3**), 71.5 (**2**), 89.7 (**8a**), 126.7 (**15**), 127.1 (**10**), 127.3 (**12**), 127.6 (**14**), 128.0 (**11**), 128.7 (**16**), 138.7 (**13**), 143.4 (**9**).

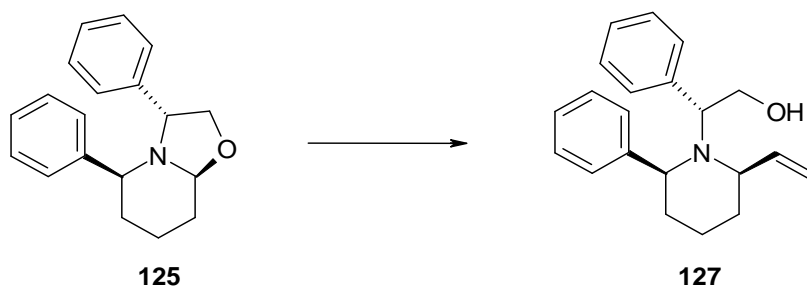
$R_f = 0.50$ (CH/EE 4:1).

Sdp. = 88 °C; (Lit.: 88-90 °C).

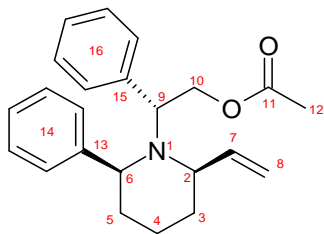
$[\alpha]_D^{22} = -181.3^\circ$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2); (Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -183.8^\circ$ ($c = 0.89$, EtOH)).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstellen [30], [49] und [51].

3.5.3.6 Darstellung von (2*S*,6*R*)-*N*-[(*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-2-phenyl-6-vinyl-piperidin



Im doppelwandigen Kühlreaktor wurden 1.167 g Oxazol **125** (4.18 mmol) unter Argonatmosphäre in 25 mL abs. THF gelöst, auf -20 °C abgekühlt und 14 mL 1M Vinylmagnesiumbromid-Lösung in THF (14 mmol) wurden langsam zugetropft. Nach 24 h Rühren wurde mit 10 mL Wasser hydrolysiert, mit 2 g Celite 535 versetzt, abfiltriert, dreimal mit je 60 mL Diethylether extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Zurück blieben 994 mg gelbliches Öl, welche durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x22 cm) mit CH/EE 8:1 aufgetrennt wurden. Es wurden 755 mg Alkohol **127** (59 % d. Th., 2.46 mmol) als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.17-1.32 (m, 1H, **4a**), 1.39-1.66 (m, 4H, **3+4b+5a**), 1.67-1.77 (m, 1H, **5b**), 2.95-3.04 (m, 1H, **2**), 3.24 (br s, 1H, **11**), 3.36-3.42 (dd, 1H, ³J = 3.5 Hz, ³J = 7.43 Hz, **9**), 3.58-3.64 (dd, 1H, ³J = 3.1 Hz, ³J = 11.3 Hz, **6**), 4.01-4.15 (m, 2H, **10**), 5.09 (dd, 2H, ³J_{7-8a} = 10.2 Hz, ³J_{7-8b} = 17.2 Hz, **8a+8b**), 6.14 (ddd, 1H, ³J₂₋₇ = 8.2 Hz, ³J_{7-8a} = 10.2 Hz, ³J_{7-8b} = 17.2 Hz, **7**), 7.22-7.47 (m, 10H, **13+15**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135): δ [ppm] = 26.9 (**4**), 35.2 (**3**), 36.9 (**5**), 60.5 (**2**), 61.8 (**10**), 63.7 (**6**), 64.8 (**9**), 113.8 (**8**), 127.1, 127.6, 127.8, 128.5, 128.9, 129.8 (**13+15**), 135.1 (**14**), 144.5 (**7**), 145.4 (**12**).

$R_f = 0.36$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = -106.5^\circ$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2).

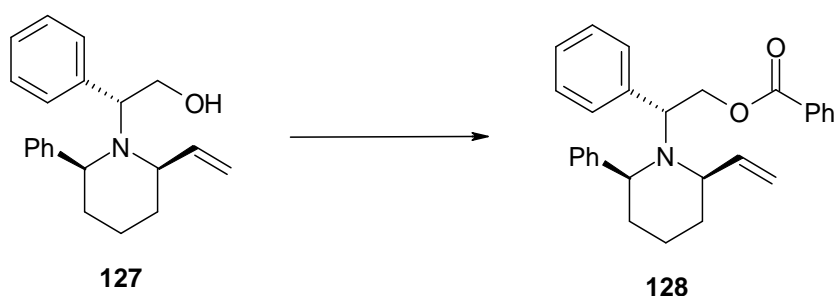
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3439 (br), 3061 (m), 3027 (m), 2933 (s), 2853 (m), 1952 (w), 1885 (w), 1817 (w), 1637 (w), 1600 (w), 1490 (m), 1453 (m), 1416 (w), 1303 (w), 1271 (w), 1098 (w), 1066 (m), 1028 (s), 916 (m), 860 (w), 759 (s), 736 (m), 700 (s), 643 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$]:

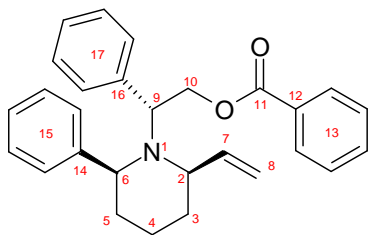
Ber.: 330.1834

Gef.: 330.1837

3.5.3.7 Darstellung von (2*S*,6*R*)-*N*-[(*R*)-2-Benzoyloxy-1-phenyl-ethyl]-2-phenyl-6-vinyl-piperidin



1.974 g Alkohol **127** (6.42 mmol) wurden in 25 mL DCM mit 2.20 mL abs. Pyridin (19.52 mmol, über MS getrocknet) und 23 mg DMAP (0.19 mmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 15 min wurde eine Lösung aus 1.50 mL Benzoylchlorid (18.65 mmol) in 5 mL DCM zugetropft und am Rückfluß erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch ein vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Nach 1 h wurde abgekühlt, mit 2 mL Wasser hydrolysiert, mit 10 mL verd. Salzsäure gewaschen und anschließend mit 20 mL NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 3.820 g oranges Öl. Zweimalige säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel (5x32 und 3x38 cm) mit CH/EE 20:1 ergab 2.437 g Benzoat **128** (92 % d. Th., 5.92 mmol) als farblose Flüssigkeit, die keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Fällung aus verschiedenen Lösungsmitteln und deren Entfernung i. Vak. ergab keinen Feststoff.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.42-1.82 (m, 6H, **3+4+5**), 3.10-3.18 (m, 1H, **2**), 3.65 (dd, 1H, $^3J_{5a-6} = 4.7$ Hz, $^3J_{5b-6} = 9.4$ Hz, **6**), 4.36 (t, 1H, $^3J_{9-10} = 7.8$ Hz, **9**), 4.68 (dd, 1H, $^2J_{10a-10b} = 11.4$ Hz, $^3J_{9-10a} = 7.8$ Hz, **10a**), 4.79 (dd, 1H, $^2J_{10a-10b} = 11.4$ Hz, $^3J_{9-10b} = 7.8$ Hz, **10b**), 5.13 (d, 1H, $^3J_{7-8a} = 10.2$ Hz, **8a**), 5.18 (d, 1H, $^3J_{7-8b} = 17.6$ Hz, **8b**), 6.10 (ddd, 1H, $^3J_{2-7} = 7.4$ Hz, $^3J_{7-8a} = 10.2$ Hz, $^3J_{7-8b} = 17.6$ Hz, **7**), 7.17-7.91 (m, 15H, **13+15+17**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.4 (**4**), 37.5 (**3**), 37.8 (**5**), 61.6 (**2**), 62.0 (**10**), 64.8 (**6**), 65.0 (**10**), 114.0 (**8**), 126.7, 127.0, 127.1, 127.6, 127.9, 128.1, 128.4, 129.3, 129.4 (**13+15+17**), 136.3 (**12**), 145.3 (**7**), 146.0 (**16**), 146.9 (**4**), 166.6 (**11**).

$R_f = 0.75$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -134.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3060 (w), 3027 (w), 2932 (m), 2852 (m), 1953 (w), 1884 (w), 1818 (w), 1716 (s), 1601 (w), 1583 (w), 1490 (w), 1451 (m), 1313 (w), 1268 (s), 1175 (w), 1106 (m), 1068 (m), 1024 (m), 979 (w), 915 (w), 757 (s), 699 (s), 625 (w).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

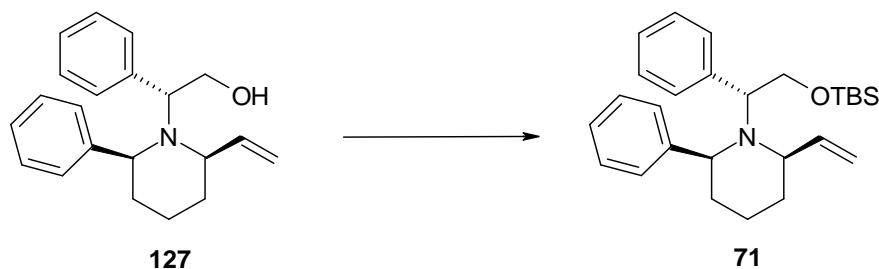
m/z (%) = 411.1 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ [$\text{M}^+\text{+H}$]:

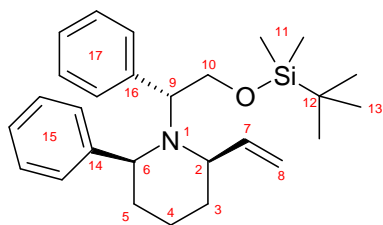
Ber.: 412.2277

Gef.: 412.2288

3.5.3.8 Darstellung von (2*S*,6*R*)-*N*-[(*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-2-phenyl-6-vinyl-piperidin



Im 250 mL Rundkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre 743 mg Alkohol **127** (2.42 mmol) in 68 mL abs. THF gelöst und 8 mg DMAP (0.07 mmol), sowie 379 mg Imidazol (5.57 mmol) wurden zugegeben. Bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.70 mL TBS-Chlorid-Lösung (4.88 mmol, 50 %ige Lösung in Toluol) zugespritzt und 22 h bei RT gerührt. Danach wurde mit 80 mL Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknung mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. blieben 1.991 g orangenes Öl zurück, welches durch Kieselgel-Säulenchromatographie (5.5x11 cm) mit CH/EE 8:1 aufgetrennt wurde. Neben 87 mg Edukt (12 %, 0.28 mmol) wurden 873 mg geschützter Alkohol **71** (86 % d. Th., 2.07 mmol) als farblose Substanz erhalten.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.01 (s, 3H, **11a**), 0.01 (s, 3H, **11b**), 0.88 (s, 9H, **13**), 1.18-1.68 (m, 6H, **3+4+5**), 3.32 (q, 1H, ³J_{2-7, 2-3} = 7.4 Hz, **2**), 3.77 (dd, 1H, ³J_{5a-6} = 3.1 Hz, ³J_{5b-6} = 10.9 Hz, **6**), 3.97-4.09 (m, 3H, **9+10**), 5.05 (d, 1H, ³J_{7-8a} = 10.6 Hz, **8a**), 5.11 (d, 1H, ³J_{7-8b} = 17.2 Hz, **8b**), 6.14 (ddd, 1H, ³J₂₋₇ = 7.8 Hz, ³J_{7-8a} = 10.2 Hz, ³J_{7-8b} = 17.6 Hz, **7**), 7.07-7.41 (m, 10H, **15+17**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.5, -5.4 (**11**), 18.1 (**12**), 23.0 (**4**), 25.8 (**13**), 34.5 (**3**), 37.3 (**5**), 61.2 (**2**), 64.1 (**6**), 64.4 (**9**), 64.6 (**10**), 113.4 (**8**), 126.2, 126.4, 127.1, 127.7, 128.1, 129.5 (**15+17**), 138.4 (**14**), 145.9 (**7**), 146.2 (**16**).

$R_f = 0.79$ (CH/EE 4:1).

$[\alpha]_D^{22} = -117.8^\circ$ ($c = 1.1$, CH_2Cl_2).

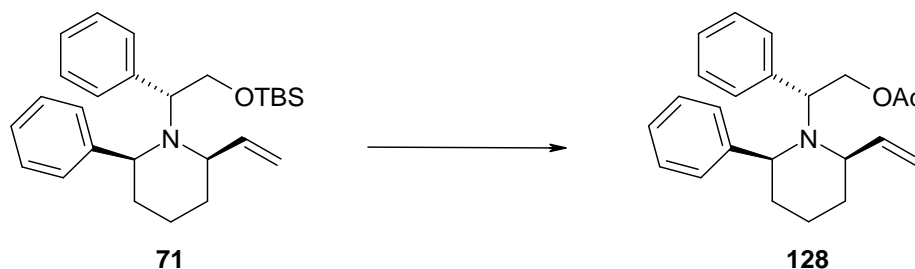
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 3026 (w), 2930 (s), 2855 (s), 1638 (w), 1601 (w), 1491 (w), 1470 (w), 1453 (w), 1360 (w), 1254 (m), 1092 (s), 1006 (w), 915 (w), 835 (s), 775 (m), 758 (m), 701 (s), 668 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NOSi}$ [M^+H]:

Ber.: 422.2879

Gef.: 422.2878

3.5.3.9 Darstellung von (2*S*,6*R*)-*N*-[(*R*)-2-Acetoxy-1-phenyl-ethyl]-2-phenyl-6-vinyl-piperidin

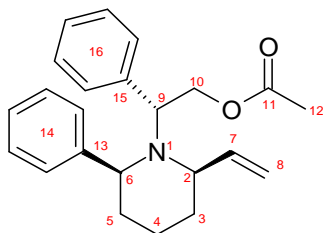


Methode A:

In 7.0 mL Essigsäureanhydrid (74 mmol) wurden 668 mg Silylether **71** (1.58 mmol) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und unter Argonatmosphäre mit 388 mg FeCl₃ (2,39 mmol) versetzt. Nach Entfernen der Kühlung wurde 17 h gerührt und anschließend mit 25 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die rote Lösung wurde viermal mit je 25 mL EE extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die erhaltenen 744 mg orangenes Öl wurden säulenchromatographisch an Kieselgel (26x5 cm) mit CH/EE 9:1 aufgetrennt. Neben 184 mg ungeschütztem Piperidin **127** (38 % d. Th., 0.60 mmol) (Edukt der vorhergehenden Reaktion) wurden 133 mg acetyl-geschütztes Piperidin **128** (24 % d. Th., 0.38 mmol), beides als farblose Öle, erhalten.

Methode B:

Unter Argonatmosphäre wurden im 50 mL Schlenk Kolben 128 mg Alkohol **127** (416 mmol) mit 0.10 mL Essigsäureanhydrid (1065 mmol) und 0.10 mL Pyridin (1236 mmol) versetzt. Nach 15 min Rühren wurden 4 mg DMAP (0.03 mmol) zugesetzt und 3 h refluxiert. Danach wurde mit 50 mL Diethylether verdünnt, mit 25 mL verd. Salzsäure angesäuert und viermal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Kieselgel-Säulenchromatographie (3x38 cm) mit CH/EE 9:1 mit anschließender Umkristallisation aus CH/EE ergaben 79 mg Acetat **128** (54 % d. Th., 226 mmol) als farblose Kristalle.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.14-1.68 (m, 6H, **3+4+5**), 1.88 (s, 3H, **12**), 3.01 (dt, 1H, ³J₂₋₃ = 4.3 Hz, ³J₂₋₇ = 8.2 Hz, **2**), 3.58 (dd, 1H, ³J_{5a-6} = 3.1 Hz, ³J_{5b-6} = 11.4 Hz, **6**), 4.19 (dd, 1H, ³J_{9-10a} = 6.7 Hz, ³J_{9-10b} = 8.6 Hz, **9**), 4.43 (dd, 1H, ³J_{9-10a} = 6.7 Hz, ²J_{10a-10b} = 11.0 Hz, **10a**), 4.55 (dd, 1H, ³J_{9-10b} = 8.6 Hz, ²J_{10a-10b} = 11.3 Hz, **10b**), 5.09 (d, 1H, ³J_{7-8a} = 10.2 Hz, **8a**), 5.12 (d, 1H, ³J_{7-8b} = 17.6 Hz, **8b**), 6.00 (ddd, 1H, ³J₂₋₇ = 8.2 Hz, ³J_{7-8b} = 10.2 Hz, ³J_{7-8a} = 17.6 Hz, **7**), 7.09-7.42 (m, 10H, **14+16**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135) (HSQC): δ [ppm] = 21.0 (**12**), 23.0 (**4**), 34.5 (**3**), 37.2 (**5**), 60.9 (**2**), 61.6 (**9**), 64.4 (**6**), 65.2 (**10**), 114.1 (**8**), 126.7, 126.9, 127.5, 127.6, 128.3, 129.2 (**14+16**), 136.4 (**13**), 145.1 (**7**), 145.8 (**15**), 170.8 (**11**).

R_f = 0.63 (CH/EE 4:1).

[α]_D²² = -134.6° (c = 0.7, CH₂Cl₂).

IR: 1/λ [cm⁻¹] = 3061 (m), 3028 (m), 2932 (s), 2854 (s), 1736 (s), 1638 (w), 1601 (w), 1491 (w), 1453 (m), 1366 (m), 1233 (s), 1034 (m), 918 (m), 759 (s), 738 (w), 701 (s), 668 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₂₈NO₂ [M⁺+H]:

Ber.: 350.2120

Gef.: 350.2133

Cambridge Crystallographic Data Center Deposition Number CCDC 286912

Kristalldaten für SI042 (A. Siegler AK Nubbemeyer)

Summenformel	$C_{23}H_{27}NO_2$
Molgewicht	$349.46 \text{ g mol}^{-1}$
Absorption	$\mu = 0.58 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	$0.2 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}^3$ sechseckige farblose Platte
Raumgruppe	P $2_12_12_1$ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	$a = 9.4058(6) \text{ \AA}$
(berechnet aus	$b = 13.7091(3) \text{ \AA}$
25 Reflexen mit	$c = 15.3184(6) \text{ \AA}$
$61^\circ < \theta < 69^\circ$)	$V = 1975.2(2) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 752$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.175 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$
Scan – Breite	$0.9 + 0.15 \cdot \tan(\theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta < 70^\circ$ $0 \leq h \leq 10$ $0 \leq k \leq 16$ $0 \leq l \leq 18$
Reflexzahl:	
gemessen	3854 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	3604 ($R_\sigma = 0.0174$)
beobachtete	3355 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

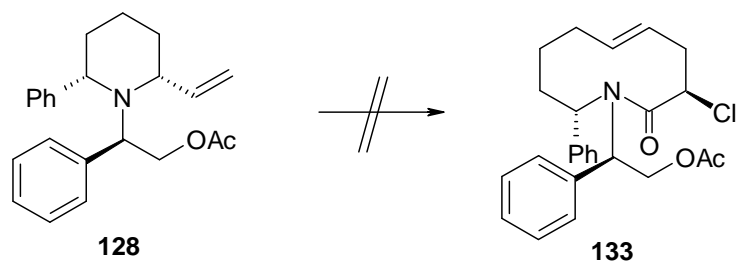
Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankung von ca. 5% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 261 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0898 \cdot P)^2 + 0.40 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_o^2)/3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1467$ ($R1 = 0.0455$ für beobachtete Reflexe, 0.0492 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.100$
Flack Parameter	$x = -0.1(4)$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 \cdot \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$0.22, -0.18 \text{ e \AA}^{-3}$
Bemerkung	O19 ist fehlgeordnet

(weitere Kristalldaten: siehe Kapitel 7)

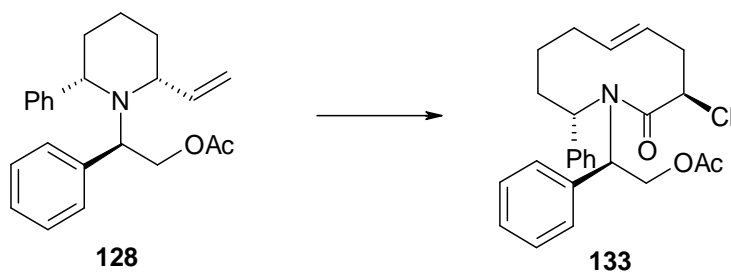
3.5.4 Aza-Claisen-Umlagerungen mit Phenyl-vinyl-piperidinen

3.5.4.1 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*,10*S*)-*N*-[(*R*)-2-Acetoxy-1-phenyl-ethyl]-3-chlor-10-phenyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-2(1*H*)-azecinon

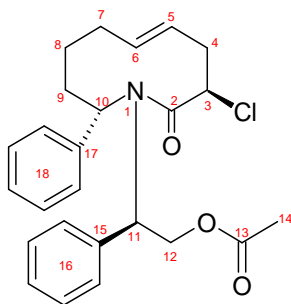


Unter Argonatmosphäre wurden 36 mg kristallines Vinyl-piperidin (0.10 mmol) zusammen mit 23 mg K_2CO_3 (0.12 mmol) in 1.5 mL DCM suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. 0.30 mL Chloracetylfluorid (4.29 mmol) wurden zugespritzt, und nach 5 min wurden 0.80 mL Trimethylaluminium-Lösung (1.60 mmol, 2 M in Toluol) zugetropft, wobei deutliche Gasentwicklung zu beobachten war. Nach 22 h war dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr feststellbar, und die gelbe Lösung wurde bei RT mit 5 ml DCM verdünnt und durch 2 cm Kieselgel abgenutscht. Die Aufreinigung erfolgte durch HPLC. Es wurden lediglich 35 mg Edukt (97 % d. Th., 0.10 mmol) zurückgewonnen.

3.5.4.2 Darstellung von (pS)-(E)-(3R,10S)-N-[(1R)-2-Acetoxy-1-phenyl-ethyl]-3-chlor-10-phenyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1H-azecin-2-on



Unter Argonatmosphäre wurden im 10 mL Schlenkcolben 7 mg K_2CO_3 (0.05 mmol) vorgelegt und zusammen mit 35 mg kristallinem Vinyl-piperidin **128** (0.10 mmol) in 1.5 mL DCM gelöst. Bei 0 °C wurden 69 mg frisch hergestelltes Chloressigsäurefluorid (0.72 mmol) zugespritzt und nach 20 min Rühren wurden 0.30 mL Trimethylaluminium-Lösung (0.60 mmol, 2 M in Toluol) langsam zugespritzt. Nach 22 h ohne dünnschichtchromatographische Veränderung wurden nochmals 101 mg Säurefluorid (1.05 mmol) und 0.25 mL Trimethylaluminium-Lösung (0.50 mmol) zugegeben und 92 h bei 4 °C gerührt, bis per Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr zu beobachten war. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 mL DCM verdünnt, mit 20 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und viermal mit je 25 mL DCM extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verblieben 241 mg ockerbraunes Pulver, das an der Kieselgelsäule (3x26 cm) mit CH/EE 9:1 aufgetrennt wurde. Eine Fraktion von 22 mg wurde nochmals säulenchromatographisch an Kieselgel (1x34 cm, CH/EE 7:1) aufgetrennt und lieferte 10 mg Lactam **133** (23 % d. Th., 0.02 mmol) als farblose Substanz.



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.26-1.36 (m, 1H, **9eq**), 1.63-1.79 (m, 2H, **8**), 2.15 (s, 3H, **14**), 2.33-2.42 (m, 1H, **9ax**), 2.53-2.61 (m, 1H, **7eq**), 2.70-2.79 (m, 1H, **7ax**), 3.53-3.60 (m, 1H, **4a**), 3.60-3.67 (m, 2H, **12**), 3.86-3.94 (m, 1H, **4b**), 4.09-4.14 (m, 1H, **11**), 4.91-4.98 (m, 1H,

10), 5.13-5.22 (m, 1H, 5), 5.55-5.66 (m, 1H, 6), 5.78 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, 3), 6.96-7.41 (m, 10H, 16+18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135): δ [ppm] = 15.2 (14), 29.3 (8), 34.1 (9), 42.1 (7), 46.8 (11), 47.7 (4), 54.0 (10), 55.1 (3), 65.8 (12), 121.6 (5), 126.7, 126.8, 127.4, 128.7, 128.9, 129.2 (16+18), 139.1 (15), 140.1 (6), 142.0 (17), 166.2 (2). 167.9 (13).

$R_f = 0.66$ (CH/EE 4:1).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3027 (w), 2928 (s), 2854 (m), 1736 (s), 1654 (m), 1601 (w), 1492 (w), 1452 (w), 1366 (w), 1235 (s), 1099 (w), 1033 (m), 978 (w), 919 (m), 803 (w), 759 (m), 738 (w), 702 (s), 669 (w).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

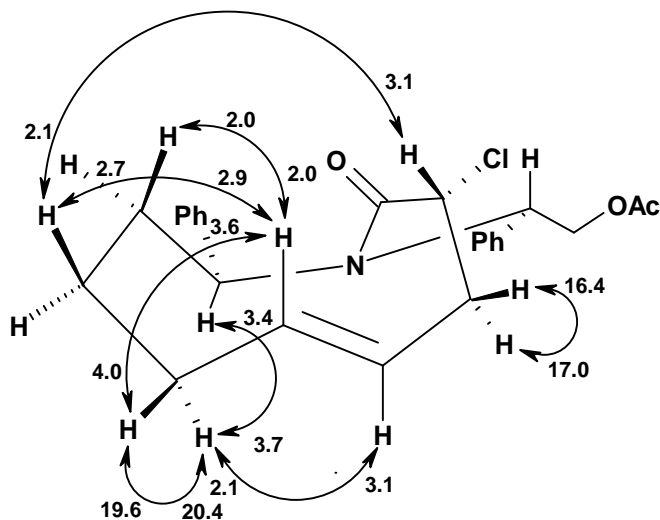
m/z (%) = 423.2 (100) [M^+ , ^{35}Cl], 425.2 (32) [M^+ , ^{37}Cl].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClNO}_3$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

Ber.: 424.1679

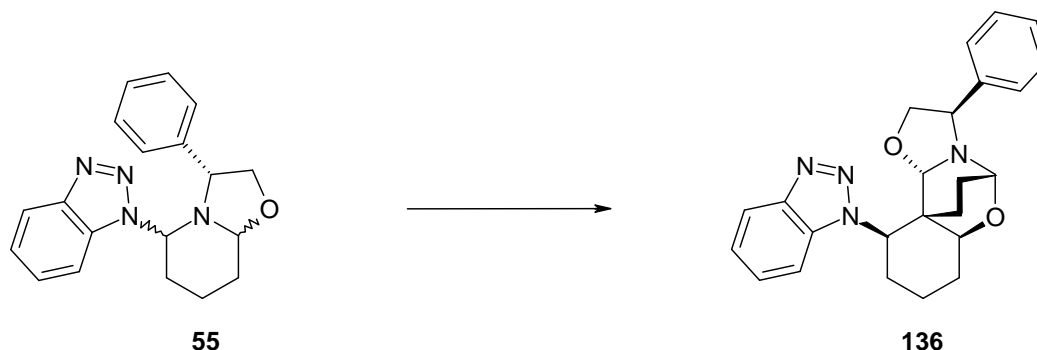
Gef.: 424.1664

NOESY:

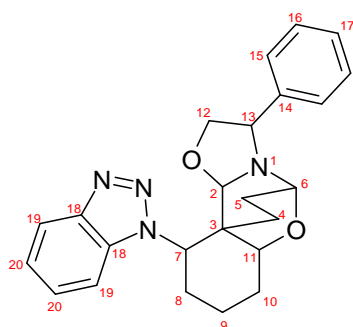


3.5.5 Synthese von Divinyl-piperidinen

3.5.5.1 Darstellung von (1*R*,3*S*,7*R*,8*S*,9*S*,12*R*)-7-Benzotriazol-1-yl-12-phenyl-2,10-dioxo-13-aza-tetracyclo[6.5.2.0^{3,8}.0^{9,13}]pentadecan



Unter Stickstoffatmosphäre wurden 4.596 g Oxazol **55** (14.34 mmol) als Rohsubstanz in 60 mL abs. THF gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Langsames Zutropfen von 40 mL tief violetter Vinylmagnesiumchlorid-Lösung (67 mmol, 15 % in THF) erwärmte die Lösung auf -20 °C. Per Kryostaten wurde die Temperatur auf -10 °C geregelt und 18 h gerührt. Hydrolyse mit 4 ml Wasser und Extraktion der orangenen, zähen Masse mit DCM ergab, nach Trocknung mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak., 5.507 g orangenes Öl, welches durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x26 cm) mit CH/EE 10:1 aufgetrennt wurde. Trotz viermaliger Säulenchromatographie konnte das gewünschte 2,6-Divinylpiperidin nicht isoliert werden. Eine der Fraktionen enthielt jedoch 730 mg eines weißen Feststoffes (13 % d. Th., 1.81 mmol), welcher näher untersucht wurde und dessen Struktur als tetracyclische Verbindung **136** bestimmt werden konnte.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.38-1.43 (m, 1H, **4a**), 1.53 (dt, 1H, ²J_{9ax-9eq} = 13.7 Hz, ³J_{8e-9e, 9e-10e} = 3.6 Hz, **9eq**), 1.76 (t, 2H, ²J_{4a-4b, 5a-5b} = 12.2 Hz, **4b+5a**), 1.89-2.01 (m, 2H, **8eq+10eq**), 2.01-2.15 (m, 2H, **5b+9ax**), 2.39 (dq, 1H, ³J_{9eq-10ax} = 3.7 Hz, ^{2,3}J_{10ax-10eq, 9ax-10ax, 10ax-11ax} = 12.5 Hz, **10ax**), 3.04 (dq, 1H, ³J_{8ax-9eq} = 3.7 Hz, ^{2,3}J_{8ax-8eq, 7ax-8ax, 8ax-9ax} = 13.1 Hz, **8ax**), 3.46 (t, 1H, ³J₁₂₋₁₃ = 8.6 Hz, **13**), 3.93 (ddd, 1H, ³J_{10eq-11ax} = 5.5 Hz, ³J_{10ax-11ax} = 11.5 Hz, ⁴J_{2-11ax} = 2.0 Hz, **11ax**), 4.32 (s, 1H, **6**), 4.43 (dd, 1H, ²J_{12a-12b} = 6.9 Hz, ³J_{12a-13} = 8.6 Hz, **12a**), 4.59 (d, 1H, ⁴J_{2-11ax} = 2.0 Hz, **2**), 4.61 (dd, 1H, ²J_{12a-12b} = 6.9 Hz, ³J_{12a-13} = 8.6 Hz, **12b**), 4.70 (dd, 1H, ³J_{7ax-8eq} = 3.9 Hz, ³J_{7ax-8ax} = 13.3 Hz, **7ax**), 7.17-7.31 (m, 5H, **15+16+17**), 7.37 (dd, 2H, ³J₁₉₋₂₀ = 6.7 Hz, ⁴J₁₉₋₂₀ = 3.1 Hz, **20**), 7.90 (dd, 2H, ³J₁₉₋₂₀ = 6.7 Hz, ⁴J₁₉₋₂₀ = 3.1 Hz, **19**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135): δ [ppm] = 21.7 (**9**), 27.4 (**8**), 28.3 (**5**), 28.8 (**10**), 29.9 (**4**), 39.0 (**3**), 63.3 (**7**), 71.9 (**13**), 72.9 (**12**), 76.2 (**11**), 80.2 (**6**), 93.4 (**2**), 118.2 (**19**), 126.2 (**20**), 127.2 (**16**), 127.3 (**17**), 128.3 (**15**), 140.5 (**14**), 143.9 (**18**).

R_f = 0.62 (CH/EE 1:1).

Smp. = 172 °C.

[α]_D²² = -72.9° (c = 0.9, CH₂Cl₂).

IR: 1/λ [cm⁻¹] = 30601 (m), 3026 (m), 2939 (s), 2866 (s), 1950 (w), 1884 (w), 1816 (w), 1492 (w), 1451 (w), 1321 (w), 1266 (m), 1168 (w), 1127 (w), 1014 (m), 911 (w), 855 (m), 733 (s), 698 (s), 647 (w), 616 (w).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

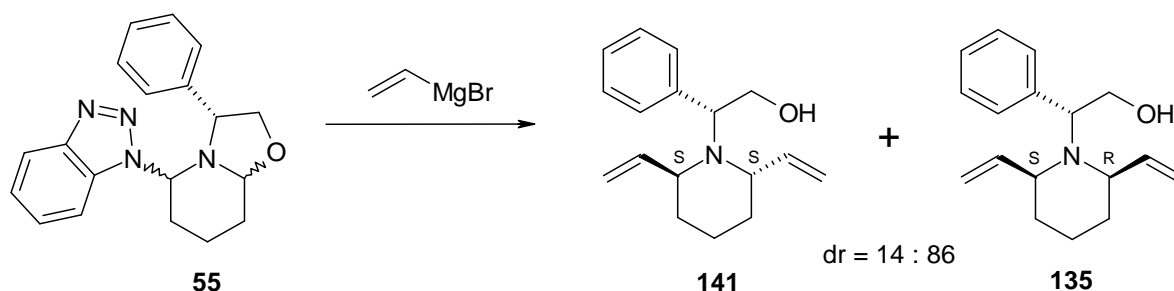
m/z (%) = 117.9 (24.7), 120.0 (21.0) [BtH+H⁺], 122.0 (7.5), 284.1 (1.2) [M⁺-BtH], 402.1 (100.0) [M⁺], 403.1 (23.4) [M⁺+H] 404.1 (2.8).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₄H₂₇N₄O₂ [M⁺+H]:

Ber.: 403.2134

Gef.: 403.2127

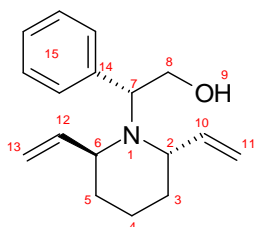
3.5.5.2 Darstellung von (2*S*,6*S*)-*N*-[(*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-2,6-divinyl-piperidin und (2*R*,6*S*)-*N*-[(*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-2,6-divinyl-piperidin



Unter Argonatmosphäre wurden 910 mg Oxazol **55** (2.84 mmol) als Rohprodukt in 20 mL abs. Diethylether gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Unter starkem Rühren wurden innerhalb 25 min 6.00 mL Vinylmagnesiumbromid (6.00 mmol, 1.0 M in THF) zugetropft. Nach Entfernung der Kühlung wurde 16 h gerührt und danach die hellbraune Suspension mit 10 mL Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wurde viermal mit je 10 mL EE extrahiert, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. 1.288 g zähes gelbes Öl wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x30 cm) mit CH/EE 4:1 aufgetrennt und ergab 612 mg Alkohol-Diastereomergemisch (84 % d. Th., 2.27 mmol) als gelbes Öl mit $R_f = 0.58$ und 0.63 (CH/EE 4:1).

Durch nochmalige Säulenchromatographie an Kieselgel (3x28 cm) mit CH/EE 10:1 konnten die beiden Diastereomeren getrennt werden. Erhalten wurden 77 mg *trans*-Divinyl-piperidin **141** (11 % d. Th., 0.30 mmol), sowie 491 mg *cis*-Divinyl-piperidin **135** (67 % d. Th., 1.91 mmol) als gelblicher Feststoff.

Mindermengendiastereomer **141** (*trans*-Derivat):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.44-1.47 (m, 4H, **3eq+4+5eq**), 1.63-1.74 (m, 2H, **3ax+5ax**), 3.32 (br s, 1H, **9**), 3.52 (dd, 1H, $^2J_{7-8a} = 4.9\text{ Hz}$, $^3J_{8a-8b} = 10.4\text{ Hz}$, **8a**), 3.67-3.75 (m, 2H, **2+6**), 4.03 (t, 1H, $^2J_{8a-8b}/^3J_{7-8b} = 11.0\text{ Hz}$, **8b**), 4.31 (dd, 1H, $^2J_{7-8a} = 4.9\text{ Hz}$, $^3J_{7-8b} = 11.1\text{ Hz}$, **7**), 4.85 (d, 2H, $^3J_{10-11a, 12-13a} = 10.6\text{ Hz}$, **11a+13a**), 4.95 (d, 2H, $^3J_{10-11b, 12-13b} = 17.4\text{ Hz}$, **11b+13b**),

5.57 (ddd, 2H, $^3J_{2-10, 6-12} = 7.8$ Hz, $^3J_{10-11a, 12-13a} = 10.4$ Hz, $^3J_{10-11b, 12-13b} = 17.4$ Hz, 10+12), 7.10-7.22 (m, 5H, 15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135): δ [ppm] = 19.0 (4), 35.0 (3+5), 56.1 (2+6), 58.6 (8), 60.9 (7), 114.8 (11+13), 127.4, 127.9, 128.8 (15), 138.5 (14), 140.2 (10+12).

$R_f = 0.63$ (CH/EE 4:1).

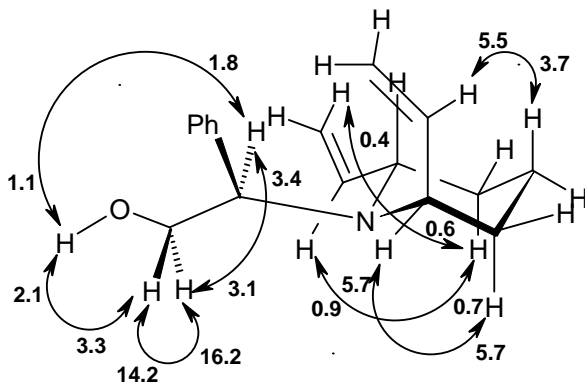
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3416 (br), 3069 (m), 3029 (w), 2933 (s), 2865 (s), 1640 (m), 1493 (w), 1453 (w), 1410 (m), 1350 (w), 1208 (w), 1101 (w), 1051 (w), 1027 (m), 1000 (m), 912 (s), 856 (w), 767 (m), 737 (w), 698 (s), 647 (m).

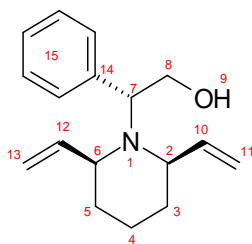
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

Ber.: 258.1858

Gef.: 258.1868

NOESY:



Hauptdiastereomer **135** (*cis*-Derivat):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.13-1.27 (m, 1H, **4eq**), 1.32-1.43 (m, 3H, **3eq+4ax+5eq**), 1.54-1.65 (m, 2H, **3ax+5ax**), 2.79 (q, 1H, ³J_{2-3, 2-10} = 8.0 Hz, **2**), 3.20 (dt, 1H, ³J₅₋₆ = 2.8 Hz, ³J_{5-6, 6-12} = 9.7 Hz, **6**), 3.41 (br s, 1H, **9**), 3.56 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 6.1 Hz, ³J_{7-8a} = 10.2 Hz, **8a**), 4.05 (t, 1H, ³J₇₋₈ = 10.6 Hz, **7**), 4.41 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 6.1 Hz, ³J_{7-8b} = 10.9 Hz, **8b**), 4.89 (d, 1H, ³J_{12-13a} = 17.2 Hz, **13a**), 4.98 (d, 1H, ³J_{12-13b} = 10.4 Hz, **13b**), 5.15 (d, 1H, ³J_{10-11a} = 10.0 Hz, **11a**), 5.23 (d, 1H, ³J_{10-11b} = 17.4 Hz, **11b**), 5.81 (ddd, 1H, ³J₂₋₁₀ = 7.4 Hz, ³J_{10-11a} = 10.0 Hz, ³J_{10-11b} = 17.4 Hz, **10**), 5.92 (ddd, 1H, ³J₆₋₁₂ = 8.6 Hz, ³J_{12-13b} = 10.2 Hz, ³J_{12-13a} = 17.2 Hz, **12**), 7.25-7.31 (m, 5H, **15**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135): δ [ppm] = 22.4 (**4**), 34.2 (**3**), 35.2 (**5**), 60.3 (**7**), 61.4 (**8**), 63.6 (**2**), 63.7 (**6**), 114.2 (**13**), 115.7 (**11**), 127.5, 127.8, 129.4 (**15**), 136.2 (**14**), 143.5 (**10+12**).

R_f = 0.58 (CH/EE 4:1).

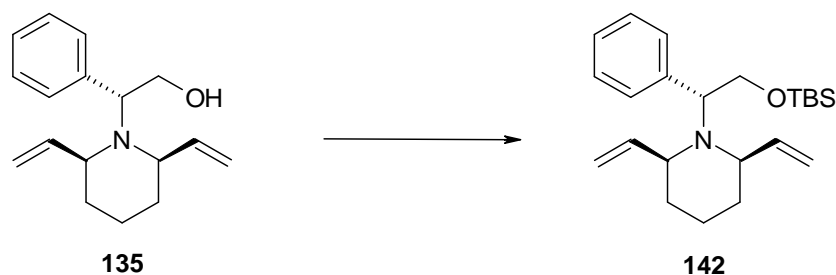
IR: 1/λ [cm⁻¹] = 3444 (br), 3074 (m), 3029 (w), 2934 (s), 2856 (s), 2816 (s), 1639 (m), 1600 (w), 1493 (w), 1444 (m), 1415 (m), 1354 (w), 1301 (w), 1231 (w), 1129 (w), 1096 (w), 1062 (m), 1024 (s), 999 (m), 911 (s), 766 (m), 737 (w), 700 (s), 654 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₇H₂₄NO [M⁺+H]:

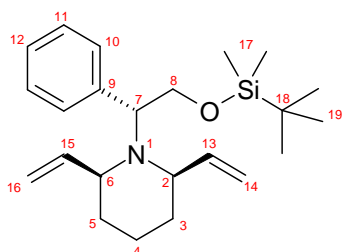
Ber.: 258.1858

Gef.: 258.1870

3.5.5.3 Darstellung von (2*R*,6*S*)-*N*-[(*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-2,6-divinyl-piperidin



2.09 g diastereomerenreines *cis*-Divinyl-piperidin **135** (8.12 mmol) wurden mit 1.12 g Imidazol (16.45 mmol) und 21 mg DMAP (0.17 mmol) in 75 mL abs. THF gelöst und unter Argonatmosphäre 15 min gerührt. Dann wurde auf 0 °C abgekühlt und 5.56 mL TBS-Chlorid (15.97 mmol, 50 %ig in Toluol) langsam zugegeben. Nach 66 h wurde mit 10 mL Wasser hydrolysiert, mit 50 mL Brine versetzt und viermal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknung mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. blieben 4.04 g gelbbraunes Öl zurück. Die Säulenchromatographie an Kieselgel (3x26 cm) mit CH/EE 10:1 ergab 2.845 g geschützten Alkohol **142** (94 % d. Th., 7.66 mmol) als hellgelbes Öl.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = -0,02 (s, 3H, **17a**), -0,01 (s, 3H, **17b**), 0,83 (s, 9H, **19**), 1,30-1,46 (m, 2H, **3ax+4ax**), 1,50-1,59 (m, 2H, **3eq+5ax**), 1,63-1,73 (m, 2H, **4eq+5eq**), 3,16 (dt, 1H, ³J_{2-3eq} = 3.3 Hz, ³J_{2-13, 2-3ax} = 8.8 Hz, **2**), 3,350 (dt, 1H, ³J_{5eq-6} = 3.7 Hz, ³J_{5ax-6, 6-15} = 8.4 Hz, **6**), 4,10 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 10.0 Hz, ³J_{7-8a} = 6.1 Hz, **8a**), 4,17 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 10.0 Hz, ³J_{7-8b} = 7.2 Hz, **8b**), 4,27 (t, 1H, ³J₇₋₈ = 6.7 Hz, **7**), 4,81 (dd, 1H, ³J_{13-14a} = 10.2 Hz, ⁴J_{2-14a} = 1.8 Hz, **14a**), 4,96 (dd, 1H, ³J_{13-14b} = 17.2 Hz, ⁴J_{2-14b} = 1.4 Hz, **14b**), 5,03 (dd, 1H, ³J_{15-16a} = 10.2 Hz, ⁴J_{6-16a} = 1.2 Hz, **16a**), 5,08 (dd, 1H, ³J_{15-16b} = 17.4 Hz, ⁴J_{6-16b} = 0.8 Hz, **16b**), 5,54 (ddd, 1H, ³J₂₋₁₃ = 8.8 Hz, ³J_{13-14b} = 10.0 Hz, ³J_{13-14a} = 17.2 Hz, **13**), 5,93 (ddd, 1H, ³J₆₋₁₅ = 8.2 Hz, ³J_{15-16a} = 10.2 Hz, ³J_{15-16b} = 17.4 Hz, **15**), 7,16 (t, 1H, ³J₁₁₋₁₂ = 7.2 Hz, **12**), 7,24 (t, 2H, ³J_{10-11, 11-12} = 7.2 Hz, **11**), 7,36 (d, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.4 Hz, **10**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135) (HSQC): δ [ppm] = -5.4 (17), 18.2 (18), 21.9 (4), 25.9 (19), 34.0 (5), 34.1 (3), 61.7 (6), 61.9 (2), 63.7 (7), 63.9 (8), 113.6 (14), 114.4 (16), 126.1 (12), 127.3 (11), 128.9 (10), 141.9 (9), 143.6 (13), 144.1 (15).

$R_f = 0.83$ (CH/EE 10:1).

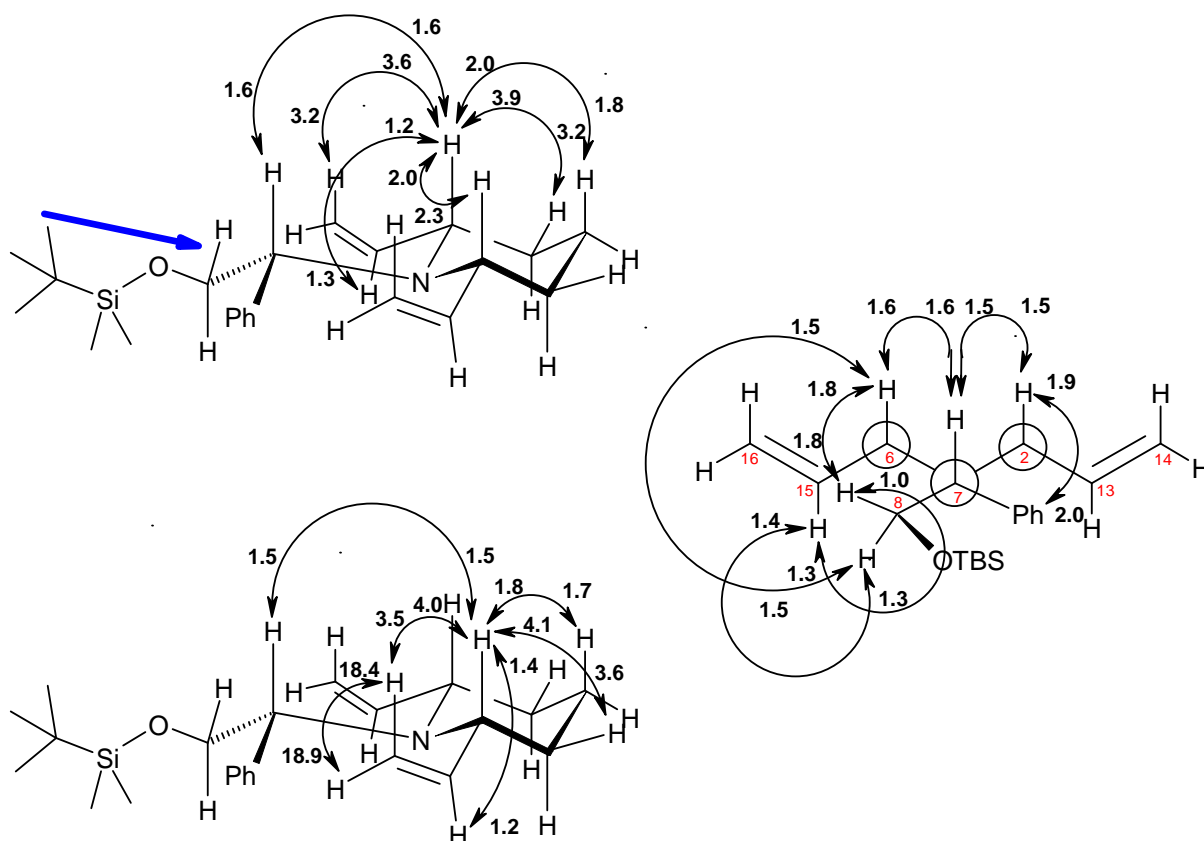
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3075 (w), 2926 (s), 2854 (s), 1944 (w), 1831 (w), 1736 (w), 1639 (w), 1601 (w), 1493 (w), 1461 (m), 1415 (w), 1360 (w), 1303 (w), 1254 (m), 1097 (s), 1074 (m), 998 (m), 913 (s), 882 (m), 835 (s), 774 (s), 734 (w), 697 (s), 667 (w).

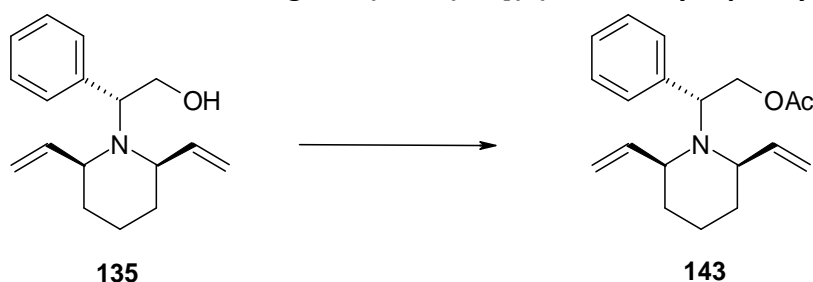
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NOSi}$ [M^+H]:

Ber.: 372.2723

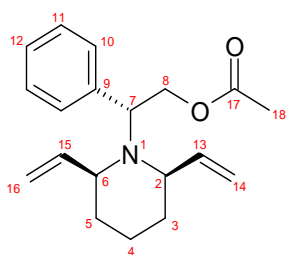
Gef.: 372.2735

NOESY:



3.5.5.4 Darstellung von (2*R*,6*S*)-*N*-[(*R*)-2-Acetoxy-1-phenyl-ethyl]-2,6-divinyl-piperidin

2.03 mg Alkohol **135** (7.89 mmol) wurden in 100 mL Diethylether gelöst, 20 mg DMAP (0.16 mmol) und 1.90 mL Pyridin (23.6 mmol) zugegeben und auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb 20 min wurden 2.20 mL Essigsäureanhydrid (23.4 mmol) zugetropft und die Kühlung entfernt. Nach 20 h wurden nochmals 20 mg DMAP (0.16 mmol), 1.90 mL Pyridin (23.6 mmol) und 2.20 mL Essigsäureanhydrid (23.4 mmol) zugegeben und bei RT gerührt. Nach 70 h wurde zur Aufarbeitung mit 30 mL verd. Salzsäure und anschließend mit 30 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. das Lösungsmittel abdestilliert. Zurück blieben 4.152 g braune Flüssigkeit, die sich schwarz verfärbte. Die Chromatographische Auftrennung an der Kieselgel-Säule (3x29 cm) mit CH/EE 10:1 ergab 289 mg zurückgewonnenes Edukt (14 %, 0.97 mmol) und 1.418 g Acetat **143** (60 % d. Th., 4.74 mmol) als farblose Kristalle.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.20-1.67 (m, 6H, **3+4+5**), 1.98 (s, 3H, **18**), 3.07-3.15 (m, 2H, **2+6**), 4.47 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 8.0 Hz, ³J_{7-8a} = 5.7 Hz, **8a**), 4.58-4.68 (m, 2H, **7+8b**), 4.85 (dd, 1H, ³J_{15-16a} = 10.0 Hz, ⁴J_{6-16a} = 1.8 Hz, **16a**), 5.02-5.11 (m, 3H, **14a+14b+16b**), 5.50 (ddd, 1H, ³J₂₋₁₃ = 9.0 Hz, ³J_{13-14b} = 10.0 Hz, ³J_{13-14a} = 17.2 Hz, **13**), 5.91 (ddd, 1H, ³J₆₋₁₅ = 8.4 Hz, ³J_{15-16a} = 10.2 Hz, ³J_{15-16b} = 17.2 Hz, **15**), 7.20 (t, 1H, ³J₁₁₋₁₂ = 7.2 Hz, **12**), 7.27 (t, 2H, ³J_{10-11, 11-12} = 7.2 Hz, **11**), 7.33 (d, 2H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.2 Hz, **10**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.9 (18), 22.2 (4), 34.1 (3), 34.2 (5), 60.6 (7), 61.9 (2), 62.8 (8), 64.3 (6), 114.2 (14), 115.0 (16), 126.5 (12), 127.4, 128.6 (10+11), 139.7 (9), 143.2 (13), 143.4 (15), 170.7 (17).

$R_f = 0.71$ (CH/EE 1:1).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3075 (m), 2934 (s), 2855 (m), 2805 (m), 1739 (s), 1494 (w), 1447 (w), 1416 (w), 1385 (w), 1365 (m), 1228 (s), 1141 (w), 1096 (w), 1029 (s), 998 (m), 914 (s), 767 (w), 737 (m), 700 (s), 654 (m), 607 (w).

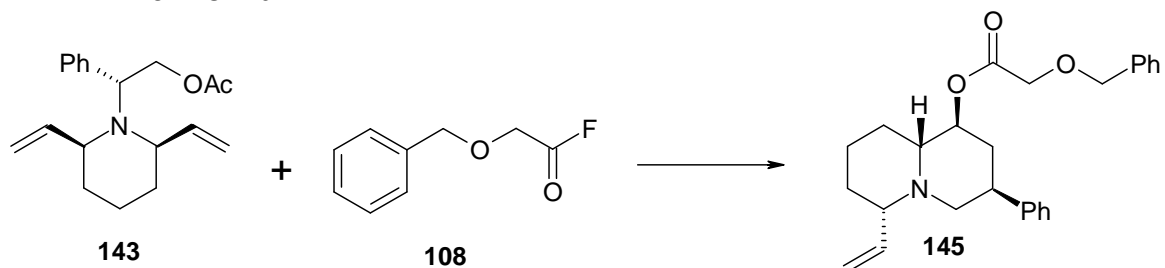
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ [M^+H]:

Ber.: 300.1964

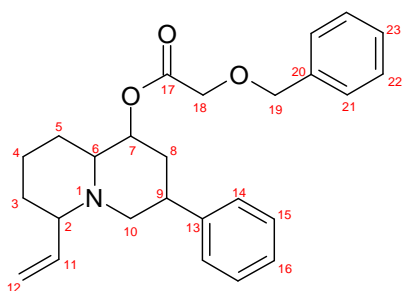
Gef.: 300.1967

3.5.6 Acetat-Umlagerung zu Chinolizidinen

3.5.6.1 Darstellung von (1*S*,3*R*,6*R*,9*aR*)-1-(2-Benzyloxy-acetoxy)-3-phenyl-6-vinyl-chinolizidin



Unter Argonatmosphäre wurden 141 mg wasserfreies K_2CO_3 (1.02 mmol) in 30 mL abs. DCM (mit Aluminiumoxid getrocknet) suspendiert und im Peltier-Kühlelement-Reaktor auf $-5\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nacheinander wurden 591 mg Divinyl-piperidin **143** (1.97 mmol) und 998 mg Benzyloxyessigsäurefluorid **108** (5.93 mmol) zugegeben und nach 15 minütigem Rühren langsam 1.50 mL $AlMe_3$ -Lösung (3.00 mmol, 2 M in Toluol) zugetropft. Nach 64 h wurden nochmals 756 mg Benzyloxyessigsäurefluorid (4.49 mmol) und 1.60 mL $AlMe_3$ -Lösung (3.20 mmol, 2 M in Toluol) zugetropft und bei $+7\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach 24 h wurde auf RT erwärmt; nach weiteren 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 mL Methanol gestoppt. Es wurde mit 50 mL DCM verdünnt, mit 10 mL Wasser gewaschen, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel (3x28 cm) mit CH/EE 4:1 ergab 191 mg Chinolizidin **145** (24 % d. Th., 0.47 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.16-1.39 (m, 2H, **4a+5a**), 1.41-1.53 (m, 1H, **3a**), 1.54-1.66 (m, 2H, **3b+8a**), 1.77 (d, 1H, $^3J = 12.5\text{ Hz}$, **4b**), 1.83-1.94 (m, 2H, **5b+10a**), 1.96-2.07 (m, 1H, **6**), 2.30 (d, 1H, $^3J = 11.7\text{ Hz}$, **8b**), 2.53 (t, 1H, $^3J = 9.7\text{ Hz}$, **2**), 2.92 (t, 1H, $^3J = 12.0\text{ Hz}$, **9**), 3.24 (d, 1H, $^3J = 11.5\text{ Hz}$, **10b**), 4.09 (s, 2H, **19**), 4.62 (s, 2H, **18**), 4.87 (dt, 1H, $^3J = 4.5\text{ Hz}$, $^3J = 10.7\text{ Hz}$, **7**), 4.97 (dd, 1H, $^3J_{11-12a} = 10.2\text{ Hz}$, $^4J_{2-12a} = 1.2\text{ Hz}$, **12a**), 5.07 (dd, 1H, $^3J_{11-12b} =$

17.0 Hz, $^4J_{2-12b} = 0.9$ Hz, **12b**), 5.71 (dt, 1H, $^3J_{2-11, 11-12a} = 9.5$ Hz, $^3J_{11-12b} = 17.0$ Hz, **11**), 7.16-7.39 (m, 10H, **14+15+16+21+22+23**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135) (HSQC): δ [ppm] = 23.0 (**4**), 28.5 (**5**), 33.4 (**3**), 37.2 (**8**), 40.0 (**9**), 59.5 (**10**), 64.7 (**6**), 67.1 (**19**), 68.2 (**2**), 73.2 (**18**), 75.2 (**7**), 115.8 (**12**), 126.6, 127.0, 127.9, 127.9, 128.4 (**14+15+16+21+22+23**), 137.0 (**13**), 141.8 (**11**), 142.6 (**20**), 169.5 (**17**).

$R_f = 0.68$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -31.41^\circ$ ($c = 1.04$, CH_2Cl_2)

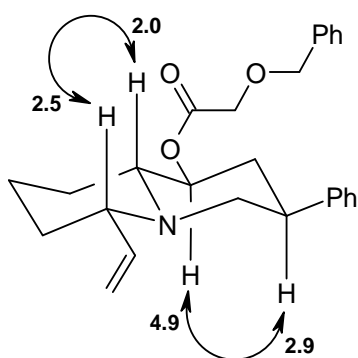
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3028 (w), 2933 (s), 2863 (m), 2789 (m), 1953 (w), 1875 (w), 1806 (w), 1751 (s), 1641 (w), 1602 (w), 1495 (w), 1454 (m), 1257 (w), 1198 (s), 1113 (s), 1075 (w), 1028 (w), 996 (m), 915 (m), 803 (w), 736 (m), 697 (s), 636 (w).

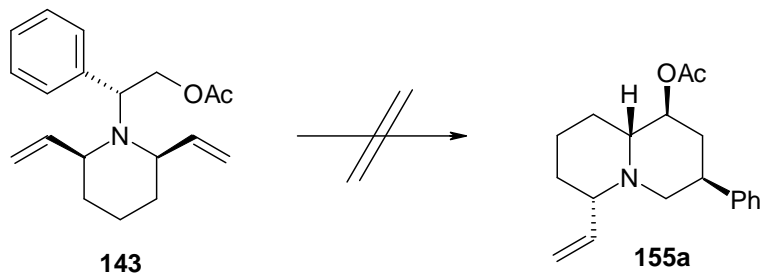
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_3$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

Ber.: 406.2382

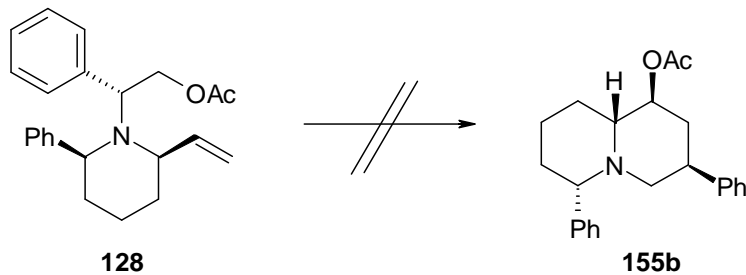
Gef.: 406.2381

NOESY:



3.5.6.2 Versuch der Darstellung von (1*S*,3*R*,6*R*,9*aR*)-1-Acetoxy-3-phenyl-6-vinyl-chinolizidin

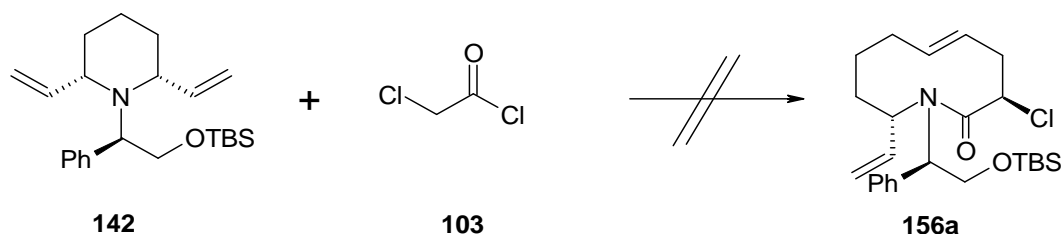
367 mg Divinyl-piperidin **143** (1.23 mmol) wurden in 6.9 mL DCM gelöst, auf 0 °C abgekühlt und langsam mit 1.50 mL Trimethylaluminium (3.00 mmol, 2 M in Toluol) versetzt. Nach 8 h wurde die Kühlung entfernt und weitere 40 h gerührt. Nach Verdünnung mit 10 mL DCM wurde mit 10 mL Wasser hydrolysiert, sechsmal mit je 10 mL DCM extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die erhaltenen 329 mg oranges Öl wurden an Kieselgel (3x30 cm) mit CH/EE 10:1 säulenchromatographisch aufgetrennt. Das gesuchte Produkt **155a** konnte nicht isoliert werden.

3.5.6.3 Versuch der Darstellung von (1*S*,3*R*,6*R*,9*aR*)-1-Acetoxy-3,6-diphenyl-chinolizidin

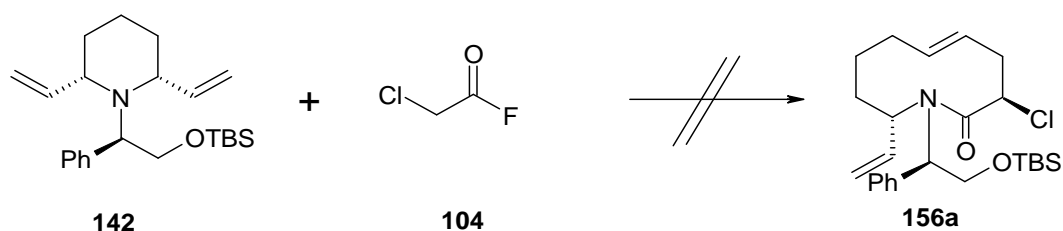
Unter Argonatmosphäre wurden 30 mg Phenyl-vinyl-piperidin **128** (0.086 mmol) in 8.4 mL DCM gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 0.50 mL AlMe₃ (1.00 mmol, 2 M in Heptan) versetzt. Nach 18 h wurden bei RT 42 mg Natriumacetat (0.51 mmol) zugegeben, nach weiteren 20 h wurden nochmals 0.50 mL AlMe₃ (1.00 mmol, 2 M in Heptan) zugegeben und anschließend auf 40 °C erwärmt. Nach nochmals 24 h wurden 1.00 mL Zinntetrachlorid (8.56 mmol) zugegeben und weitere 72 h bei 40 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL K₂CO₃-Lösung hydrolysiert und fünfmal mit je 10 mL Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es verblieben 54 mg bräunliches Öl, welches säulenchromatographisch an Kieselgel (1x30 cm) mit CH/EE 10:1 getrennt wurde. Neben 22 mg entschütztem Edukt **127** (83 % d. Th., 0.072 mmol) konnten keine weiteren Verbindungen isoliert werden.

3.5.7 Aza-Claisen-Umlagerungen mit Divinyl-piperidinen

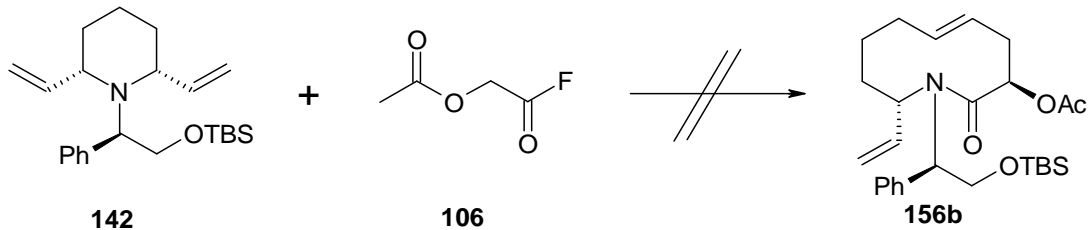
3.5.7.1 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*,10*S*)-*N*-[(1*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-chlor-10-vinyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on



Unter Argonatmosphäre wurden im 50 mL Schlenkkolben unter Stickstoffatmosphäre 832 mg Kaliumcarbonat (6.02 mmol) und 380 mg *cis*-Divinyl-piperidin **142** (1.02 mmol) in 15.7 mL abs. DCM suspendiert. Bei 0 °C wurden 349 mg Chloroacetylchlorid **103** (3.09 mmol) zugegeben und 40 min gerührt. Danach wurden innerhalb 10 min 0.77 mL Trimethylaluminium (1.54 mmol, 2 M in Toluol) zugetropft und die Reaktionslösung 16 h bei 0 °C gerührt. Nach Entfernung der Kühlung wurden weitere 24 h gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war. Es wurde mit 10 mL Wasser hydrolysiert und fünfmal mit jeweils 10 mL DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Zurück blieben 528 mg orangenes Öl. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x28 cm) mit CH/EE 10:1 ergab 375 mg zurückgewonnenes Edukt **142** (99 % d. Th., 1.01 mmol).

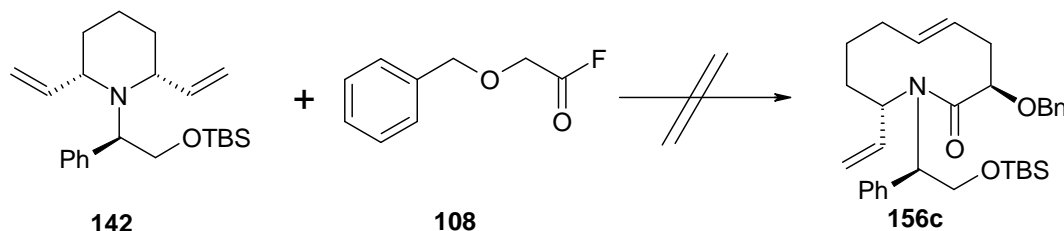
3.5.7.2 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*,10*S*)-*N*-[(1*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-chlor-10-vinyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on

Unter Argonatmosphäre wurden im ausgeheizten Kolben 1.249 g Kaliumkarbonat (9.04 mmol) und 565 mg *cis*-Divinyl-piperidin **142** (1.52 mmol) in 20 mL abs. DCM (über Calciumhydrid getrocknet) suspendiert und mit 772 mg frisch hergestelltem Chloracetylfluorid **104** (8.00 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT wurde 4.50 mL Trimethylaluminium-Lösung (9.00 mmol, 2 M in Toluol) innerhalb von 10 min zugegeben, woraufhin Gasentwicklung beobachtet wurde und die Lösung sich von Gelb nach Rot verfärbte. Nach 20 h war dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr vorhanden, und es wurde mit 5 mL Wasser hydrolysiert, sowie fünfmal mit je 20 mL EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die erhaltenen 895 mg roter Feststoff wurden durch Kieslegel-Säulenchromatographie (3x38 cm) mit CH/EE 10:1 aufgetrennt. Neben 383 mg zurückgewonnenem Edukt **142** (68 %, 1.03 mmol) konnten keine weiteren Produkte isoliert werden.

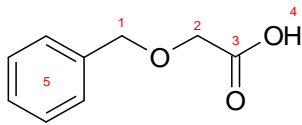
3.5.7.3 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*,10*S*)-*N*-[(1*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-acetoxy-10-vinyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on

Unter Argonatmosphäre wurden 644 mg Kaliumcarbonat (4.66 mmol) und 577 mg *cis*-Divinyl-piperidin **142** (1.55 mmol) in 20 mL abs. DCM (über Calciumhydrid getrocknet) suspendiert und mit 405 mg frisch hergestelltem Acetoxyessigsäurefluorid **106** (3.37 mmol) versetzt. Nach 20 min Rühren bei RT wurde 4.60 mL Trimethylaluminium-Lösung (9.20 mmol, 2 M in Toluol) innerhalb von 10 min zugegeben, woraufhin Gasentwicklung beobachtet wurde und die Lösung sich von Gelb nach Rot verfärbte. Nach 60 h wurden nochmals 885 mg Acetoxyessigsäurefluorid (7.37 mmol) zugegeben und auf dem Ölbad auf 40 °C erwärmt. Nach weiteren 24 h wurde mit 10 mL Methanol hydrolysiert und fünfmal mit je 20 mL EE extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurden 850 mg rotes Öl erhalten, welches durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x36 cm) mit CH/EE 10:1 aufgetrennt wurde. Neben 513 mg zurückgewonnenem Edukt **142** (89 %, 1.38 mmol) konnten keine weiteren Produkte isoliert werden.

3.5.7.5 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*,10*S*)-*N*-[(1*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-benzyloxy-10-vinyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on

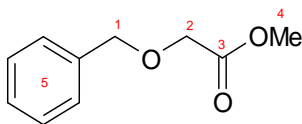


Unter Argonatmosphäre wurden im 50 mL Rundkolben 442 mg wasserfreies Kaliumcarbonat (3.05 mmol) und 382 mg *cis*-Divinyl-piperidin **142** (1.03 mmol) vorgelegt, eine Lösung von 1.064 g Benzyloxyacetylfluorid **108** (6.33 mmol) in 25 ml trockenem DCM bei 0 °C zugegeben und 10 min gerührt. Danach wurde innerhalb 10 min 3.20 mL Trimethylaluminium-Lösung (6.40 mmol, 2M in Toluol) zugetropft. Nach 16 h wurde nochmals 841 mg Benzyloxyacetylfluorid (5.00 mmol) zugegeben. Nach weiteren 24 h wurde auf 40 °C erwärmt und zusätzliche 72 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 mL Methanol zugegeben, mit 60 mL Diethylether verdünnt, mit 10 mL Brine-Lösung gewaschen und viermal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurden 3.218 g rötliches Öl erhalten, welches durch Kieselgel-Säulenchromatographie (5x29 cm) mit CH/EE 10:1 aufgetrennt wurde. Neben 267 mg zurückgewonnenem Edukt **142** (70 %, 0.72 mmol) konnten lediglich Hydrolyseprodukte des Säurefluorids (237 mg Benzyloxyessigsäure, 180 mg Benzyloxyessigsäuremethylester und 98 mg Benzyloxyessigsäurebenzylester) isoliert werden.

Benzyloxyessigsäure (Nebenprodukt):

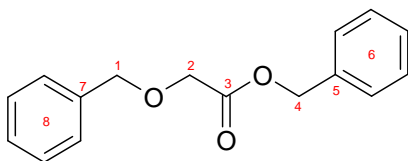
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.11 (s, 2H, 2), 4.61 (s, 2H, 1), 7.25-7.38 (m, 5H, 5), 9.32 (br s, 1H, 4).

R_f = 0.06 (CH/EE 1:1).

Benzyloxyessigsäuremethylester (Nebenprodukt):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H, 4), 4.06 (s, 2H, 2), 4.58 (s, 2H, 1), 7.22-7.37 (m, 5H, 5).

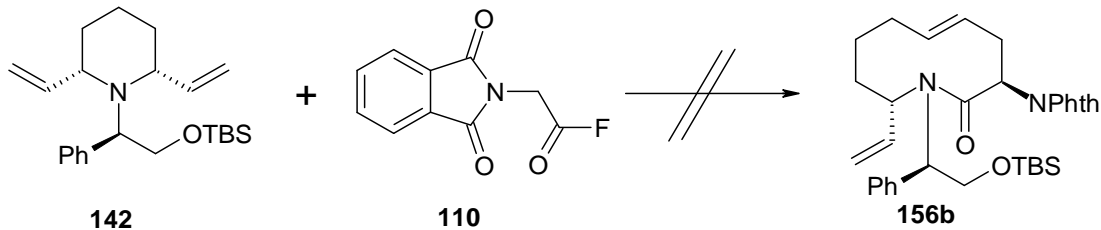
R_f = 0.62 (CH/EE 1:1).

Benzyloxyessigsäurebenzylester (Nebenprodukt):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.14 (s, 2H, 2), 4.64 (s, 2H, 1), 5.20 (s, 2H, 4), 7.28-7.40 (m, 10H, 6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 66.4 (4), 67.0 (2), 73.2 (1), 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4 (6+8), 135.3 (5), 136.9 (7), 170.0 (3).

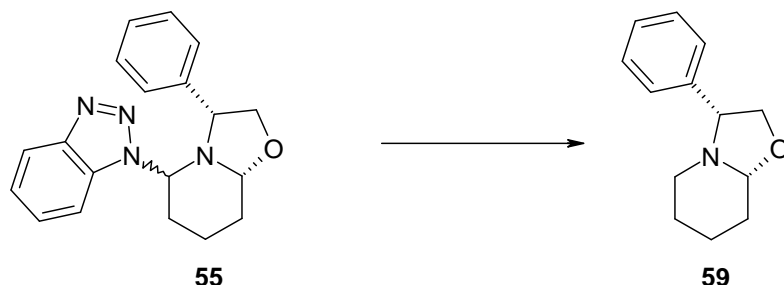
R_f = 0.70 (CH/EE 1:1).

3.5.7.6 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*,10*S*)-1-[(1*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-phthalimido-10-vinyl-2,3,4,7,8,9,10-octahydro-1*H*-azecin-2-on

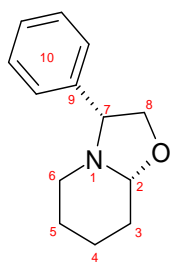
Unter Argonatmosphäre wurden 420 mg Kaliumkarbonat (3.04 mmol), 621 mg *N*-Phthaloylglycinfluorid **110** (3.00 mmol) und 374 mg *cis*-Divinyl-piperidin **142** (1.01 mmol) in 10 mL abs. DCM (über NaH getrocknet) suspendiert und bei 0 °C 5 min gerührt. Langsames Zutropfen von 1.50 mL Trimethylaluminium-Lösung (3.00 mmol, 2 M in Toluol) führte zu Gasentwicklung und Orange-Färbung. Nach 26 h wurden die lila Lösung mit 5 mL Wasser hydrolysiert und viermal mit je 20 mL EE extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verblieben 417 mg lila Öl, welches durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x27 cm) mit CH/EE 10:1 aufgetrennt wurde. Neben 273 mg zurückgewonnenem Edukt **142** (73 %, 0.74 mmol) konnten keine weiteren Verbindungen isoliert werden.

3.5.8 Synthese von mono-Vinyl-piperidinen

3.5.8.1 Darstellung von (3R,8aR)-3-Phenyl-oxazolo-[3,2-a]-piperidin



Zu einer Suspension von 15 g Nickel-Aluminium-Legierung (50 % Nickel, 128 mmol) in 150 mL Wasser wurden portionsweise 15 g feinkörniges Natriumhydroxid (625 mmol) zugegeben, woraufhin die Suspension zu sieden begann. Nach beendeter Zugabe wurde 0.5 h auf 70 °C erwärmt, und der Niederschlag wurde anschließend bei RT unter Argonatmosphäre dekantiert und zweimal mit je 50 mL Wasser und einmal mit 30 mL THF gewaschen. Eine Lösung aus 2.003 g Benzotriazol-Derivat **55** (6.25 mmol) in 40 mL THF wurde zugegeben und die Reaktionsmischung 26 h bei RT gerührt. Nach Verdünnen mit 200 mL THF wurde mit MgSO₄ getrocknet und das überschüssige, pyrophore *Urushibara*-Nickel abfiltriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittel i. Vak. verblieben 1.266 g gelbes Öl. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x28 cm) mit CH/EE 10:1 führte zu 422 mg Oxazol **59** (33 % d. Th., 2.08 mmol) als farblose Kristalle.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.24-1.39 (m, 1H, **4a**), 1.44-1.60 (m, 3H, **3a+5**), 1.81-1.89 (m, 1H, **4b**), 1.95-2.04 (m, 2H, **3b+6a**), 2.81-2.86 (m, 1H, **6b**), 3.51 (t, 1H, ³J_{7-8a, 7-8b} = 8.3 Hz, **7**), 3.63 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 7.6 Hz, ³J_{7-8a} = 8.6 Hz, **8a**), 3.68 (dd, 1H, ³J_{2-3a} = 9.8 Hz, ³J_{2-3b} = 2.7 Hz, **2**), 4.15 (t, 1H, ^{2,3}J_{7-8b, 8a-8b} = 7.7 Hz, **8b**), 7.23-7.39 (m, 5H, **10**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135) (HSQC): δ [ppm] = 22.5 (4), 24.8 (5), 30.3 (3), 47.8 (6), 67.1 (7), 72.9 (8), 94.6 (2), 127.7, 128.3, 128.4 (10), 138.9 (9).

R_f = 0.74 (CH/EE 1:1).

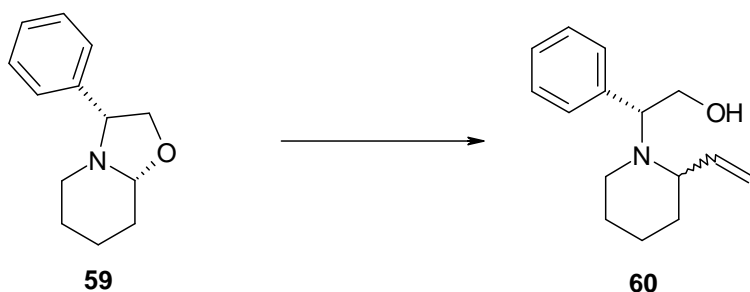
Smp. = 38 °C; (Lit.: 38-41°C).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 2950 (s), 1456 (s), 1422 (w), 1385 (s), 1239 (m), 1209 (s), 1122 (s), 1064 (s), 1027 (w), 724 (m), 692 (m).

$[\alpha]_D^{22} = -143^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3); (Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -168^\circ$ ($c = 1.1$, CHCl_3)).

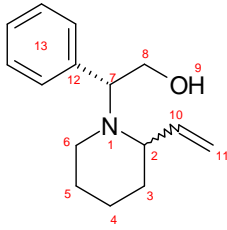
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [31] und [99].

3.5.8.2 Darstellung von *N*-[(*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin



Unter Argonatmosphäre wurden 422 mg Oxazol **59** (2.08 mmol) in 24 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden 10.4 mL Vinylmagnesiumbromid-Lösung (10.4 mmol, 1M in THF) langsam zugegeben und die Reaktionslösung 18 h gerührt. Anschließend wurde mit 30 mL wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Viermalige Extraktion mit je 30 mL Diethylether, Waschen mit 10 mL Brine, Trocknung mit MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. lieferten 599 mg gelbliches Öl. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x26 cm) mit CH/EE 7:1 ergab 190 mg Alkohol **60** (40 % d. Th., 0.82 mmol) als farbloses Öl (Diastereomeren-Gemisch 5:4).

⁹⁹ D. François, E. Poupon, M.-C. Lallemand, N. Kunesch, and H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3209–3212.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 0.98-1.81 (m, 6H, 3+4+5), 2.44-2.91 (m, 2H, 6), 3.34 (br s, 1H, 9), 3.44-4.30 (m, 4H, 2+7+8), 5.01-5.31 (m, 2H, 11), 5.72-5.91 (m, 0.44 H, 10a), 5.91-6.08 (m, 0.55 H, 10b), 7.09-7.42 (m, 5H, 13).

R_f = 0.38 (CH/EE 1:1).

IR: $1/\lambda$ [cm⁻¹] = 3383 (br), 3078 (s), 3031 (s), 2930 (s), 1649 (w), 1501 (w), 1451 (m), 1404 (m), 1271 (m), 1198 (w), 1126 (m), 1091 (m), 1061 (m), 1056 (s), 916 (s), 875 (m), 852 (w), 780 (m), 743 (m), 698 (s), 648 (m).

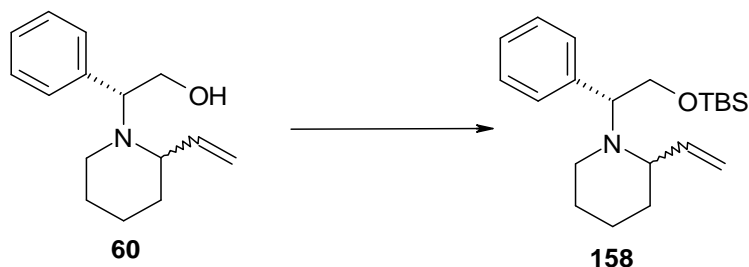
MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 231.0 (100.0) [M⁺].

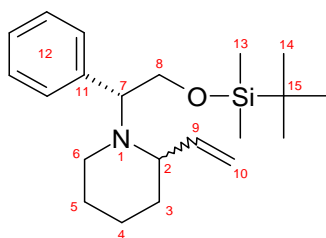
[Daten der aufgetrennten Diastereomeren: siehe Kapitel 3.5.8.5]

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [31].

3.5.8.3 Darstellung von *N*-[(*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin



Unter Argonatmosphäre wurden 190 mg Alkohol **60** und 132 mg Imidazol (1.94 mmol) in 20 mL abs. THF gelöst und 2 mg DMAP (0.02 mmol) zugegeben. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden 0.50 mL TBSCl-Lösung (1.44 mmol, 50 %ig in Toluol) zugegeben, nach 15 min das Eisbad entfernt und bei RT gerührt. Nach 18 h wurde mit 20 mL Wasser hydrolysiert und viermal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die erhaltenen 315 mg oranges Öl wurden durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x27 cm) mit CH/EE 12:1 aufgetrennt und ergaben 173 mg TBS-geschütztes Vinyl-piperidin **158** (61 % d. Th., 0.50 mmol) als farbloses Öl (Diastereomeren-Gemisch 5:4).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.09-0.05 (m, 6H, **13**), 0.82 (s, 4.6 H, **14a**), 0.89 (s, 5.7 H, **14b**), 1.26-1.97 (m, 6H, **3+4+5**), 2.34-2.89 (m, 3H, **2+6**), 3.90-4.19 (m, 3H, **7+8**), 5.08-5.26 (m, 2H, **10**), 5.84-6.03 (m, 1H, **9**), 7.14-7.49 (m, 5H, **12**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135): δ [ppm] = -5.5, -5.4, -5.3, -5.2 (**13**), 18.1, 18.2 (**15**), 23.5, 23.8 (**4**), 25.9 (**14**), 26.1, 26.3 (**5**), 34.2, 34.3 (**3**), 45.9, 47.0 (**6**), 61.8, 64.5 (**8**), 63.2, 63.3, 63.4, 64.9 (**2+7**), 115.4, 115.6 (**10**), 126.2, 126.6, 127.4, 127.7, 128.2, 129.4 (**12**), 137.5 (**11**), 142.1 (**10**).

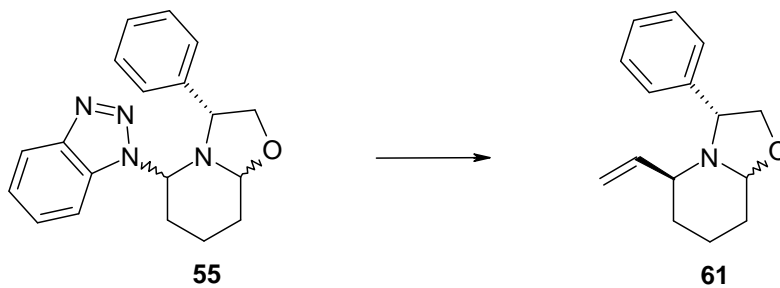
R_f = 0.76 (CH/EE 4:1).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

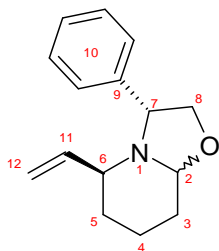
m/z (%) = 245.3 (100.0) [M^+].

[Daten des enantiomerenreinen (2*S*)-Diastereomeren: siehe Kapitel 3.5.8.8]

3.5.8.4 Darstellung von (3*R*,5*S*)-3-Phenyl-5-vinyl-hexahydro-oxazol[3,2-*a*]pyridin



Unter Argonatmosphäre wurden 2.09 g Oxazol **55** (6.52 mmol) als Rohsubstanz in 50 mL abs. THF gelöst. Bei -78 °C wurden 6.50 mL Vinylmagnesiumbromid-Lösung (6.50 mmol, 1M in THF) innerhalb von 5 min zugetropft und die Reaktionslösung wurde bei -78 °C für 12 h kräftig gerührt. Danach wurde mit 10 mL Wasser hydrolysiert und die Kühlung entfernt. Es wurde dreimal mit je 50 mL DCM extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die erhaltenen 1.992 g rotbraunes, zähes Öl ergaben nach Kieselgel-Säulenchromatographie (5x35 cm) mit CH/EE 3:1, 1.137 g Vinyl-piperidin **61** (76 % d. Th., 4.96 mmol) als leicht gelbe Flüssigkeit.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.22-1.35 (m, 1H, **4a**), 1.49-1.85 (m, 5H, **3+4b+5**), 3.27-3.35 (m, 1H, **6**), 3.51 (t, 1H, $^3J_{7-8a, 7-8b} = 6.8$ Hz, **7**), 3.87 (dd, 1H, $^3J_{2-3a} = 11.4$ Hz, $^3J_{2-3b} = 3.3$ Hz, **2**), 4.03 (dd, 1H, $^2J_{8a-8b} = 9.1$ Hz, $^3J_{7-8a} = 6.9$ Hz, **8a**), 4.41 (dd, 1H, $^2J_{8a-8b} = 10.3$ Hz, $^3J_{7-8b} = 6.1$ Hz, **8b**), 5.15 (dd, 1H, $^3J_{11-12a} = 10.2$ Hz, $^4J_{6-12a} = 1.4$ Hz, **12a**), 5.29 (dd, 1H, $^3J_{11-12b} = 17.4$ Hz, $^4J_{6-12b} = 0.9$ Hz, **12b**), 5.88 (dd, 1H, $^3J_{6-11} = 9.0$ Hz, $^3J_{11-12a} = 10.2$, $^3J_{11-12b} = 17.4$ Hz, **11**), 7.26-7.41 (m, 5H, **10**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.5 (**4**), 29.7 (**5**), 31.2 (**3**), 56.1 (**6**), 61.7 (**7**), 72.9 (**8**), 87.6 (**2**), 118.5 (**11**), 127.5, 127.9, 128.3 (**10**), 132.9 (**12**), 139.2 (**9**).

$R_f = 0.79$ (CH/EE 1:1).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3064 (w), 3035 (w), 2938 (s), 2863 (s), 1950 (w), 1884 (w), 1817 (w), 1624 (m), 1492 (m), 1454 (m), 1409 (w), 1265 (s), 1199 (w), 1152 (w), 1070 (m), 10274 (m), 996 (m), 920 (m), 860 (w), 759 (m), 733 (s), 700 (s), 669 (m), 645 (w).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

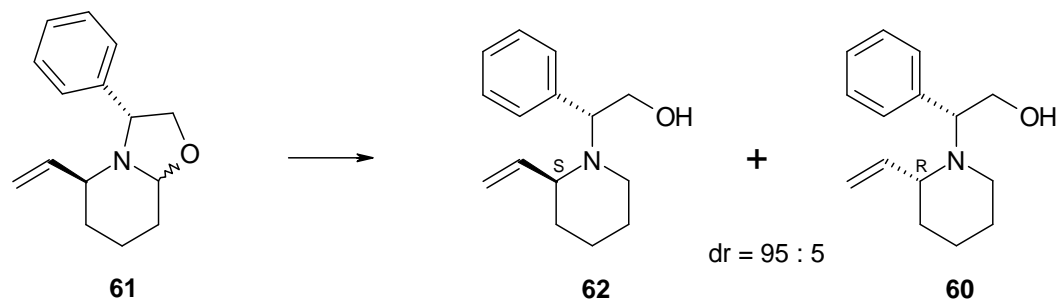
m/z (%) = 201.1 (16.7) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 229.2 (100.0) [M^+], 230.2 (14.9) [$\text{M}^+ + \text{H}$].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

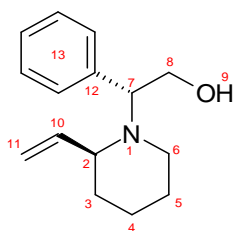
Ber.: 230.1545

Gef.: 230.1544

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle [31].

3.5.8.5 (2S)-N-[(R)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin und (2R)-N-[(R)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin

Unter Argonatmosphäre wurden 3.280 g Oxazol **61** (14.30 mmol) in 50 mL abs. Ethanol gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.094 g Natriumborhydrid (28.92 mmol) wurde 16 h gerührt. Danach wurden nochmals 1.044 g Natriumborhydrid (27.60 mmol) zugefügt und die Reaktionslösung auf 60 °C erwärmt. Nach 24 h wurde mit 50 mL Wasser hydrolysiert. Danach wurde die gelbe Lösung i. Vak. auf 10 ml eingeengt, viermal mit je 25 mL EE extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Kieselgel-Säulenchromatographie (5x35 cm) mit CH/EE 3:1, nochmalige Kieselgel-Säulenchromatographie (3x38 cm) mit CH/EE 12:1 und HPLC-Trennung ergab 1.235 g Alkohol **62** (37 % d. Th., 5.34 mmol) als farblose Flüssigkeit. Bei der HPLC-Trennung wurde zusätzlich 67 mg des Mindermengendiastereomeren **60** (2 % d. Th., 0.29 mmol) als farblose Flüssigkeit abgetrennt.

Hauptdiastereomer **62** (2S-Derivat):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.03-1.16 (m, 1H, **4ax**), 1.35-1.48 (m, 2H, **3ax+4eq**), 1.54-1.70 (m, 4H, **3eq+5+6ax**), 2.83-2.92 (m, 2H, **2+6eq**), 3.46 (dd, 1H, ³J_{7-8a} = 10.4 Hz, ³J_{7-8b} = 5.2 Hz, **7**), 3.51 (br s, 1H, **9**), 3.98 (t, 1H, ^{2,3}J = 10.8 Hz, **8a**), 4.28 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 11.1 Hz, ³J_{7-8b} = 4.7 Hz, **8b**), 5.21 (d, 1H, ³J_{10-11a} = 10.2 Hz, **11a**), 5.26 (d, 1H, ³J_{10-11b} = 17.4 Hz, **11b**), 5.94 (ddd, 1H, ³J₂₋₁₀ = 9.0 Hz, ³J_{10-11a} = 10.2 Hz, ³J_{10-11b} = 17.4 Hz, **10**), 7.13-7.34 (m, 5H, **13**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135): δ [ppm] = 24.0 (**4**), 26.0 (**5**), 34.7 (**3**), 44.9 (**6**), 58.9 (**2**), 62.6 (**8**), 63.6 (**7**), 116.1 (**11**), 127.5, 127.9, 128.9 (**13**), 135.0 (**12**), 142.7 (**10**).

R_f = 0.58 (CH/EE 1:1).

[α]_D²² = -133.82° (c = 1.18, CH₂Cl₂); (Lit.: **[α]_D²⁰** = -138.0° (c = 1.0, CHCl₃)).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 232.0 (18.2) [M⁺+H], 231.0 (100.0) [M⁺].

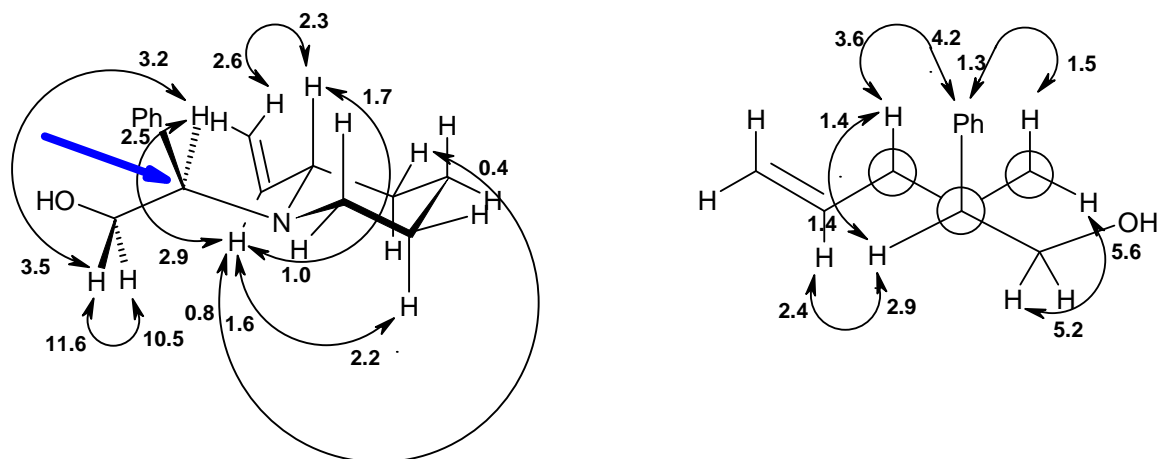
IR: 1/λ [cm⁻¹] = 3420 (br), 3076 (m), 3029 (m), 2932 (s), 2854 (s), 2804 (m), 1951 (w), 1882 (w), 1816 (w), 1642 (w), 1492 (m), 1452 (m), 1416 (m), 1351 (w), 1269 (w), 1234(w), 1214(w), 1173(w), 1097 (m), 1053 (m), 1027 (s), 1000 (m), 917 (m), 766 (m), 740 (w), 700 (s), 647 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₅H₂₂NO [M⁺+H]:

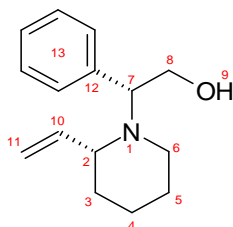
Ber.: 232.1701

Gef.: 232.1693

NOESY:



Mindermengendiastereomer **60** (2*R*-Derivat):



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.32-1.41 (m, 1H, **4eq**), 1.45-1.57 (m, 4H, **3ax+4ax+5**), 1.67-1.76 (m, 1H, **3eq**), 2.46-2.53 (m, 1H, **6ax**), 2.54-2.62 (m, 1H, **6eq**), 3.29-3.36 (m, 1H, **2**), 3.77 (dd, 1H, $^3J_{7-8a} = 4.1$ Hz, $^3J_{7-8b} = 8.6$ Hz, **7**), 3.83-3.92 (m, 2H, **8**), 5.07 (d, 1H, $^3J_{10-11a} = 10.4$ Hz, **11a**), 5.13 (d, 1H, $^3J_{10-11b} = 17.2$ Hz, **11b**), 6.00 (ddd, 1H, $^3J_{2-10} = 8.6$ Hz, $^3J_{10-11a} = 10.2$ Hz, $^3J_{10-11b} = 17.2$ Hz, **10**), 7.25-7.34 (m, 5H, **13**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.1 (**4**), 26.3 (**5**), 33.6 (**3**), 45.0 (**6**), 61.0 (**2**), 62.0 (**8**), 67.2 (**7**), 115.8 (**11**), 127.2, 127.9, 128.9 (**13**), 136.3 (**12**), 143.5 (**10**).

$R_f = 0.60$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -61,34^\circ$ ($c = 1.10$, CH_2Cl_2); (Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)).

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3398 (br), 3062 (w), 3027 (w), 2930 (s), 2854 (m), 2805 (w), 1950 (w), 1884 (w), 1816 (w), 1643 (w), 1600 (w), 1492 (m), 1449 (m), 1419 (m), 1321 (w), 1183 (w), 1099 (m), 1049 (s), 1025 (s), 996 (s), 916 (s), 761 (w), 738 (m), 698 (s), 668 (m).

MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

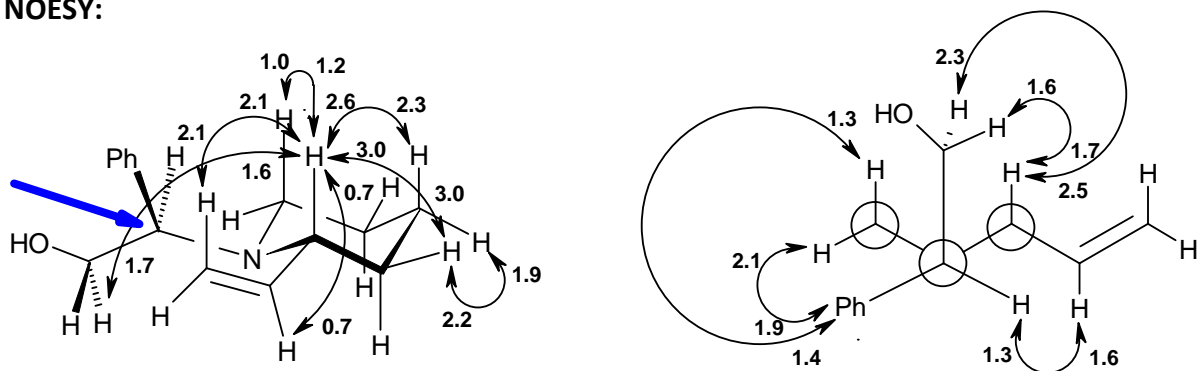
m/z (%) = 232.0 (26.7) [M^+H], 231.0 (100.0) [M^+].

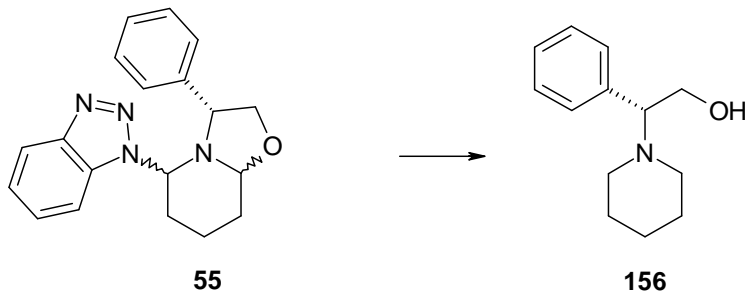
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$ [M^+H]:

Ber.: 232.1701

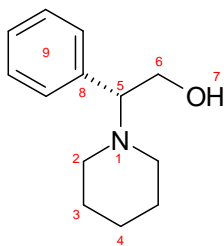
Gef.: 232.1690

NOESY:



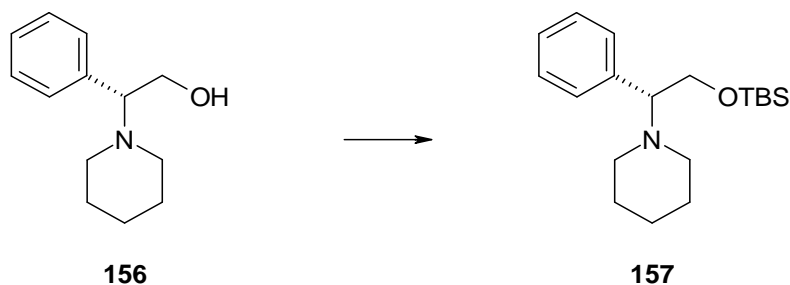
3.5.8.6 Darstellung von *N*-[(*R*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl]-piperidin

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 1.615 g Oxazol **55** (5.04 mmol) Rohprodukt in 50 mL abs. Ethanol wurde mit 382 mg Natriumborhydrid (10.10 mmol) versetzt. Nach 18 h wurde die Kühlung entfernt und weitere 24 h gerührt. Danach wurde mit 40 mL Wasser hydrolysiert und i. Vak. eingengt. Nach viermaliger Extraktion mit je 40 mL EE, Trocknung mit MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verblieben 1.832 g gelborangenes Öl. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x40 cm) mit CH/EE 16:1 ergab 1.003 g Piperidin **156** (86 % d. Th., 4.34 mmol) als farblose Flüssigkeit.

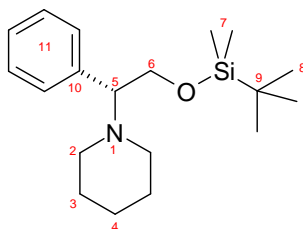


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.28-1.38 (m, 2H, **4**), 1.47-1.66 (m, 4H, **3**), 2.17-2.31 (m, 2H, **2eq**), 2.49-2.60 (m, 2H, **2ax**), 3.36 (br s, 1H, **7**), 3.61 (dd, 1H, ²J_{6a-6b} = 9.8 Hz, ³J_{5-6a} = 7.1 Hz, **6a**), 3.67 (dd, 1H, ²J_{6a-6b} = 9.8 Hz, ³J_{5-6b} = 7.1 Hz, **6b**), 3.96 (t, 1H, ³J₅₋₆ = 7.1 Hz, **5**), 7.13-7.36 (m, 5H, **9**).

R_f = 0.09 (CH/EE 2:1).

3.5.8.7 Darstellung von *N*-[(*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-piperidin

1.003 g Alkohol **156** (4.34 mmol), 592 mg Imidazol (8.70 mmol) und 14 mg DMAP (0.11 mmol) wurden in 30 mL abs. THF gelöst. Bei 0 °C wurden 2.602 g TBSCI-Lösung (8.63 mmol, 50 %ig in Toluol) zugetropft und nach 2 h die Kühlung entfernt. Nach 82 h wurde mit 60 mL Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 30 mL EE extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Die Auftrennung der 2.259 g orangenen Feststoffs durch Kieselgel-Säulenchromatographie (3x30 cm) mit CH/EE 10:1 ergab 1.122 g TBS-geschütztes Piperidin **157** (81 % d. Th., 3.51 mmol) als farblose Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.10 (s, 3H, **7a**), -0.07 (s, 3H, **7b**), 0.79 (s, 9H, **8**), 1.34-1.42 (m, 2H, **4**), 1.50-1.59 (m, 4H, **3**), 2.37-2.43 (m, 2H, **2eq**), 2.43-2.53 (m, 2H, **2ax**), 3.36 (t, 1H, ³J₅₋₆ = 6.1 Hz, **5**), 3.79 (dd, 1H, ²J_{6a-6b} = 8.6 Hz, ³J_{5-6a} = 6.1 Hz, **6a**), 3.99 (dd, 1H, ²J_{6a-6b} = 8.6 Hz, ³J_{5-6b} = 6.1 Hz, **6b**), 7.18-7.29 (m, 5H, **9**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.6, -5.5 (**7**), 18.1 (**9**), 24.6 (**4**), 25.8 (**8**), 28.3 (**3**), 52.4 (**2**), 65.3 (**5**), 72.2 (**6**), 126.7, 127.8, 128.7 (**11**), 140.8 (**10**).

R_f = 0.63 (CH/EE 1:1).

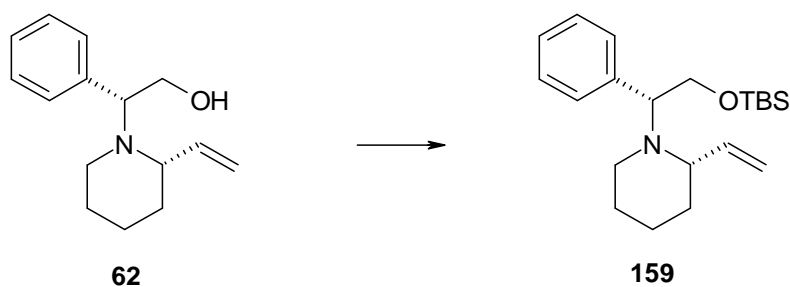
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3035 (w), 2930 (s), 2855 (s), 2798 (w), 1953 (w), 1887 (w), 1819 (w), 1728 (w), 1654 (w), 1599 (w), 1469 (m), 1452 (m), 1387 (w), 1360 (s), 1253 (m), 1094 (m), 1054 (s), 1028 (s), 938 (w), 872 (m), 834 (s), 766 (s), 700 (s), 668 (m), 617 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NOSi}$ [M^+H]:

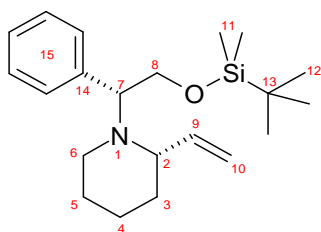
Ber.: 320.2410

Gef.: 320.2425

3.5.8.8 Darstellung von (2S)-N-[(R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin



Bei 0 °C wurden 231 mg Alkohol **62** (1.00 mmol), 142 mg Imidazol (2.09 mmol) und 8 mg DMAP (0.07 mmol) 50 mL abs. THF gelöst und 602 mg TBSCl-Lösung (2.00 mmol, 50 %ig in Toluol) zugetropft. Nach 30 min wurde das Eisbad entfernt und 30 h bei RT gerührt. Danach wurde mit 50 mL Wasser hydrolysiert und viermal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Trocknung mit MgSO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. lieferte eine orangene Flüssigkeit. Eine Kieselgel-Säulenchromatographie (3x28 cm) mit CH/EE 10:1 ergab 252 mg TBS-geschütztes Piperidin **159** (72 % d. Th., 0.73 mmol) als farblose Flüssigkeit.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (HH-COSY): δ [ppm] = -0.02 (s, 3H, **11a**), 0.00 (s, 3H, **11b**), 0.81 (s, 9H, **12**), 1.06-1.67 (m, 6H, **3+4+5**), 1.91 (dt, 1H, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, **6a**), 2.76-2.88 (m, 2H, **2+6b**), 3.91-3.98 (m, 2H, **7+8a**), 4.13 (t, 1H, $^3J = 7.4$ Hz, **8b**), 5.18 (d, 1H, $^3J_{9-10a} = 15.9$ Hz, **10a**),

5.19 (d, 1H, $^3J_{9-10b} = 9.1$ Hz, **10b**), 5.94 (dt, 1H, $^3J_{9-10a} = 16.5$ Hz, $^3J_{2-9, 9-10b} = 9.1$ Hz, **9**), 7.18-7.34 (m, 5H, **15**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135): δ [ppm] = -5.4, -5.2 (**11**), 18.2 (**13**), 23.5 (**4**), 25.8 (**12**), 26.1 (**5**), 34.3 (**3**), 47.0 (**6**), 63.4 (**2**), 64.3 (**8**), 64.8 (**7**), 115.6 (**10**), 126.6, 127.4, 129.3 (**15**), 137.4 (**14**), 142.5 (**9**).

$R_f = 0.58$ (CH/EE 10:1).

$[\alpha]_D^{22} = -98.5^\circ$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

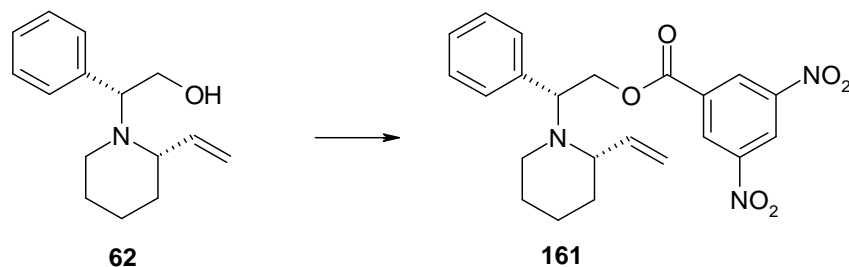
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3029 (w), 2925 (s), 2855 (s), 1777 (w), 1751 (m), 1719 (m), 1653 (w), 1466 (m), 1416 (m), 1388 (m), 1250 (w), 1193 (m), 1112 (w), 955 (w), 835 (m), 779 (w), 734 (w), 714 (s), 700 (m), 668 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NOSi}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

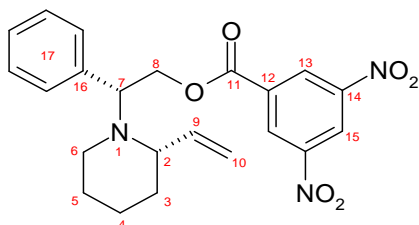
Ber.: 346.2566

Gef.: 346.2570

3.5.8.9 Darstellung von (2S)-N-[(R)-2-(3,5-Dinitro-benzoyloxy)-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin



Der Alkohol **62** (48 mg, 0.21 mmol) wurde unter Argonatmosphäre zusammen mit 104 mg 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (2.17 mmol) in 4.8 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde eine Lösung aus 57 mg DMAP (0.47 mmol) in 2.2 mL abs. DCM langsam zutropft, über Nacht gerührt und dabei auf RT erwärmen lassen. Nach 16 h zeigte eine dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz; es wurde mit 5 mL Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, fünfmal mit je 10 mL DCM extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Kieselgel-Säulenchromatographie mit CH/EE 10:1 lieferte 69 mg 3,5-Dinitrobenzoat **161** (78 % d. Th., 0.16 mmol) als farbloses Öl. Kristallisationsversuche aus Chloroform, Diethylether, *tert*-Butyl-methylether und Hexan scheiterten.



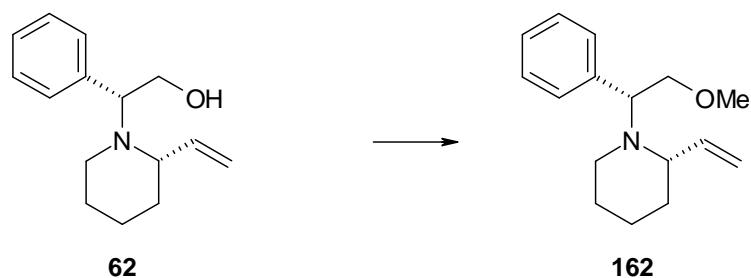
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.99-1.72 (m, 6H, **3+4+5**), 1.92-2.09 (m, 1H, **6a**), 2.73-2.87 (m, 1H, **6b**), 2.89-3.01 (m, 1H, **2**), 4.49 (t, 1H, ³J = 7.3 Hz, **8a**), 4.56 (t, 1H, ³J = 7.3 Hz, **8b**), 5.03 (t, 1H, ³J = 7.3 Hz, **7**), 5.23 (d, 1H, ³J_{9-10a} = 10.2 Hz, **10a**), 5.24 (d, 1H, ³J_{9-10b} = 16.0 Hz, **10b**), 5.94 (dt, 1H, ³J_{9-10b} = 16.0 Hz, ³J_{2-9, 9-10a} = 9.7 Hz, **9**), 7.18-7.40 (m, 5H, **17**), 9.07 (s, 2H, **13**), 9.18 (s, 1H, **15**).

R_f = 0.81 (CH/EE 1:1).

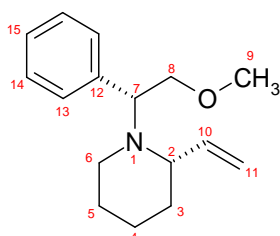
MS [FD, 5 kV, 10 mA/min]:

m/z (%) = 425.1 (100) [M⁺].

3.5.8.10 Darstellung von (2S)-N-[(R)-2-Methoxy-1-phenyl-ethyl]-2-vinyl-piperidin



Unter Argonatmosphäre wurden 213 mg Natriumhydrid (5.33 mmol, 60 %ige Suspension in Mineralöl) in 5.8 mL abs. THF suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus 233 mg Alkohol **62** (1.01 mmol) in 3.9 mL abs. THF wurde langsam zugetropft und 45 min gerührt. Danach wurde eine Lösung aus 254 mg Methyljodid in 1.9 mL abs. THF zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und 5 h bei RT gerührt. Nach Hydrolyse mit 3 ml NH₄Cl-Lösung wurde viermal mit je 10 mL DCM extrahiert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, wobei 306 mg gelbes Öl zurück blieben. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x40 cm) mit CH/EE 10:1 erbrachte 234 mg Methylether **162** (95 % d. Th., 0.95 mmol) als farblose Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (HH-COSY): δ [ppm] = 1.01-1.16 (m, 1H, **4ax**), 1.42-1.65 (m, 5H, **3+4eq+5**), 1.87 (dt, 1H, ³J_{5ax-6ax} = 11.4 Hz, ³J_{5eq-6ax} = 3.3 Hz, **6ax**), 2.75 (dt, 1H, ³J_{2-3eq} = 3.3 Hz, ³J_{2-3ax, 2-19} = 9.0 Hz, **2**), 2.87 (d, 1H, ^{2,3}J = 11.2 Hz, **6eq**), 3.33 (s, 3H, **9**), 3.70 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 9.8 Hz, ³J_{7-8a} = 6.9 Hz, **8a**), 3.80 (dd, 1H, ²J_{8a-8b} = 9.8 Hz, ³J_{7-8b} = 7.1 Hz, **8b**), 4.33 (t, 1H, ³J₇₋₈ = 7.0 Hz, **7**), 5.19 (d, 1H, ³J_{10-11a} = 11.7 Hz, **11a**), 5.20 (d, 1H, ³J_{10-11b} = 16.0 Hz, **11b**), 5.94 (dt, 1H, ³J_{10-11b} = 17.4 Hz, ³J_{2-10, 10-11a} = 9.1 Hz, **10**), 7.19-7.28 (m, 3H, **13+15**), 7.28-7.36 (m, 2H, **14**).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (DEPT-135) (HSQC): δ [ppm] = 23.7 (**4**), 26.1 (**5**), 34.3 (**3**), 46.8 (**6**), 59.0 (**9**), 62.7 (**7**), 63.5 (**2**), 73.7 (**8**), 115.9 (**11**), 127.1 (**15**), 127.7 (**14**), 129.1 (**13**), 136.5 (**12**), 142.7 (**10**).

$R_f = 0.57$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -105.26^\circ$ ($c = 0.75$, CH_2Cl_2)

IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3035 (w), 2930 (s), 2855 (m), 2806 (m), 1777 (w), 1718 (s), 1652 (m), 1494 (w), 1453 (m), 1377 (w), 1258 (w), 1189 (w), 1100 (s), 1078 (m), 1000 (w), 970 (w), 916 (m), 837 (m), 773 (w), 174 (w), 701 (s), 666 (w), 612 (w).

MS [ESI, 80 eV, 65 °C]:

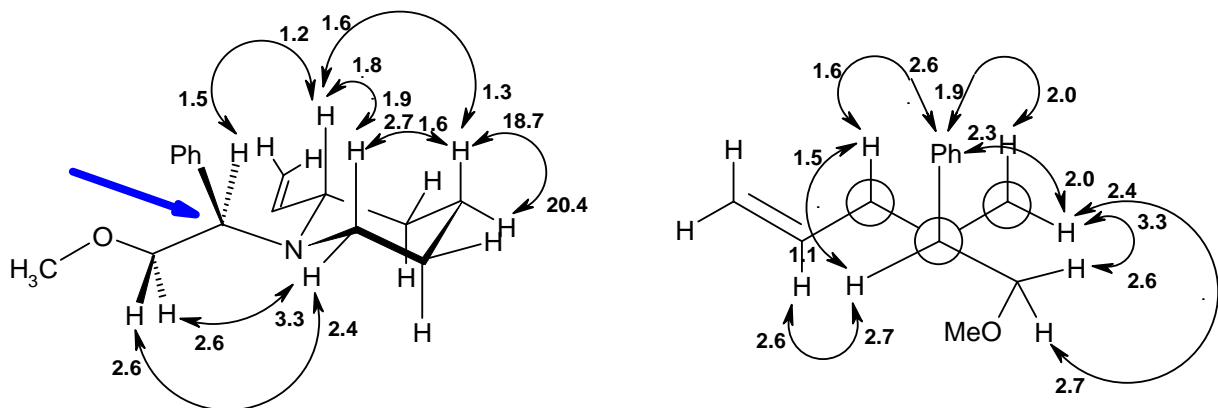
m/z (%) = 246.17 (100.0) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 247.18 (22.67).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

Ber.: 247.1936

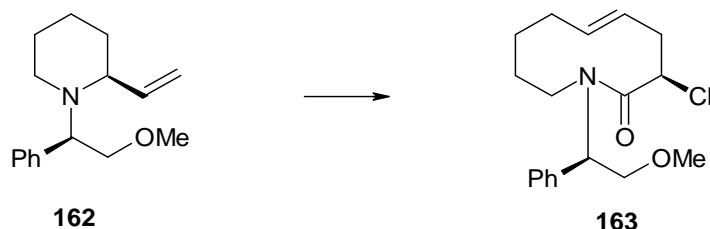
Gef.: 247.1935

NOESY:

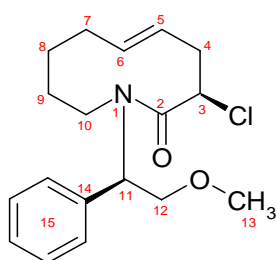


3.5.9 Aza-Claisen-Umlagerungen mit mono-Vinyl-piperidinen

3.5.9.1 Darstellung von (pS)-(E)-(3R)-3-Chlor-N-[(R)-2-methoxy-1-phenyl-ethyl]-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1H-azecin-2-on



Unter Argonatmosphäre wurden 359 mg wasserfreies K_2CO_3 (2.60 mmol) und 212 mg Vinylpiperidin **162** (0.86 mmol) in 47 g abs. DCM (mit Calciumhydrid getrocknet) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurden 557 mg frisch hergestelltes Chloracetylfluorid (5.77 mmol) zugegeben, 10 min gerührt und 1.30 mL $AlMe_3$ -Lösung (2.60 mmol, 2 M in Heptan) unter Gasentwicklung zugetropft. Nach 16 h wurde mit 5 mL Wasser hydrolysiert und mit 50 mL DCM verdünnt. Die Lösung wurde mit 10 mL K_2CO_3 -Lösung gewaschen, mit DCM extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine Kieselgel-Säulenchromatographie (3x35 cm) mit CH/EE 12:1 ergab 51 mg zurückgewonnenes Edukt (24 %, 0.21 mmol) und 162 mg Azecinon **163** (58 % d. Th., 0.50 mmol) als farblose Flüssigkeit.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (HH-COSY): δ [ppm] = 0.98-1.19 (m, 2H, **8a+9a**), 1.53-1.71 (m, 1H, **8b**) 1.72-1.99 (m, 2H, **7a+9b**), 2.17-2.36 (m, 1H, **7b**), 2.51-2.79 (m, 2H, **4**), 3.20-3.38 (m, 2H, **10**), 3.34 (s, 3H, **13**), 4.04-4.26 (m, 2H, **12**), 4.73-4.96 (m, 2H, **3+11**), 5.52 (dt, 1H, $^3J_{5-6} = 15.5$ Hz, $^3J_{4-5} = 7.4$ Hz, **5**), 5.66-5.83 (m, 1H, **6**), 7.21-7.40 (m, 5H, **15**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (DEPT-135) (HSQC): δ [ppm] = 25.7 (8), 28.9 (9), 33.6 (7), 38.1 (4), 48.2 (10), 56.2 (3), 58.6 (13), 60.0 (11), 73.2 (12), 124.6 (5), 127.3, 127.5, 128.3 (15), 136.7 (14), 136.9 (6), 169.6 (2).

$R_f = 0.53$ (CH/EE 1:1).

$[\alpha]_D^{22} = -19.11^\circ$ ($c = 1.11$, CH_2Cl_2)

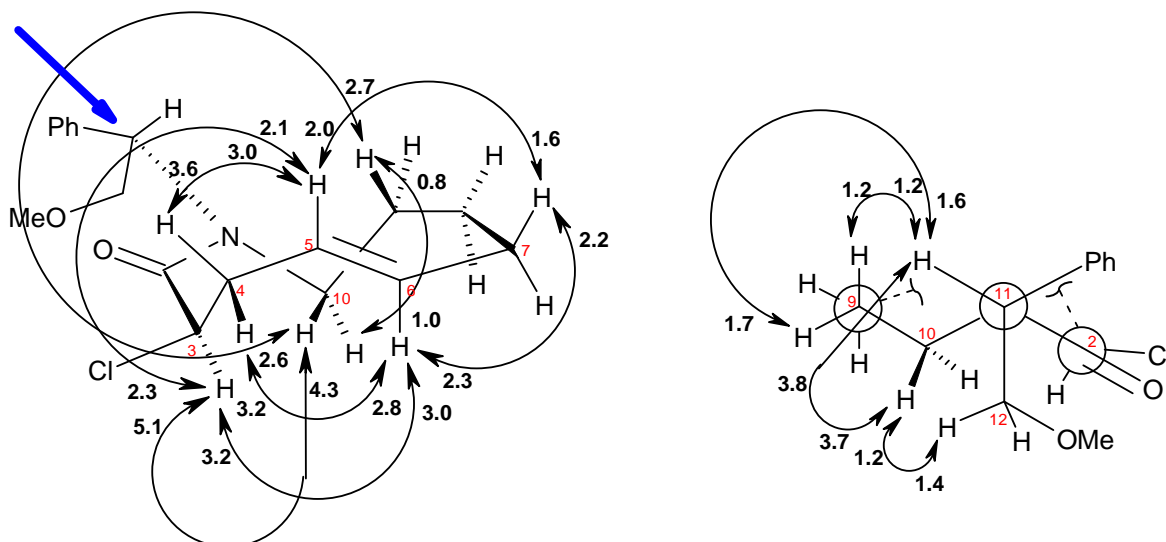
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3062 (w), 3029 (w), 2929 (s), 2855 (m), 2805 (m), 1951 (w), 1884 (w), 1830 (w), 1658 (w), 1643 (w), 1494 (w), 1452 (m), 1419 (w), 1267 (w), 1186 (m), 1099 (s), 999 (m), 969 (m), 915 (s), 767 (w), 742 (m), 701 (s), 665 (w), 649 (m), 612 (w).

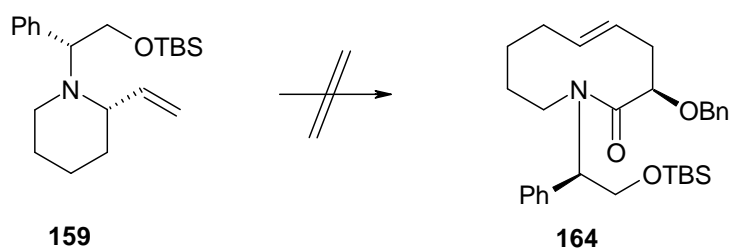
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNNaO}_2$ [$\text{M}^+ + \text{Na}$]:

Ber.: 344.1393

Gef.: 344.1397

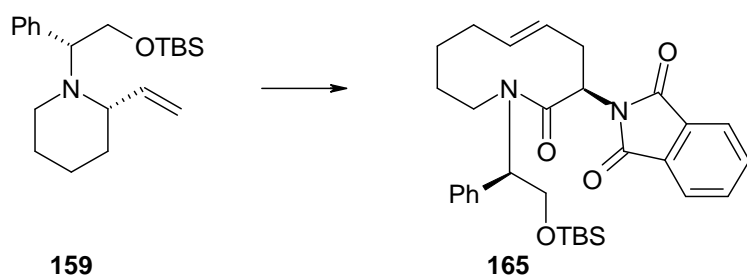
NOESY:



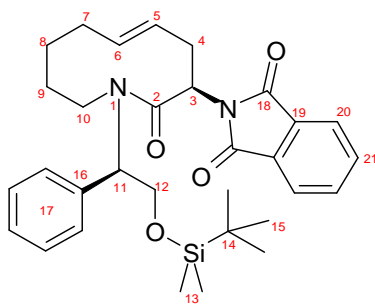
3.5.9.2 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*)-3-Benzoyloxy-*N*-[(*R*)-2-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on

Unter Argonatmosphäre wurden 167 mg wasserfreies K_2CO_3 (1.21 mmol) und 188 mg Vinylpiperidin **159** (0.54 mmol) in 10 mL abs. DCM (mit Aluminiumoxid getrocknet) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 278 mg frisch hergestelltem Benzoyloxyessigsäurefluorid (1.65 mmol) wurde 15 min gerührt. 0.82 mL $AlMe_3$ -Lösung (1.64 mmol, 2 M in Toluol) wurden unter leichter Gasentwicklung zugetropft und die Reaktionslösung bei 0 °C für 16 h gerührt. Dann wurden nochmals 283 mg Benzoyloxyessigsäurefluorid (1.68 mmol) und 0.83 mL $AlMe_3$ -Lösung (1.66 mmol, 2 M in Toluol) zugegeben. Es wurde 24 h bei RT weitergerührt und danach auf 40 °C erwärmt. Als nach weiteren 48 h per Dünnschichtchromatographie keine Reaktion festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion abgebrochen. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

3.5.9.3 Darstellung von (pS)-(E)-(3R)-3-Phthalimido-N-[(R)-2-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1H-azecin-2-on



Unter Argonatmosphäre wurden 775 mg wasserfreies K_2CO_3 (5.61 mmol) und 236 mg Vinylpiperidin **159** (0.68 mmol) in 12 mL abs. DCM (mit Aluminiumoxid getrocknet) suspendiert und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nach Zugabe von 767 mg frisch hergestelltem *N*-Phthaloylglycinfluorid (3.70 mmol) wurde 15 min gerührt und 0.55 mL $AlMe_3$ -Lösung (1.10 mmol, 2 M in Toluol) zugetropft. Nach 2 h wurde die Kühlung entfernt und nach weiteren 16 h wurden nochmals 1.00 mL $AlMe_3$ -Lösung (2.00 mmol, 2 M in Toluol) zugegeben. Nach 72 h wurde mit 2 mL Methanol und anschließend mit 10 mL Wasser hydrolysiert, viermal mit je 10 mL DCM extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Kieselgel-Säulenchromatographie (3x32 cm) mit CH/EE 10:1 ergab 141 mg Edukt **159** (60 %), 312 mg *N*-Phthaloylglycin-methylester (38 % d. Th., 1.42 mmol), 224 mg *N*-Phthaloylglycin **109** (29 % d. Th., 1.09 mmol) und 19.1 mg Azecinon **165** (5 % d. Th., 0.03 mmol).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -0.03 (s, 3H, **13a**), 0.02 (s, 3H, **13b**), 0.85 (s, 9H, **15**), 1.15-1.30 (m, 2H, **8a+9a**), 1.61-1.76 (m, 1H, **8b**), 1.81-2.01 (m, 2H, **7a+9b**), 2.30-2.45 (m, 6H, **7b**), 2.62 (ddd, 1H, $J = 4.2\text{ Hz}$, $J = 6.4\text{ Hz}$, $J = 13.1\text{ Hz}$, **4eq**), 3.28-3.43 (m, 1H, **10a**), 3.59-3.75 (m, 1H, **10b**), 3.75-3.89 (m, 1H, **4ax**), 4.20-4.29 (m, 1H, **12a**), 4.29-4.38 (m, 1H, **12b**), 4.58-4.73 (m, 1H, **11**), 5.29-5.43 (m, 1H, **3**), 5.67-5.81 (m, 1H, **5**), 5.81-5.95 (m, 1H, **6**), 7.11-7.31

(m, 5H, **17**), 7.67 (dd, 2H, $^3J_{4-5} = 5.5$ Hz, $^4J_{4-5} = 3.0$ Hz, **21**), 7.79 (dd, 2H, $^3J_{4-5} = 5.5$ Hz, $^4J_{4-5} = 3.0$ Hz, **20**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (HSQC): δ [ppm] = -5.4, -5.3 (**13**), 18.2 (**14**), 25.6 (**8**), 25.9 (**15**), 28.7 (**9**), 30.1 (**4**), 33.8 (**7**), 48.9 (**10**), 54.3 (**3**), 63.0 (**11**), 64.6 (**12**), 123.2 (**20**), 125.7 (**5**), 127.1, 127.4, 128.2 (**17**), 131.9 (**19**), 133.9 (**21**), 135.7 (**6**), 138.8 (**16**), 168.5 (**18**), 170.1 (**2**).

$R_f = 0.42$ (CH/EE 8:1).

$[\alpha]_D^{22} = +44.55^\circ$ ($c = 0.67$, CH_2Cl_2)

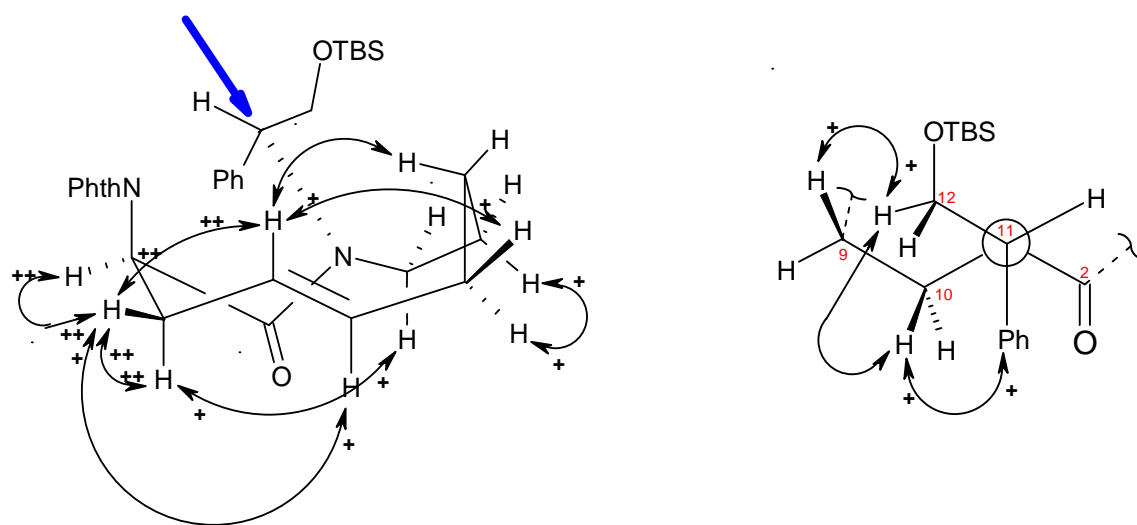
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 3026 (w), 2927 (s), 2855 (m), 1774 (w), 1648 (w), 1467 (w), 1447 (w), 1377 (m), 1255 (w), 1236 (w), 1192 (w), 1086 (m), 1007 (w), 978 (w), 873 (w), 835 (s), 776 (m), 736 (m), 716 (s), 698 (s), 668 (w), 609 (w).

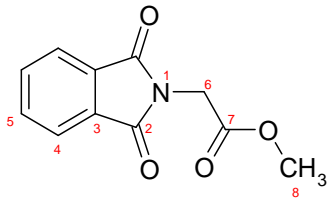
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

Ber.: 533.2836

Gef.: 533.2837

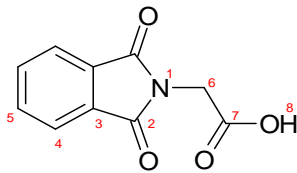
ROESY:



N-Phthaloylglycin-methylester (Nebenprodukt):

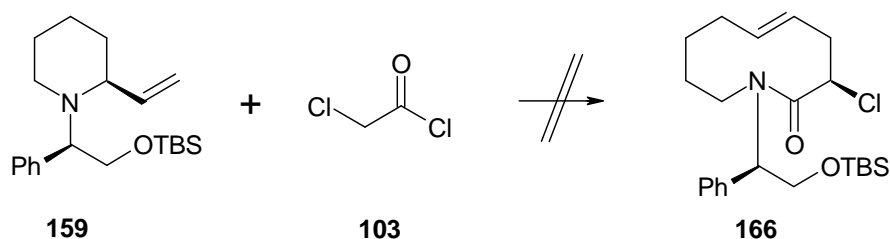
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.72 (s, 3H, 8), 4.40 (s, 2H, 6), 7.70 (dd, 2H, $^3J_{4-5} = 5.5$ Hz, $^4J_{4-5} = 3.1$ Hz, 5), 7.84 (dd, 2H, $^3J_{4-5} = 5.5$ Hz, $^4J_{4-5} = 3.1$ Hz, 4).

$R_f = 0.18$ (CH/EE 8:1).

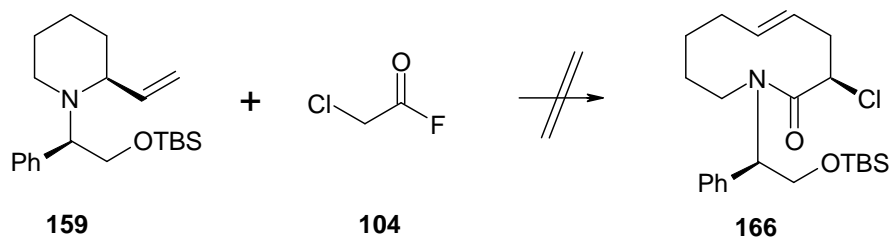
N-Phthaloylglycin (Nebenprodukt):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.46 (s, 1H, 8), 4.42 (s, 2H, 6), 7.73 (dd, 2H, $^3J_{4-5} = 5.4$ Hz, $^4J_{4-5} = 2.9$ Hz, 5), 7.86 (dd, 2H, $^3J_{4-5} = 5.4$ Hz, $^4J_{4-5} = 2.9$ Hz, 4).

$R_f = 0.08$ (CH/EE 8:1).

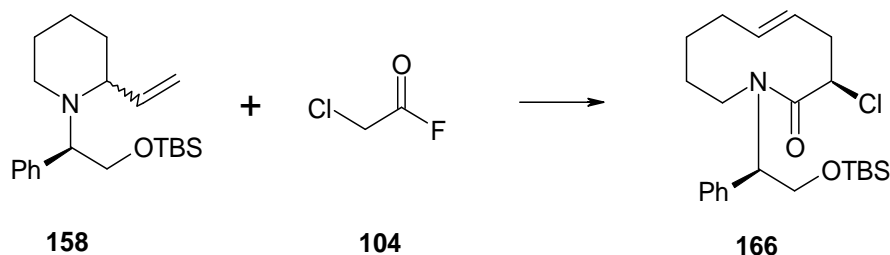
3.5.9.4 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*)-*N*-[(*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-chlor-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on

Unter Argonatmosphäre wurden 353 mg wasserfreies K_2CO_3 (2.55 mmol) und 110 mg Vinylpiperidin **159** (0.32 mmol) in 10 mL abs. DCM (mit Aluminiumoxid getrocknet) suspendiert und bei RT 161 mg Chloroacetylchlorid **103** (1.43 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurde auf 0 °C abgekühlt, 0.35 mL $AlMe_3$ -Lösung (0.70 mmol, 2 M in Toluol) wurden zugetropft und die orangene Lösung 68 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurden nochmals 282 mg Chloroacetylchlorid (2.50 mmol) und 0.40 mL $AlMe_3$ -Lösung (0.80 mmol) zugegeben. Nach Entfernung der Kühlung wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend auf 40 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung nach 48 h wurde mit 5 mL verd. Natronlauge hydrolysiert und viermal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde an der Kieselgel-Säule (3x30 cm) mit CH/EE 10:1 chromatographisch aufgetrennt. Es konnte kein Produkt **166** isoliert werden.

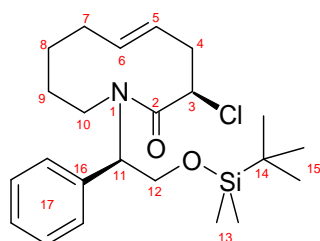
3.5.9.5 Versuch der Darstellung von (*E*)-(3*R*)-*N*-[(*R*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenyl-ethyl]-3-chlor-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-azecin-2-on

Unter Argonatmosphäre wurden 421 mg wasserfreies K_2CO_3 (3.05 mmol) und 131 mg Vinylpiperidin **159** (0.38 mmol) in 7 mL abs. DCM (mit Aluminiumoxid getrocknet) suspendiert und bei RT 222 mg frisch hergestelltes Chloracetylfluorid **104** (2.30 mmol) zugegeben. Nach 15 min wurde auf 0 °C abgekühlt und 0.40 mL $AlMe_3$ -Lösung (0.80 mmol, 2 M in Toluol) wurden zugetropft. Die gelbe Lösung wurde bei RT gerührt und nach 70 h wurden bei 0 °C nochmals 372 mg Chloracetylfluorid (3.86 mmol) und 0.40 mL $AlMe_3$ -Lösung (0.80 mmol) zugegeben. Nach Entfernen der Kühlung wurde 24 h gerührt und anschließend auf 40 °C erwärmt. Nach weiteren 24 h wurde, zur Aufarbeitung, mit 5 mL verd. Natronlauge hydrolysiert und viermal mit je 10 mL Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und den erhaltenen Rückstand an der Kieselgel-Säule (3x35 cm) mit CH/EE 10:1 chromatographisch aufgetrennt. Es konnte kein Produkt **166** isoliert werden.

3.5.9.6 Darstellung von (pR)-(E)-(3R)-N-[(R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1-phenylethyl]-3-chlor-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1H-azecin-2-on



Unter Argonatmosphäre wurden 23 mg wasserfreies K_2CO_3 (0.17 mmol) und 86.5 mg Vinylpiperidin **158** (0.25 mmol) (Diastereomeren-Gemisch 5:4) in 5 mL abs. DCM (über Aluminiumoxid getrocknet) suspendiert und bei 0 °C 179 mg Chloracetylfluorid **104** (1.86 mmol) zugegeben. Nach 20 min wurden 0.42 mL $AlMe_3$ -Lösung (0.84 mmol, 2 M in Toluol) innerhalb 10 min zugetropft, wobei die Lösung aufschäumte und langsam gelb wurde. Nach 16 h wurden nochmals 138 mg Chloracetylfluorid (1.43 mmol) und 0.38 mL $AlMe_3$ -Lösung (0.76 mmol) zugegeben und weitere 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 30 mL Diethylether verdünnt, durch 1 cm Kieselgel filtriert und mit 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Eine Kieselgel-Säulenchromatographie (1x27 cm) mit CH/EE 18:1 von 84 mg Rückstand ergab 17 mg Azecinon **166** (16 % d. Th., 0.04 mmol) als leicht gelbes Öl.



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -0.06-0.08 (m, 6H, **13**), 0.85 (m, 9H, **15**), 1.42-1.52 (m, 1H, **8eq**), 1.55-1.73 (m, 1H, **8ax**), 1.86-2.01 (m, 1H, **9ax**), 2.11-2.24 (m, 1H, **9eq**), 2.32-2.43 (m, 1H, **7eq**), 1.43-1.54 (m, 1H, **7ax**), 2.54-2.68 (m, 1H, **4ax**), 2.70-2.83 (m, 1H, **4eq**), 3.58-3.68 (m, 1H, **10eq**), 3.95-4.10 (m, 2H, **11+12a**), 4.17-4.26 (m, 1H, **10ax**), 4.31-4.37 (m, 1H, **3**), 4.37-4.43 (m, 1H, **12b**), 5.44-5.58 (m, 1H, **5**), 5.73-5.86 (m, 1H, **6**), 7.18-7.47 (m, 5H, **17**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.4, -5.3 (13), 18.2 (14), 25.9 (15), 29.6 (8), 33.7 (9), 38.3 (7), 40.9 (4), 48.7 (10), 56.4 (3), 56.4 (11), 63.1 (12), 124.8 (5), 127.6, 128.2, 128.3 (17), 136.6 (16), 137.0 (6), 168.3 (2).

$R_f = 0.40$ (CH/EE 7:1).

$[\alpha]_D^{22} = +14.30^\circ$ ($c = 0.57$, CH_2Cl_2)

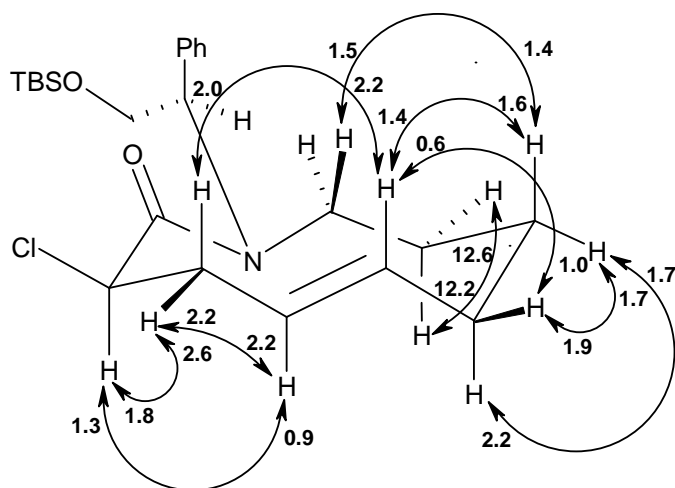
IR: $1/\lambda$ [cm^{-1}] = 3051 (w), 2926 (s), 2855 (m), 1747 (s), 1601 (m), 1495 (w), 1455 (m), 1384 (w), 1263 (m), 1164 (w), 1070 (m), 1025 (m), 975 (w), 802 (w), 760 (w), 733 (s), 700 (m), 618 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]:

Ber.: 423.2360

Gef.: 423.2365

NOESY:



4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Ac	Acetyl
AIBN	Azobisisobutyronitril
ax	axial
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
Bn	Benzyl
Cbz	Carbobenzyloxy
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	Campfersulfonsäure
COSY	Correlation Spectroscopy
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DA	<i>Diels-Alder</i> -Reaktion
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	Dicyclohexyl-carbodiimid
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomeren-Überschuss
DIBAH	Diisobutylammoniumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>E</i>	entgegen
ee	Enantiomeren-Überschuss
EE	Essigsäureethylester
eq	äquatorial
FT	<i>Fourier</i> -Transformation
GC	Gas-Chromatographie
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid

HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
HSQC	Proton detected Heteronuclear Single Quantum Coherence
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit	Literaturangabe
MS	Massenspektrometrie
mCPBA	meta-Chlorperoxybenzoesäure
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl (2,4,6-Trimethylphenyl)
MOM	Methoxymethyl
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
MS	Molekuarsieb
<i>n</i>	Brechungsindex
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Phg	Phenylglycin
Pip	Pipecolinsäure
Piv	Pivaloyl
<i>R</i>	rectus (<i>Cahn-Ingold-Prelog</i> -Konvention)
R _f	Retentionsfaktor

ROESY	Rotational Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
RT	Raumtemperatur
<i>S</i>	sinister (<i>Cahn-Ingold-Prelog</i> -Konvention)
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium-perruthenat
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Tos	4-Toluolsulfonyl
Trityl	Triphenylmethyl
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
UV	Ultraviolett
<i>Z</i>	zusammen

5 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Ehrlich, A. Bertheim (Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning AG), *US-Patent 986.148*, **1911**.
- [2] G. R. Pettit, J. F. Day, J. L. Hartwell, H. B. Wood, *Nature* **1970**, *227*, 962-963.
- [3] T. L. Simmons, E. Andrianasolo, K. McPhail, P. Flatt, W. H. Gerwick, *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 333-342.
- [4] <http://www.thecephalopodpage.org/MarineInvertebrateZoology/Clavelinapicta.html>
- [5] *Meyers Großes Konversations-Lexikon*, Bibliographisches Institut, 6. Auflage, Leipzig und Wien, **1907**.
- [6] Underwater Photography Copyright © 1986-2007 Fabio Ehrenguber.
- [7] T. E. Thompson, *J. Mar. Biol. Assoc. U.K.* **1988**, *68*, 499-517.
- [8] M. F. Raub, J. H. Cardellina II, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, J. Clardy, M. C. Alley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3178-3180.
- [9] F. Kong, D. J. Faulkner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3667-3668.
- [10] „Die BP-Ölkatastrophe im Golf von Mexiko und die Folgen“ V.i.S.d.P.: Jörg Feddern, Greenpeace e. V., Große Elbstraße 39, 22767 Hamburg.
- [11] N. Toyooka, Y. Yotsui, Y. Yoshida, T. Momose, *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 4882-4883.
- [12] J. D. Ha, D. Lee, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4550-4551.
- [13] S. Yu, X. Pu, T. Cheng, R. Want, D. Ma, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3179-3182.
- [14] N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Momose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3715-3718.
- [15] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710-734.
- [16] W. S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Lee, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741-743.
- [17] P. D. Rotella, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5453-5456.
- [18] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement*, 1. Aufl., Wiley-VCH, **2007**.
- [19] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- [20] S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, *1*, 25-28.
- [21] N. Zhang, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2002**, *2*, 242-252.
- [22] U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677-3786.

- [23] U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773-3786.
- [24] S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855-5856.
- [25] F. P. J. T. Rutjes, H. E. Schoemaker, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 677-680.
- [26] T. Pietzonka, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1481-1482.
- [27] Synthese von Tropinon nach Robinson und Schöpf [R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762-768; C. Schöpf, G. Lehmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1935**, *518*, 1-37.]
- [28] L. Guerrier, J. Royer, D. S. Grierson, H.-P. Husson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754-7755.
- [29] P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, *33*, 467-482.
- [30] A. R. Katritzky, G. Qui, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699-6703.
- [31] J.-F. Zheng, L.-R. Jin, P.-Q. Huang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1139-1142.
- [32] J.-C. Quirion, D. S. Grierson, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 3311-3314.
- [33] D. Francois, M.-C. Lallemand, M. Selkti, A. Tomas, N. Kunesch, H.-P. Husson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 112-114.
- [34] S. Groß, S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, N. Zhang, U. Nubbemeyer, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711-714.
- [35] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, H. G. Chao, R. H. DeSelms, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9651-9652.
- [36] L. A. Carpino, A. Morris, J. S. Ogden, A. A. Dias, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6883-6887.
- [37] L. A. Carpino, A. El-Faham, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5401-5402.
- [38] G. A. Olah, M. Noijma, I. Kerekes, *Synthesis* **1973**, *8*, 487-488.
- [39] C. W. Tullock, D. D. Coffman, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2016-2019.
- [40] M. Vanecek, Dissertation, Mainz, **2010**.
- [41] R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Germany, **2003**.
- [42] F. E. King, T. J. King, A. J. Warwick, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3590-3597.
- [43] S. Nazabadioko, R. J. Pérez, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1597-1604.
- [44] A. Scherrmann, Dissertation, Mainz, **2007**.

- [45] A. G. Myers, B. H. Yang, L. McKinstry, K. J. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [46] a) A. Stehl, G. Seitz, K. Schulz, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1343-1354; b) F. Sánchez-Sancho, B. Herradón, *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1951-1966; c) D. J. Hart, J. Li, W.-L. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5023-5033.
- [47] L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6371-6373.
- [48] A. W. Williamson, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1851**, *77*, 37-49.
- [49] A. R. Katritzky, S. Rachwal, G. J. Hitchings, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683-2732.
- [50] Y. Hsiao, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1997**, *11*, 3586-3591.
- [51] A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3205-3209.
- [52] V. Grignard, *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1324.
- [53] H. Poerwono, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Kube, S. Ohmiya, H. Takahashi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13955-13970.
- [54] *Organikum*. 19. Auflage, Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1993**, S. 518-520.
- [55] A. Einhorn, F. Hollandt, *Liebigs Ann. Chem.* **1898**, *301*, 95-115.
- [56] a) C. Schotten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544-2547; b) E. Baumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218-3222.
- [57] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615.
- [58] P. J. Kocienski, *Protective Groups*, Thieme, Stuttgart-New York, **1994**, S. 33-38.
- [59] J. M. Poudrel, P. Hullot, J. P. Vidal, J. P. Girard, J. C. Rossi, A. Muller, C. Bonne, V. Bezuglov, I. Serkov, P. Renard, B. Pfeiffer, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5289-5310.
- [60] Cambridge Crystallographic Data Center Deposition Number CCDC 286912.
- [61] A. Sudau, Dissertation, Berlin, **2002**.
- [62] P. Rittmeyer, D. Hauk, *Zeitschrift für Naturforschung* **1993**, *48*, 1223-1226.
- [63] Z. Osmanov, A. A. Ibragimov, S. Y. Yunusov, *Chem. Nat. Comp.* **1977**, *13*, 607-608.
- [64] M. S. Newman, *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 344-347.
- [65] P. Limberg, persönliche Mitteilung, Mainz, **2008**.
- [66] M. Perscheid, Dissertation, Mainz, **2010**.
- [67] a) J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 1438-1452; b) J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3914-3933.
- [68] J.-F. Zheng, L.-R. Jin, P.-Q. Huang, *Org. Lett.* **2004**, *7*, 1139-1142.

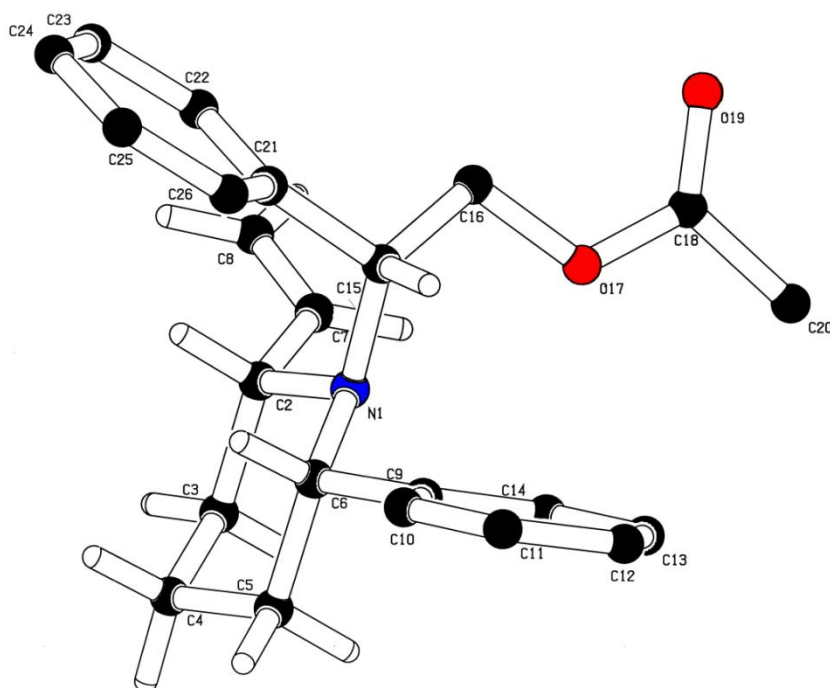
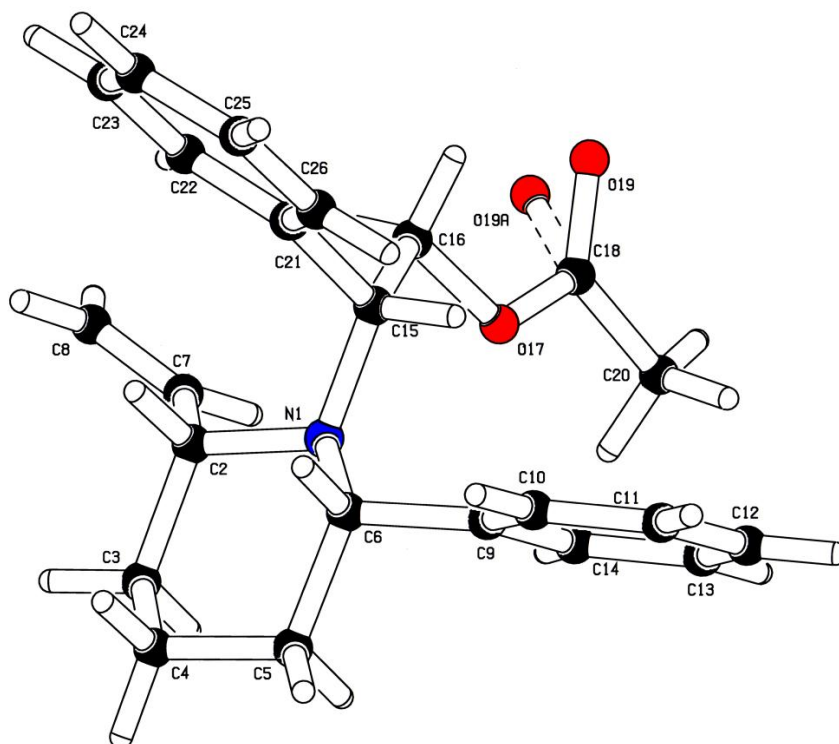
- [69] a) Y. Urushibara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1952**, 25, 280-280; b) Y. Urushibara, S. Nishimura, H. Uehara, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1955**, 28, 446-446.
- [70] M. Raney, *US Patent 1.628.190*, **1927**.
- [71] S. Escoubet, S. Gastaldi, N. Vanthuynne, G. Gil, D. Siri and M.P. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 14, 3242-3250.
- [72] P. Limberg, persönliche Mitteilung, Mainz, **2010**.
- [73] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, **2002**.
- [74] M. Tottoli, *Schweizer Patent 320.388*, **1957**.
- [75] E. Schlittler, J. Hohl, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 29-45.
- [76] L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1991**, S. 607-613.
- [77] L. F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktionen und Synthesen*, 2. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1991**, S. 135-136.
- [78] G. A. Monlander, J. A. Mc Kie, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7216-7227.
- [79] F. Hack, Dissertation, Mainz, **2009**.
- [80] E. J. Corey, A. J. Venkatesvarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6191.
- [81] N. Zhang, W. Münch, U. Nubbemeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1335-1354.
- [82] J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2335-2344.
- [83] C. Herdeis, W. Engel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 297-301.
- [84] S. Varray, R. Lazaro, J. Martinez, F. Lamaty, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 14, 2308-2316
- [85] S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606-9614.
- [86] D. J. Hart, J. Li, and W.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5023-5033.
- [87] G. A. Olah, S. Kuhn, S. Beke, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 862-864.
- [88] M. Altamura, P. Cesti, F. Francalanci, M. Marchi, S. Cambiagli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1225-1229.
- [89] G. M. Rubottom, R. Marrero, J.M. Gruber, *Tetrahedron* **1983**, 6, 861-865.
- [90] D. E. Adelson, H. Dannenberg, *U.S. Patent 2.503.699*; *Chem. Abstr.* **1950**, 44, 61961-61961.
- [91] A. Weinzierl, Examensarbeit, Mainz, **2007**.
- [92] H. O. L. Fischer, B. Gohlke, *Helv. Chim. Acta* **1933**, 16, 1130-1142.

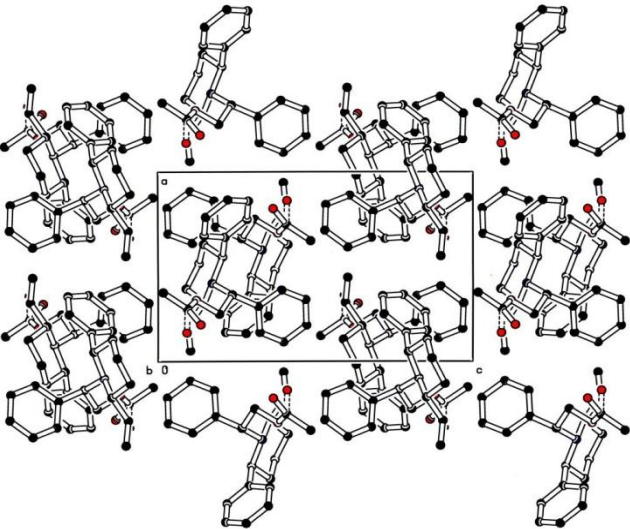
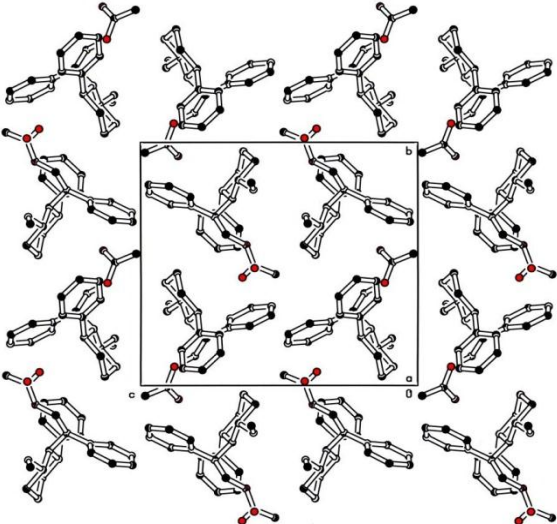
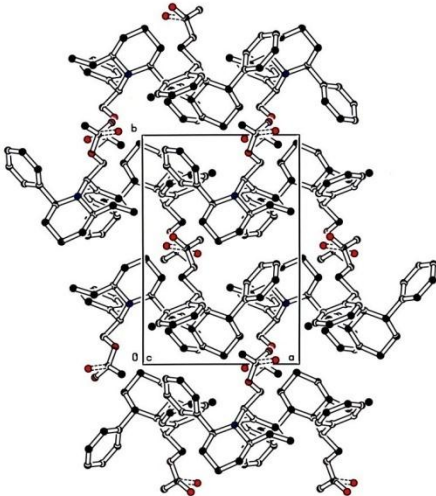
-
- [93] T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.
- [94] R. Devant, M. Braun, *Chem. Ber.* **1986**, 2191-2207.
- [95] K. Hirose, A. Fujiwara, K. Matsunaga, N. Aoki, Y. Tobe, *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 555-566.
- [97] H. Gilman, P. D. Wilkinson, W. P. Fishel, C. H. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 150-158.
- [98] *Organikum*. 19. Auflage, Barth Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1993**, S. 518-520.
- [99] D. François, E. Poupon, M.-C. Lallemand, N. Kunesch, and H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3209–3212.

6 LEBENS LAUF

7 KRISTALLOGRAPHISCHE DATEN

Cambridge Crystallographic Data Center Deposition Number CCDC 286912





1/4

Kristalldaten für SI042 (A. Siegler AK Nubbemeyer)

Summenformel	$C_{23}H_{27}NO_2$
Molgewicht	349.46 g mol ⁻¹
Absorption	$\mu = 0.58 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.2 x 0.3 x 0.3 mm ³ sechseckige farblose Platte
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 9.4058(6) Å
(berechnet aus	b = 13.7091(3) Å
25 Reflexen mit	c = 15.3184(6) Å
61° < θ < 69°)	V = 1975.2(2) Å ³ z = 4 F(000) = 752
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{ron}} = 1.175 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\theta$
Scan – Breite	0.9+0.15*tan(θ)
Meßbereich	2° ≤ θ < 70° 0 ≤ h ≤ 10 0 ≤ k ≤ 16 0 ≤ l ≤ 18
Reflexzahl: gemessen	3854 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	3604 ($R_{\sigma} = 0.0174$)
beobachtete	3355 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankung von ca. 5% mit kubischen Spline korrigiert.
Lösung	Programm: SIR-97(Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 261 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0898 * P)^2 + 0.40 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1467 (R1=0.0455 für beobachtete Reflexe, 0.0492 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.100
Flack Parameter	x = -0.1(4)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.22, -0.18 eÅ ⁻³
Bemerkung	O19 ist fehlgeordnet

2/4

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)
 $U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum a_i^2 a_j^2 a_i a_j$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
N1	0.4120(2)	0.2336(1)	0.1710(1)	0.0358(5)
C2	0.3117(3)	0.1550(2)	0.1466(1)	0.0424(7)
C3	0.3834(3)	0.0779(2)	0.0884(2)	0.0542(8)
C4	0.5168(3)	0.0376(2)	0.1296(2)	0.0581(9)
C5	0.6180(3)	0.1217(2)	0.1447(2)	0.0484(7)
C6	0.5516(2)	0.1992(2)	0.2042(1)	0.0375(6)
C7	0.1881(3)	0.1942(2)	0.0946(2)	0.0547(8)
C8	0.0568(4)	0.1658(3)	0.1019(2)	0.072(1)
C9	0.6550(2)	0.2839(2)	0.2119(1)	0.0375(6)
C10	0.7490(3)	0.2914(2)	0.2820(2)	0.0441(7)
C11	0.8458(3)	0.3668(2)	0.2864(2)	0.0506(8)
C12	0.8520(3)	0.4365(2)	0.2213(2)	0.0506(8)
C13	0.7608(3)	0.4296(2)	0.1514(2)	0.0507(8)
C14	0.6636(3)	0.3545(2)	0.1463(1)	0.0451(7)
C15	0.3522(2)	0.3056(2)	0.2345(1)	0.0384(6)
C16	0.2500(3)	0.3790(2)	0.1937(2)	0.0498(8)
O17	0.3230(2)	0.4226(1)	0.1205(1)	0.0675(7)
C18	0.2783(3)	0.5066(2)	0.0925(2)	0.0551(9)
O19	0.1941(4)	0.5560(3)	0.1349(3)	0.085(1)
O19A	0.152(1)	0.5172(8)	0.0908(10)	0.085(1)
C20	0.3638(3)	0.5422(2)	0.0162(2)	0.065(1)
C21	0.2911(2)	0.2614(2)	0.3172(1)	0.0378(6)
C22	0.1537(3)	0.2245(2)	0.3223(2)	0.0450(7)
C23	0.1030(3)	0.1802(2)	0.3979(2)	0.0519(8)
C24	0.1912(3)	0.1738(2)	0.4703(2)	0.0512(8)
C25	0.3264(3)	0.2116(2)	0.4674(2)	0.0500(8)
C26	0.3760(3)	0.2550(2)	0.3911(2)	0.0427(7)

3/4

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
N1	0.0423(10)	0.0283(8)	0.0367(9)	0.0015(7)	-0.0002(8)	-0.0020(7)
C2	0.054(1)	0.035(1)	0.038(1)	-0.004(1)	-0.001(1)	-0.0029(9)
C3	0.073(2)	0.037(1)	0.052(1)	-0.006(1)	0.001(1)	-0.013(1)
C4	0.076(2)	0.031(1)	0.067(2)	0.007(1)	0.013(1)	-0.008(1)
C5	0.057(1)	0.035(1)	0.053(1)	0.009(1)	0.010(1)	-0.001(1)
C6	0.046(1)	0.0307(9)	0.0361(10)	0.0045(9)	0.0034(9)	0.0037(8)
C7	0.070(2)	0.048(1)	0.045(1)	-0.007(1)	-0.013(1)	-0.004(1)
C8	0.072(2)	0.078(2)	0.067(2)	-0.013(2)	-0.023(2)	-0.003(2)
C9	0.043(1)	0.0335(10)	0.0357(10)	0.0053(9)	0.0070(9)	0.0014(9)
C10	0.047(1)	0.044(1)	0.042(1)	0.0060(10)	0.001(1)	0.006(1)
C11	0.044(1)	0.053(1)	0.055(1)	0.002(1)	-0.006(1)	0.001(1)
C12	0.047(1)	0.044(1)	0.060(1)	-0.007(1)	0.013(1)	-0.005(1)
C13	0.060(2)	0.043(1)	0.048(1)	-0.004(1)	0.013(1)	0.007(1)
C14	0.057(1)	0.041(1)	0.037(1)	-0.002(1)	0.002(1)	0.0055(9)
C15	0.042(1)	0.0281(10)	0.045(1)	0.0012(9)	0.0025(9)	-0.0044(9)
C16	0.052(1)	0.037(1)	0.060(1)	0.008(1)	0.007(1)	0.003(1)
O17	0.082(1)	0.0428(9)	0.078(1)	0.0233(10)	0.021(1)	0.0221(9)
C18	0.046(1)	0.034(1)	0.084(2)	0.008(1)	-0.007(1)	0.010(1)
O19	0.094(3)	0.044(2)	0.117(3)	0.030(2)	0.020(2)	0.014(2)
O19A	0.094(3)	0.044(2)	0.117(3)	0.030(2)	0.020(2)	0.014(2)
C20	0.066(2)	0.045(1)	0.083(2)	0.004(1)	0.000(2)	0.023(1)
C21	0.041(1)	0.0293(9)	0.043(1)	0.0005(8)	0.0047(9)	-0.0077(8)
C22	0.046(1)	0.040(1)	0.049(1)	-0.0034(10)	0.004(1)	-0.0108(10)
C23	0.051(1)	0.041(1)	0.064(1)	-0.009(1)	0.019(1)	-0.011(1)
C24	0.070(2)	0.036(1)	0.048(1)	0.004(1)	0.018(1)	-0.0033(10)
C25	0.060(2)	0.048(1)	0.042(1)	0.008(1)	0.005(1)	-0.005(1)
C26	0.041(1)	0.041(1)	0.045(1)	-0.0006(9)	0.004(1)	-0.0089(10)

4/4

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

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H2	0.27514	0.12289	0.20073	0.037(6)
H3A	0.31579	0.02383	0.07760	0.066(6)
H3B	0.40746	0.10757	0.03134	0.066(6)
H4A	0.56098	-0.01128	0.09058	0.068(7)
H4B	0.49367	0.00553	0.18577	0.068(7)
H5A	0.64311	0.15168	0.08798	0.046(5)
H5B	0.70653	0.09696	0.17177	0.046(5)
H6	0.53744	0.17020	0.26346	0.038(6)
H7	0.20782	0.24389	0.05305	0.075(10)
H8A	0.03247	0.11631	0.14270	0.082(8)
H8B	-0.01483	0.19448	0.06654	0.082(8)
H10	0.74627	0.24406	0.32722	0.069(9)
H11	0.90883	0.37087	0.33475	0.068(9)
H12	0.91843	0.48852	0.22479	0.060(8)
H13	0.76483	0.47699	0.10618	0.08(1)
H14	0.60157	0.35066	0.09744	0.050(7)
H15	0.43550	0.34511	0.25426	0.035(6)
H16A	0.16224	0.34582	0.17390	0.049(5)
H16B	0.22363	0.42965	0.23688	0.049(5)
H20A	0.37930	0.48839	-0.02483	0.17(1)
H20B	0.45581	0.56670	0.03677	0.17(1)
H20C	0.31227	0.59491	-0.01331	0.17(1)
H22	0.09293	0.22951	0.27293	0.052(7)
H23	0.00921	0.15461	0.39998	0.066(9)
H24	0.15796	0.14325	0.52204	0.11(1)
H25	0.38596	0.20817	0.51742	0.046(7)
H26	0.46983	0.28063	0.38950	0.054(8)