



# **Aufbau von 2-alkinyl-substituierten Azepanen und Piperidinen und deren Aza-Claisen- Umlagerungen zu Allenyllactamen**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie

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

Moritz Perscheid

geb. in Wiesbaden

Mainz, 23.3.2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]
2. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung: 27.4.2010  
Dekan: Prof. Dr. [REDACTED]

Die vorliegende Arbeit  
wurde in der Zeit von Oktober 2005 bis November 2009  
im Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität  
unter der Betreuung von  
Herrn Prof. Dr. [REDACTED] angefertigt.

## Danksagung:

Herrn Prof. Dr. [REDACTED] danke ich für die Überlassung der sehr interessanten Themenstellung und des Arbeitsplatzes sowie für sein großes Engagement und die daraus resultierende hervorragende Betreuung und freundschaftliche Atmosphäre im Arbeitskreis.

Meinen Laborkolleginnen und –Kollegen danke ich für die stets sehr freundschaftliche Zusammenarbeit und das produktive Arbeitsklima.

Frau [REDACTED], Herrn Dr. [REDACTED] und Herrn Dr. [REDACTED] danke ich für Ihre Freundschaft, die vielen Diskussionen und die starke Unterstützung.

Herrn [REDACTED] danke ich für seine Hilfsbereitschaft und wertvollen Ratschläge.

Herrn Dr. [REDACTED] und Herrn Dr. [REDACTED] danke ich für die Unterstützung zu Anfang meiner Arbeit.

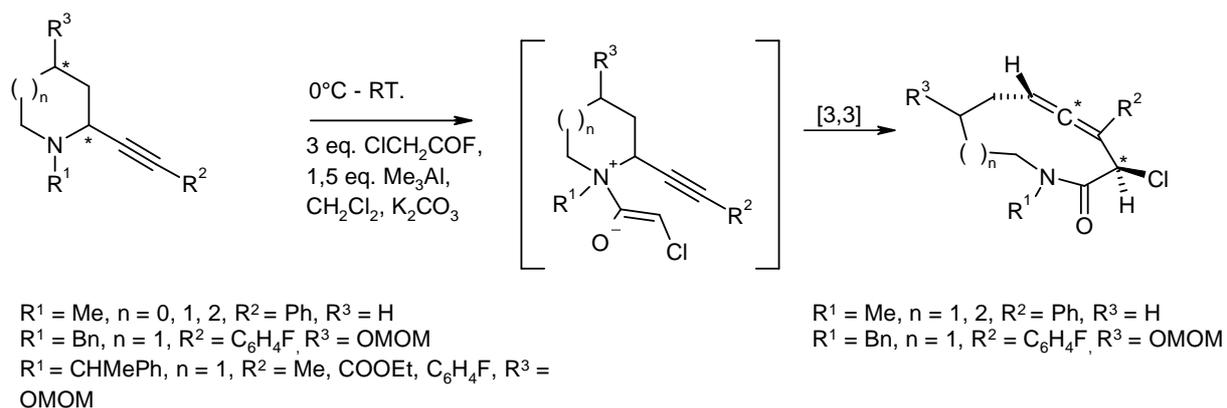
Ich danke den Mitarbeitern der analytischen Abteilung für Ihre Unterstützung. Besonderer Dank gilt [REDACTED] für viele Messungen und für seine Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

Frau [REDACTED] und Herrn [REDACTED] danke ich für die Unterstützung bei HPLC-Trennungen.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter, meiner Schwester und meiner Freundin, [REDACTED], für ihre Geduld, Nachsichtigkeit und Unterstützung in allen Lebenslagen.

## Abstract

Defined configured medium-sized unsaturated heterocycles are useful key intermediates in natural and biologically active product syntheses. Investigations showed that a zwitterionic aza Claisen rearrangement enables to treat 2-alkynyl substituted piperidines and azepanes<sup>2</sup> with Lewis acid activated ketenes generating unsaturated ten and eleven membered allenyl lactams, respectively. The analogous synthesis of a nine membered lactam failed (ring strain). A six to seven step sequence enabled to generate optically active protected 4-hydroxy piperidines displaying various 2 alkynyl groups. Auxiliary monitored Hetero-Diels-Alder cycloadditions, diastereoselective reductions, Bestmann-Ohira alkyne formation and various alkyne functionalisations had been elaborated. Then, the [3, 3]-sigmatropic rearrangements promised to form optically active allenyllactams ready for the elucidation of the absolute configuration of the allene system using NOE NMR-spectroscopy. Scope and limitations to synthesise ten membered allenyl lactams are discussed. The stereochemical outcome of the ring enlargement as well as the conformation of the products enable to outline further transformations focussing on natural product syntheses.



Definiert konfigurierte mittelgroße ungesättigte Heterocyclen sind wertvolle Zwischenstufen in der Naturstoff- und Wirkstoffsynthese. Es konnte gezeigt werden, dass 2-alkinyl-substituierte Piperidine und Azepane in einer Aza-Keten-Claisen-Reaktion zu 10- und 11-gliedrigen Allenyllactamen umgelagert werden können. Ein 9-gliedriges Allenyllactam konnte nicht dargestellt werden (Ringspannung). Über eine sechs- bis sieben-stufige Reaktionssequenz konnten optisch aktive, geschützte Piperidinole aufgebaut werden. Es wurden Auxiliar kontrollierte Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, diastereoselektive Reduktionen, Bestmann-Ohira Umlagerungen zu Alkinen und verschiedene Alkin-Funktionalisierungen erarbeitet. Eine Aza-Claisen-Umlagerung liefert schließlich optisch aktive Lactame deren absolute Konfiguration des Allensystems mittels NOE-NMR-Spektroskopie untersucht werden kann. Limitierungen und Möglichkeiten der Synthese werden eingehend diskutiert. Sowohl der stereochemische Verlauf der Reaktion als auch die Konformation der Produkte ermöglichen eine Fokussierung auf nachfolgende Naturstoffsynthesen vorzunehmen.

## Inhaltsverzeichnis

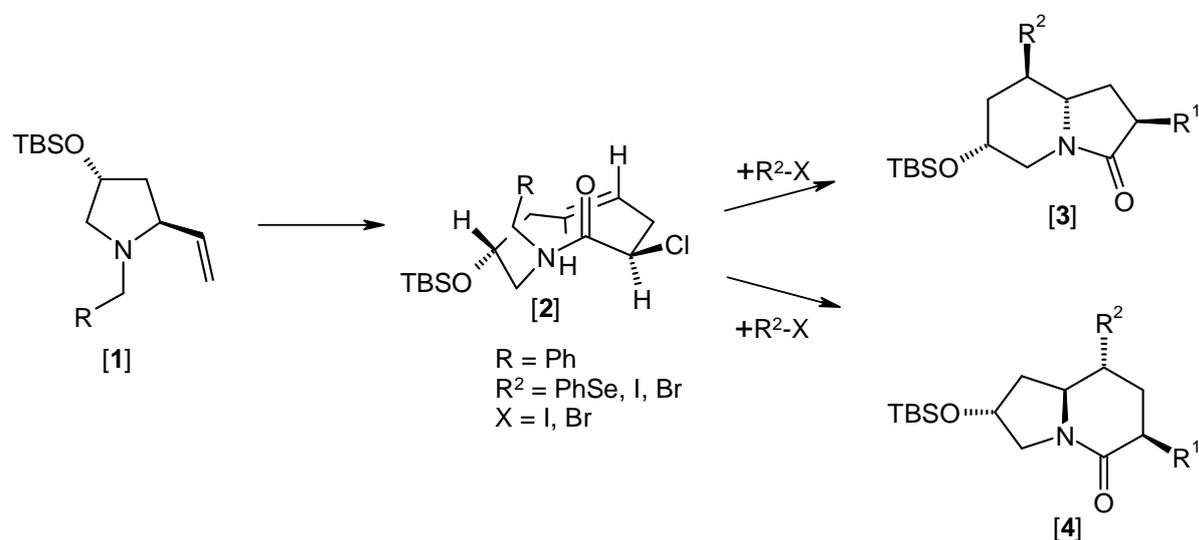
1	Allgemeiner Teil	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Die Claisen-Umlagerung	10
1.2.1	Chiralitätstransfer bei der Claisen-Umlagerung	11
1.3	Zwitterionische-Aza-Keten-Claisen-Reaktion mit Carbonsäurederivaten	13
1.4	Mögliche Übergangszustände bei einer Propargyl-Vinyl-Claisen-Reaktion	16
1.5	Struktur und Chiralität von Allenen	19
1.6	Ringspannung in Cycloallenen	21
1.7	Konformationen und Konfigurationen am 10-gliedrigen Allenyllactam	23
1.8	Reaktionen am Allensystem eines 10-gliedrigen Lactams	24
1.9	Bekannte Alkynyl-Claisen-Umlagerungen	27
1.10	Aufgabenstellung	29
2	Spezieller Teil	30
2.1	Überblick über die Synthese eines Modellsystems	30
2.2	Überblick über die Synthese und Umsetzungen von substituierten (optisch aktiven) 2-Alkynylpiperidinen	31
2.3	Synthese der 1-Methyl-2-phenylethynyl-Piperidine/-Azepane/-Pyrrolidine und deren Umlagerungen zu Allenen	33
2.4	Synthese von Chloracetylfluorid	35
2.5	Umlagerung der Alkine zu Allenen	35
2.6	Aufbau von Piperidin-4-onen mittels Hetero Diels-Alder-Reaktion	38
2.6.1	Synthese von 2-Trimethylsiloxybutadien	38
2.7	Synthese von 4-Oxo-piperidin-2-ethylestern	38
2.8	Reduktion der Piperidinone mit Natriumborhydrid	43
2.9	Reduktion mit Superhydrid	48
2.10	Methoxymethyl-Schutz der Alkohole [7a/b] und [8 b]	49
2.11	Reduktion der Ethylester mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-Reduktion)	52
2.12	Swern-Oxidation der Alkohole [11] und [12] mit anschließender Bestmann-Umlagerung zu Alkinen	53
2.13	Darstellung der Alkine über die Bestmann-Umlagerung	55
2.14	Funktionalisierung der Alkine	60
2.14.1	Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit Fluoriodbenzol	60
2.14.2	Weitere Funktionalisierungen der Alkine	61
2.14.3	Synthese des Alkinylesthers [28] und Synthese von 1-Phenethyl-2-prop-1-in-piperidin[29]	65
2.15	Umlagerungen der 2-Ethynyl-4-hydroxyl-Piperidine zu Allenen	66
2.16	Überblick über die Reaktionsbedingungen der Aza-Claisen-Umlagerung	70
2.17	Alternative Synthesewege zu 1-Benzyl-2-alkynyl-Piperidinen	71
2.18	Zusammenfassung und Ausblick	74
3	Experimenteller Teil	78
3.1	Analytische Methoden zur Strukturbestimmung	78
3.2	Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien	82
3.3	Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Alkine [1a] bis [1c]	83
3.4	Synthese von 1-Methyl-2-phenylethynyl-azepan [1a]	84
3.5	Synthese von 1-Methyl-2-phenylethynyl-piperidin [1b]:	85
3.6	Synthese von 1-Methyl-2-phenylethynyl-pyrrolidin [1c]:	86
3.7	Synthese von Chloracetylfluorid	87
3.8	Aza-Claisen-Umlagerung der Alkine [1a-c]	87
3.8.1	Allgemeine Vorschrift für die Claisen Umlagerung der Alkine [1a] bis [1c]	87
3.8.2	1- Methyl-3-chlor-1-aza-undeca-4,5-dien-2-on [2a]:	88

3.8.3	1-Methyl-3-chlor-1-aza-deca-4,5-dien-2-on [2b]:	90
3.9	Synthese von alkinyl-substituierten Piperidin über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion	92
3.9.1	Synthese von 2-Trimethylsiloxybutadien	92
3.9.2	Synthese von N-Benzyl-2-ethoxycarbonylpiperidin-4-on [6a] via Hetero-Diels-Alder-Reaktion	93
3.9.3	Reduktion des Piperidons [6] mit Natriumborhydrid zu N-Benzyl-2-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin [8]	95
3.9.4	Darstellung des Methoxymethylchlorids (MOM-Cl)	97
3.9.5	Darstellung des N-Benzyl-2-ethoxycarbonyl-4-methoxymethoxy-piperidins [10]	98
3.9.6	DIBAH-Reduktion des Piperidins [10] zu N-Benzyl-2-hydroxymethyl-4-methoxymethoxy-piperidin [12]	100
3.9.7	Darstellung von N-Benzyl-2-formyl-4-methoxymethoxy-piperidin [14]	102
3.9.8	Synthese des 2-Oxo-propylphosphonsäuredimethylesters [16]	104
3.9.9	Synthese des Bestmannreagenzes [19]	105
3.9.10	Synthese des Tosylazids [18]	106
3.9.11	Bestmannumlagerung des Aldehyds [14] zu N-Benzyl-2-ethinyl-4-methoxymethoxy-piperidin [21]	106
3.9.12	Sonogashira-Hagihara-Kupplung des Alkins [21] zu N-Benzyl-2-(2-(2-fluorphenyl)ethinyl)-4-methoxymethoxy-piperidin [25 rac.]	109
3.9.13	Synthese des N-Benzyl-2-(3-oxo-3-phenylpropin-1-yl)-4-methoxymethoxy-piperidin [40]	113
3.9.14	Claisen-Umlagerung zu 1-Benzyl-3-chlor-4-(2-(2-fluorphenyl)-4,5-dien-8-methoxymethoxy-azecinon-2 [30 rac]	114
3.9.15	Synthese der 4-Oxo-1-(1'-phenyl-ethyl)-piperidin-carbonsäure-2-ethylester [5]	116
3.10	Synthese der 1-Phenethyl-2-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-piperidine [7]	120
3.10.1	Reduktion einer Diastereomerenmischung von [5a] und [5b] mit NaBH <sub>4</sub>	120
3.10.2	Reduktion des kristallinen Diastereomeren [5a] mit NaBH <sub>4</sub>	121
3.10.3	Diastereoselektive Reduktion des kristallinen Diastereomeren [5a] mit Superhydrid	121
3.10.4	Synthese des 1-L-Phenethyl-2-(R)-Ethoxycarbonyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [9a]	125
3.10.5	DIBAH-Reduktion des Piperidinesters [9] zu 1-L-Phenethyl-2-(R)-hydroxymethyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [11a]	128
3.10.6	Swern Oxidation zu 1-L-Phenethyl-2-(R)-formyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [13a]	130
3.10.7	Synthese der 1-L-Phenethyl-2-ethinyl-4-methoxymethoxy-piperidine [20]	131
3.10.8	1-L-Phenethyl-2-(R)-propin-1-yl-4-(R)-methoxymethoxy-piperidin [29]	134
3.10.9	1-L-Phenethyl-2-(R)-(3-ethoxycarbonyl-propin-1-yl)-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [29]	135
3.10.10	Sonogashira-Kupplung des Alkins [20] zu 1-L-Phenethyl-2-(R)- (2-(2-fluorphenyl)ethinyl)-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [24]	137
3.11	Claisen-Umlagerung der Phenethyl-substituierten Alkinylpiperidine	139
3.12	Austausch der Phenethyl- gegen eine Benzylgruppe	142
3.13	Enantioselektive Synthese des Allenyllactams [30]	143
3.14	Dicobaltoctacarbonylschutz des Alkins [20]	144
4	Abkürzungsverzeichnis	146
5	Röntgenstrukturdaten	148

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung

Definiert konfigurierte mittelgroße ungesättigte Heterocyclen sind wertvolle Zwischenstufen in der Naturstoff- und Wirkstoffsynthese. Frühere Arbeiten konnten zeigen, dass die Aza-Claisen-Umlagerung die Möglichkeit eröffnet, 2-Vinylpyrrolidine und Lewisäure aktivierte Ketene zu ungesättigten Azoninonen umzulagern (Schema 1). Der dabei auftretende vollständige 1,3 Chiralitätstransfer ermöglicht den Aufbau 9-gliedriger Lactame mit definierten Stereozentren und einer planar chiralen Doppelbindung. Diastereospezifische und regioselektive transannulare Ringkontraktionen lieferten hoch-selektiv Indolizidinone, welche als Schlüsselintermediate in Naturstoffsynthesen Anwendung fanden<sup>1</sup>.

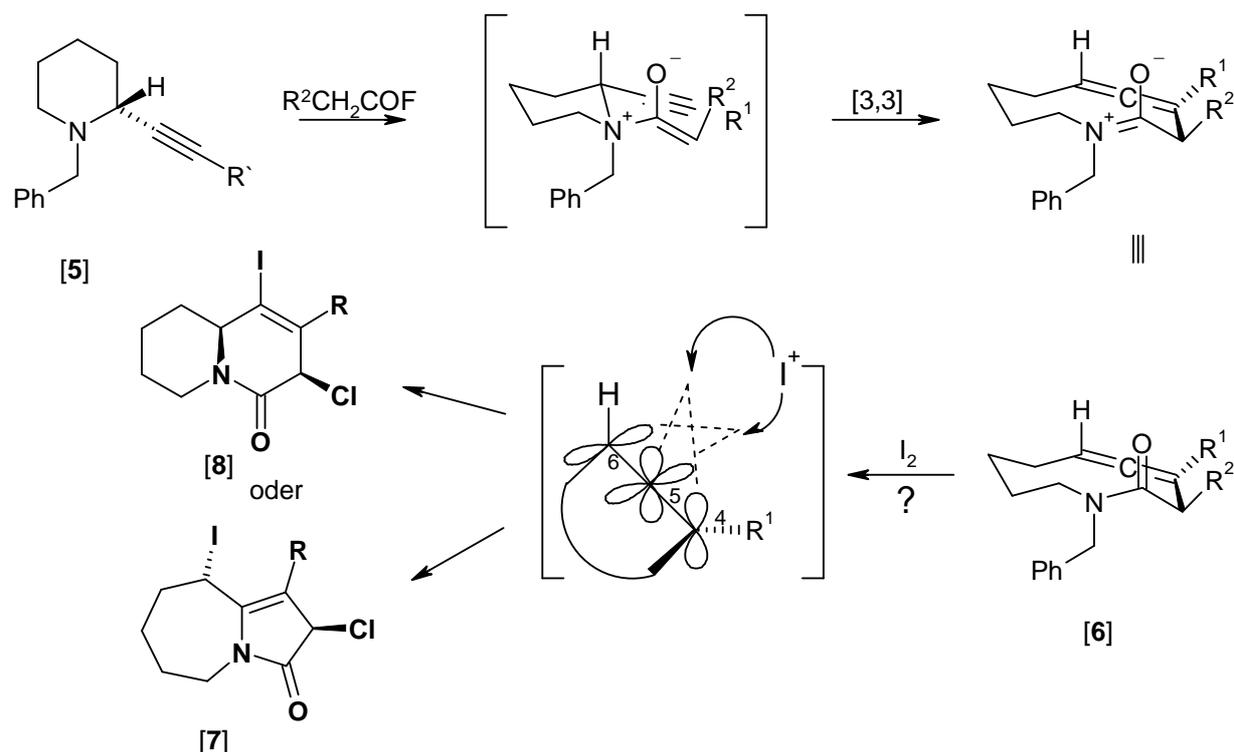


**Schema 1:** Claisen-Umlagerung von Vinylpyrrolidinen mit anschließendem transannularem Ringschluss

Ein solches Azoninon nutzte A. Sudau<sup>2</sup> bei der Vollsynthese des Pumiliotoxins 251 D als Schlüssel-intermediat. Die gute Zugänglichkeit der planaren Chiralität und ihre Transformation in eine zentrale Chiralität lässt hoffen, dass ebenso die axiale Chiralität von Allenen ausgenutzt werden kann. Ein solches axial chirales Allen [6] (Schema 2) würde z. B. bei der Claisen-Umlagerung eines Alkynylpiperidins [5] mit einem Säurefluorid und Trimethylaluminium entstehen. Der im Verlauf der Reaktion auftretende Ladungsausgleich der zwitterionischen Claisen-Umlagerung sollte auch dann noch ausreichend Triebkraft für die Reaktion bereitstellen, wenn das entstehende Allensystem gespannt ist.

<sup>1</sup> Alexander Sudau, Winfried Münch, Jan-W. Bats, U. Nubbemeyer *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3315 - 3325

<sup>2</sup>a) A. Sudau, Dissertation, **2002**, Freie Universität Berlin b) Münch, W.; U.; Bats, J. W.; Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1710 - 1720



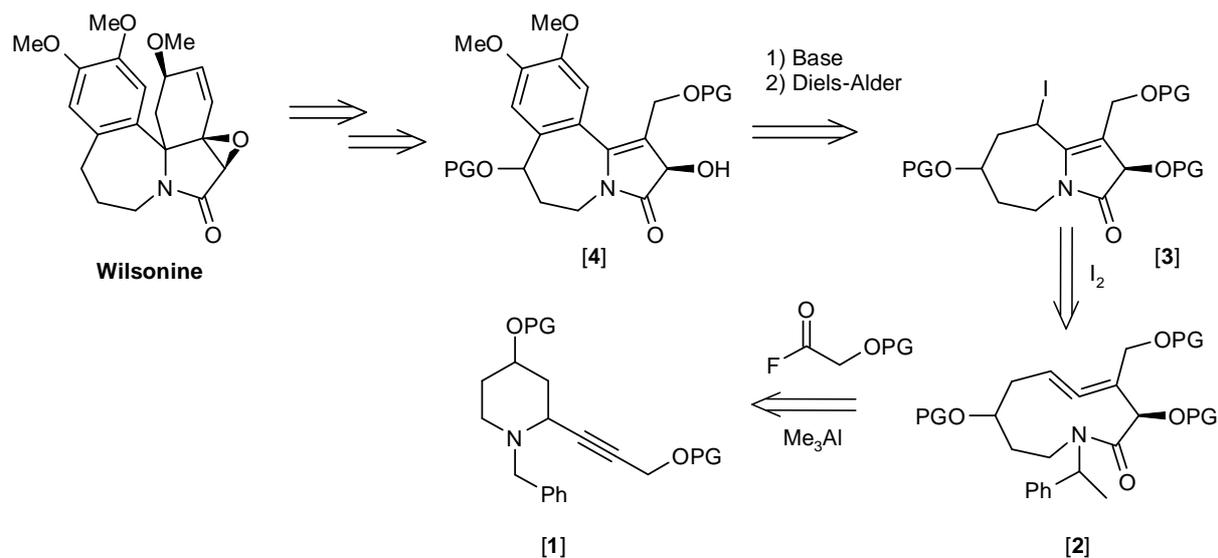
**Schema 2:** Zwitterionische Claisen-Umlagerung an 2-ethinyl-substituierten Piperidinen

In Analogie zu den planar chiralen Olefinen der Azoninone sollte eine Seite der 5,6 - Allen-Doppelbindung durch den Lactamring abgeschirmt sein und so nur die andere Seite für eine selektive Addition eines Elektrophils zur Verfügung stehen. Durch einen transannularen Ringschluss ließen sich so definiert konfigurierte Chinolizidinone [8] oder anellierte Azepine [7] darstellen. Die chirale Achse des Allenyllactams bestimmt hierbei wie bei den planar chiralen Azoninonen die Konfiguration der neu gebildeten Stereozentren. Es ist zu beachten, dass auch die 4,5 - Doppelbindung von einem Elektrophil angegriffen werden kann. Die Konformation des 10-gliedrigen Allenyllactams sollte hierbei einen Einfluss auf die Regioselektivität des elektrophilen Angriffs haben. Ein solcher elektrophiler Angriff auf die 4,5 - Doppelbindung würde aufgrund der räumlich ungünstigen Lage der Orbitale vermutlich nicht zu einem transannularen Ringschluss führen.

Die später folgenden Betrachtungen der möglichen Konfigurationen, Konformationen und Folgereaktionen eines solchen Cycloallens beschränken sich auf ein 10-gliedriges Lactam, da die hierüber erreichbaren Strukturen zunächst vielversprechend erscheinen.

Ein solches Zielmolekül könnte z. B. das Wilsonin sein, welches als biologisch aktiv beschrieben wurde<sup>3</sup>.

Hierbei würde man zunächst über ein geeignet substituiertes Piperidin [1] (Schema 3) ein Cycloallenyllactam [2] aufbauen, welches dann durch einen transannularen Ringschluss mit Jod zu schließen wäre. Das so gewonnene Schlüsselintermediat [3] könnte man dann nach Eliminierung von Jod und anschließender Diels-Alder-Reaktion sukzessive unter Ausnutzung der bereits vorhandenen Chiralitätszentren zum Wilsonin umsetzen.

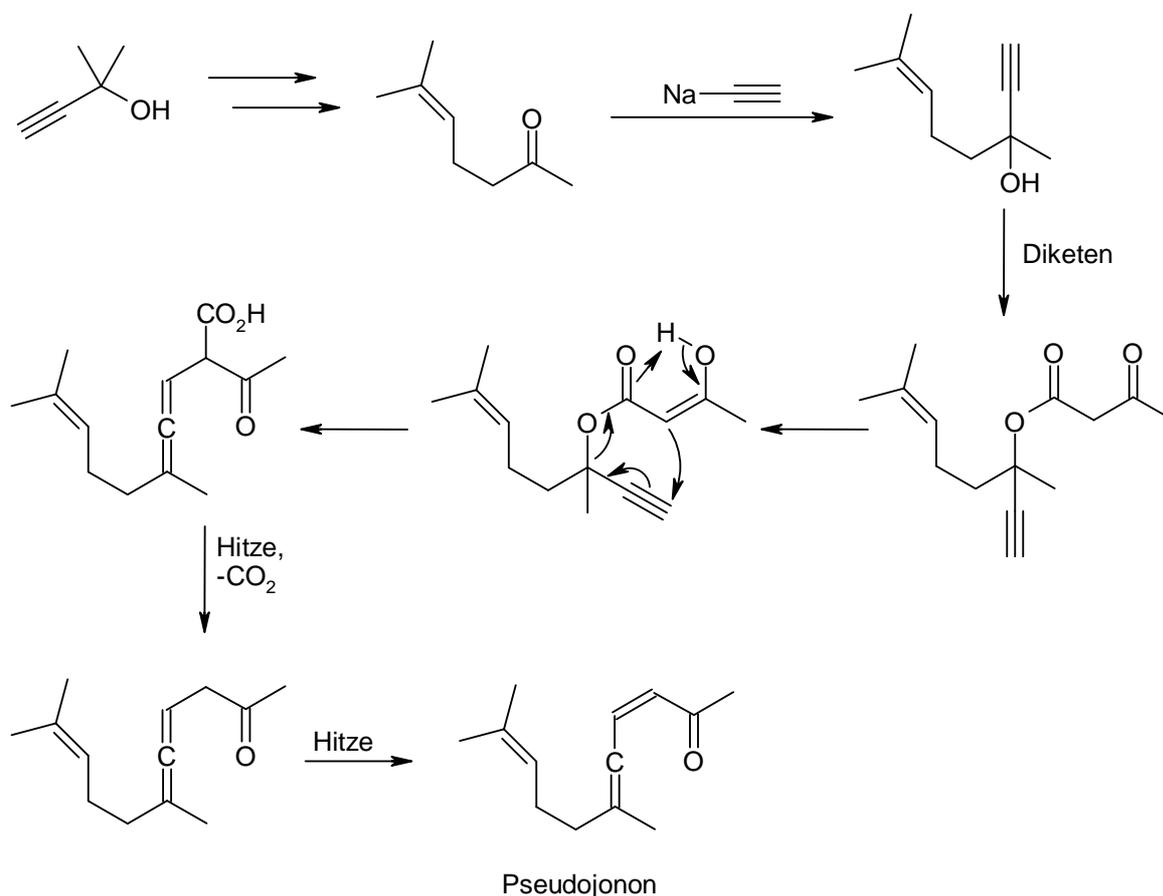


**Schema 3:** Schematische Retrosynthese von Wilsonine über ein Allenyl-Lactam als Schlüsselintermediat

<sup>3</sup> Wang, Li-Wen; Su, Huey-Jen; Yang, Sheng-Zehn; Won, Shen-Jeu; Lin, Chun-Nan;  
*Journal of Natural Products* **2004**, 67, 7, 1182 - 1185

## 1.2 Die Claisen-Umlagerung

Der Verlauf von Propargyl-Vinyl-Claisen-Reaktionen, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurden, ist lange noch nicht so gut untersucht wie die der weiter verbreiteten Vinyl-Allyl-Umlagerungen. Beispiele für ihre Anwendung finden sich in Kapitel 1.9. Arbeiten von Jerome A. Berson<sup>4</sup> zu Propargyl-Vinyl-Cope-Umlagerungen von 1990 legen jedoch zumindest nahe, dass es sich um einen suprafacial-suprafacial ablaufenden konzertierten Mechanismus handelt. Technisch wird die Propargyl-Vinyl-Claisen-Reaktionen von Hoffmann-La Roche zur Synthese von Vitamin A genutzt<sup>5</sup>, welche über das wichtige Zwischenprodukt Pseudojonon verläuft. Durch die Etablierung dieser auf einer Propargyl-Vinyl-Claisen-Reaktionen basierenden Synthese konnte eine Unabhängigkeit von dem im Zitronengras enthaltenen Citral erreicht werden.



**Schema 4:** Synthese von Pseudojonon nach Hoffmann-La Roche

Untersuchungen zu Übergangszuständen an Aza-Propargyl-Vinyl-Systemen sind bislang nicht gemacht worden. Um Analogieschlüsse zu ermöglichen, seien die bislang in der

<sup>4</sup> Karen Ann Owens, Jerome A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5973-5985

<sup>5</sup> Martin Hiersemann, Udo Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement* **2007**, S. 410, Wiley-VCH, ISBN: 978-527-30825-5

Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. U. Nubbemeyer untersuchten Aza-Keten-Claisen-Umlagerungen an Vinyl-Allyl-Systemen bezüglich ihres stereochemischen Verlaufs näher erläutert.

### 1.2.1 Chiralitätstransfer bei der Claisen-Umlagerung

Claisen-Umlagerungen von Vinyl-Allyl-Systemen verlaufen über einen hoch geordneten, konjugierten Übergangszustand, der es ermöglicht, chirale Informationen über eine Kette von bis zu 4 Zentren zu übertragen (1,4-Chiralitätstransfer). Bei solch einer zwitterionischen Aza-Claisen-Reaktion muss eine zusätzliche chirale Information bei der Bildung eines stereogenen Acylammonium-Zentrums im Verlaufe der Reaktion beachtet werden.

Beim Durchlaufen des hochgeordneten Übergangszustandes wird im Allgemeinen die Sesselform, welche um ca. 6 kcal/mol energieärmer<sup>6</sup> ist als die Wannenform bevorzugt. In der Sesselform sind Wechselwirkungen zwischen Nachbargruppen minimiert. Strukturelle Zwänge können jedoch trotzdem zu einer Begünstigung des wannenartigen Übergangszustands führen<sup>7</sup>, insbesondere dann, wenn das Allyl-Vinyl-System in ein Ringsystem eingebunden ist<sup>8</sup>. Die Aktivierungsenergien liegen bei ca. 35 kcal/mol, so dass eine moderat erhöhte Temperatur bei vielen Systemen zur Umlagerung ausreicht<sup>9</sup>.

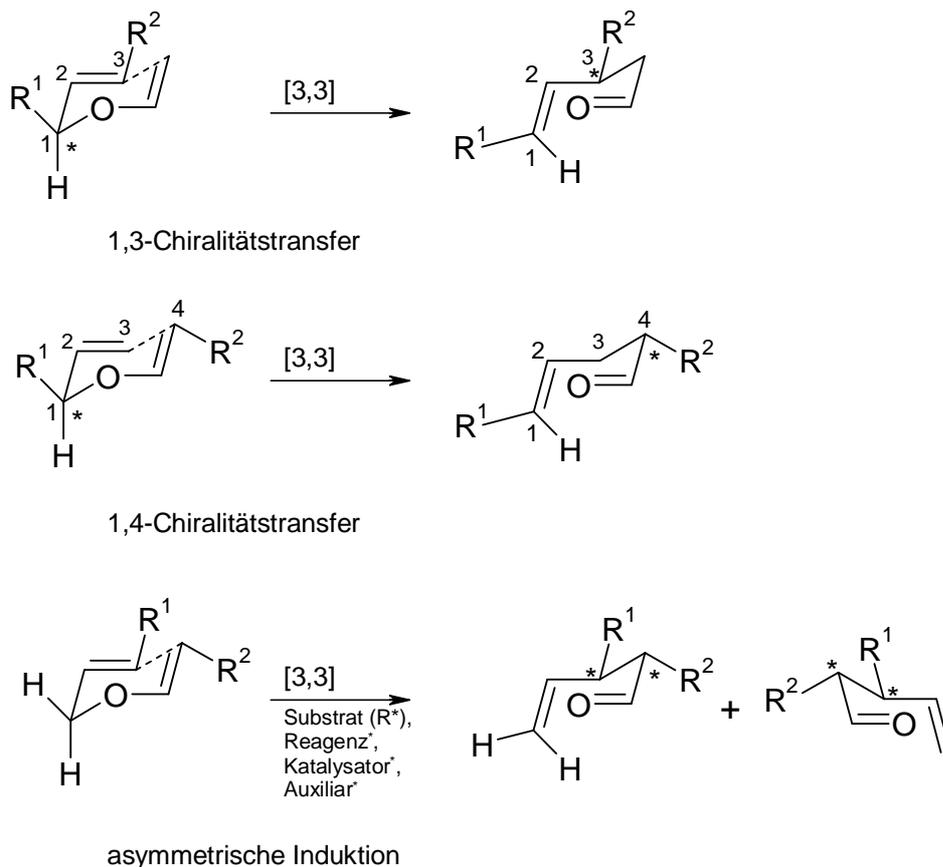
Definierte Olefingeometrien vorausgesetzt wird stets ein hoch-geordneter Übergangszustand durchlaufen, dessen eindeutiges Arrangement aller Substituenten zur Weitergabe chiraler Information über das Umlagerungssystem führt. Man unterscheidet je nach Anzahl der involvierten Kettenglieder zwischen einem 1,3-, einem 1,4- und einem asymmetrischen Chiralitätstransfer (Abbildung 1).

<sup>6</sup> J. J. Gajewski, C. W. Benner, *Journal of Organic Chemistry*, **1987**, 52, 23, 5198 - 5204 b) K. J. Shea, R. B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 3156 - 3162

<sup>7</sup> R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3572 - 3582

<sup>8</sup> F. E. Ziegler, *chem. Rev. Vol.* (1988), 88, 1423 - 1452

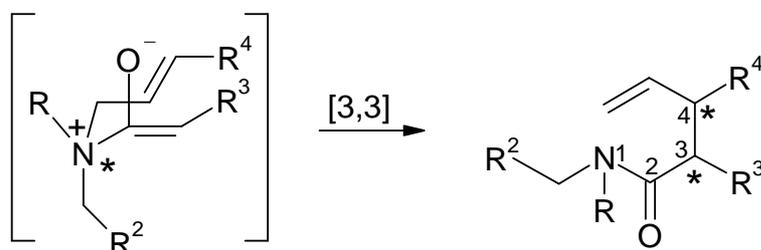
<sup>9</sup> W. R. Roth und J. König, *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1966), 699, 24 - 32



**Abbildung 1:** Chiralitätstransfer bei der Claisen-Umlagerung

Sind in  $R^1$  und  $R^2$  bereits stereogene Zentren definierter Konfiguration vorhanden, so können diese den Aufbau der neuen Zentren durch die Umlagerung beeinflussen (asymmetrische Induktion).

Setzt man als Ausgangsmaterial einer zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung ein tertiäres Amin mit drei verschiedenen Substituenten ein, so generiert man nach Ketenaddition ein stereogenes Ammoniumzentrum. Dieses kann analog zu den Kohlenstoffzentren im Sinne eines 1,3- oder eines 1,4- Chiralitätstrfers genutzt werden (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 2:** Chiralitätstransfer durch ein stereogenes Ammoniumzentrum

Insgesamt wird der stereochemische Verlauf einer zwitterionischen-Aza-Claisen-Umlagerung daher von folgenden Faktoren bestimmt:

- Der Olefin-Geometrie (E oder Z)
- Der Konfiguration des Lewis-Säure aktivierten Acylammoniumions (R oder S)
- Der Enol-Geometrie (in der Regel Z)
- Der Geometrie des Übergangszustandes (Wanne oder Sessel)

Alle hier genannten Faktoren lassen sich leicht kontrollieren. Die Olefin-Konfiguration ist im Ausgangsmaterial vorgegeben, die Konfiguration des quartären Acylammoniumzentrums lässt sich über Nachbargruppen kontrollieren, und das Enol ist nach Eschenmoser immer Z-konfiguriert (maximaler Abstand des größten Substituenten ( $R^3$ ) zum Stickstoff).

Die Konformation des Übergangszustandes hängt von der relativen Konfiguration von Ammonium- und benachbartem Kohlenstoffzentrums ab, wobei entweder Wanne oder Sessel durchlaufen werden können.

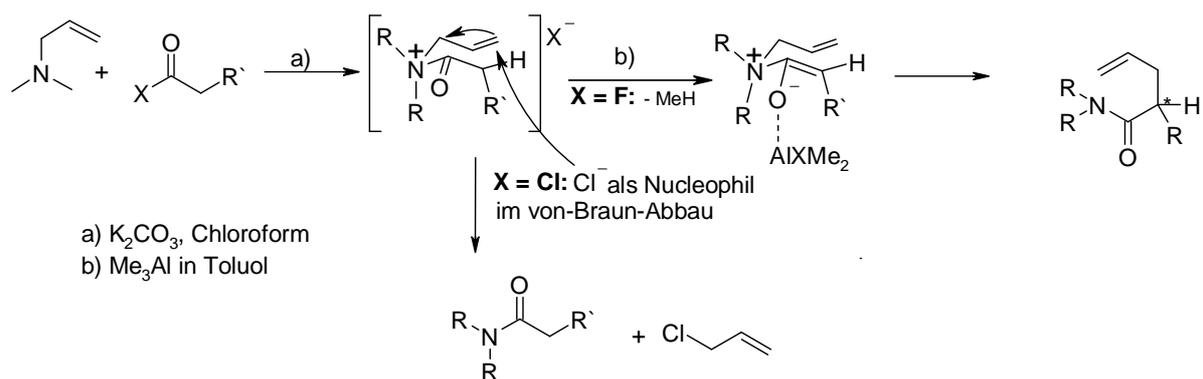
### 1.3 Zwitterionische-Aza-Keten-Claisen-Reaktion mit Carbonsäurederivaten

Bei der von U. Nubbemeyer entwickelten zwitterionischen Variante der Claisen-Umlagerung werden zunächst Allylamine mit Carbonsäurechloriden bzw. Carbonsäurefluoriden umgesetzt und nach N-Acylierung in situ zum Acylammoniumenolat deprotoniert. Die Umlagerung liefert  $\gamma,\delta$ -ungesättigte Amide. Zwar sind Carbonsäurechloride im Vergleich zu ihren Fluoriden aktiver bezüglich der Umlagerung<sup>10</sup>, jedoch kann das dabei freigesetzte Chloridion einen von-Braun-Abbau einleiten.

Wie von U. Nubbemeyer et al. 1999<sup>11</sup> berichtet wurde, kann man den von-Braun-Abbau durch Verwendung der Säurefluoride anstelle der Säurechloride vermeiden, da das Fluoridion ein deutlich weniger nucleophiles Gegenion darstellt und eine stabile Al-F Bindung in Kombination mit  $Me_3Al$  entsteht. Die Verwendung einer Base (Kaliumcarbonat als Feststoff) in Chloroform soll alle während der Umlagerung eventuell gebildeten Protonensäuren binden (Schema 5).

<sup>10</sup>a) S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, 25 - 28 b)A. Sudau, W. Münch, U. Nubbemeyer, J.-W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3304 - 3314

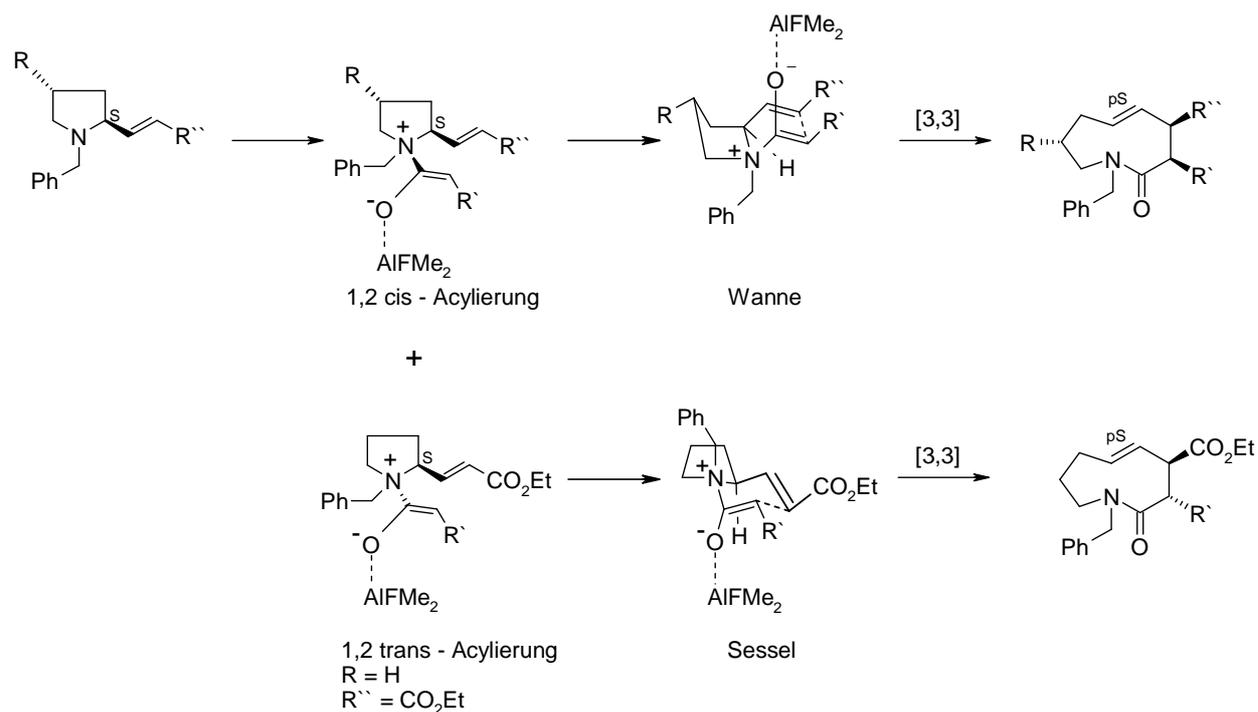
<sup>11</sup> S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, N. Zhang, U. Nubbemeyer, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 1711 - 1714



**Schema 5:** Aza-Keten-Claisen-Umlagerung nach U. Nubbemeyer

Auf diese Weise konnten definiert konfigurierte Azoninone unter der Nutzung von Chiralitätstransfers synthetisiert werden. Untersuchungen zeigten, dass dem Substitutionsmuster von Pyrrolidin und Olefin ein entscheidender Einfluss zukommt (Schema 6). Ist der Pyrrolidinring nicht weiter substituiert ( $\text{R} = \text{H}$ ), das Olefin weist aber einen endständigen großen Akzeptorsubstituenten ( $\text{R}''$ ) auf, dann findet man zunächst die trans-Acylierung des Pyrrolidins<sup>12</sup>. Das System reagiert über einen sesselförmigen Übergangszustand zum Azoninon ab. Man erhält ein Neunring-Lactam mit definierter  $\text{C}_3$ - (1,4-Chiralitätstransfer, aus Z-Enolat), definierter  $\text{C}_4$ - (1,3-Chiralitätstransfer) und definierter E-Olefinanordnung (pS). Offenbar ist im trans-Acylierungsintermediat die Sesselkonformation des Umlagerungs-Übergangszustandes wegen ihrer minimalen 1,3 Abstoßungen der bevorzugte Reaktionsweg. Es wird fast ausschließlich das 3,4 trans-Produkt erhalten.

<sup>12</sup> Sudau, A.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chemie* **1998**, *110*, Nr. 8, 1178-1181



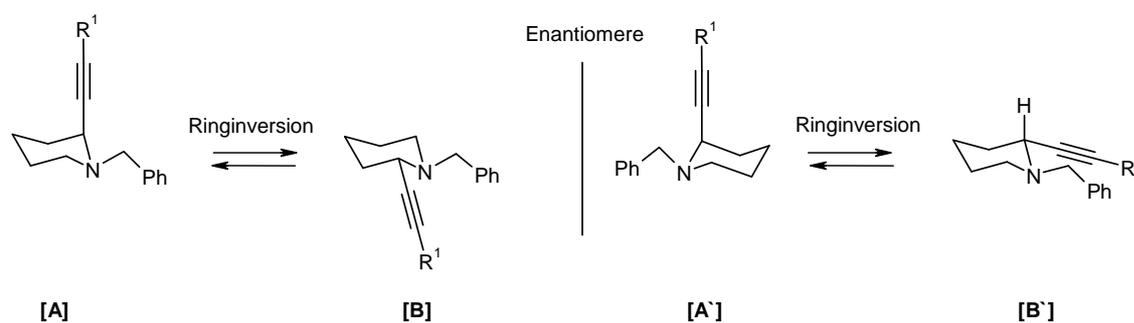
**Schema 6:** 1,3-anti-Induktion am Ammoniumzentrum führt zu einem wannenartigen Übergangszustand. Trans-Acylierung führt zu einem sesselartigen Übergangszustand

Ist der Pyrrolidinring jedoch substituiert (R = OTBS und R'' = H, CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>OBn), dann findet eine syn-Acylierung (1,3 anti-Induktion, 1,2 syn) statt. Das syn-Acyllammonium-(Z)-enolat reagiert über einen wannenförmigen Übergangszustand zum Azoninon mit definierter C-3 Konfiguration (1,4-Chiralitätstransfer) und definierter (E)-Olefinanordnung (pS) ab. Ohne großen Substituenten auf der R – Position (R = H) und ohne Akzeptor R'' ist die N-Acylierung nicht stereoselektiv. Es werden sowohl cis als auch trans Acyllammoniumsalze gebildet. Nach Umlagerung via Wanne oder Sessel werden die beiden C-3 (C-R') Epimere gebildet. Die Doppeldingung ist einheitlich pS konfiguriert. Führt man die Reaktion bei Temperaturen von 23 °C oder darunter durch, dann können die Azoninone 3R/pS und 3S/pS getrennt werden, ohne dass durch Rotation an der Doppelbindung durch den Ring (pS/pR) Racemisierung auftritt.

## 1.4 Mögliche Übergangszustände bei einer Propargyl-Vinyl-Claisen-Reaktion

In Analogie zu den für die Allyl-Vinyl-Claisen-Umlagerung bekannten Übergangszuständen sollen nun die für die Claisen-Umlagerung an 2-alkinyl-substituierten Piperidinen denkbaren Parallelen besprochen werden. Weist der Piperidinring außer dem 2-Alkinyl-Substituenten keine weiteren Substituenten, auf können aufgrund der zwei im Produkt gebildeten Stereozentren nur vier mögliche Diastereomere gebildet werden, von denen je zwei Enantiomere sein müssen. Aus dem (C-2)-Stereozentrum im Piperidinring werden eine chirale Achse und ein neues Stereozentren (C-3 im Produkt) aufgebaut.

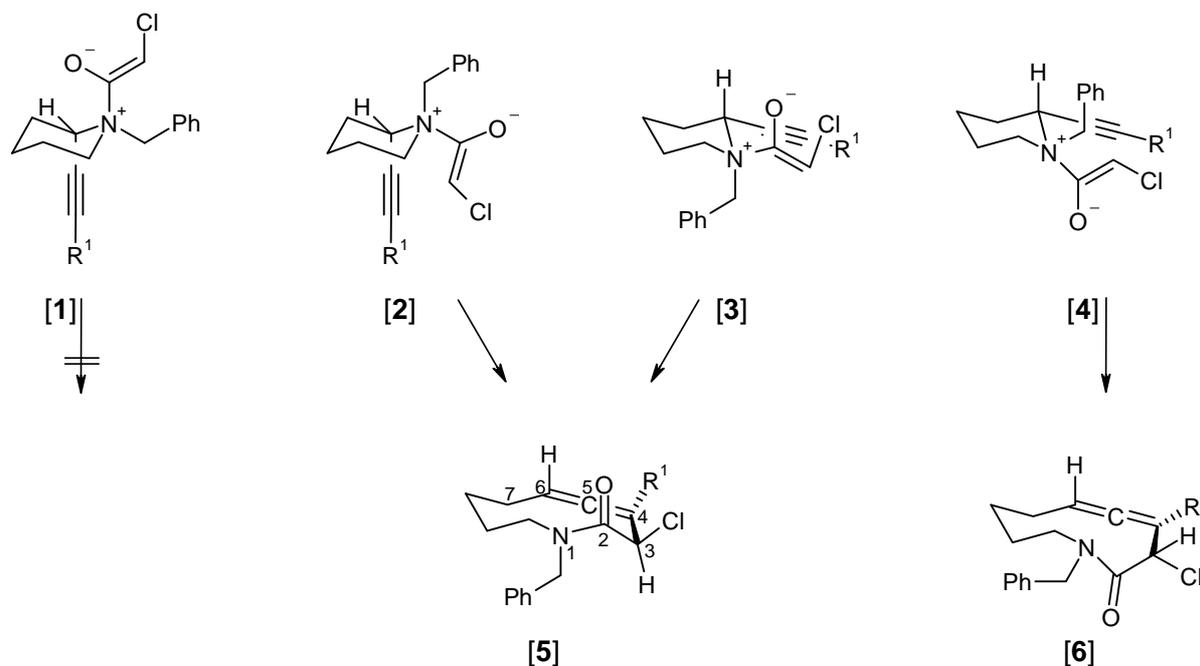
Die Alkingruppe kann axial oder äquatorial angeordnet sein (Schema 7). Beide Anordnungen sollten durch Ringinversion des Piperidinrings miteinander im Gleichgewicht stehen. Der niedrige  $\Delta G$ -Unterschied des Alkin substituenten für die äquatoriale und axiale Position (Alkin:  $\Delta G = 0.41$  kcal/mol) sollte eine schnelle Ringinversion ermöglichen, so dass einzelnen Konformeren keine signifikante Lebensdauer zukommt.



**Schema 7:** Ringinversion am Piperidinring

Für die Acylierung und Ausbildung des Übergangszustandes der Aza-Claisen-Reaktion stehen also beide Konformere eines 2-alkinyl-substituierten Piperidins zur Verfügung.

Sind Acetylrest und Alkylsubstituent beide axial angeordnet (Struktur [1], Schema 8), kann aufgrund der räumlichen Entfernung vermutlich keine Umlagerung stattfinden. Für jede andere der hier gezeigten Konfigurationen des Übergangszustandes ergibt sich je eine Konformation aus der heraus eine zwitterionische Claisen-Umlagerung denkbar ist.

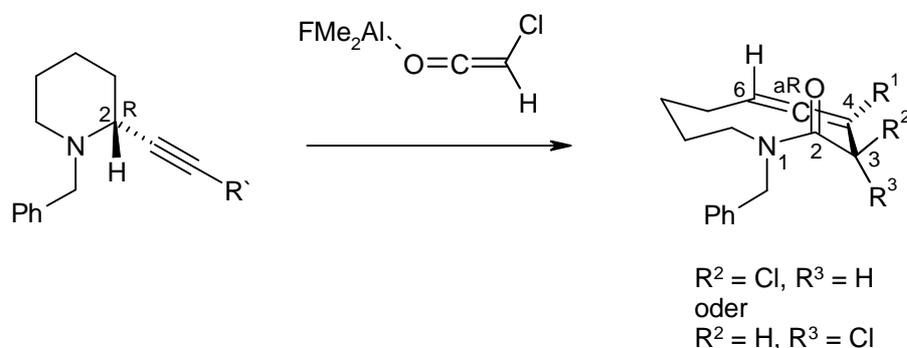


**Schema 8:** Übergangszustände bei der Propargyl-Vinyl-Claisen-Reaktion eines Piperidins

Solange keine weiteren Substituenten am Ringsystem vorhanden sind, welche die hier gezeigten Konformationen stabilisieren, ist für jeden Übergangszustand eine Ringinversion möglich. Durch diese könnte dann z. B. Übergangszustand [1] in Übergangszustand [3] übergehen und so zum Allen umlagern. Es gibt also wahrscheinlich lediglich einen Übergangszustand ([4]) der zu Diastereomer [6] führt, wohingegen die Übergangszustände [2] und [3] zu Diastereomer [5] führen. Die endo-Anordnung des Acetylrests in Übergangszustand [2] sollte zu einer erhöhten Allylspannung führen und der Übergangszustand daher weniger begünstigt sein.

Die Übergangszustände des enantiomeren Piperidins verhalten sich enantiomorph und werden daher nicht weiter diskutiert.

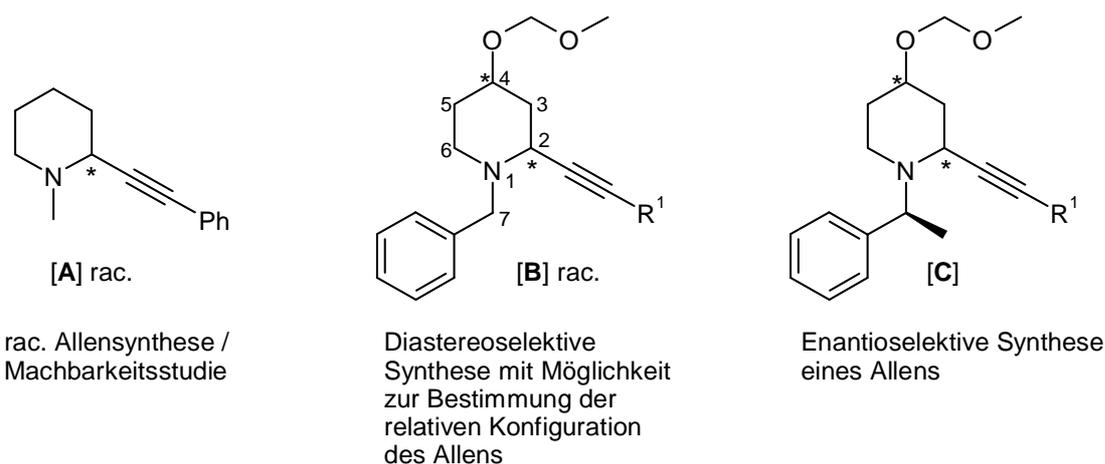
Bei der hier betrachteten Propargyl-Vinyl-Umlagerung sollte es stets zu einem vollständigen 1,3-Chiralitätstransfer kommen. Das Stereozentrum C-1 bestimmt also die spätere Konfiguration der Allene ((C-4)-(C-6)).



**Schema 9:** Chiralitätstransfer bei der Aza-Claisen-Umlagerung zu Allenen

Die Konfiguration des Chlor-substituierten Kohlenstoffatoms C-3 wird jedoch vielmehr dadurch bestimmt, dass wahrscheinlich nur eine Konfiguration des Vinylrestes zur Umlagerung gebracht werden kann. Im Vergleich hierzu bietet sich bei Vinyl-Allyl-Umlagerungen immer die Möglichkeit, dass die Umlagerung über einen sessel- oder wannenartigen Übergangszustand (*si/re* – Seite des Enolats) läuft, wovon meist einer in Abhängigkeit von der Acylierungsseite (*syn* oder *anti* zum Allylrest) bevorzugt wird.

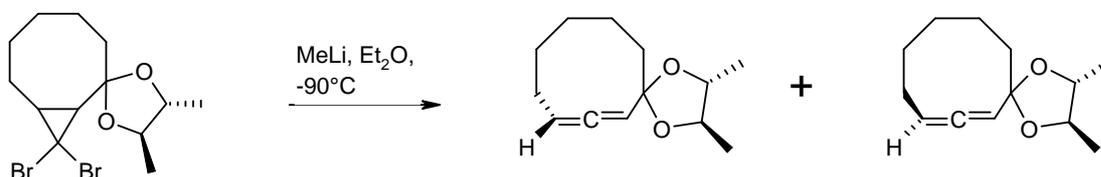
Die relative Konfiguration des C-3-Stereozentrums zur axial chiralen Allenachse lässt sich an den bislang besprochenen Systemen nicht sicher bestimmen. Erst mit Einführung eines weiteren Substituenten an C-4 des Piperidinrings (Abbildung 3, Struktur **[B]**), dessen relative Konfiguration, bezogen auf den Alkiny substituenten, bekannt ist, kann die relative Konfiguration des Allens im Ringsystem mittels NOE-Messungen aufgeklärt werden. Im Laufe dieser Arbeit wurde darüber hinaus ein weiteres Stereozentrum an C-7 durch Verwendung von L-Phenethylamin anstelle von Benzylamin bei der Synthese des Piperidinrings eingeführt (Abbildung 3, Struktur **[C]**). Dieses ermöglicht den enantioselektiven Aufbau des C4-Stereozentrums. Somit kann, ausgehend von Verbindung **[C]** und Umlagerung zum Allen vorausgesetzt, die absolute Konfiguration des Allens im Ringsystem bestimmt werden.



**Abbildung 3:** Ausgangsmaterialien für die Aza-Claisen-Umlagerung und die damit mögliche Stereokontrolle

## 1.5 Struktur und Chiralität von Allenen

Synthesen zu Allenen in 10-Ringen mit definierter Anordnung sind bereits von J.-L. Luche<sup>13</sup> bekannt, der erste chirale Cycloallene herstellen und vermessen konnte.



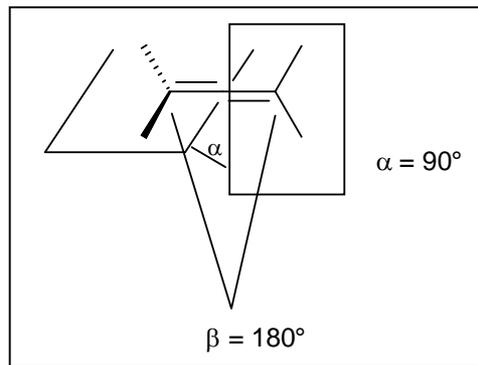
**Schema 10:** Erste Synthese eines optisch aktiven Cycloallens von Jean-Louis Luche und Pierre Crabbè<sup>14</sup>

Die von ihm erstellten Kristallstrukturen an 10-, 11- und 12-Ring-Allenen zeigten deutliche Abweichungen zu den von van't Hoff<sup>15</sup> (Abbildung 4) getroffenen Vorhersagen bezüglich der Allenstruktur (Tabelle 1 und Abbildung 5).

<sup>13</sup> J.-L. Luche, J.-C. Damiano, C. Cohen-Addad, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5370 - 5374,

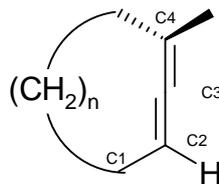
<sup>14</sup> J.-C. Damiano, J.-L. Luche, Pierre Crabbè, *Tetrahedron Letters*, **1976**, *10*, 779 - 782

<sup>15</sup> J. van't Hoff, "La Chimie dans l'Espace", P. M. Bazendijk, Rotterdam, 1875, p 29



**Abbildung 4:** Bindungswinkel am Allen nach van't Hoff

Der Winkel  $\alpha$  beträgt im 10- und im 11-Ring ca.  $80^\circ$ . Interessanterweise zeigte die Kristallstrukturanalyse, dass obgleich im 11-Ring die Ringspannung deutlich im Vergleich zu dem 10-Ring herabgesetzt ist, die Winkel  $\alpha$  und  $\beta$  des Allens ungefähr gleich bleiben. Wird die Ringspannung weiter herabgesetzt, kommt es zu einer „Öffnung“ der Ebenen des Allens auf ( $\alpha = 95.2^\circ$ ), wobei allerdings eine fast lineare ( $\beta = 179.3^\circ$ ) Struktur eingenommen wird.



**Abbildung 5:** Vermessene Kristallstrukturen von Cycloallenen  $n = 5 - 7$

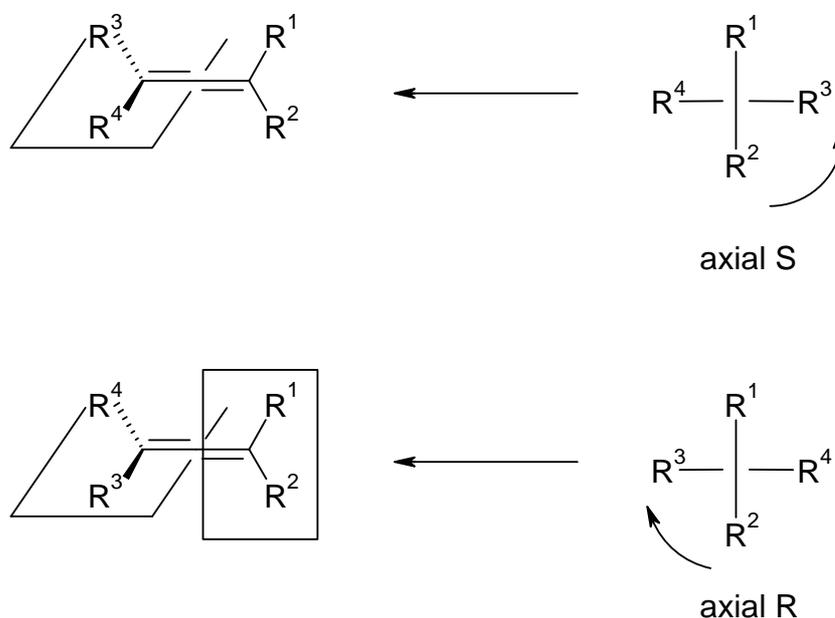
n =	5 \ (10 Ring)	6 \ (11 Ring)	7 \ (12 Ring)
Winkel $\alpha$ (Zwischen C1, C2, C3- C3, C4, C5)	$79,8^\circ$	$80^\circ$	$95.2^\circ$
Winkel $\beta$ (Zwischen C4 und C2)	$168.0^\circ$	$170.7^\circ$	$179.3^\circ$
Bindungslängen C2-C3 [ $\text{\AA}$ ]	1.32	1.296	1.3
Bindungslängen C3-C4 [ $\text{\AA}$ ]	1.307	1.3	1.307

**Tabelle 1:** Bindungswinkel und Bindungslängen an Cycloallenen

Bis dahin wurde hauptsächlich davon ausgegangen, dass hochgespannte Allene in 7- und 8-Ringen zu solchen Winkeldeformationen neigen<sup>16</sup>. Die Ringspannung in Cycloallenen wird im nachfolgenden Kapitel näher betrachtet.

Die Konfiguration der axialen Allene wird über die Sequenzregel bestimmt (Abbildung 6), wobei  $R^1 > R^2$  und  $R^3 > R^4$  ist. Nahe gelegene Gruppen haben hierbei Vorrang vor weiter entfernten Gruppen.

Notwendige und hinreichende Bedingung ist, dass  $R^1 \neq R^2$  und  $R^3 \neq R^4$  ist. Die Chiralität bleibt auch erhalten, wenn  $R^1R^2C=C=CR^1R^2$  vorliegt<sup>17</sup>, die Substituenten auf beiden Seiten des Allens also gleich sind. Von welcher Seite das Allen betrachtet wird, ist hierbei irrelevant und führt in beiden Fällen zur gleichen Drehrichtung.



**Abbildung 6:** Bestimmung der axialen Chiralität von Allene

## 1.6 Ringspannung in Cycloallenen

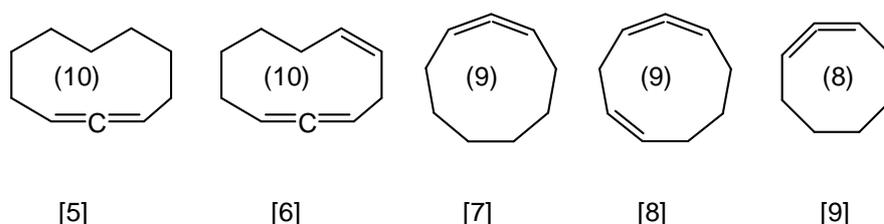
Im Rahmen dieser Arbeit stellt sich nun die Frage, ob die Allenstrukturen, welche zu synthetisieren beabsichtigt werden, überhaupt stabil und isolierbar sind. Wie im vorangegangenen Kapitel gezeigt wurde, sind die Allene in nicht weiter substituierten 10- und 11-Ringen deformiert, so dass hier bereits von einer erheblichen Ringspannung ausgegangen werden kann. In diesem Falle kommt zusätzlich zu der Alleneinheit eine Amidbindung hinzu,

<sup>16</sup> P. W. Dillon, G. R. Underwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 779 - 787, F. A. L. Anet, I. Yavari, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7640 - 7649

<sup>17</sup> E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Organische Chemie, Übers. Hrsg. Von H. Hopf und J. Mulzer*, **1998**, Wiley-VCH

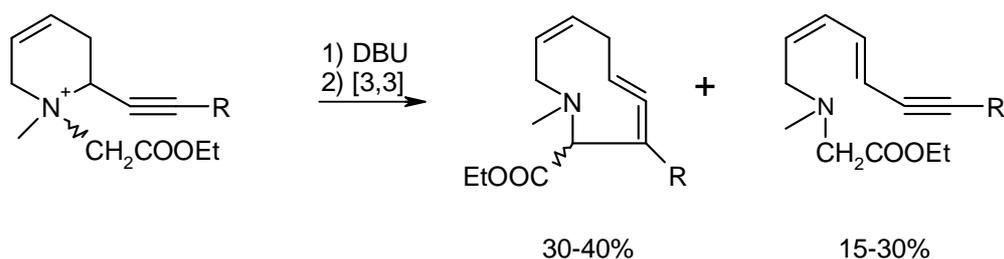
die aufgrund ihrer Planarität zu einer Änderung der Bindungswinkel und somit zu einer Erhöhung der Baeyerspannung (Winkelspannung) führt. Gegenläufig hierzu wird die Prelog-Spannung, also die Behinderung der Wasserstoffatome über den Ring hinweg, leicht reduziert werden.

Es stellt sich daher die Frage, bis zu welcher Ringgröße Lactame mit Alleneinheit als stabil betrachtet werden können.



**Abbildung 7:** Literaturrebekannte 8- bis 10-gliedrige Cycloallene

Das kleinste in der Literatur beschriebene isolierbare Cycloallen ist 1,2-Cyclononadien [7] (Abbildung 7). 1,2-Cyclononadien ist bei Raumtemperatur stabil und dimerisiert erst beim Erhitzen<sup>18</sup>. Das kleinere 1,2-Cyclooctadien [9] ist so reaktiv, dass es bereits bei Raumtemperatur zur Dimerisierung neigt<sup>19</sup>. Kommt nun eine weitere Doppelbindung in  $\beta$ -Position zu dem Allen hinzu, wirkt sich diese im 9- und 10-Ring nicht negativ auf die Stabilität aus. So sind 1,2,5-Cyclononatrien [8] und 1,2,5-Cyclodecatrien [6] thermisch stabil<sup>20</sup>. 1,2-Cyclodecadien [5] verhält sich bereits wie ein nicht cyclisches 1,3-Dialkylallen<sup>21</sup>. Tsuchia berichtete über die Synthese eines Aza-nonadiens mittels einer zwitterionischen 2,3-sigmatropen Umlagerung mit mäßigen Ausbeuten<sup>22</sup>.



**Schema 11:** Synthese eines Aza-nonadiens nach Tsuchia

<sup>18</sup> Skattebøl, L.; Solomon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4506 - 4513

<sup>19</sup> (a) Ball, W. J.; Landor, S. R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 143 - 144. (b) Ball, W. J.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2298 - 230 (c) Marquis, E. T.; Gardner, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2793 - 2798

<sup>20</sup> (a) Thies, R. W.; Hong, P.-K.; Buswell, R.; Boop, J. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 585 - 590. (b) Baird, M. S.; Reese, C. B. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2153 - 2156. (c) Pietruszka, J.; König, W. A.; Maelger, H.; Kopf, J. *J. Chem. Ber.-Recueil* **1993**, *126*, 159 - 166 (d) Christl, M.; Rudolph, M.; Peters, E. M.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2730 - 2732. (e) Daoust, K. J.; Hernandez, S. M.; Konrad, K. M.; Mackie, I. D.; Winstanley, J. Jr.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5708 - 5714.

<sup>21</sup> Krause, N.; Stephen, A.; Hashmi, K.; *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Vol.1, **2004**. (b) Johnson, R. P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 111 - 1124.

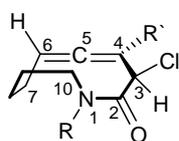
<sup>22</sup> Sashida, H.; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4600 - 4607.

Das dabei intermediär gebildete Ylid reagierte entweder in der 2,3-sigmatropen Umlagerung oder in einer Hoffmann-Eliminierung. Das gebildete Allen ist als instabil beschrieben worden, da es sich bei Säulenchromatographie schnell zersetzte und nur 5-10 % rein isoliert werden konnten. Eine Hoffmann-Eliminierung ist prinzipiell auch bei der in dieser Arbeit durchgeführten Claisen-Reaktion möglich. Bis jetzt sind Azadecadiene und Azaundecadiene unbekannt.

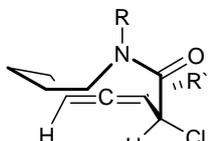
Die größte Ähnlichkeit zu den in dieser Arbeit aufgebauten Allenyllactamen haben die Strukturen [8] und [10] (Abbildung 7), da sich die in  $\beta$ -Position zum Allen befindliche Doppelbindung ähnlich wie eine Amidbindung verhalten sollte. Es muss daher in Betracht gezogen werden, dass ein 9-gliedriges  $\beta,\gamma,\delta$ -Allenyl-Lactam stabil sein könnte. Zu bedenken gilt, dass bei gespannten Ringsystemen Reaktionen, die zu einer Ringöffnung führen, im Vergleich zu ungespannten Ringen deutlich schneller ablaufen<sup>23</sup>. Die Synthese des Aza-Nonadiens von Tsuchia zeigt, dass die Reaktivität eines heteroatomsubstituierten Nonatriens höher liegen kann als die der reinen Kohlenstoffverbindung [8]. Mit einer hohen Reaktivität der in dieser Arbeit hergestellten Allenyl-Lactame ist daher in jedem Fall zu rechnen.

## 1.7 Konformationen und Konfigurationen am 10-gliedrigen Allenyllactam

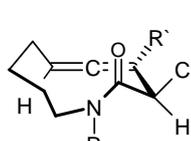
Für ein 10-gliedriges Lactam mit  $\beta,\gamma,\delta$ -Alleneinheit sollten C-4/C-5/C-6/C-7 in einer Ebene liegen. Gleichzeitig fixiert die Amidbindung C-10/N/C-2/C-3 in einer Ebene (Abbildung 9). Hieraus resultieren in einer ersten Modellbetrachtung folgende prinzipielle mögliche Konfigurationen des Ringsystems:



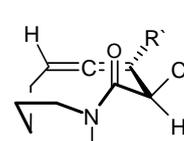
Struktur A: cis-Amid



Struktur B: cis-Amid



Struktur C: trans-Amid



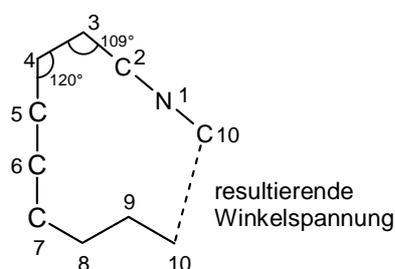
Struktur D: trans-Amid

**Abbildung 8:** Konfigurationen eines 10-gliedrigen Allenyllactams

Die durch eine Methylengruppe mit dem Allen verknüpfte Amideinheit kann entweder cis- oder trans-konfiguriert sein. Sie spannt im 10-Ring zusammen mit dem Allen die Molekülebene auf, oder anders ausgedrückt, befindet sich das Amid aufgrund der wenigen

<sup>23</sup> K. B. Wilberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1986), 25: 312 - 322 b) B. Halton, *Adv. Strain Org. Chem.* (1991), 1, 1

verbleibenden frei rotierbaren Ringglieder stets ungefähr in der von C-4/C-5/C-3 aufgespannten Ebene. Die Bindungswinkel an C-4 und C-3 sorgen zusätzlich dafür, dass die Amidbindung nicht in die  $\pi$ -Ebene der C-4/C-5-Doppelbindung gelangen kann (Abbildung 9). Daher scheint ein transannularer Ringschluss unter Einbezug der C-4 bis C-5-Doppelbindung nicht möglich.



**Abbildung 9:** Schematische Projektion des Allenyllactams zur Verdeutlichung der Molekülebenen sowie der Baeyer-Spannung

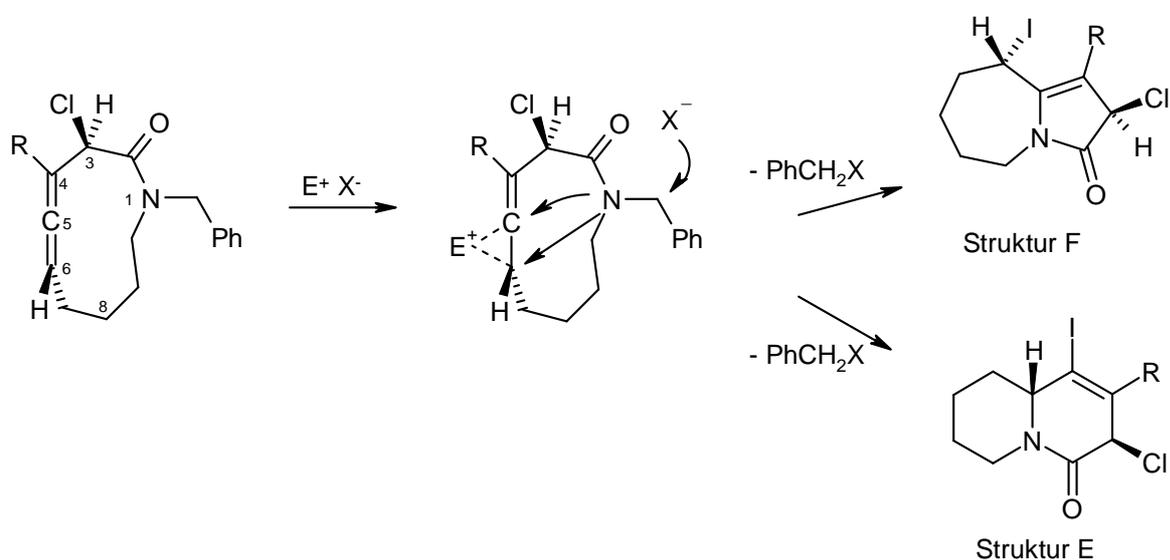
Die konformativen Möglichkeiten der cis-konfigurierte Amidbindung (Struktur A und B), scheinen im Vergleich zu denen des trans-Amids deutlich eingeschränkt. Die Orbitale des Stickstoffs sollten in keiner Position in Richtung der  $\pi$ -Orbitale der (C-5)-(C-6) Bindung zeigen können. Somit ist ein transannularer Ringschluss aus dieser Konfiguration heraus unwahrscheinlich.

Ist das Amid hingegen trans-konfiguriert (Strukturen C und D), scheint die Rotation der Amid-Bindung weit weniger gehindert und auch das freie Elektronenpaar des Stickstoffs kann in Richtung der  $\pi$ -Orbitale des C5-Kohlenstoffs ausgerichtet werden. Eine trans-Konfiguration des Amids sollte daher eine transannulare Ringkontraktion mit weichen Elektrophilen, wie sie zur Ausbildung von Chinolizidinonen erforderlich wären, ermöglichen. Zu unterscheiden sind darüber hinaus jene Diastereomere, welche sich durch die relative Anordnung des Heteroatoms an C-3 zu dem Proton an C-6 des Allens ergeben. Es ist möglich, dass das Proton an C-3 cis (Struktur B und C) oder trans (Struktur A und D) zu dem Proton an C-6 steht.

## 1.8 Reaktionen am Allensystem eines 10-gliedrigen Lactams

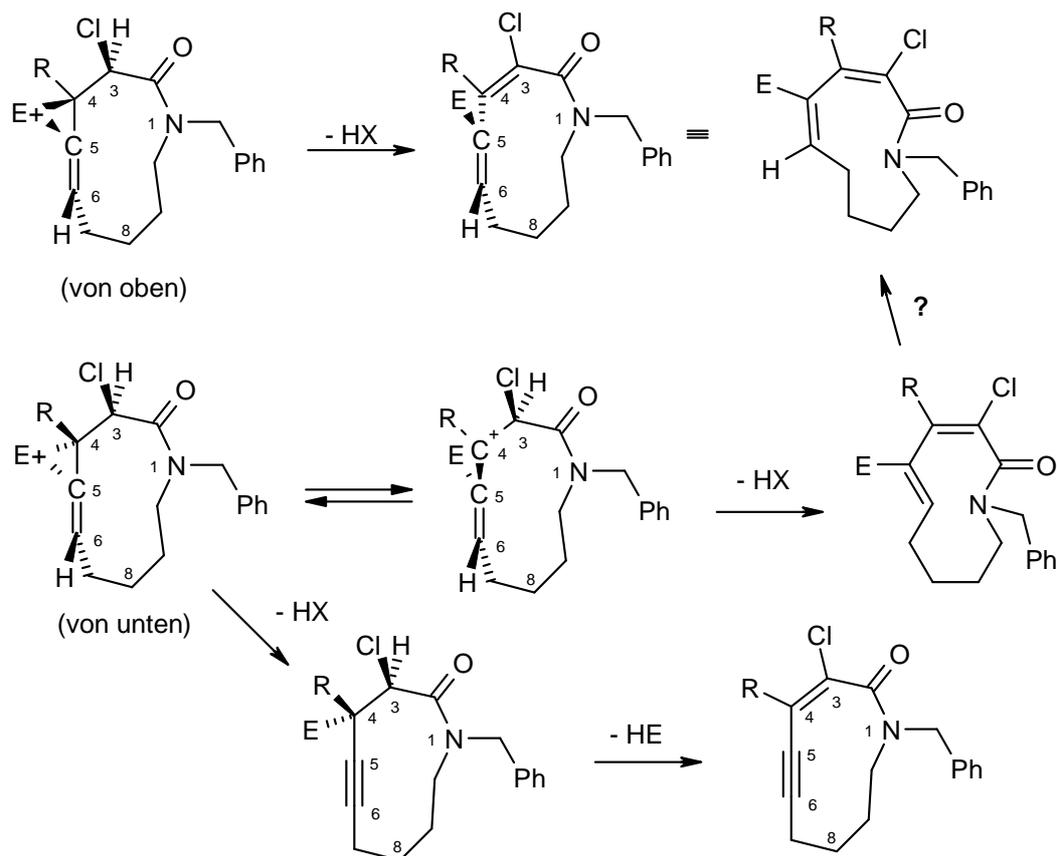
Die  $\pi$ -Orbitale der (C-5)-(C-6) Bindung stehen in Richtung des Amidstickstoffs und somit günstig für einen transannularen Ringschluss. Nach Bildung eines intermediären Iodoniumions mit der Doppelbindung an (C-5)-(C-6) kann der Stickstoff entweder eine Bindung mit C-5 oder mit C-6 unter Öffnung des Intermediats eingehen (Schema 12). Im

ersten Fall entstünde ein annelliertes Azepan (Azabicyclo [5.3.0] dekan, Struktur F) mit einer Doppelbindung im 5-Ring. Bildete der Stickstoff jedoch eine Bindung mit C-6 aus, würde sich ein Chinolizidinon (Azabicyclo [4.4.0] dekan) ausbilden, wobei einer der beiden 6-Ringe eine Doppelbindung beinhalten würde (Struktur E).



**Schema 12:** Transannulare Ringkontraktionen an einen 10-gliedrigen Allenyllactam

Da das Allen durch nur eine Methyleninheit mit dem Amid verbrückt ist, stehen die Orbitale der (C-4)-(C-5)-Doppelbindungseinheit immer (unabhängig von der Konfiguration des Amids) in einer um  $45^\circ$ - $90^\circ$  verdrehten Ebene zu denen des Stickstoffs. Daher ist zunächst nicht mit einem transannularen Ringschluss unter Angriff der (C-4)-(C-5)-Doppelbindung zu rechnen (siehe auch Kapitel 1.5). Wird diese elektrophil angegriffen, kann dies von oben oder von unten stattfinden (Schema 13). Der Angriff von oben erfolgt dabei syn zum C-6-Wasserstoffatom des Allens und sollte daher bevorzugt sein. Die antiperiplanare Anordnung des Elektrophils zum C-3-Wasserstoffatom begünstigt in diesem Falle eine 1H-Eliminierung unter Ausbildung zweier bezüglich des Ringsystems cis-konfigurierter Doppelbindungen. Sollte ein elektrophiler Angriff der (C-4)-(C-5)-Doppelbindung von unten erfolgen, könnte unter Ausbildung eines Carbokations an C-4 ebenfalls eine Eliminierung zu einer 3,4-cis-Doppelbindung erfolgen. Die 5,6-Doppelbindung wäre hierbei allerdings bezüglich des Ringsystems trans-konfiguriert. Die nun antiperiplanare Anordnung des C-6-Wasserstoffatoms zu dem Elektrophil lässt jedoch auch eine 1H-Eliminierung zu einem Alkin denkbar erscheinen. Je nach Beschaffenheit des Restes R könnte es hiernach zu einer weiteren Eliminierung unter Ausbildung eines konjugierten en-in-Systems kommen.



**Schema 13:** Elektrophiler Angriff der C4-C5-Doppelbindung und mögliche Folgereaktionen

Weitere denkbare Folgereaktionen wären z.B. Cycloadditionen, die im Wesentlichen von der sterischen Hinderung des Allens und dem Elektronenreichtum seiner Doppelbindungen abhängig wären. Hierbei ist die Lage der Allenbindungen im Ring entscheidend. Mindestens eine der Doppelbindungen ist von einer Seite durch den Ring abgeschirmt und steht somit für intermolekulare Additionen nicht zur Verfügung. Die andere Doppelbindung sollte in der Ringebeine liegen und kann somit prinzipiell von beiden Seiten angegriffen werden.

Eine Umsetzung einer der Doppelbindungen zu kleinen Ringen, z.B. in einer Cyclopropanierung oder Epoxidierung, sollte nur wenig Ringspannung abbauen<sup>24</sup> und somit zu einer starren, planar chiralen Anordnung führen.

<sup>24</sup> M. Lautens, C. Meyer, A. van Oeveren, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3833 - 3836 b) J. A. Marshall, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1457 - 1464

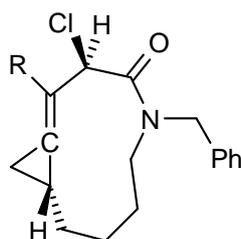
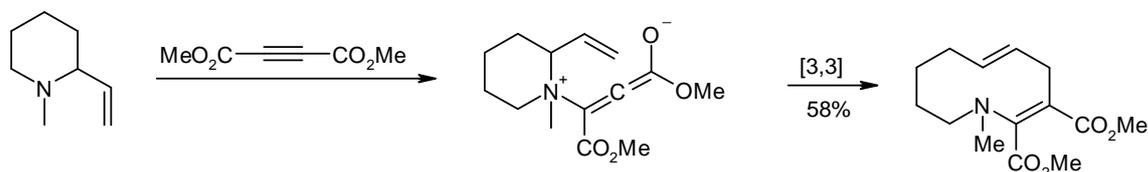


Abbildung 10: Cyclopropanierungsprodukt

Da diese eine beträchtliche Rotationsbarriere im Ring haben sollte, ist in Analogie zu den von A. Sudau synthetisierten Azoninonen mit Atropisomeren zu rechnen, wobei nicht genau gesagt werden kann, ob diese chiralen Ebenen im Gleichgewicht miteinander stehen würden, oder ob die Rotationsbarriere dieses unterbindet.

## 1.9 Bekannte Alkynyl-Claisen-Umlagerungen

Eine Alkynyl-Aza-Claisen-Umlagerung von 2-Vinylpiperidinen zu einem 10-gliedrigen Lactam ist von Vedejs<sup>25</sup> bekannt.



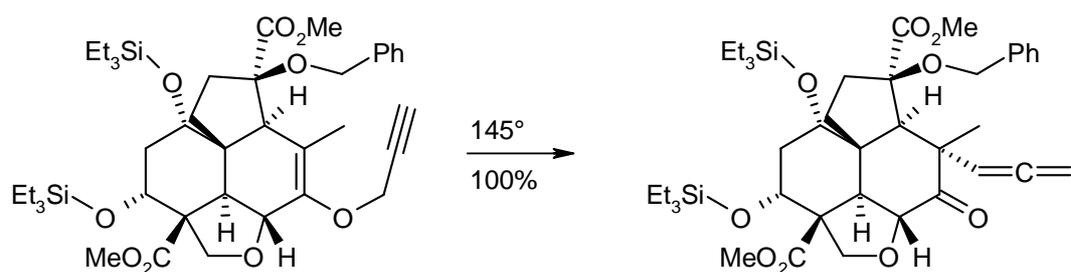
**Schema 14:** Alkynyl-Aza-Claisen-Umlagerung zu einem Acceninon

Diese verläuft über ein intermediär gebildetes Allenyl-Ammonium-Ion (Schema 14), welches sowohl in Anwesenheit von para-Toluolsulfonsäure als auch ohne diese in guten Ausbeuten umgelagert werden konnte. Der entsprechende Neunring wurde ebenfalls synthetisiert, konnte jedoch nicht säulenchromatographisch gereinigt werden, da sich das Produkt schnell auf dem Kieselgel zersetzte.

Die Claisen-Reaktion von Propargylvinylethern ist eine wohl bekannte Reaktion, die auch bei hoch komplexen Substraten einen Zugang zu Allenen liefert<sup>26</sup>. Die Zahl der Beispiele ist groß, weshalb hier nur eines aufgeführt wird (Schema 15).

<sup>25</sup> E. Vedejs, M. Gingras, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 579-588

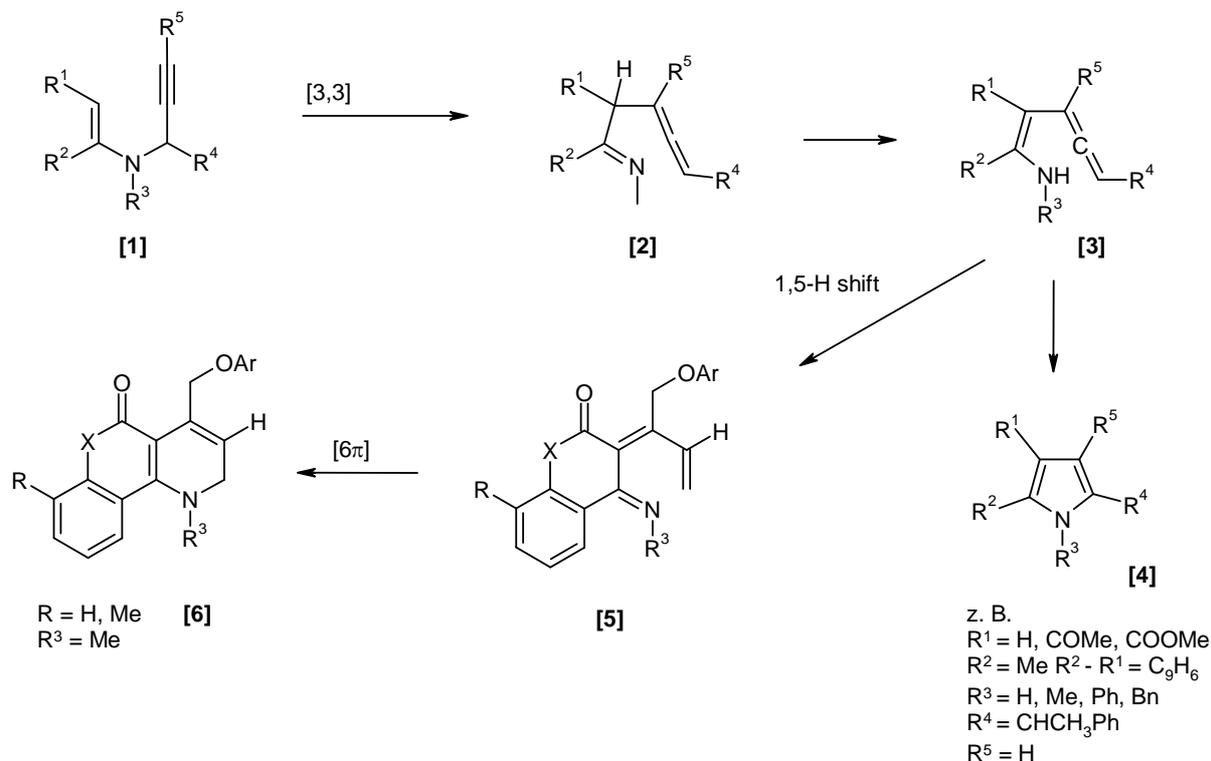
<sup>26</sup> (a) Spry, D. O.; Bhala, A. R. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1653-1661. (b) Ley, S. V.; Gutteridge, C. E.; Pape, A. R.; Spilling, C. D.; Zumburn, C. *Synlett* **1999**, 1295-1297. (c) Krause, N.; Stephen, A.; Hashmi, K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Vol.1, 2004, S. 30-32



**Schema 15:** Claisen-Umlagerung eines Propargylvinylethers

Die Umlagerung von Propargyl-Estern verläuft oft über in situ generierte Esterenolate, wobei in den meisten Fällen eine weitere Triebkraft benötigt wird. Sterische Abstoßungen können daher das Gleichgewicht zugunsten der Allene verschieben<sup>27</sup>.

Aza-propargyl-vinyl-Claisen-Umlagerungen sind insbesondere durch die Synthese von Pyrrol-Fragmenten bekannt. Die hierbei zunächst intermediär entstehenden  $\beta,\gamma$ -Allenylimine **[2]** () tautomerisieren zu Enaminen **[3]**, welche in einer 5-exo-trig-Reaktion zu Pyrrolidinen **[4]** cyclisieren können.



**Schema 16:** Aza-propargyl-vinyl-Claisen-Umlagerungen zu Pyrrolen und Piperidinen

<sup>27</sup> (a) Landor, P. D.; Landor S. R. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1015-1019. (b) Krause, N.; Stephen, A.; Hashmi, K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Vol.1, **2004**, S. 30-32

Ist das intermediär gebildete Enamin nun in  $\gamma$ -Position durch ein Carbonylzentrum aktiviert ( $R^1 = \text{COMe}$ ), also ein vinyloges Amid, kann es gegebenenfalls zu einem 1,5 H-shift kommen<sup>28</sup>. Das dabei ausgebildete System reagiert dann in einer Diels-Alder-Reaktion zu anellierten Piperidinen [6].

Bislang wurden ausschließlich lineare, nicht gespannte Allen-Systeme über Claisen-Umlagerungen aufgebaut. Die zwitterionische Claisen-Variante ist zusätzlich ladungsmotiviert und liefert so ausreichend Triebkraft (Ladungsneutralisation), um so auch Gleichgewichtsreaktionen zu gespannten Allen-Systemen auf die Produktseite zu verlagern.

## 1.10 Aufgabenstellung

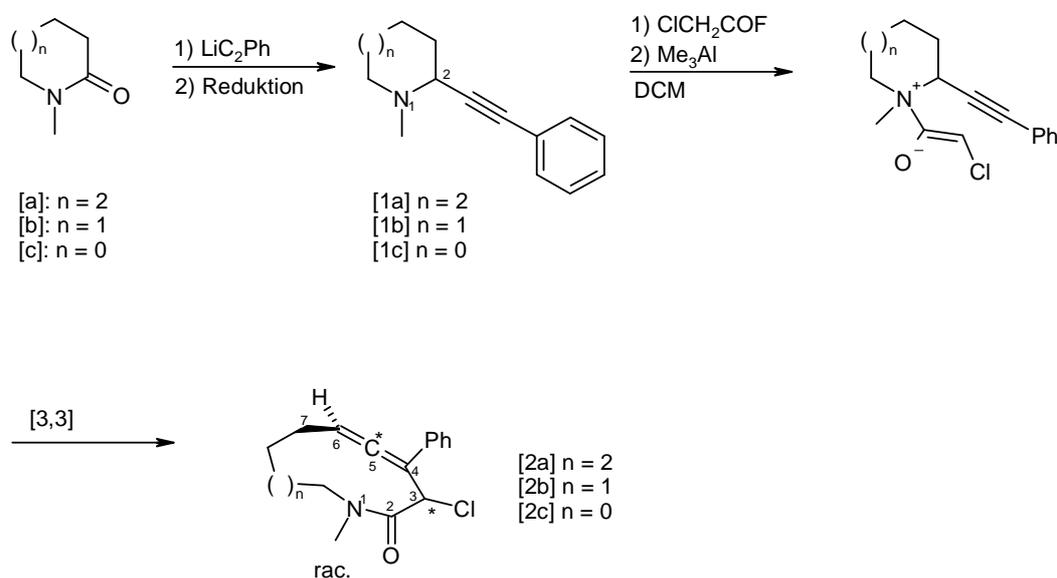
Ziel dieser Arbeit ist es zu klären, ob Umlagerungen von Alkinen via aza-Keten-Claisen-Reaktion zu Cycloallenen überhaupt möglich sind. Hierbei soll insbesondere die minimal erreichbare Ringgröße eines Lactams mit Alleneinheit bestimmt werden. Es wird davon ausgegangen, dass entsprechende 10-gliedrige Allenyllactame synthetisiert werden können. Bei Neunringlactamen ist dies ungewiss. Da auch nicht mit letzter Sicherheit zu sagen ist, ob 10-Ringlactame mit Alleneinheit stabil sind und über eine zwitterionische Aza-Claisen-Reaktion synthetisierbar sind, soll zusätzlich ein 11-Ringlactam hergestellt werden. Sofern 9- oder 10-Allenyllactame synthetisierbar sind, soll ein Zugang zu den für die Claisen-Umlagerung notwendigen Alkin-substituierten Pyrrolidinen bzw. Piperidinen erarbeitet werden. Dieser soll nach Möglichkeit eine erhöhte Flexibilität bezüglich des Substitutionsmusters am Pyrrolidin bzw. Piperidin eröffnen und weitere Funktionalisierungen des Alkins an der endständigen Position ermöglichen. Um anschließend gezielte Versuche zur Regioselektivität einer transannularen Cyclisierung machen zu können, ist es notwendig, die Moleküle derart aufzubauen, dass die relative Stereochemie von Allenachse und Stereozentren im Ring aufgeklärt werden kann. Hierfür ist es notwendig, dass mindestens ein Stereozentrum in Nachbarschaft zum Allen eingeführt wird.

---

<sup>28</sup> Martin Hiersemann, Udo Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement* 2007, Wiley –VCH, ISBN: 978-527-30825-5

## 2 Spezieller Teil

### 2.1 Überblick über die Synthese eines Modellsystems



**Schema 17:** Synthese von Alkinen über eine Eintopfsynthese mit folgender Claisen-Umlagerung zu Allenen

Zunächst galt es zu überprüfen, ob eine Aza-Keten-Claisen-Reaktion zu 9-, 10- und 11-gliedrigen-Cycloallenen überhaupt möglich ist. Hierzu wird ein kurzer präparativer Weg zur Synthese von 2-alkinyl-substituierten Pyrrolidinen, Piperidinen und Azepanen [**1 a-c**] gewählt. Zunächst werden die Lactame [**a-c**] in einer Grignard-Reaktion mit kombinierter Reduktion umgesetzt. Die Alkine [**1 a-c**] werden dann unter den Standardbedingungen der Aza-Keten-Claisen-Reaktion zur Umlagerung gebracht. Aufgrund der Schwierigkeit der Beweisführung dafür, dass eine Reaktion wirklich nicht funktioniert, wurde hierbei mit der Synthese des 11-gliedrigen Allens begonnen. So konnte vermieden werden, dass zu viele zeitraubende Versuche zu einer Claisen-Umlagerung unternommen werden, die jedoch tatsächlich aufgrund der resultierenden Ringspannung im entstehenden Allen nicht abläuft. Es zeigte sich im Laufe der Versuche, dass sich 11- und 10-gliedrige Lactame mit guten Ausbeuten über die Claisen-Umlagerung gewinnen ließen. 9-gliedrige Lactame konnten jedoch trotz wiederholter Versuche nicht erhalten werden. Nachteile dieser Synthese sind, dass das Alkin nicht flexibel funktionalisiert werden kann, die Synthese racemisch ist und, dass es nicht möglich ist, flexibel weitere Substituenten in den alkinyl-substituierten Ring einzuführen. Dadurch bedingt gibt es nach der Umlagerung nur die Möglichkeit, die relative Konfiguration des Allens über eine Kopplung zwischen H-2 und H-5 (Schema 17) im NMR-Spektrum zu bestimmen. Diese ist jedoch schwach ausgeprägt, oft überlagert und wegen des Fehlens des anderen Diastereomeren nicht eindeutig zuzuordnen. Der Methylsubstituent am Stickstoff ist

als Schutzgruppe ungünstig. In Versuchen von A. Sudau und M. Diederich<sup>29</sup> zeigte sich, dass eine Benzylgruppe besser für später durchzuführende transannulare Ringschlüsse geeignet ist. Aus diesem Grund wurde die Synthese der Alkine auf eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion umgestellt.

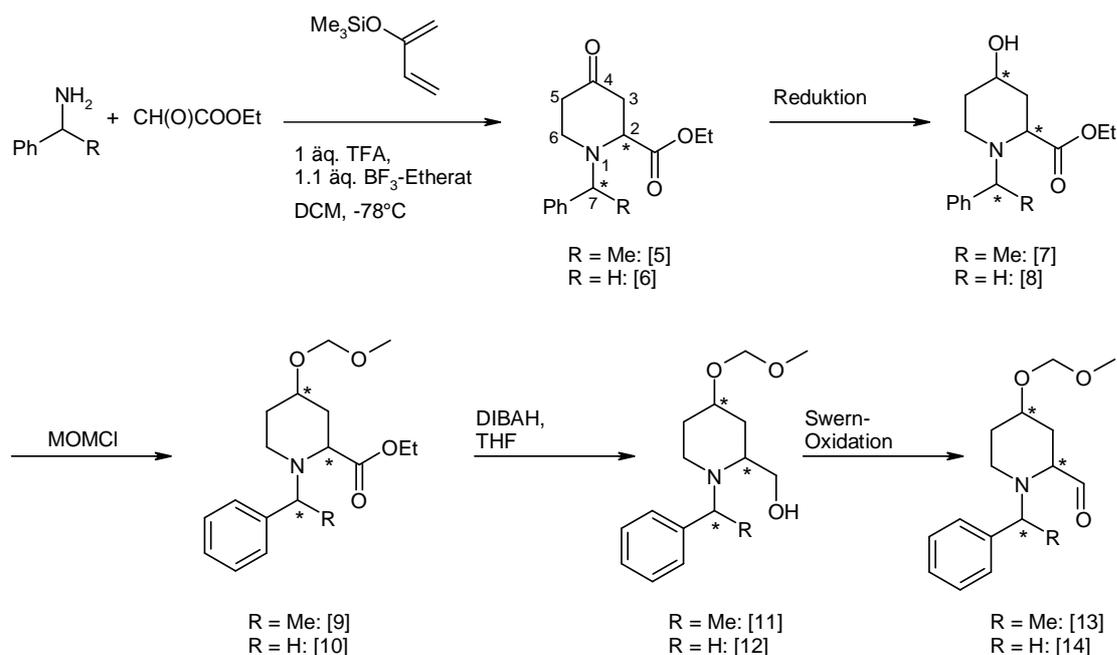
## 2.2 Überblick über die Synthese und Umsetzungen von substituierten (optisch aktiven) 2-Alkinylpiperidinen

Die Synthese von Piperidinen über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion (HDA) bringt die Möglichkeit mit, den Piperidinring sowie das Alkin flexibel zu funktionalisieren. Auf diese Weise kann nach erfolgter Claisen-Umlagerung die relative Anordnung des Allens im Lactam besser NMR-spektroskopisch bestimmt werden, und darüber hinaus können Substituenten, die z.B. für eine spätere Natur- oder Wirkstoffsynthese notwendig wären, direkt eingeführt werden. Auch ist eine solche Flexibilität des Substitutionsmusters am Piperidin wünschenswert, um den stereochemischen Verlauf der Aza-Keten-Claisen-Umlagerung näher zu untersuchen. Hierbei ist vor allem von Interesse, ob gegebenenfalls ein Substituent die Seite der Acylierung des Stickstoffs steuern kann und ob dies eine Auswirkung auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion hat.

Die HDAR zeigte eine große Abhängigkeit vom Substituenten R (Schema 18). Für R = H traten erhebliche Mengen eines Nebenproduktes auf, welches erst durch Verwendung von L-Phenethylamin (R = Me) anstelle von Benzylamin zurückgedrängt werden konnte.

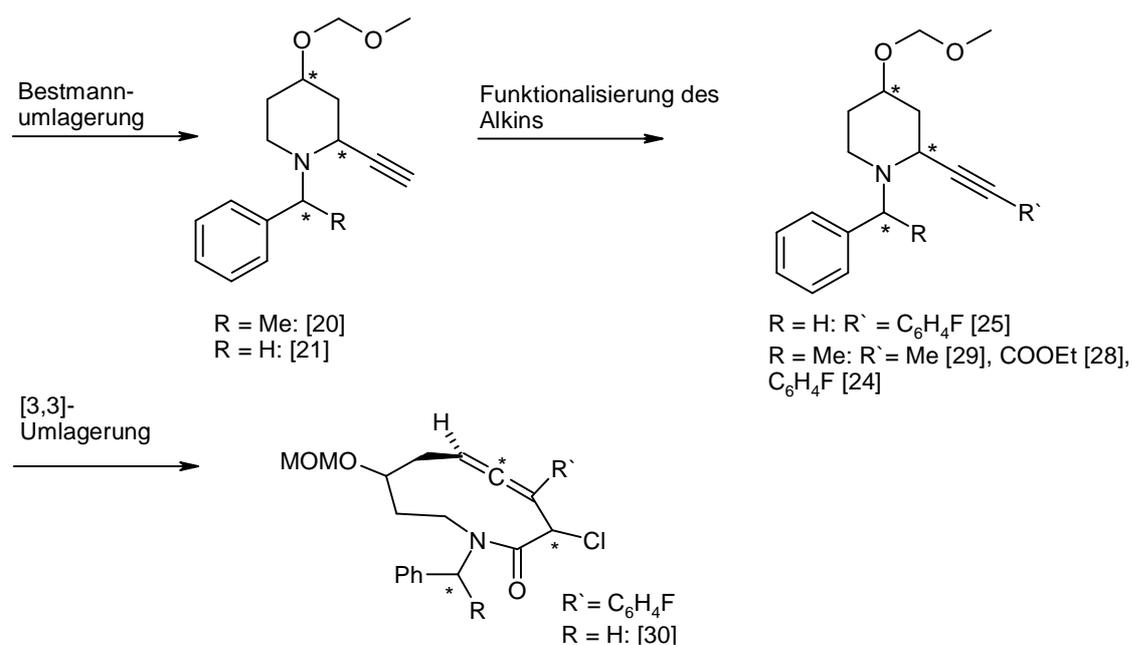
---

<sup>29</sup> M. Diederich, U. Nubbemeyer *Chem. Euro. J.* **1996**, 2, 894 - 900 und Lit. [12]



**Schema 18:** Synthese von 2-alkenyl-Piperidinen über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Nach Hetero-Diels-Alder-Reaktion wird das Keton [5]/[6] mit Natriumborhydrid oder diastereoselektiv mit Superhydrid reduziert. Die freie Hydroxylgruppe [7]/[8] wird in einen Methoxymethylether [9]/[10] mittels MOMCl überführt und anschließend der Ester an C-1 in ein Alkin umgesetzt. Hierzu wurde entweder der Ester mit DIBALH direkt zum Aldehyd [13]/[14] reduziert oder der präparativ sicherere Weg über eine Reduktion zum Alkohol [11]/[12] mit anschließender Swern-Oxidation zum Aldehyd gewählt.

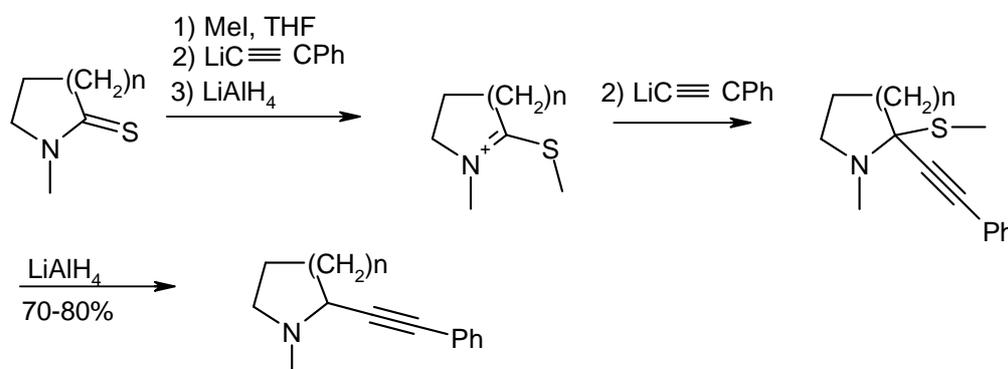


**Schema 19:** Bestmann-Umlagerung zu 2-alkenyl-Piperidinen mit nachfolgender Aza-Claisen-Umlagerung

Die Bestmann-Umlagerung liefert nach Optimierung sehr zuverlässig die alkinsubstituierten Piperidine [20]/[21]. Für R = H traten große Probleme bei der Funktionalisierung des Alkins auf, sodass lediglich eine Sonogashira-Hagihara-Kupplung verwirklicht werden konnte. Das so funktionalisierte Alkin konnte zu Allen [30] in guten Ausbeuten umgelagert werden. Für Alkine mit R = Me hingegen konnten verschiedene Substituenten am Alkin angebracht werden. Leider zeigt sich, dass keines der Alkine mit R = Me eine Claisen-Umlagerung zu einem charakterisierbaren Produkt einging. Hier konnten lediglich Fragmente von Verbindungen den aufgenommenen Daten zugeordnet werden. Es steht zu vermuten, dass die sehr abgeschirmte Situation des Stickstoffs in dieser Verbindung das entscheidende Hindernis darstellt.

### 2.3 Synthese der 1-Methyl-2-phenylethynyl-Piperidine/-Azepane/-Pyrrolidine und deren Umlagerungen zu Allenen

Die Synthese von 2-Alkynyl substituierten Pyrrolidinen, Piperidinen und Azepanen ist bereits aus mehreren Arbeiten bekannt. Die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden bereits von K. Takashi et al.<sup>30</sup> in sehr guten Ausbeuten über Thiolactame hergestellt.



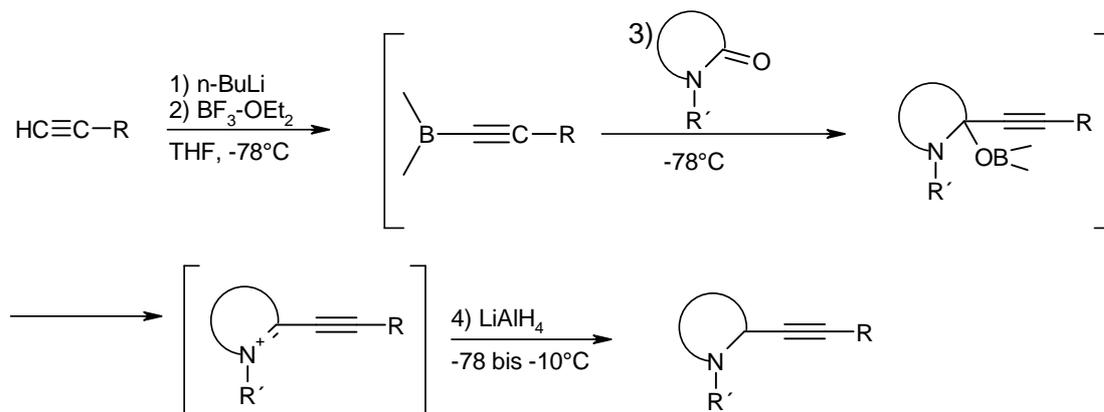
**Schema 20:** Synthese von 2-alkynyl-substituierten Azepanen, Piperidinen und Pyrrolininen über Thiolactame

Die hier gewählte Variante von Yamaguchi<sup>31</sup> (Schema 21) verzichtet auf die Überführung der Lactame in Thiolactame, aktiviert jedoch das intermediär entstehende Grignard-Addukt mittels  $\text{BF}_3$ -Etherat, was zu einem Iminium-Ion führt, welches dann durch Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Amin reduziert wird. Im Grunde wurden über

<sup>30</sup> (a) Trost, B. M.; Chen, S. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053-6054. (b) Takahata, H.; Takahashi, K.; Wang, E.-C.; Yamazaki, T. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, **1989**, 1211 – 1214. (c) Grierson, D. S.; Harris, M.; Husson H.-P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1064-1082

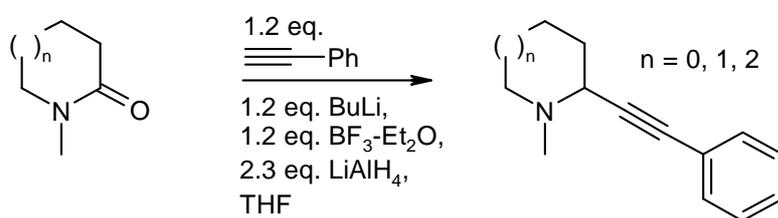
<sup>31</sup> Yamaguchi, M.; Hirao, I. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1719 – 1722.

diese Synthese bereits Pyrrolidine, Piperidine und Azepane hergestellt, jedoch unterscheiden sie sich im Vergleich zu dieser Arbeit hinsichtlich des Substitutionsmusters.



**Schema 21:** Synthese nach Yamaguchi und Hirao

Die Reaktion läuft mit befriedigenden Ausbeuten, bedarf jedoch der Übung, da nicht selten zwischenzeitlich Reaktionsmischungen auftreten, die nicht mehr rührbar sind und daher schnell überhitzen. Bei zu hoher Verdünnung tritt jedoch gar keine Reaktion ein, weshalb empfohlen wird, die im Experimenterteil angegebenen Mengen einzuhalten.



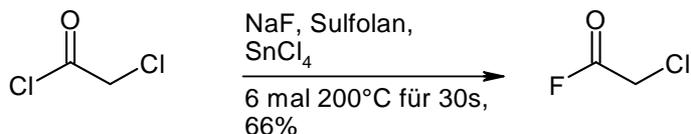
[a]  $n = 2$   
 [b]  $n = 1$   
 [c]  $n = 0$

[1a]  $n = 2$ ; 72%  
 [1b]  $n = 1$ ; 60%  
 [1c]  $n = 0$ ; 52%

**Schema 22:** Synthese von 2-alkynyl-substituierten Azepanen, Piperidinen und Pyrrolidinen

Die Synthese liefert die avisierten Modellsysteme in 52 – 72 % Ausbeute

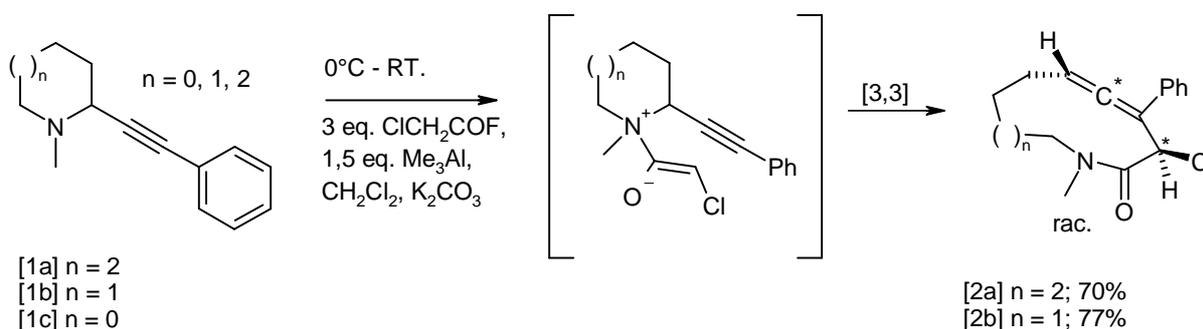
## 2.4 Synthese von Chloracetylfluorid



**Schema 23:** Synthese von Chlorameisensäurefluorid

Die Synthese wurde, einer Vorschrift von Alice Härter und Martin Vanecek folgend, zunächst in der Mikrowelle durchgeführt. Hierbei traten Unregelmäßigkeiten in Bezug auf die Ausbeute auf, deren Ursprung bislang ungeklärt ist. Der Vermutung folgend, dass eventuell ein Problem mit dem Mikrowellenofen vorliegen könnte, wurde die Synthese wieder zurück, auf eine einfache Destillation hin, umgestellt. Der Ansatz und Versuchsaufbau von M. Vanecek wurde beibehalten, jedoch wurde wiederholt, aber nur sehr kurz, mit einem ca. 200° C heißen Ölbad erhitzt. Die Reaktionstemperatur liegt hierbei über der Siedetemperatur des Produktes. Es ist offenbar wichtig, immer nur kurz zu erhitzen, da im anderen Falle bei konstant hoher Temperatur kein Produkt entsteht. Nach der Reaktion destilliert man vorsichtig bei 135 °C ab. Das Produkt geht bei einer Siedetemperatur von 73-74 °C sehr sauber über. Lässt man die Apparatur über Nacht stehen, können oft am nächsten Tag durch Wiederholen der Prozedur weitere saubere Produktfraktionen erhalten werden. Insgesamt liefert dieses Verfahren hochreines Chloracetylfluorid in Ausbeuten von bis zu 66 %.

## 2.5 Umlagerung der Alkine zu Allenen

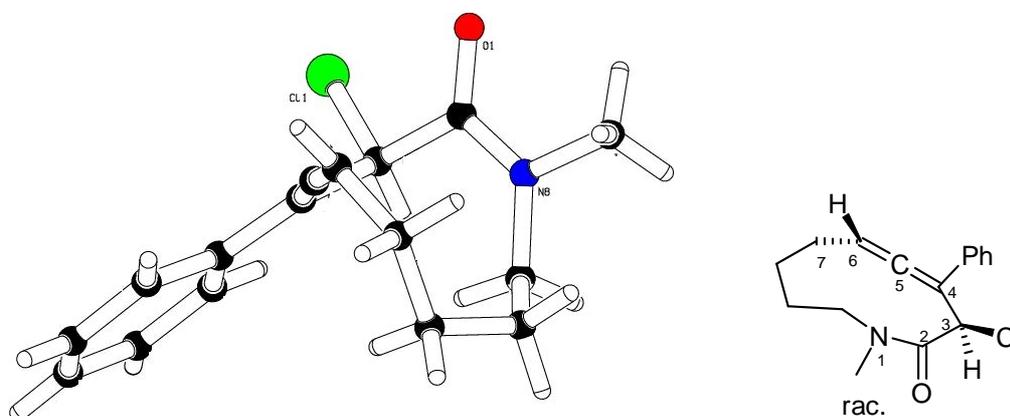


**Schema 24:** Aza-Keten-Claisen-Umlagerung zu 10- und 11-gliedrigen Allenyl-Lactamen

Die 2-phenethinyl-substituierten Verbindungen [1 a-c] wurden unter den Standardbedingungen der von Michel Diederich und Udo Nubbemeyer<sup>32</sup> entwickelten Aza-

<sup>32</sup> Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095 - 1098

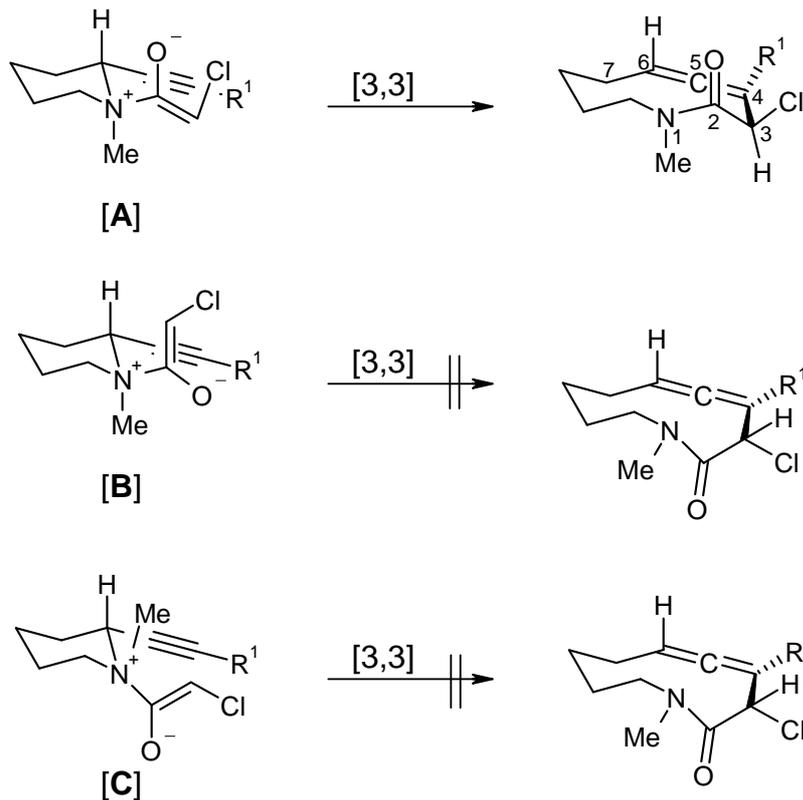
Keten-Claisen-Reaktion umgesetzt. Unter den hier verwendeten Bedingungen konnte bei 2-Phenethyl-Piperidinen und Azepanen eine Umlagerung zu Cycloallenen [1 a-b] in guten Ausbeuten beobachtet werden. Eine Umlagerung zum 9-Ringlactam ist vermutlich aufgrund der hierbei entstehenden Ringspannung nicht mehr möglich.



**Abbildung 11:** Kristallstruktur des 10-gliedrigen Allenyl-Lactams

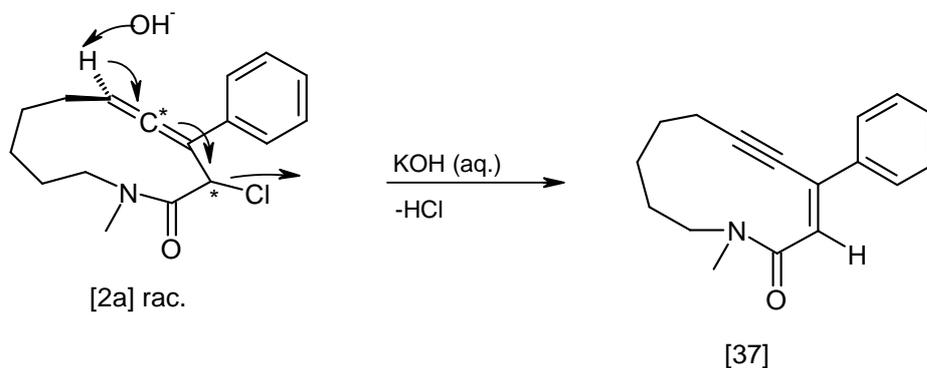
Sowohl das 10- [2b] als auch das 11-gliedrige [2a] Allenyllactam sind bis 50 °C stabil und zeigen keine Dimerisierung, die man von einem stark gespannten Allen erwarten würde<sup>33</sup>. Für das 11-gliedrige Allenyllactam ist die trans-Anordnung der Wasserstoffe H-3 und H-6 nicht zu beweisen. Das 10-gliedrige Lactam [2b] (rac. 3R-aR) kristallisierte und konnte so einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen werden. Aus der Kristallstruktur geht hervor, dass das Allen leicht verformt ist und einen Winkel von 173° einschließt, was gut mit der erwarteten Ringspannung korrespondiert. Die Flächen der  $\pi$ -Systeme stehen fast im rechten Winkel aufeinander (89.3°), jedoch ist C-6 um 4,5° aus der von C-4, C-5 und C-3 aufgespannten Ebene ausgelenkt. Die Protonen H-3 und H-6 sind trans zueinander angeordnet. Diese Anordnung wurde auch den Ausführungen in Kapitel 1.4 folgend erwartet. Sie ist Resultat einer Claisen-Umlagerung, bei welcher der zwitterionische Übergangszustand [A] (Schema 25) durchlaufen wird. Der in Kapitel 1.4 nicht diskutierte Übergangszustand [B] mit einem aufgrund der Allylspannung ungünstig angeordneten endo-Enolatsubstituenten wird offensichtlich genauso wenig durchlaufen wie Übergangszustand [C]. Diese hätten zu Diastereomeren führen müssen, welche jedoch nicht gefunden werden konnten.

<sup>33</sup> Skattebøl, L.; Solomon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4506 - 4513



**Schema 25:** Reaktionsverlauf der Aza-Claisen-Umlagerung

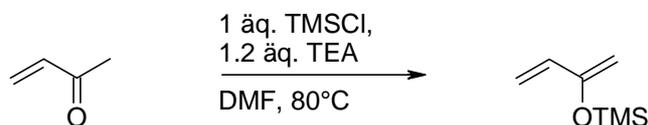
Das erhaltene 11-gliedrige Allenyllactam **[2a]** zeigte eine hohe Reaktivität gegenüber wässriger KOH (Schema 26). Bei dem Versuch, das Allen von Verunreinigungen durch Chloracetylfluorid durch Waschen mit KOH-Lösung zu trennen, fand eine Eliminierung von HCl statt. Dabei begünstigt die Lage der C-4/C-5  $\pi$ -Orbitale (Vergleich Abbildung 11) die Eliminierung des Chloridions.



**Schema 26:** Eliminierung von HCl in Gegenwart einer Base

## 2.6 Aufbau von Piperidin-4-onen mittels Hetero Diels-Alder-Reaktion

### 2.6.1 Synthese von 2-Trimethylsiloxybutadien



Schema 27: Darstellung von 2-Trimethylsiloxybutadien

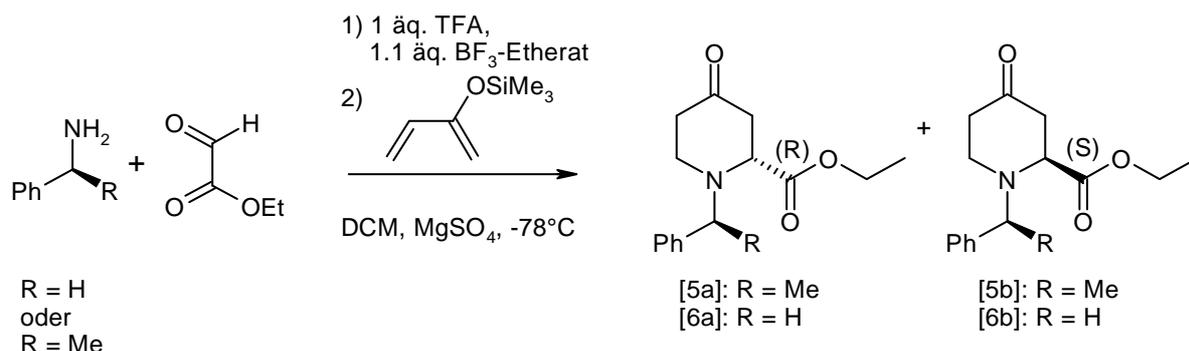
2-Trimethylsiloxybutadien wurde nach einer Vorschrift von Holsworth<sup>34</sup> in DMF bei 80 – 90 °C aus Methylvinylketon, Chlortrimethylsilan und Triethylamin hergestellt. Die Reaktion liefert immer schlechte Ausbeuten unter 50 %, ist jedoch immer noch deutlich billiger, als das kommerziell erhältliche Produkt vom Händler zu beziehen. Verzögerte destillative Aufarbeitung schadet dem Produkt erheblich, zu schnelle ist jedoch wegen der hohen Reaktivität und Flüchtigkeit der Komponenten bei erhöhter Temperatur nicht ratsam. Am besten lässt sich das Produkt langsam an einem Rotationsverdampfer mit gekühlter Vorlage vom DMF destillativ abtrennen. Bei allen anderen Destillationsmethoden wurden geringere Ausbeuten erzielt. Der Rotationsverdampfer sollte jedoch in einem Abzug betrieben und eine Kühlfalle vor die Pumpe geschaltet werden. Unabhängig von dem genauen Aufbau der ersten Destillation bedarf es fast immer einer Reinigungsdestillation. Wegen des hohen präparativen Aufwandes wurde bevorzugt über einen Claisenaufsatz destilliert.

Das Produkt konnte reproduzierbar mit hoher Reinheit in 35 % Ausbeute erhalten werden.

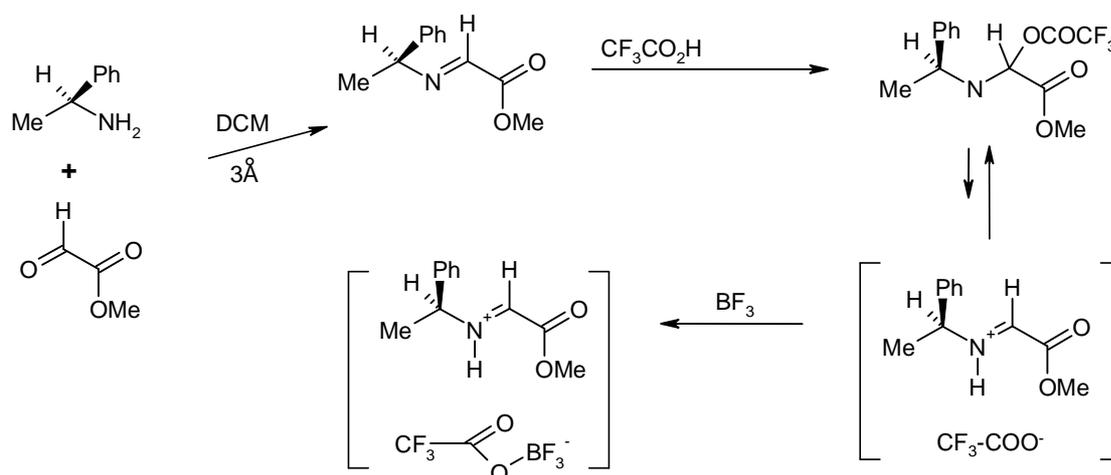
## 2.7 Synthese von 4-Oxo-piperidin-2-ethylestern

N-Benzylsubstituierte Piperidone scheinen für die Synthese von 10-gliedrigen Allenyllactamen bestens geeignet, da sie einen weiteren Substituenten in Position C4 mitbringen und so die Bestimmung der relativen Stereochemie des Allens und der Stereozentren ermöglichen sollten. Zusätzlich ist die Benzylgruppe im Sinne einer S<sub>N</sub>2-Reaktion in einem transannularen Ringschluss leicht zu entfernen (Benzylkation).

<sup>34</sup> Uyeda, Roy T.; Vu, Phong; Holsworth, Daniel D. *Org. Prep. and Proc. Internat. PI*, **2002**, *34*, No. 5, 540 - 543



Bailey et al.<sup>35</sup> beschreiben eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion, bei der das in situ mit Benzylamin bzw. Phenethylamin und Glyoxylsäure gebildete Imin mit Hilfe einer Säure und katalytischen Mengen Wasser zur Reaktion gebracht wird. Eine Methode zur Reaktion des gleichen Imins mit Trimethylsilyloxybutadien findet sich zunächst bei L. Stella<sup>36</sup>, der TFA und BF<sub>3</sub>-Etherat<sup>37</sup> zur Aktivierung des Imins verwendet und bei einigen Reaktionen eine sehr hohe asymmetrische Induktion finden konnte.



**Schema 28:** Mechanismus der Imin-Aktivierung nach Lucien Stella

Später bediente sich Jesper Lau<sup>38</sup> dieser Reaktionsbedingungen, um die Stereoisomere [5a] und [5b] aufzubauen.

Weitere Möglichkeiten zur Aktivierung der Iminkomponente und Untersuchungen, die einen Mannich-Michael-artigen Verlauf der Reaktion nahe legen, finden sich bei Andrew Whiting<sup>39</sup>,

<sup>35</sup> Patrick D. Bailey, George R. Brown, Fritjof Korber, Amanda Reed, Robert D. Wilson ; *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, Vol.2, No.12, 1263 - 1282

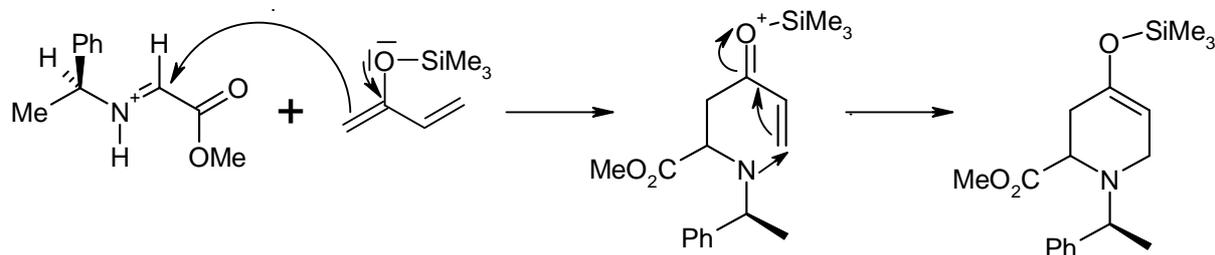
<sup>36</sup> Hervé Abraham, Lucien Stella *Tetrahedron*, **1992**, 48, 44, 9707 - 9718

<sup>37</sup> Hervé Abraham et Lucien Stella, *Tetrahedron* **1992**, Vol. 48, No. 44, 9707-9718

<sup>38</sup> Jesper F. Lau, Thomas Kruse Hansen, John Paul Kilburn, Karla Frydenvang, Daniel D. Holsworth, Yu Ge, Roy T. Uyeda, Luke M. Judge, Henrik Sune Andersen, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 36, 7339 - 7344

<sup>39</sup> Stephen Hermitage, Judith A. K. Howard, David Jay, Robin G. Pritchard, Michael R. Probert, Andrew Whiting, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2451 - 2460

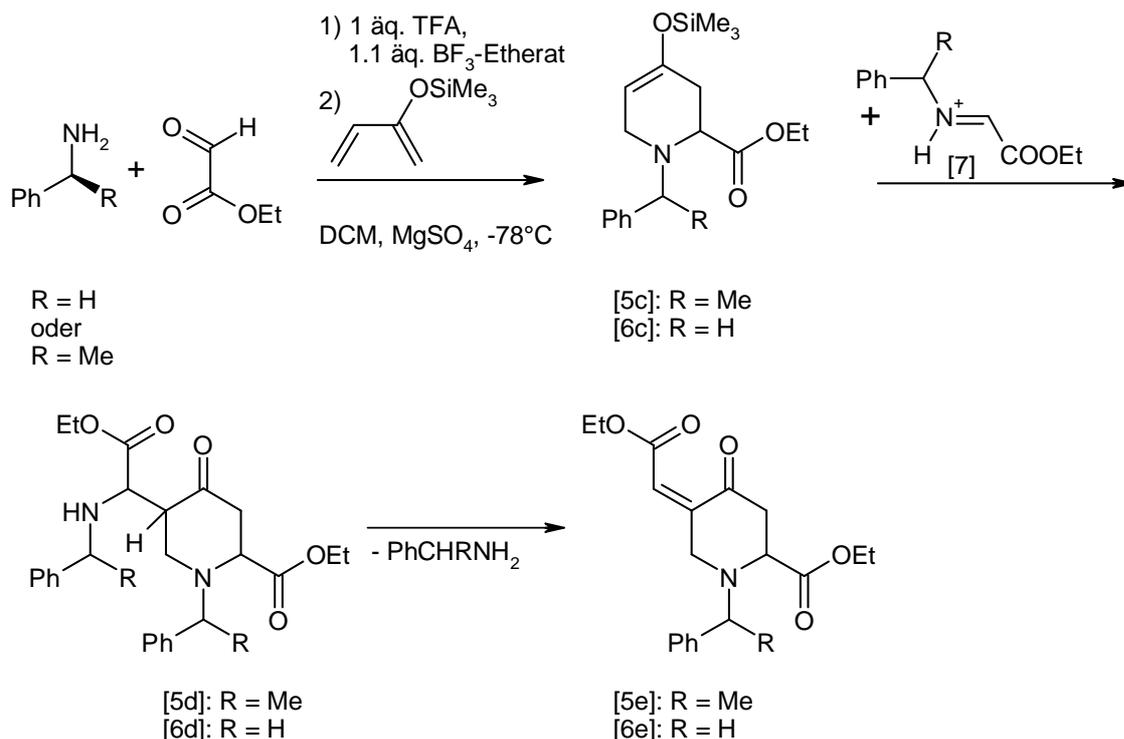
der bei dem Versuch, eine asymmetrische Version der Aza-Diels-Alder-Reaktion zu entwickeln, tiefer gehende mechanistische Studien unternommen hat.



**Schema 29:** Wahrscheinlicher Reaktionsverlauf über eine Mannich-Michael-Sequenz

Bei einem derartigen Verlauf würde zunächst ein nucleophiler Angriff des silylgeschützten Enolats am aktivierten Iminiumion erfolgen. Das dabei entstehende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton würde im Folgenden in einer Michael-Addition intramolekular vom Stickstoff unter Ausbildung des Piperidinrings umgesetzt.

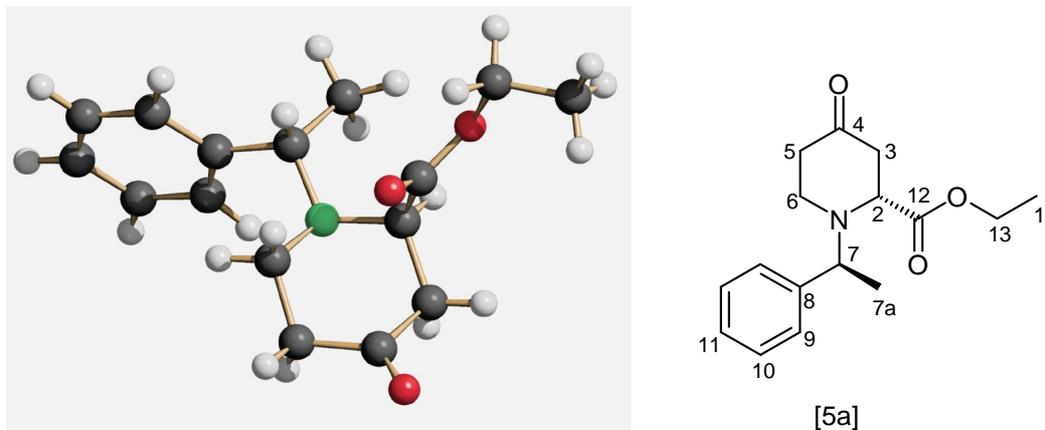
Ogleich der N-Benzyl-Substituent für diese Arbeit ideal erscheint, bringt er bei der Synthese erhebliche Schwierigkeiten mit sich. Die Ausbeuten bei Verwendung des Benzylamins sind nicht reproduzierbar und oft niedrig. Es bilden sich insbesondere Kondensationsnebenprodukte, von denen [5e] (Schema 30) vollständig isoliert und charakterisiert wurde. Hierbei reagiert möglicherweise der unmittelbar nach der Hetero-Diels-Alder-Reaktion vorliegende Silylenolether [5c]/[6c] mit dem in der Reaktionslösung noch vorliegenden protonierten Imin zu [5d] bzw. [6d]. Diese Verbindung dürfte wiederum schnell Benzylamin bzw. Phenethylamin eliminieren, da auf diese Weise ein mehrfach konjugiertes System entstehen kann.



**Schema 30:** Nebenreaktionen bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu Piperidinen

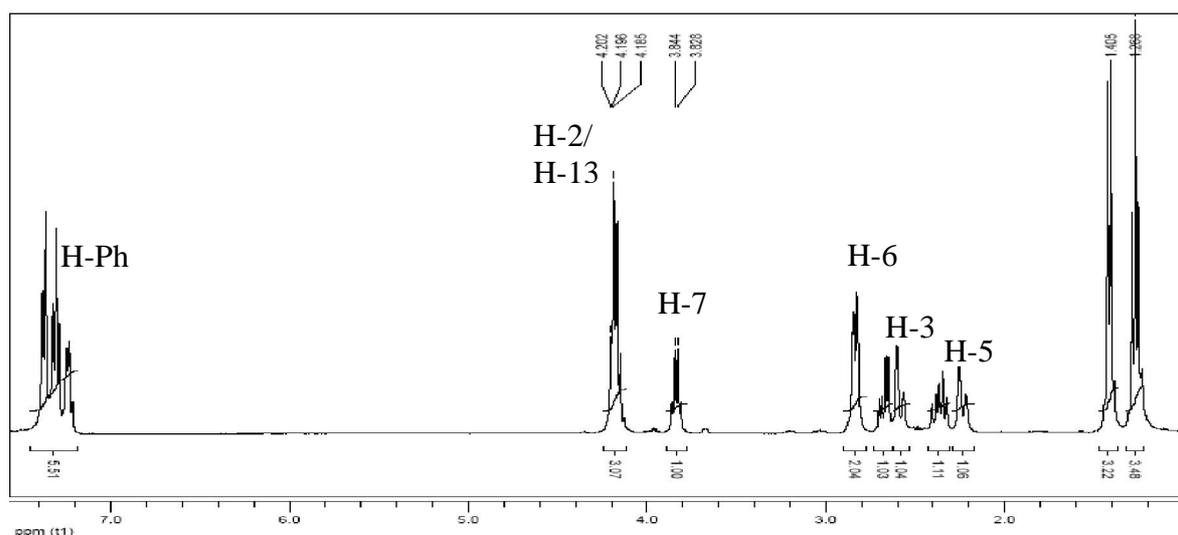
Diese Beobachtung steht im Einklang mit der von Jesper Lau<sup>38</sup>, weshalb im weiteren Verlauf der Arbeit, wie von Lau empfohlen, auf L-Phenethylamin als Imin bildende Komponente gewechselt werden musste. Es ist anzunehmen, dass der Phenethylaminrest durch den Substituenten R = Me das Iminzentrum besser abschirmt als der Benzylrest. Hierdurch erhöht sich die Selektivität des aktivierten Imins [7] (R = Me) bezüglich des mit ihm reagierenden Enolats. Die Enolate [5c] und [6c] weisen eine weitere Verzweigung auf (Piperidinring), so dass nun bevorzugt eine Reaktion mit Trimethylsiloxybutadien eingegangen wird und die Bildung des Nebenproduktes zurückgedrängt wird. Die Trennung der Diastereomere [5a] und [5b] im Verhältnis 7:5 konnte, wie von Lau et al. beschrieben, durch fraktionierte Kristallisation von [5a] aus Hexan erreicht werden. Eine Trennung der Diastereomere via Säulechromatographie ist nicht vollständig möglich und eine Trennung via HPLC im großen Maßstab nicht praktikabel. Für analytische Zwecke wurde eine Trennung der Diastereomere auf der HPLC durchgeführt. Da sich bei Lau et al. lediglich die Kristallstruktur des Enantiomeren von [5a] findet und das Enantiomere von [5b] nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, sollte sichergestellt werden, dass nicht durch Zufall [5b] auskristallisiert ist. [5b] ist zwar ein Diastereomer von [5a], könnte prinzipiell aber ebenfalls kristallin sein. Zur Absicherung wurde eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt, die zeigte, dass [5a] als kristalline Substanz vorlag. Verbindung [5a] und sein Enantiomer (wurde von Lau et al. synthetisiert) kristallisieren also, wohingegen Verbindung [5b] und sein Enantiomer noch

nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Nachstehend ist die Kristallstruktur von Verbindung [5a] gezeigt. Vermutlich bevorzugt die Estergruppe die axiale Position aufgrund einer gauche Wechselwirkung mit der Phenethylgruppe des Stickstoffs.



**Abbildung 12:** Kristallstruktur des Diastereomeren [5a]

Wie aus dem nachstehenden Spektrum des kristallinen Diastereomeren [5a] entnommen werden kann, fällt unglücklicherweise das Proton H-2 mit dem Quartett der Protonen H-12 zusammen (4.2 ppm), wodurch es an dieser Stelle nicht möglich ist, das Kopplungsmuster des äquatorial stehenden Protons H-1 in Lösung zu untersuchen. Man kann daher später auch keinen Vergleich zu den bei der Reduktion an C-4 entstehenden Diastereomeren ziehen, weshalb man sich ausschließlich auf die dort auftretenden Kopplungsmuster zur Interpretation der Stereochemie verlassen muss.



**Abbildung 13:**  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum des kristallinen Diastereomers [5a]

## 2.8 Reduktion der Piperidinone mit Natriumborhydrid

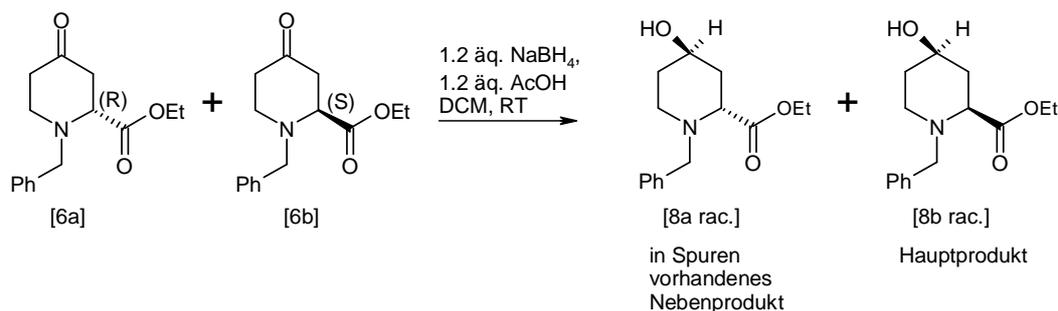


Abbildung 14: Reduktion mit Natriumborhydrid

Die Reduktion der Ketogruppe an C-4 neben dem Ethylester erfolgte zunächst bei [6a/b] mittels NaBH<sub>4</sub> in Dichlormethan in Gegenwart von Eisessig mit Ausbeuten von ca. 87 %. Ähnliche Reaktionen sind an N-Methylpiperidonen beschrieben<sup>40</sup>. Nazarov<sup>41</sup> et al. führten die Synthese unter Schwefelsäure-Katalyse zur Aktivierung der Ketogruppe durch. Ähnliche Bedingungen finden sich für Cyclohexanone mit Essigsäure-Katalyse und intermolekularer Steuerung bei Mangiaracina<sup>42</sup>. An Piperidonen mit Ethylestergruppen in Nachbarschaft ist eine Reduktion mit Natriumborhydrid von Claus und Wolfram<sup>43</sup> bekannt. Zunächst war geplant, die Synthese racemisch zu belassen und erst vor der Umlagerung zum Allen eine Trennung mittels HPLC vorzunehmen. Die Reduktion der Enantiomere [6a/b] führt mit großer Wahrscheinlichkeit zu [8b rac.] als Hauptprodukt. NOE-Messungen an dem an der Estergruppe zum Alkin umgesetzten Piperidin bestätigen diese auf Kopplungskonstanten beruhende Vermutung zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese. Spuren des Minder mengenproduktes [8a rac.] konnten lediglich einmal in einer bei einer Säulenchromatographie abgetrennten Nebenfraktion gefunden werden. [8a rac.] konnte nicht rein isoliert werden. Der <sup>1</sup>H-NMR-Signalsatz ist daher nicht vollständig. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen [8a] und [8b] sowie die an Verbindung [21] (Estergruppe zur Alkingruppe umgesetzt) durchgeführten NOE-Messungen legen für das Hauptprodukt der Reduktion [8b rac.] eine all-äquatoriale Anordnung der Substituenten nahe. Die Bestimmung der relativen Stereochemie mittels NOE-Messungen wurde zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese nach Überführung der Estergruppe in ein Alkin vorgenommen.

<sup>40</sup> Singh, Satendra; Basnadjian, Garo P.; Avor, Kwasi S.; Pouw, Buddy; Seale, Thomas W. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1997**, *40*, Nr. 16, 2474 - 2481

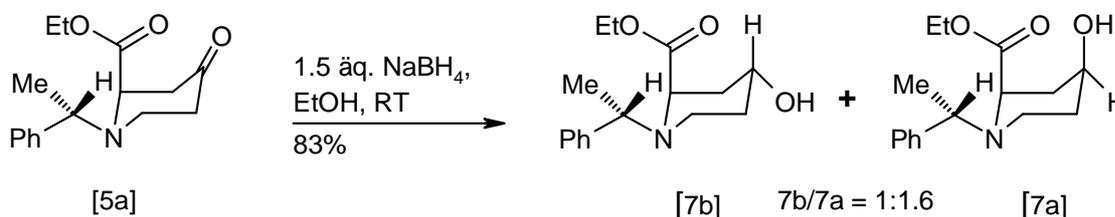
<sup>41</sup> Panfilov, A. V.; Markovich, Yu. D.; Ivashev, I. P.; Zhironov, A. A.; Eleev, A. F.; Kurochkin, V. K.; Kirsanov, A. T.; Nazarov, G. V. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **2000**, *34*, Nr. 2, 76 - 78

<sup>42</sup> Saksena, Mangiaracina *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273 - 276

<sup>43</sup> Herdeis, Claus; Engel, Wolfram, *Archiv der Pharmazie* (Weinheim, Germany), **1992**, *325*, Nr. 7, 419 - 424

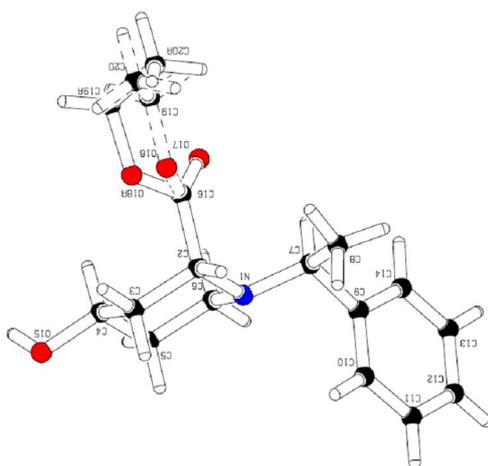
Da es sich bei  $\text{NaBH}_4$  um ein kleines Reduktionsmittel handelt, hätte vermutet werden können, dass das Hydridion axial über den Piperidinring geliefert wird<sup>44</sup>. In diesem Fall jedoch scheint die axial angeordnete Estergruppierung (siehe Kapitel 2.9) für einen fast ausschließlichen äquatorialen Eintritt des Hydridions zu sorgen.

Die Reduktion der Diastereomere **[5a/5b]** führt im Gegensatz zur Reduktion von **[6a/6b]** in jedem Fall zu Diastereomeren, da die absolute Konfiguration der Phenethylgruppe erhalten bleibt. Somit sollte auch eine Trennung der Produkte und darüber hinaus eine enantioselektive Synthese eines Alkohols möglich sein. Die Reduktion der reinen kristallinen Verbindung **[5a]** mit Natriumborhydrid in Ethanol liefert die Diastereomere **[7b]** und **[7a]** im Verhältnis von 1:1.6 bei einer gesamt Ausbeute von 83 %.



**Schema 31:** Diastereoselektivität der Reduktion mit Natriumborhydrid bei Reduktion von **[5a]**

Nach einer Vortrennung der Diastereomere durch eine Flashsäulenchromatographie mit n-Hexan/Essigester im Verhältnis 2:1 kristallisierte das Diastereomer **[7b]** aus.



**Abbildung 15:** Kristallstruktur des Diastereomeren **[7b]**

Somit ist die absolute Konfiguration des Diastereomeren **[7b]** fortan bekannt. Da die absoluten Konfigurationen von **[7b]** und **[5a]** bekannt sind, folgt unweigerlich, dass das

<sup>44</sup> S. Krishnamurthy, Herbert C. Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159 - 7161; **1976**, *98*, 3383 - 3384

zweite Diastereomer die unter [7a] dargestellte Konfiguration hat. Gestützt wird dies ebenfalls durch eine später mit Superhydrid durchgeführte selektive Reduktion von [5a] zu [7a] (siehe Kapitel 2.9). Nachfolgend sind beide  $^1\text{H-NMR}$  Spektren abgebildet.

Interessant ist hierbei das Kopplungsmuster der äquatorial angeordneten H-2 Protonen. Dieses zeigt nur eine kleine Kopplung von 4.5 Hz. Da die benachbarten Protonen an C-3 nicht chemisch äquivalent sind (diastereotop), handelt es sich in beiden Fällen um ein Doppeldublett mit einer 4.5 Hz-Kopplung.

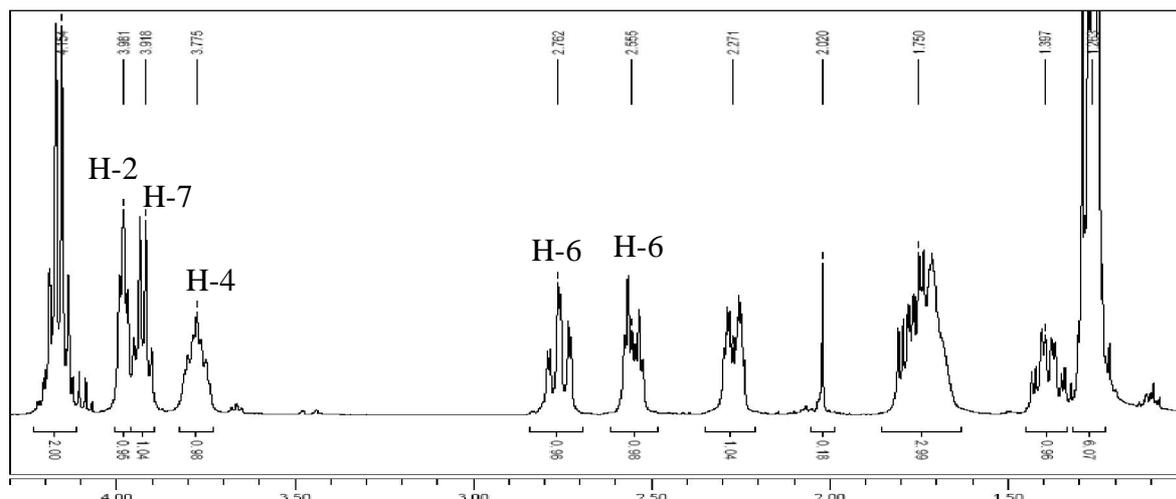


Abbildung 16:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von Verbindung [7b];axiales Proton an C-4

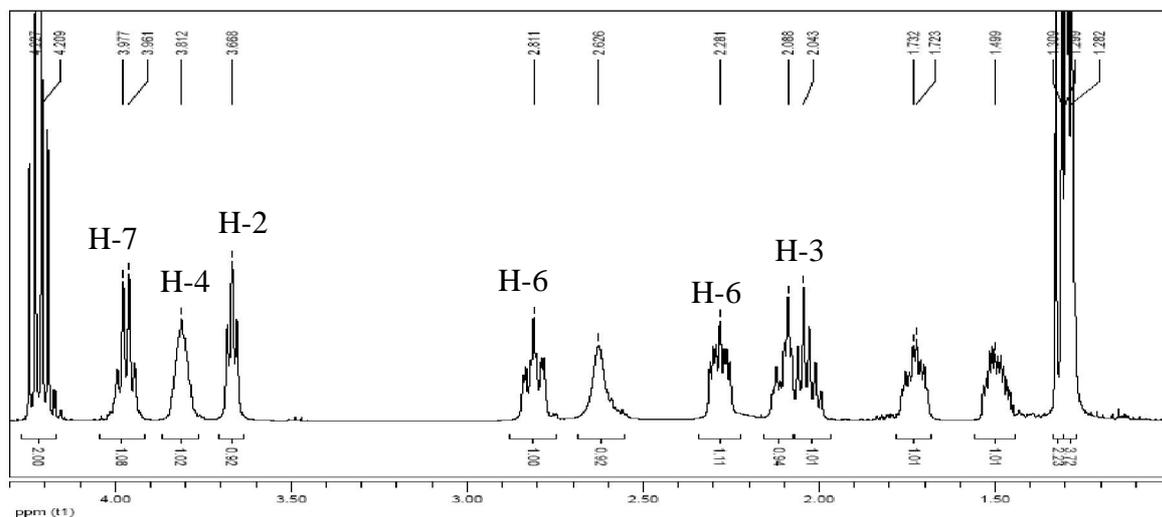
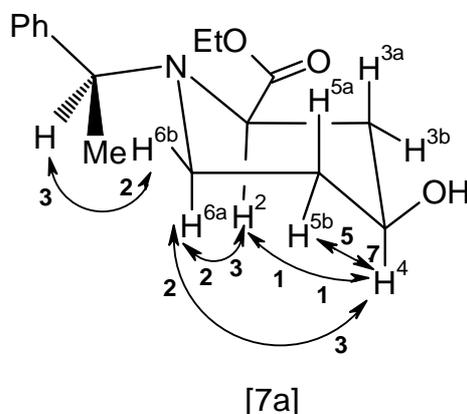


Abbildung 17:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) von [7a]; axiales Proton an C-4 bei 3.81 ppm; all-äquatoriale Konformation

NOE-Messungen an Verbindung [7a] zeigen, dass alle Substituenten äquatorial angeordnet sein müssen. Die in Abbildung 18 gezeigten NOE-Effekte zwischen den axial angeordneten Protonen H-2, H-6a und H-4 dürften nicht auftreten, wenn diese Protonen äquatorial

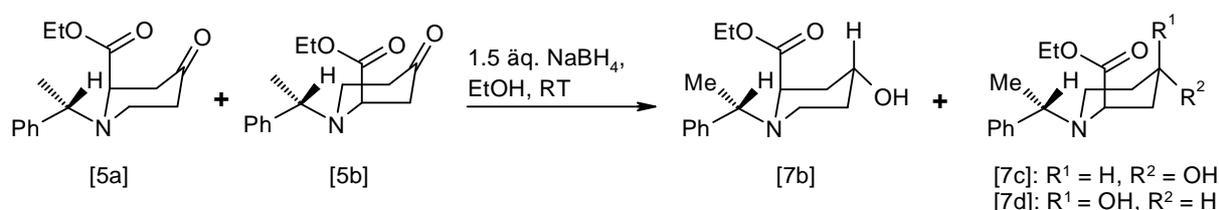
angeordnet wären. Die all-äquatoriale Anordnung der Substituenten scheint also in diesem Falle bevorzugt zu sein. Leider sind keine NOE-Effekte zu den H-3 Protonen bestimmbar, da diese fast isochron sind.



**Abbildung 18:** NOE-Effekte an Verbindung [7a]

Die Reduktion einer Mischung aus [5a] und [5b] mit Natriumborhydrid in Ethanol lieferte neben der Verbindung [7b] auch die Diastereomere [7c] und [7d].

Es wurde eine Mischung aus [5a] und [5b] eingesetzt, da es sich hierbei um die nicht kristalline Fraktion der Piperidone handelte, welche sich nicht ohne großen Aufwand vollständig trennen lässt. Es ist die im Schema 32 gezeigte Reaktion abgelaufen.



**Schema 32:** Reduktion einer Diastereomerenmischung von [5a] und [5b] mit NaBH<sub>4</sub> in Ethanol

Zu den dabei auftretenden Diastereomerenverhältnissen kann keine Angabe gemacht werden, da der Diastereomerenüberschuss der Edukte nicht bestimmt wurde und die Ausbeute bei dieser Reduktion mit 35 % sehr niedrig war.

Da beide Diastereomere [7a] und [7b] bereits bekannt waren, konnten die Konfiguration und Konformation der Diastereomere [7c] und [7d] mittels NOE-Spektroskopie bestimmt werden. Die Konfiguration an C-2 muss dabei der von Verbindung [5b] entsprechen.

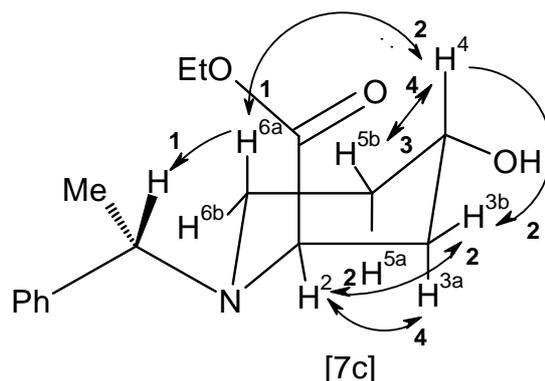


Abbildung 19: NOE-Effekte an Verbindung [7c]

Da kein NOE-Effekt zwischen H-2 und H-4 zu finden ist, jedoch zwischen H-6a und H-4 muss H-4 axial und H-2 äquatorial angeordnet sein. Die Verbindung ist also bezüglich der Alkoholgruppe und der Estergruppe trans-konfiguriert.

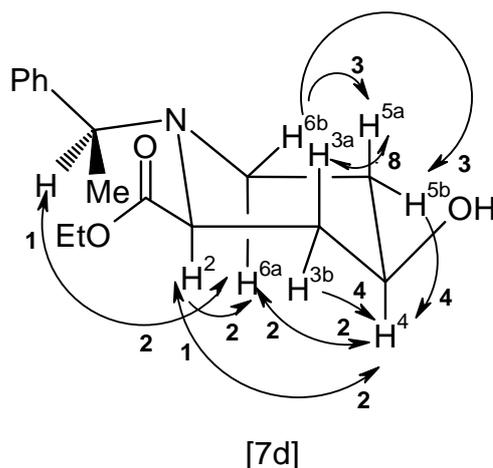


Abbildung 20: NOE-Effekt an Verbindung [7d]

In Verbindung [7d] kommt es zur bevorzugten all-äquatorialen Anordnung der Substituenten. NOE-Effekte können insbesondere zwischen den axial angeordneten Protonen H-2, H-6a und H-4 beobachtet werden. Die Verbindung ist also bezüglich der Alkoholgruppe und der Estergruppe cis-konfiguriert.

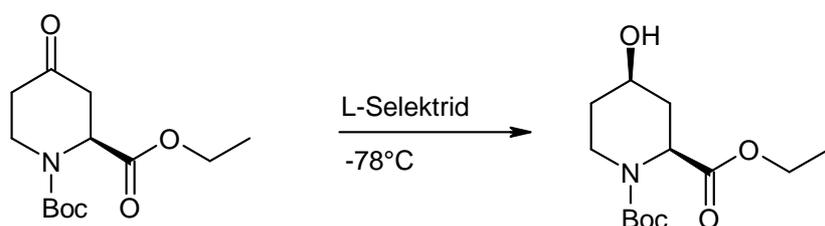
H-2 spaltet im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung [7d], wie erwartet, in ein Doppelduplett mit großer und kleiner Kopplung (7.4 Hz und 4.6 Hz) auf.

Da die niedrige Selektivität der Reduktion mit Natriumborhydrid stets etwa zu einer Halbierung der Ausbeute führte, wurde nach einer selektiveren Möglichkeit der Reduktion gesucht.

## 2.9 Reduktion mit Superhydrid

Die Konfiguration der Hydroxygruppe (C-4) sollte zwar einen Einfluss auf den Übergangszustand der später folgenden Claisen-Umlagerung haben (siehe Kapitel 1.2.1), jedoch ist es zunächst nicht ausschlaggebend, mit welchem Diastereomeren die Untersuchung begonnen wird. Als Alternative zur Reduktion mit Natriumborhydrid sind Reduktionen mit komplexen Borhydriden, die, je räumlich anspruchsvoller die Liganden gewählt werden, bevorzugt einen äquatorialen Angriff des Hydridions liefern sollten, denkbar<sup>45, 43</sup>. Alternativ hierzu könnte eine Meerwein-Ponndorf-Verley Reduktion zur umgekehrten Konfiguration an C-4 führen, da es sich hierbei um eine thermodynamisch kontrollierte Reaktion handelt, die bevorzugt zur Bildung der äquatorial angeordneten Hydroxylgruppe führen sollte. Dies wurde jedoch nicht durchgeführt.

Brandi<sup>46</sup> beschreibt die Reduktion von einem Boc-geschützten Piperidin mit L-Selektrid ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ) zu ausschließlich cis-konfiguriertem Alkohol mit 60 % Ausbeute, wohingegen die Reduktion mit Natriumborhydrid stets eine Mischung (cis:trans 1.5:1) der Diastereomere lieferte.



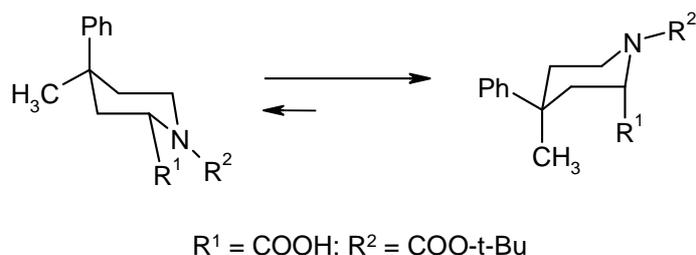
**Schema 33:** Stereoselektive Reduktion nach Brandi

Neben der Selektivität des Reduktionsmittels ist stets auch das Gleichgewicht zwischen den Konformationen des Piperidinrings für die Diastereoselektivität der Reaktion ausschlaggebend. Die axiale Position der Estergruppe scheint hier jedoch stark bevorzugt zu sein<sup>47, 45</sup>. Ein direkter Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Systemen ist hier allerdings nur eingeschränkt möglich, da es sich hierbei um Boc-geschützte Amine handelt, welche bei äquatorialer Anordnung der Estergruppe einem Allylstrain ausweichen, der durch die koplanare Situation zur Amidgruppe entsteht.

<sup>45</sup> a) Genevieve D. Padees, Pascal Metivier, William L. Jorgensen *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4718-4733 b) Andrzej S. Cieplak *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552

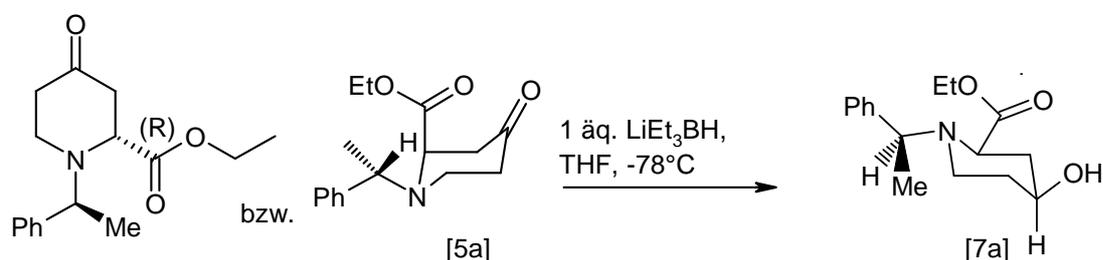
<sup>46</sup> Machetti, Fabrizio; Cordero, Franca M.; Sario, Francesco De; Guarna, Antonio; Brandi, Alberto *Tetrahedron Letters*, **1996**, vol. 37, Nr. 24, 4205 - 4208

<sup>47</sup> Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1124-1134, b) Seebach, Dieter; Lamatsch, Bernd; Amstutz, Rene; Beck, Albert K.; Dobler, Max; et al. *Helvetica Chimica Acta*, **1992**, vol. 75, 3, 913 - 934 c) Sugg, Elizabeth E.; Griffin, Jane F.; Portoghese, Philip S. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, vol. 50, 25, 5032 - 5037



**Abbildung 21:** Einfluss der Allylspannung auf die Ringkonformation

Der erste Versuch einer diastereoselektiven Reduktion wurde zunächst mit Superhydrid bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt. Da diese Methode direkt fast quantitative Ausbeuten bei hoher Diastereoselektivität lieferte, wurde sie beibehalten.



**Schema 34:** Diastereoselektive Reduktion mit Superhydrid

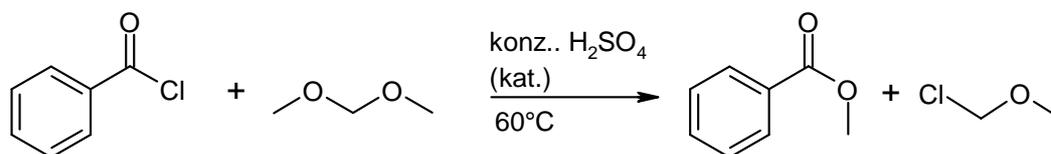
Zu vermuten ist, dass ein normalerweise vorliegendes Gleichgewicht zwischen den Konformeren des Piperidinons [5a] bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zu der oben gezeigten Konformation mit axial angeordneter Estergruppe verschoben ist. Somit kann dann der Angriff des Hydridions selektiv äquatorial anti zur Estergruppe von der weniger gehinderten Seite erfolgen, sodass ausschließlich das Diastereomer mit axial angeordneter Hydroxylgruppe erhalten werden kann.

## 2.10 Methoxymethyl-Schutz der Alkohole [7a/b] und [8 b]

Zur Vorbereitung der Kettenverlängerung am Ester und für die Umlagerung selbst wurde eine Schutzgruppe gesucht, die den avisierten Bedingungen, also vorwiegend leicht basischen, wässrigen, aber auch leicht sauren Bedingungen standhalten kann. Darüber hinaus sollte sie ein scharfes Signal im NMR-Spektrum ergeben, sodass HSQC-, HMBC- und NOE-Messungen dadurch nicht erschwert werden. Die Methoxymethylgruppe besitzt diese Eigenschaften und lässt sich darüber hinaus einfach synthetisieren. Bei der von M. Reggelin<sup>48</sup> beschriebenen Methode zur Darstellung des Methoxymethylchlorids wird

<sup>48</sup> Michael Reggelin, Sebastian Doerr, *Synlett*, **2004**, No. 6, 1117

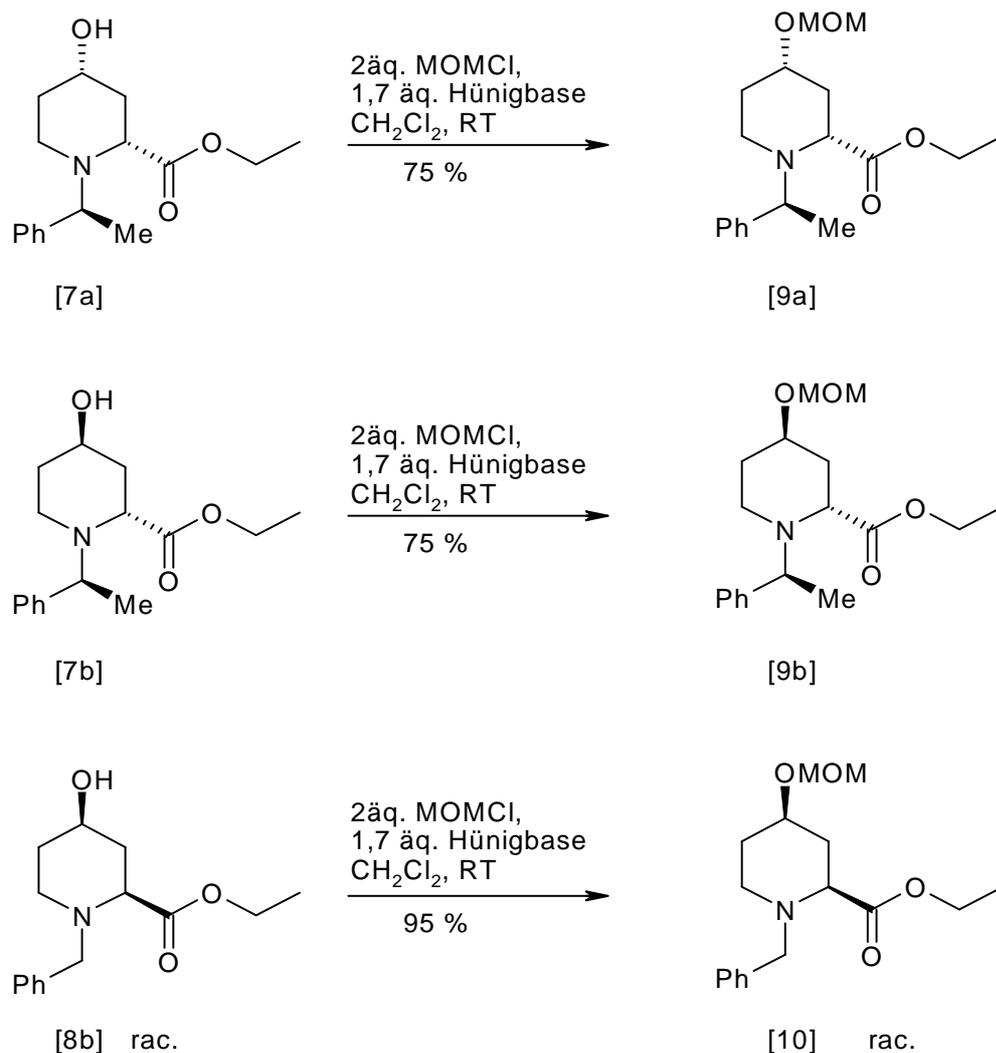
Benzoylchlorid und Dimethoxymethan unter katalytischem Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure zur Reaktion gebracht.



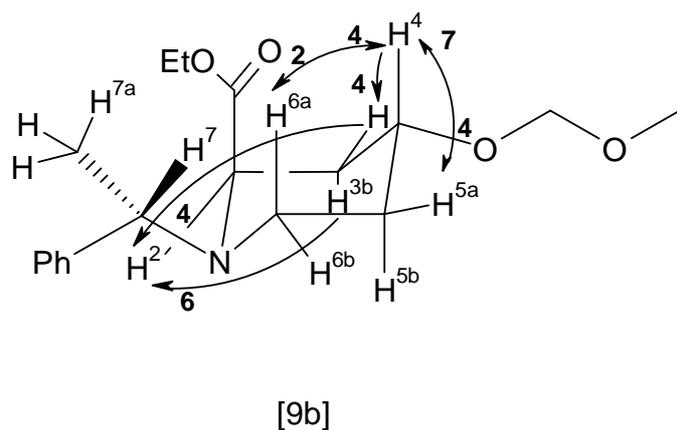
**Schema 35:** Darstellung von MOMCl nach Reggelin und Doerr

Das so gewonnene Produkt ist frei von dem hoch kanzerogenen Bis(chlormethyl)ether, der in kommerziell erhältlichem MOMCl durchaus enthalten sein kann.

Die Synthese der MOM-geschützten Piperidine (Schema 36) verläuft ohne größere Probleme mit hohen Ausbeuten, kann jedoch unterschiedlich lange dauern. Eine Reaktionskontrolle kann via DC erfolgen, jedoch ist wegen der Giftigkeit des Methoxymethylchlorids zu empfehlen, eine Probe zu entnehmen, diese mit Kaliumcarbonatlösung zu hydrolysieren und mit Essigester zu überschichten. Es wurden lediglich die am besten zugänglichen Diastereomere [7a], [7b] und [8b rac.] zum MOM-geschützten Piperidin umgesetzt. Von Verbindung [9b], die aus dem kristallinen Diastereomer [7b] gewonnen wurde und deren absolute Konfiguration daher unzweifelhaft ist, wurde ergänzend noch ein NOE-Spektrum aufgenommen. Wie erwartet, konnte ein NOE-Effekt zwischen H-4 und H-6a gefunden werden, nicht jedoch zwischen H-2 und H-4 oder H-2 und H-6. Dies bestätigt zum einen die trans-Konfiguration der Substituenten und zum andern die axiale Anordnung des Ethylesters an C-2.



**Schema 36:** Methoxymethyl-Schutz der Alkohole [7a/b] und [8b]

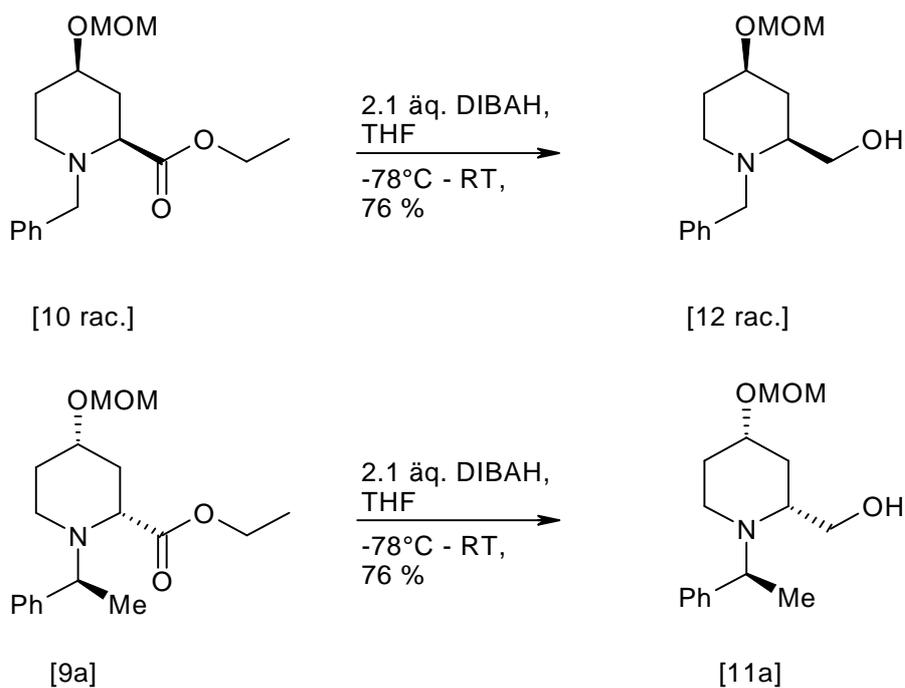


**Abbildung 22:** NOE-Effekte an Verbindung [9b]

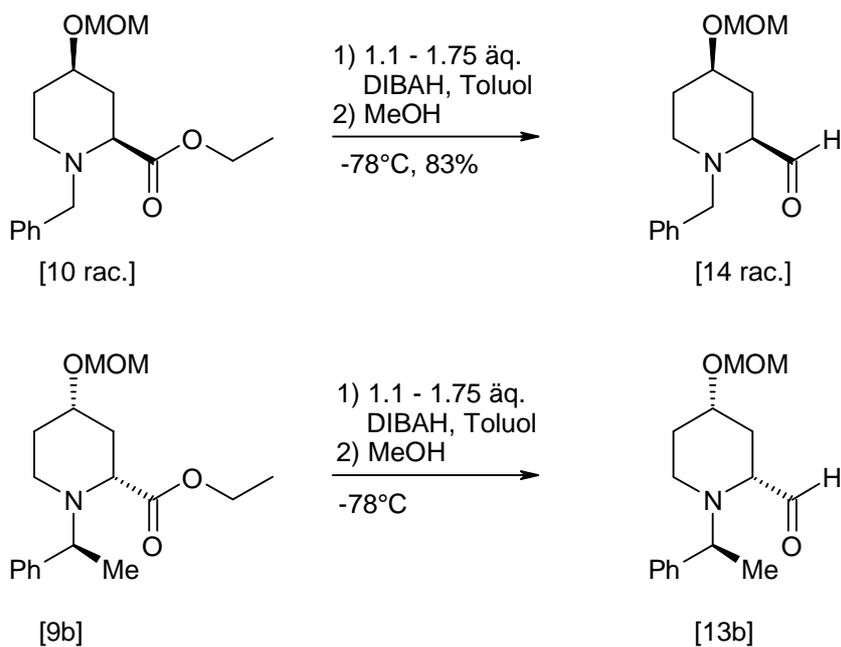
Die Synthese der MOM-geschützten Piperidine verläuft problemlos und mit quantitativen Ausbeuten.

## 2.11 Reduktion der Ethylester mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH-Reduktion)

Die Ethylester **[9b]** und **[10b rac.]** werden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DIBAH entweder mit zwei Äquivalenten (Schema 37) zu ihren entsprechenden Alkoholen oder mit einem Äquivalent (Schema 38) und entsprechender Aufarbeitung zu ihren Aldehyden reduziert.



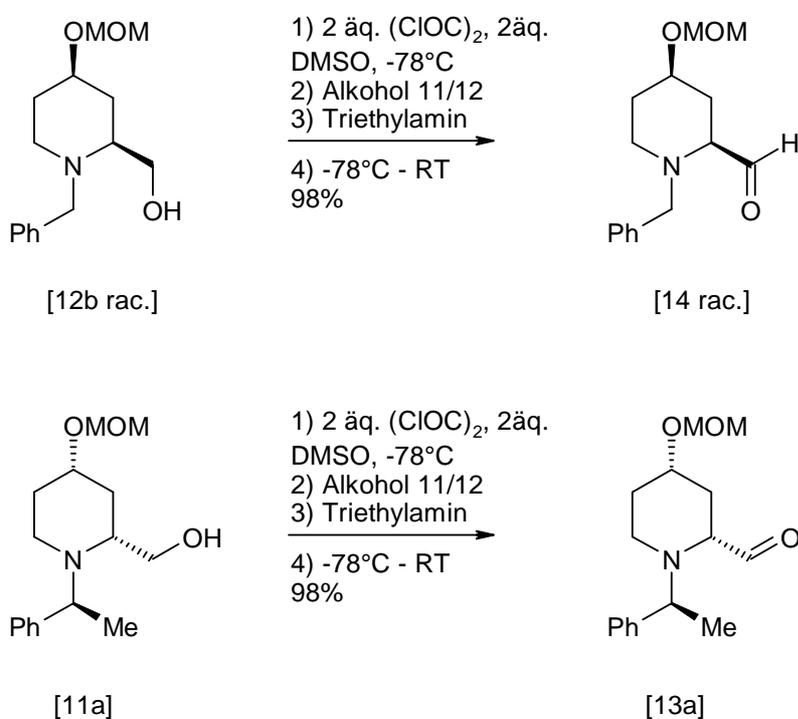
**Schema 37:** DIBAH-Reduktion des Esters zum Alkohol.



**Schema 38:** DIBAH-Reduktion des Esters zum Aldehyd

Bei der Reduktion zum Aldehyd wurden 1.1 - 1.75 Äquivalente DIBAH und somit deutlich mehr als nötig eingesetzt, weil die Reaktion mit exakt einem Äquivalent nicht vollständig oder nur sehr langsam abläuft. Der intermediär gebildete Aluminatkomplex ist nur bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  stabil und muss daher bei dieser Temperatur hydrolysiert werden. Wird er zu warm und zerfällt, folgt die weitere Reduktion zum Alkohol, weshalb die Reaktion mit einem Überschuss an DIBAH, dafür aber mit sehr kurzen Reaktionszeiten (unter 60 min) durchgeführt wurde. Für kleine Ansätze gelingt das Anhalten der Reduktion auf der Stufe des Aldehyds gut durch Zusatz von MeOH und Essigsäure bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Wählt man diese Variante, sollte Toluol anstelle von THF als Lösungsmittel eingesetzt werden<sup>49</sup>. Ganz unproblematisch hingegen verläuft die Reduktion zu den entsprechenden Alkoholen **[11a]** und **[12 rac.]**, die dann im Anschluss mittels Swern-Oxidation wieder zu Aldehyden oxidiert werden können. Die Alkohole **[11a]** und **[12 rac.]** konnten auf diese Weise reproduzierbar in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden.

## 2.12 Swern-Oxidation der Alkohole **[11]** und **[12]** mit anschließender Bestmann-Umlagerung zu Alkinen



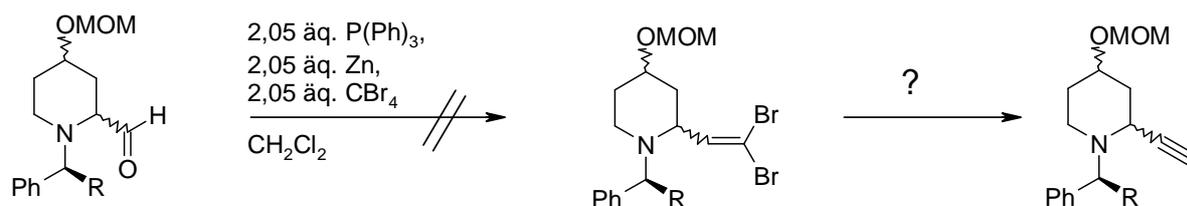
**Schema 39:** Swern-Oxidation der Alkohole

<sup>49</sup> Philip Garner, Jung Min Park *Org. Synth.* **1992**, 70, 18 - 28

Eine sehr zuverlässige Methode, um die Alkohole [11a] und [12b] in ihre Aldehyde zu überführen, ist die Swern Oxidation<sup>50</sup> (Schema 39). Hierbei kann keine Überoxidation auftreten, und die Reaktion liefert für gewöhnlich sehr hohe Ausbeuten. Da die entstehenden Aldehyde empfindlich sind, werden sie ohne weitere Aufreinigung weiter verarbeitet.

Auch in diesem Falle konnten die Aldehyde reproduzierbar in fast quantitativen Ausbeuten hergestellt werden.

Zur Synthese der Alkine wurden drei Varianten ausprobiert. Der Versuch, die Aldehyde [14] in einer Corey-Fuchs-Sequenz<sup>51</sup> (Schema 40) über die Darstellung eines Vinylidibromids zu Alkinen umzusetzen, scheiterte. Die erwarteten Vinylidibromide konnten nie isoliert werden. Die Reaktion wurde jedoch nicht mit den Phenethyl-substituierten Derivaten [13] durchgeführt. Da diese sich auch in der Bestmann-Umlagerung besser zu Alkinen umlagern lassen als ihre Analoga [14] und einige Nebenreaktionen nicht zeigen, ist nicht auszuschließen, dass die Reaktion mit den Aldehyden [13] dennoch stattfindet.



14: R = H

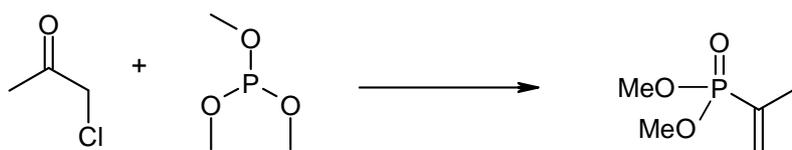
**Schema 40:** Variante A, Corey-Fuchs-Sequenz zur Darstellung von Alkinen

<sup>50</sup> a) Mancuso, A., Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165-185 b) Tidwell, T. *Synthesis* **1990**, 857-870

<sup>51</sup> a) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Letters*, **1972**, 36, 3769 – 3772 b) Patrick Michel, Dominique Gennet, André Rassat, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 8575 - 8578

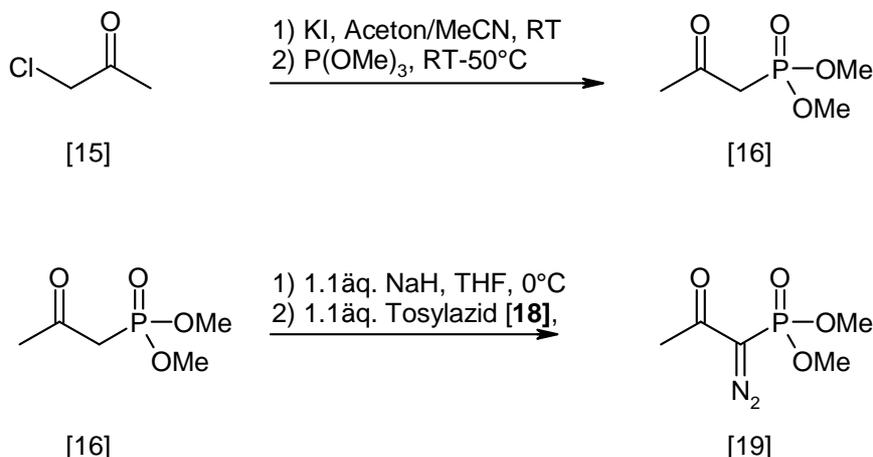
## 2.13 Darstellung der Alkine über die Bestmann-Umlagerung

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde auf die Bestmann-Umlagerung zur Synthese der Alkine zurückgegriffen. Zunächst stellt man hierzu das Dimethyl(2-oxo-propyl)phosphonat **[16]** (Schema 42) her, das sich nicht auf direktem Wege über die Reaktion von Chloraceton mit Trimethylphosphit herstellen lässt<sup>52</sup>. Das hierbei auftretende Hauptprodukt ist Isopropenyldimethylphosphonat<sup>53</sup> (Schema 41).



**Schema 41:** Reaktion von Chloraceton mit Trimethylphosphit

Iodaceton, das die gewünschte Michaelis-Arbuszov Reaktion eingeht, ist kommerziell nicht erhältlich, weshalb eine von Noyori<sup>54</sup> entwickelte Variante genutzt wird (Schema 42), bei der das gewünschte Iodaceton in situ generiert wird.



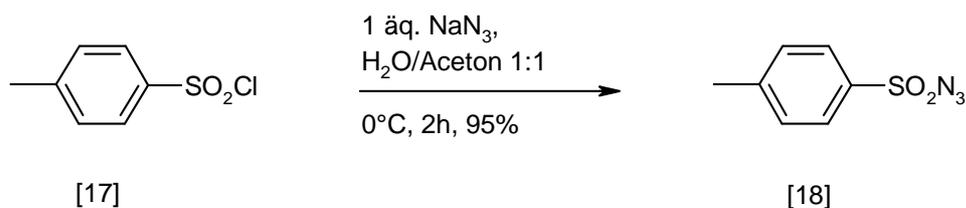
**Schema 42:** Darstellung des Bestmann-Reagenzes

Das Tosylazid wurde, wie von Ghosh (siehe Lit. 56) beschrieben, dargestellt, wobei lediglich mit Diethylether extrahiert und getrocknet wurde.

<sup>52</sup> Perkow, W. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 755

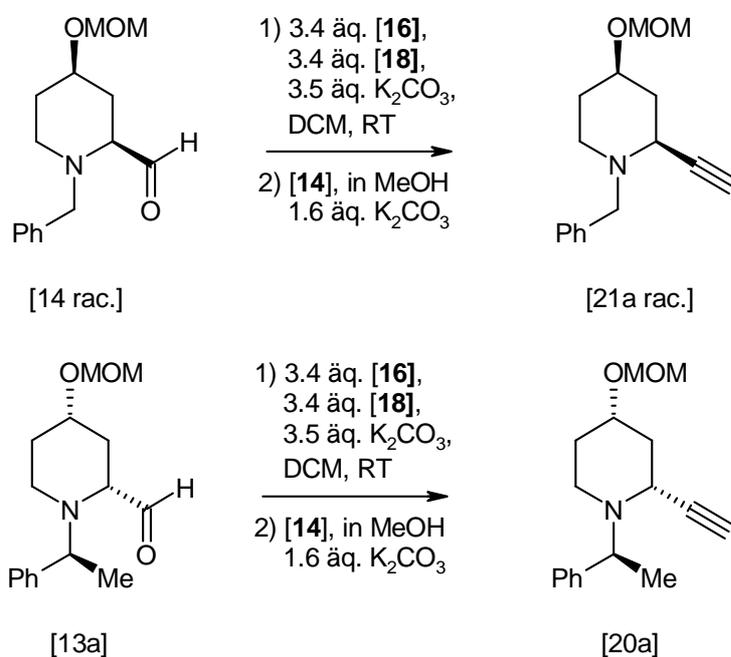
<sup>53</sup> P. A. Chopard, V. M. Clark, R. F. Hudson, A. J. Kirby *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 1961 - 1970

<sup>54</sup> Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, *117*, 10, 2931 - 2932



**Schema 43:** Darstellung des Tosylazids [18]

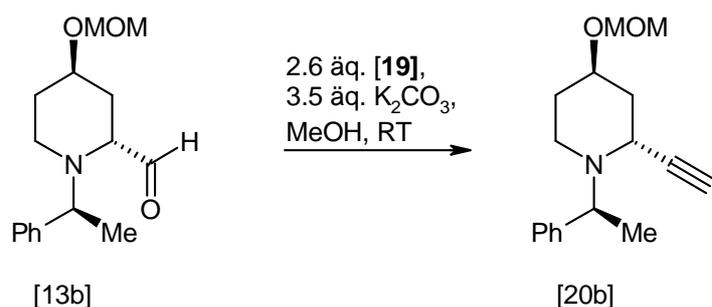
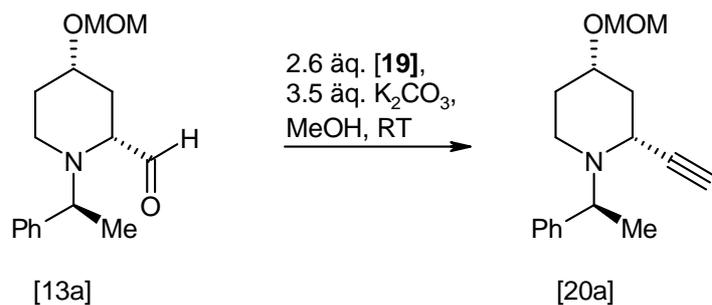
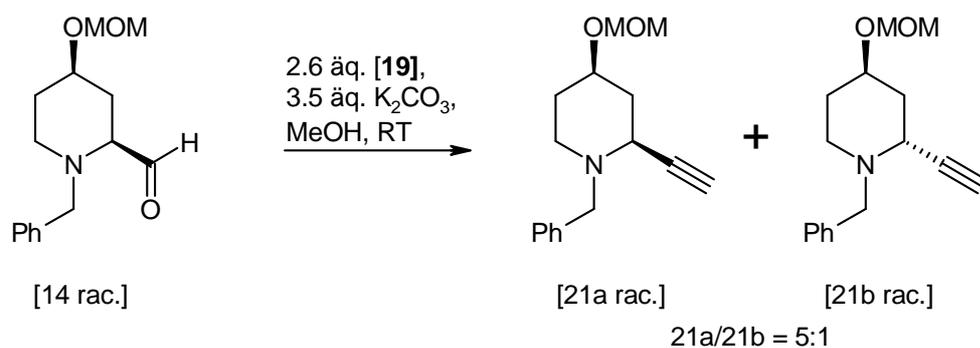
Es gibt zwei gängige Varianten der Durchführung der Bestmannumlagerung: Man kann das Dimethyl(2-oxo-propyl)phosphonat [16] mit Tosylazid [18], Kaliumcarbonat und dem Aldehyd direkt zusammengeben<sup>55</sup> (Schema 44) oder in einem ersten Schritt zunächst das eigentliche Bestmann-Ohira-Reagenz [19] herstellen (Schema 42) und über eine Flashchromatographie reinigen<sup>56</sup>. Beide Varianten führen gleichermaßen zum Erfolg. Die Eintopf-Variante (Schema 44) von A. Riu<sup>55</sup> wurde dahingehend abgeändert, dass das Phosphonat [16] nicht mit 4-Acetamido-benzolsulfonsäure-azid in Chloroform, sondern mit Toluolsulfonsäureazid [18] in Acetonitril mit Kaliumcarbonat zusammen gegeben wurde. Es zeigte sich jedoch, dass eine Flashchromatographie des Bestmannreagenzes, gefolgt von der klassischen Bestmann-Variante (Schema 45), bei dieser Synthese zu einer deutlich einfacheren Aufarbeitung des Ansatzes führt und daher vorzuziehen ist.



**Schema 44:** Eintopf –Variante B nach A. Riu in leicht abgeänderter Form

<sup>55</sup> a) Patrick Meffre, Sébastien Hermann, Philippe Durand, Gianna Reginato, Antonella Riu *Tetrahedron* **2002**, 58, 5159 - 5162

<sup>56</sup> a) Stephan Müller, Bernd Liepold, Gerald J. Roth, Hans Jürgen Bestmann *Synlett* **1996**, 521 - 522 b) Arun K. Ghosh, Alexander Bischoff, John Cappiello *Eur. J. Org. Chem* **2003**, 821 - 832 c) Paul R. Blakemore, Cindy C. Browder, Jian Hong, Christopher M. Lincoln, Pavel A. Nagornyy, Lonnie A. Robarge, Duncan J. Wardrop, James D. White *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5449 - 5460 d) Pietruszka, Joerg; Witt, Andreas *Synthesis*, **2006**, 24, 4266 - 4268



**Schema 45:** Klassische Bestmann – Variante C

Variante	Molekül	Äqu.Oxo-phosphonat	Äqu. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
C	[14 rac.]	2.4 äq. [19]	3.5	15	18
C	[14 rac.]	1.5 äq. [19]	4.5	22	18
C	[14 rac.]	1.5 äq. [19]	3	48	12
C	[14 rac.]	1.5 äq. [19]	2.5	48	5
C	[14 rac.]	3.3 äq. [19]	3.3	2	41
B	[14 rac.]	1.2 äq. [16], 1.2 äq. [18]	5	15	43 roh
B	[13a/b]	1.2 äq. [16], 1.2 äq. [18]	6	4	81 roh
C	[13a/b]	3.3 äq. [19]	3	1.5	76 roh, 51 gereinigt
C	[13b]	3.3 äq. [19]	3	2	69
C	[13a]	1.6 äq. [19]	2.6	2	65

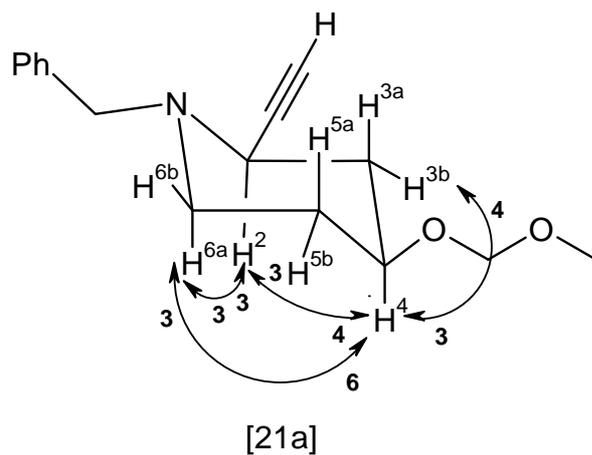
**Tabelle 2:** Bestmann-Umlagerungen zu Alkinen

Die Reaktion wird in Methanol mit Zugabe von Kaliumcarbonat gestartet und ist oft bereits nach 2 Stunden beendet. Der Reaktionsverlauf kann sehr gut via DC kontrolliert werden. Um polare Phosphonate abzutrennen, hat es sich als günstig erwiesen, nach Beendigung der Reaktion etwa gleich viel Wasser zuzugeben, wie Methanol vorgelegt wurde und mit n-Hexan zu extrahieren. Die Ausbeuten liegen bei dem Phenethyl-geschützten Piperidin höher als bei dem Benzyl-geschützten. Denkbar wäre, dass die zusätzliche Methylgruppe des Phenethylrestes verhindert, dass eine Enolform des Aldehyds ausgebildet werden kann, welche nicht mehr in einer Bestmann-Reaktion umgesetzt werden könnte. Hierbei müsste es zu einer Isomerisierung an C-2 kommen, und es müssten zwei diastereomere Alkine entstehen, die auch gefunden wurden. Unklar ist jedoch, inwieweit das gefundene Verhältnis der Diastereomere auf eine Epimerisierung unter den basischen Bedingungen der Bestmann-Umlagerung zurückzuführen sind, da die Vorstufen des Piperidins **[21]** nicht via HPLC-Chromatographie auf ihren Diastereomerenüberschuss hin untersucht wurden.

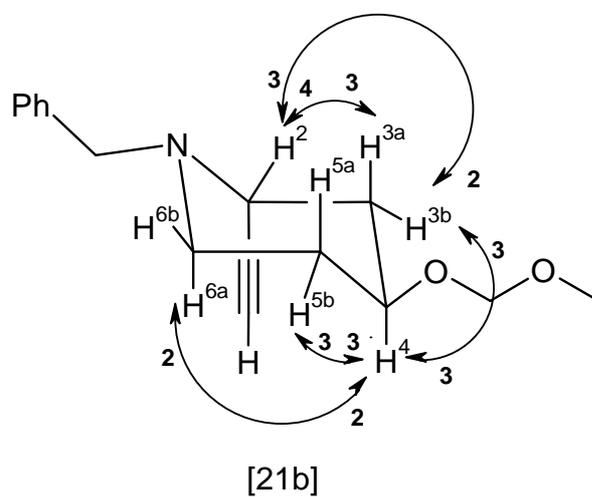
Die Bestmann-Umlagerung erlaubte es reproduzierbar und in guten bis sehr guten Ausbeuten, die gewünschten Alkin-substituierten Piperidine herzustellen.

Die relative Konfiguration der Alkine **[21a]** und **[21b]** konnten mittels NOE-Messungen bestätigt werden. Das 1,3 syn-konfigurierte Hauptdiastereomer **[21a]** (Abbildung 23) zeigt starke NOE-Effekte zwischen den axial angeordneten Protonen H-2, H-6a und H-4. Diese sprechen zum einen eindeutig für die syn-Konfiguration der Substituenten und zum anderen für die all-äquatoriale Konformation der Substituenten am Piperidinring.

Diastereomer **[21b]** (Abbildung 24) zeigt insbesondere keine NOE-Effekte zwischen H-2 und H-6 und auch nicht zwischen H-2 und H-4, was die trans-Konfiguration der Substituenten bestätigt. Der klare NOE-Effekt zwischen H-6 und H-4 legt nahe, dass die Alkingruppe axial angeordnet wird und die Methoxymethylgruppe die äquatoriale Position am Piperidinring einnimmt.



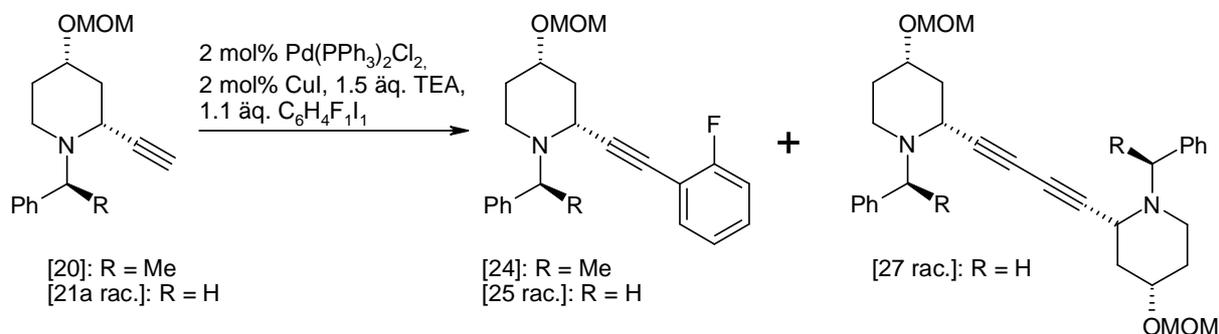
**Abbildung 23:** Hauptdiastereomer [21a] mit all-äquatorialer 1,3 syn-Konfiguration der Substituenten an C-2 und C-4



**Abbildung 24:** Nebendiastereomer [21b] mit 1,3 trans-Konfiguration der Substituenten an C-2 und C-4

## 2.14 Funktionalisierung der Alkine

### 2.14.1 Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit Fluoriodbenzol



**Schema 46:** Sonogashira-Hagihara-Kupplung und eine auftretende Nebenreaktion

Rest R =	Reaktionszeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]
H	18	[25]	98
Me	14	[24]	40
H	18	[25]	34
H	20	[25]	98
H	18	[27]	67
H	18	[25]	98
H	14	[27] und [24]	28 und 32

**Tabelle 3:** Produkte und Ausbeuten bei der Sonogashira-Hagihara-Kupplung der Alkine

Zunächst wurde das Alkin mit einem Aromaten funktionalisiert (Schema 46), der in der anschließend folgenden Claisen-Reaktion keine Nebenreaktionen zeigen sollte. Hierfür bot sich eine Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit Fluoriodbenzol an<sup>57</sup>. Die Produkte konnten in mäßigen bis sehr hohen Ausbeuten isoliert werden. Auffällig ist, wie stark die Ausbeuten schwanken (zwischen 34 % und praktisch quantitativen Umsetzungen), ohne dass hierfür ein Grund erkennbar wäre. Ebenfalls auffällig und nicht nachvollziehbar ist die Bildung des Dimeren [27] unter den gleichen Bedingungen unter denen zuvor hohe Ausbeuten an Produkt [25] erhalten wurden. Hierbei wurde sogar in einem Fall das Alkin zuvor in THF gelöst und

<sup>57</sup> a) Campbell, B. *Organocopper Reagents: A Practical Approach*. Oxford University Press: Oxford, **1994** b) Nina Gommermann, Paul Knochel *Tetrahedron* **2005**, 61,11418-11426

diese Lösung des Alkins in verschiedenen Versuchen mit unterschiedlichem Ausgang eingesetzt. Die als Nebenreaktion ablaufende Dimerisierung der Edukte, die einer Glaser-Kupplung ähnelt, lässt vermuten, dass ein Oxidationsäquivalent wie Sauerstoff, eventuell gelöst in THF oder auch  $\text{CuI}_2$ , verantwortlich sein könnte. Das Dimere [27] konnte isoliert und charakterisiert werden. Trotz der noch unkontrolliert auftretenden Nebenreaktion lieferte die Reaktion sehr verlässlich die gewünschten funktionalisierten Alkine in guten Ausbeuten.

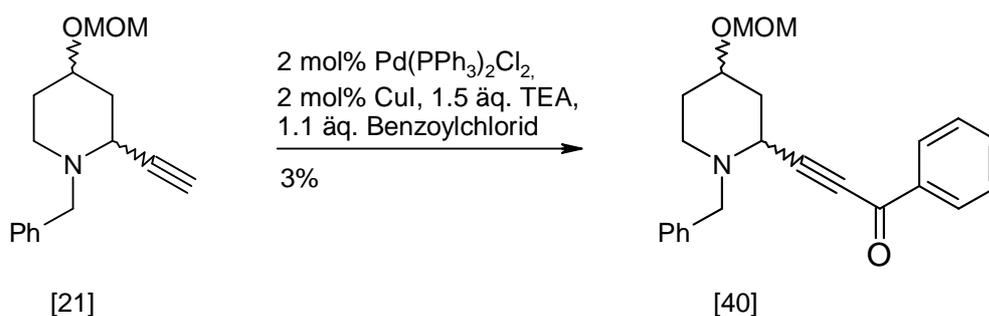
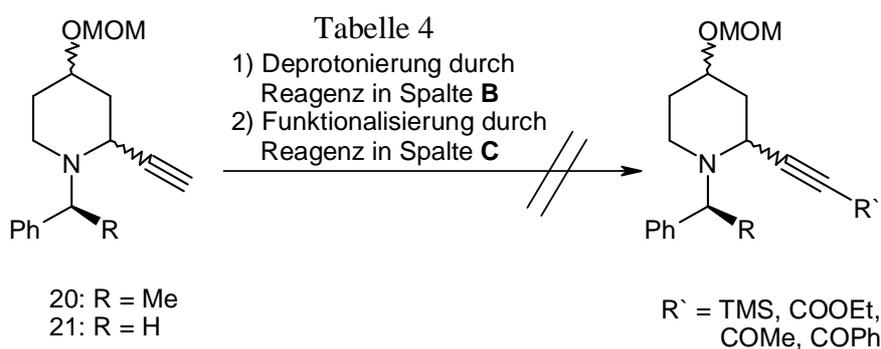
### 2.14.2 Weitere Funktionalisierungen der Alkine

Es zeigt sich, dass die Möglichkeiten der Funktionalisierung der Alkine [20]/[21] stark von dem Substituenten R abhängen. Für  $R = H$  ist außer der oben beschriebenen Kupplung mit Fluoriodbenzol keine weitere Funktionalisierung geglückt. Es scheint, als sei das Alkin [21] nicht zu deprotonieren. Eine Übersicht der Reaktionsbedingungen findet sich in nachstehender Tabelle 4. Hierbei sind unter **B** die zur Deprotonierung des Alkins verwendeten Bedingungen und unter **C** das verwendete Reagenz zur Funktionalisierung angegeben. Neben der denkbar einfachen Methode der Deprotonierung mit BuLi und nachfolgender Funktionalisierung<sup>58</sup> gibt es verschiedene Varianten, das Alkinyl-Grignard-Reagenz durch Einsatz eines weiteren Metalls weicher zu machen. So wurden in dieser Arbeit bei Derivaten mit ( $R = H$ ) auch der Zusatz von Zinkchlorid<sup>59</sup> und quasi Sonogashira Bedingungen<sup>60</sup>, die insbesondere für aromatische und heterocyclische Säurechloride von Bedeutung sind, angewandt. Versuche mit Alkin [21] ( $R = H$ ) lieferten oft einen Teil des Eduktes und nicht näher zu charakterisierende Nebenprodukte. Eine Funktionalisierung unter Bedingungen der Sonogashira-Hagihara-Kupplung (Schema 47) mit Benzoylchlorid führten eventuell in geringen Mengen zu dem gewünschten Produkt [40]. Aufgrund der geringen Menge konnte keine vollständige Charakterisierung vorgenommen werden, auch wenn die NMR-Spektren die Annahme stark stützen und keine Verunreinigungen zeigen. Die geringe Ausbeute von 3 % verbietet jedoch die präparative Nutzung dieser Synthese.

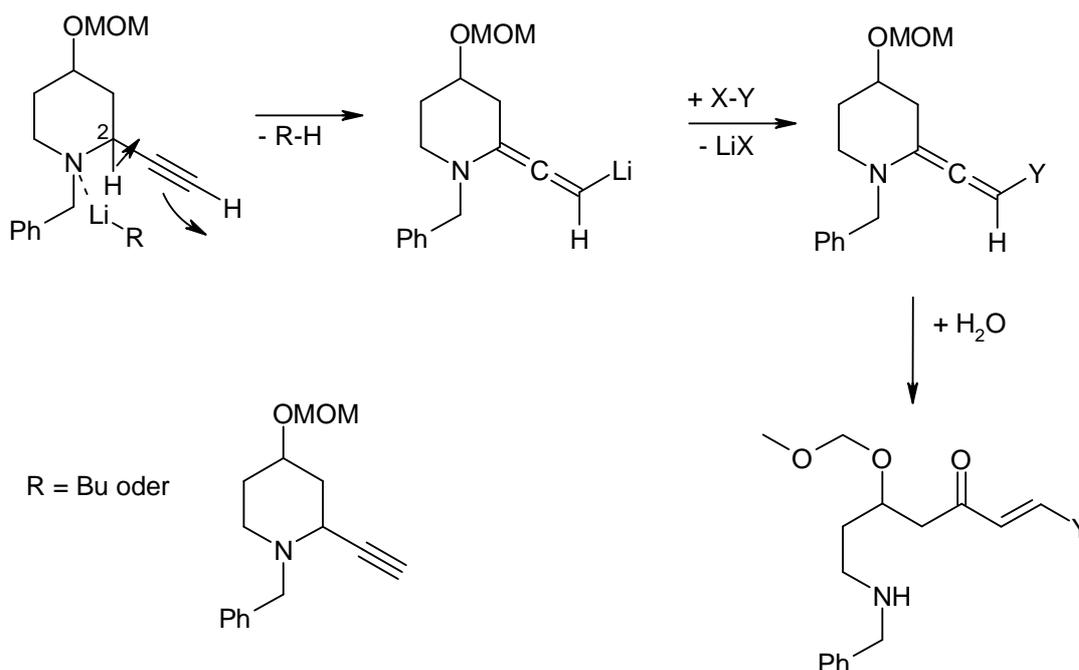
<sup>58</sup> Nina Gommermann, Paul Knochel *Tetrahedron* **2005**, 61,11418-11426

<sup>59</sup> a)Gianna Reginato, Alessandro Mordini, Alessandro Degl'Innocenti, Massimo Caracciolo *Tetrahedron Letters* **1995**, Vol. 36, No. 45, 8275-8278 b) Henry Dube, Nina Gommermann, Paul Knochel *Synthesis* **2004**, No.12, 2015-2025

<sup>60</sup> a)Henry Dube, Nina Gommermann, Paul Knochel *Synthesis* **2004**, No.12, 2015-2025 b) Karpov, A. S.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 3451

**Schema 47:** Alkinfunktionalisierung mit Benzoylchlorid**Schema 48:** Funktionalisierung der Alkine / Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 4

Ein Erfolg konnte hingegen direkt verzeichnet werden, als auf Molekül [20] mit R = Me gewechselt wurde (siehe hierzu 2.14.3). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass das deprotonierte Alkin des Benzyl-geschützten Piperidins (Schema 49) mit einem deprotonierten Allen im Gleichgewicht stehen könnte. Hierfür spricht auch der hohe Tieffeldscharf des C-2 Protons.

**Schema 49:** Konkurrierende Deprotonierung an C-2

Auffällig ist jedoch, dass dieses Problem nicht existiert, wenn  $R = Me$  ist. Wahrscheinlich verhindert die zusätzliche Methylgruppe entweder die Deprotonierung an C-2 oder sie verhindert die Bildung eines Chelatkomplexes, der sich zwischen der MOM-Schutzgruppe, dem Piperidin-Stickstoff und dem Li-Atom des Butyllithium ausbilden könnte. Wenn es sich um einen Chelateffekt handelte, müsste ein Zusatz von mehr THF als Lösungsmittel und eventuell HMPT dafür sorgen können, dass das Butyllithium wieder frei beweglich in Lösung vorläge. Tiefe Temperaturen sollten diesen Prozess aufgrund des Verlustes an Entropie während der Aggregation des Lösungsmittels an das Lithium unterstützen<sup>61</sup>. Prinzipiell sollte ferner die Deprotonierung mit NaHMDS ohne Probleme verlaufen. Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen ist, verlief der Versuch der Deprotonierung mit NaHMDS leider ebenfalls erfolglos.

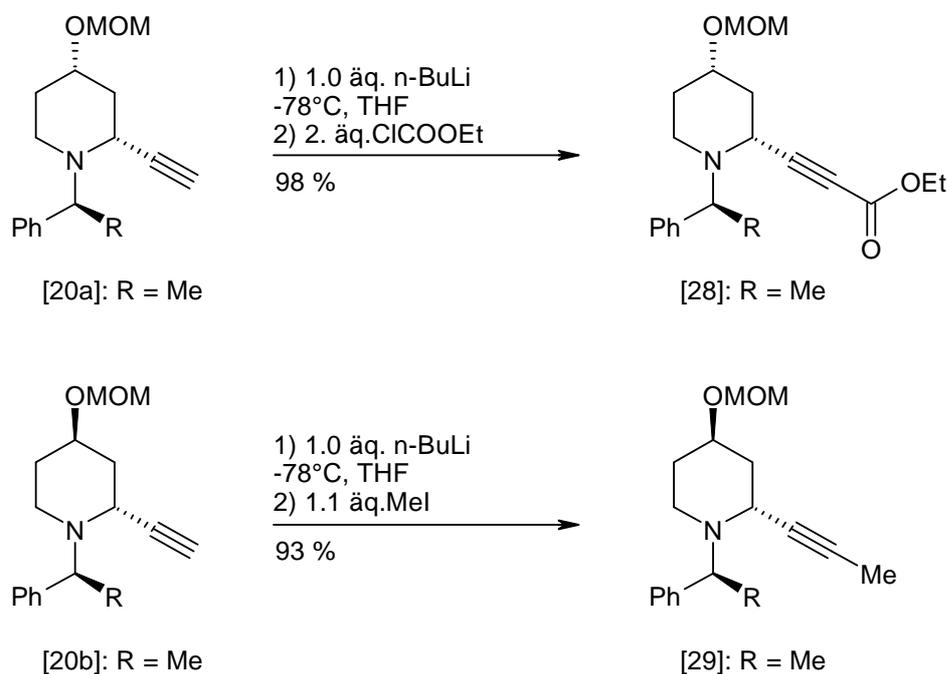
---

<sup>61</sup> Prof Dr. Reinhard Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2004, 3. Auflage, S. 398-399

Alkin [21] [mg]	B: Deprotonierungs- bedingung	Äq. C	C: Reagenz zur Funktionalisierung	Temp. [ °C ]	Ausbeute [%]
36,3	1 äq. BuLi	1	TMS-Cl	-78 °C - 0 °C - RT	Keine
36	1.1 äq. BuLi	1,5	Ethylchlorformiat	-78 °C - 0 °C - RT	Edukt
181	1 äq. BuLi	2	Ethylchlorformiat	-78 °C - 0 °C - RT	Edukt und unbekannte Substanz
186	2 mol% PdCl <sub>2</sub> (PPh) <sub>2</sub> , 4mol% CuI, Et <sub>3</sub> N 1äq.	1	Ethylchlorformiat	RT	Eventuell mit Cl funktionali- siert
82,3	2 mol% PdCl <sub>2</sub> (PPh) <sub>2</sub> , 4mol% CuI, 1äq. Et <sub>3</sub> N	1	Chlorameisensäure	RT	Keine
82	1.2 äq. n-BuLi, 1.2 äq. ZnCl <sub>2</sub> in Ether	1.5	Chlorameisensäure	-78 °C - 0 °C - RT	Keine
82	1.5 äq. t-BuLi, 1.5 äq. ZnCl <sub>2</sub> in Ether	1.5	Chlorameisensäure	-77 °C - 0 °C - RT	Keine
82	1,0 äq. KHMDS	1.5	Ethylchlorformiat	-77 °C - 0 °C - RT	Edukt
82	1,0 äq. NaHMDS	1.5	Ethylchlorformiat	-76 °C - 0 °C - RT	Edukt
82,3	2 mol% PdCl <sub>2</sub> (PPh) <sub>2</sub> , 2 mol % CuI, 1.5 äq. Et <sub>3</sub> N 1.5	1.1	Benzoylchlorid	RT	Spuren eines möglichen Produktes
82,2	PdCl <sub>2</sub> (PPh) <sub>2</sub> 2 mol%, CuI 2mol %, 1.5 äq. Et <sub>3</sub> N	1.1	Ethylchlorformiat	RT	Eventuell mit Cl funktionali- siert
230	1,2 äq. n-BuLi, 1.2 äq. ZnCl <sub>2</sub> in Ether	1.5	.Ethylchlorformiat	RT	Spuren einer neuen Verbindung
500 Molekül 20	1.0 äq. BuLi	2	Ethylchlorformiat	-76 °C - 0 °C - RT	98 % roh

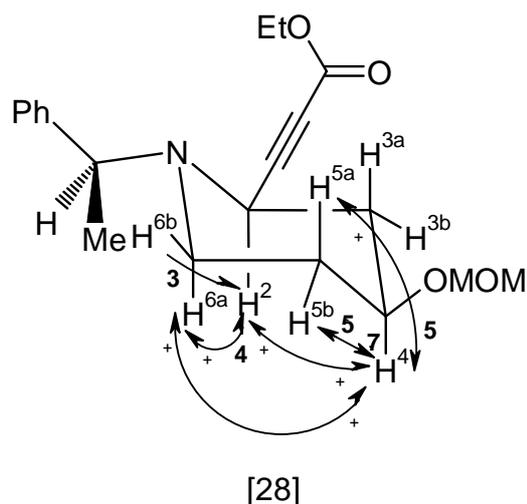
**Tabelle 4:** Deprotonierungs-/ Funktionalisierungsbedingungen für die Alkine

### 2.14.3 Synthese des Alkinylethylesters [28] und Synthese von 1-Phenethyl-2-prop-1-in-piperidin[29]



**Schema 50:** Synthese des Alkinylesters [28] und des 2-Prop-1-in-Piperidins [29]

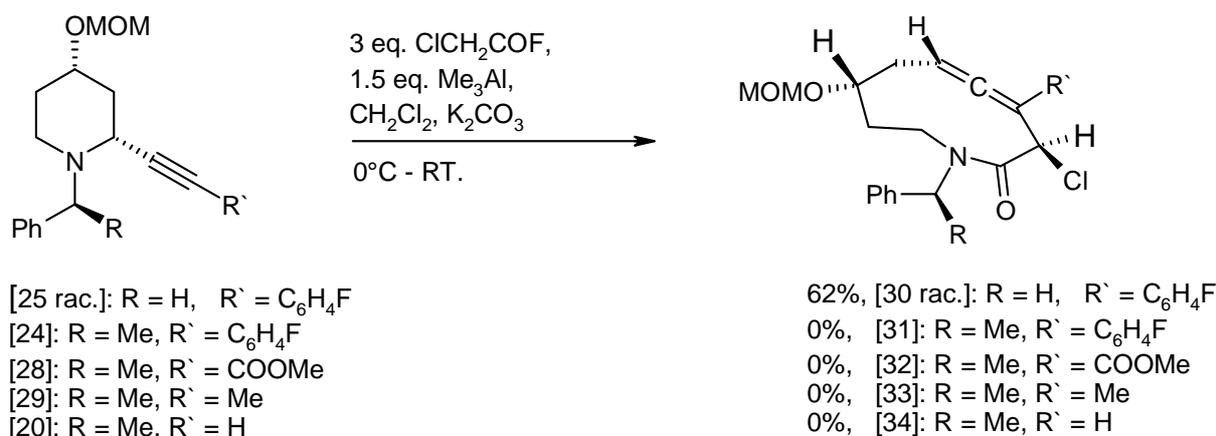
Die Funktionalisierung von [20] mit Ethylchloroformiat erfolgte nach Deprotonierung mit BuLi überraschenderweise bei -78 °C ohne Probleme und mit einer Ausbeute von 98 %. Auf gleiche Weise lässt sich mit einer Ausbeute von 88 % das methylsubstituierte Alkin [29] herstellen.



**Abbildung 25:** NOE-Effekte an Verbindung [28]

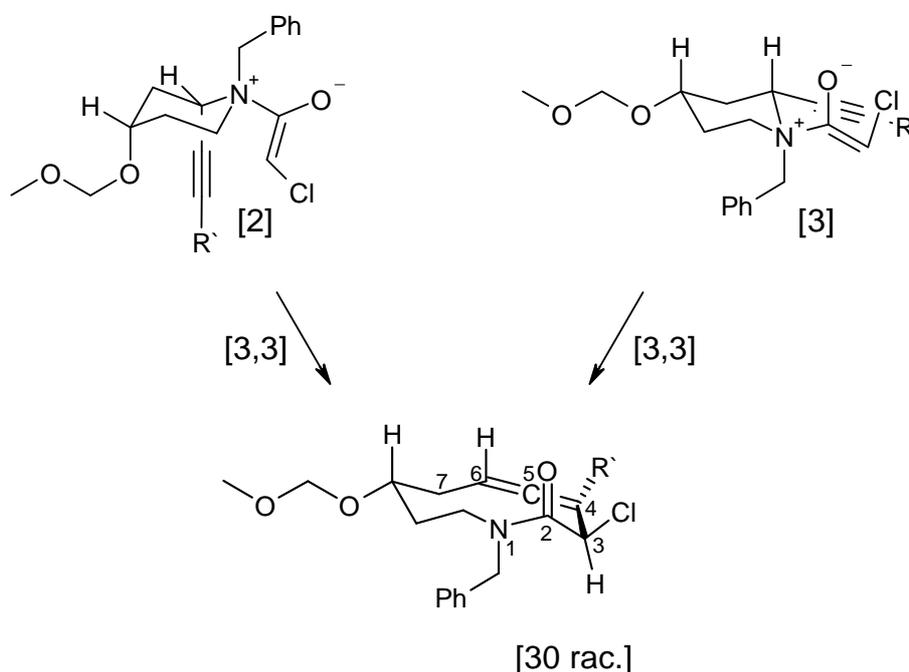
Von Verbindung [28] wurde ein NOESY-NMR gemessen. Leider fallen die Signale der Protonen unglücklich zusammen, sodass keine weiteren NOE-Effekte angegeben werden können.

## 2.15 Umlagerungen der 2-Ethynyl-4-hydroxyl-Piperidine zu Allenen



**Schema 51:** Aza-Claisen-Umlagerung der Alkine zu Allenen

Die Alkine [24], [25], [28], [29] wurden den bereits unter 2.5 beschriebenen Bedingungen der Zwitterionischen-Aza-Claisen-Reaktion unterworfen. Für Molekül [25] (R = H) konnte eine Umlagerung zum Allen [30] mit einer Ausbeute von 62 % beobachtet werden.



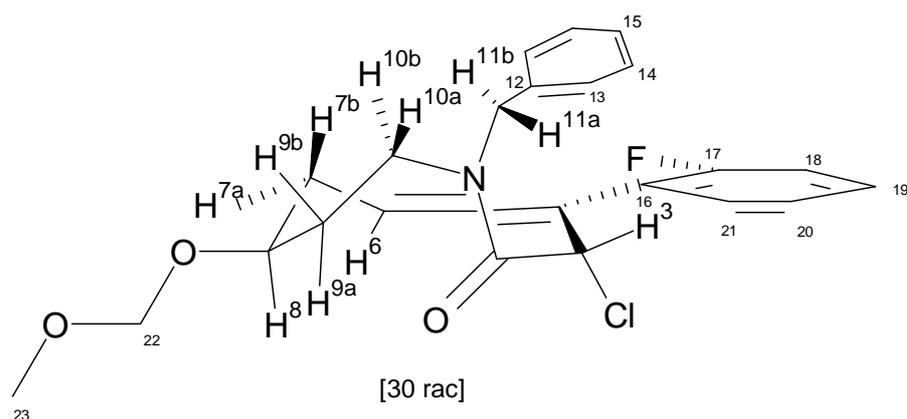
**Schema 52:** Übergangszustände bei der Aza-Claisen-Umlagerung von Alkin [25 rac.] zu Allen [30 rac.]

Die hierbei durchlaufenen Übergangszustände [2] und [3] sind in Schema 52 dargestellt. Sie decken sich mit den unter Kapitel 1.4 angestellten Überlegungen. Da NOE-Messungen des Alkins [25 rac.] eine all-äquatoriale Anordnung der Substituenten nahe legt, wird von beiden

möglichen Übergangszuständen wahrscheinlich lediglich Übergangszustand [3] durchlaufen. Gegen Übergangszustand [2] spricht auch die eine erhöhte Allylspannung hervorrufoende und somit ungünstige endo-Anordnung des Enolat-Substituenten

Die Struktur des entstandenen Allens [30 rac.] konnte mittels NOE-Messungen näher untersucht werden. Insbesondere ist hervorzuheben, dass starke NOE-Effekte zwischen H-6 und H-8, sowie zwischen H-3 und H-11a, nicht aber zwischen H-3 und H-10 gefunden wurden. Letztere belegen die trans-Konfiguration des Amids.

Strukturaufklärung mittel NOESY:

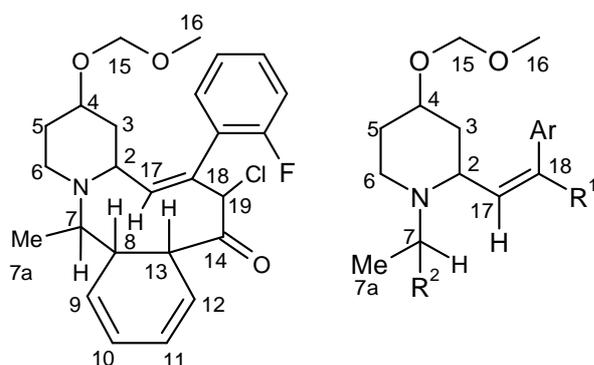


Eingestrahlt in Proton	Beobachteter NOE aus NOESY-Messung	NOE aus 1D Spur
H-3	H-11a (11%)	H-11a (8%)
H-6	H-7a (2.8 %), H-7b (0.7 %), H-8 (3.75 %), H-9a (2.14 %)	H-7a (2%), H-7b (1%), H-8 (2%), H-9a (2%)
H-8	H-6 (4.3 %), H-7a (5.5 %), H-7b (0.3 %), H-9a (4.1 %), H-9b (3.7 %)	H-6 (3.3 %), H-7a (4.8 %), H-7b (0.6 %), H-9a (3.71 %), H-9b (3.53 %)
H-7b	H-6 (1.1 %), H-9b (2.9 %), H-10b (0.9 %), H-11b (7.4 %), H-11a (1.9 %)	
H-7a	H-6 (5,5), H-8 (9,1%)	
H-9b	H-7b (1.8 %), H-8 (4.8 %), H-10a (3.5 %), H-10b (2.0)	
H-9a	H-6 (5.2 %), H-8 (7.7 %), H-10a (4.4 %)	

**Tabelle 5:** Gemessene NOE an Verbindung [30]

Für die Moleküle [24], [28], [29] mit R = Me konnte keine Umlagerung erzielt werden. Neben Anteilen des Eduktes konnten nicht näher zu charakterisierende Nebenprodukte gefunden werden, bei denen die Aromatizität des Phenethylrestes am Stickstoff aufgehoben zu sein scheint. Die gefundenen FD-Massen weichen teils nicht vom erwarteten Produkt ab. Es konnte bislang keine Struktur mit den erhobenen Daten in Einklang gebracht werden. Auch Versuche von A. Siegler und P. Limberg weisen darauf hin, dass eine zwitterionische Claisen-Umlagerung durch eine weitere Verzweigung am Stickstoffatom gestört werden kann. Der Stickstoff in den Verbindung [24], [28] und [29] befindet sich in einer Diisopropylethylamin (Hünigbase) -artigen Situation und ist eventuell nicht mehr nucleophil genug, um das zwitterionische Intermediat auszubilden

Bei Umlagerungsversuchen von Molekül [24] wurden Verbindungen isoliert, die folgende Strukturelemente zu beinhalten scheinen:

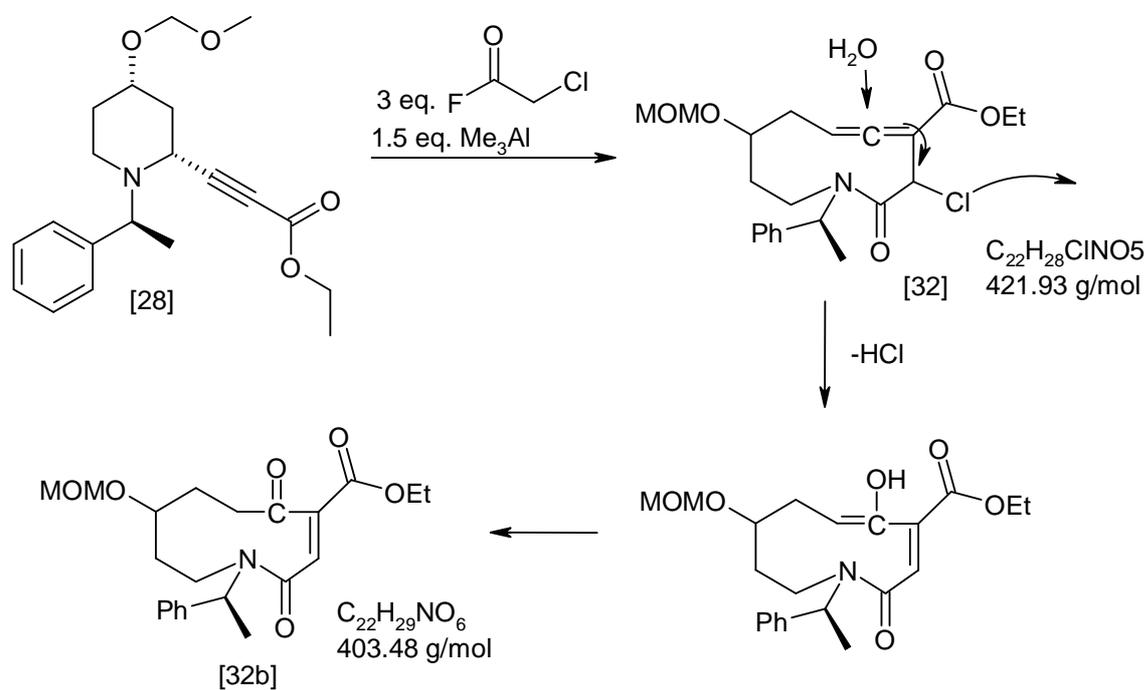


Interessant ist, dass die FD-Massen zweier Ansätze Verbindungen anzeigen, welche die erwarteten Massen besitzen.

Es wurde versucht, die Produktmischung mittels HPLC zu reinigen bzw. die entstandenen Produkte zu trennen. Obgleich die erhaltene Hauptfraktion sauber zu sein scheint, können die hierzu gemessenen NMR-Spektren keiner Struktur in befriedigendem Maße zugeordnet werden. Das erwartete Produkt scheint nicht in der isolierten Fraktion enthalten zu sein. Insgesamt ist der Reaktionsverlauf völlig unklar. Eine Hypothese ist aufgrund der Uneinheitlichkeit der Produkte und deren offensichtlich schwieriger Trennung sowie der mangelhaften Datenlage zu spekulativ.

Umlagerungsversuchen mit Molekül [28] (Schema 53) führten ebenfalls zu Verbindungen, die den erwarteten Molekülpeak im FD-Massenspektrum zeigten. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind, wie bei Umlagerungsversuchen mit Molekül [24], keine Signale im Aromatenbereich zu finden. Nach versuchter HPLC-Reinigung konnte eine hochaufgelöste Masse einer Verbindung vermessen werden, welche durch Addition von Wasser an das Allen und

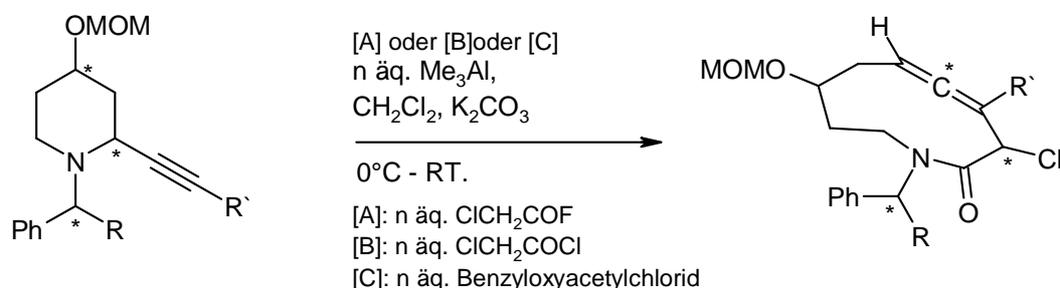
gleichzeitiger Eliminierung von HCl entstanden sein könnte. NMR-Spektren der Verbindung [32b] konnten nicht aufgenommen werden.



**Schema 53:** Addition von Wasser und gleichzeitige Eliminierung von HCl an Allen [32]

## 2.16 Überblick über die Reaktionsbedingungen der Aza-Claisen-Umlagerung

Die Claisen-Umlagerung der Benzyl- und Phenethyl-substituierten Piperidine wurde sowohl mit Säurechloriden als auch mit Säurefluoriden durchgeführt (Schema 54). Verbindung [25] ( $R' = C_6H_4F$ ,  $R = H$ ) konnte nur mit Chloracetylchlorid umgelagert werden. Es ist zu bezweifeln, dass die Reaktion mit Chloracetylfluorid tatsächlich nicht stattfindet. Die sehr niedrige Ausbeute bei dem Versuch der Umlagerung von Verbindung [25] mit Chloracetylfluorid ist wahrscheinlich vielmehr auf die zu niedrige Reaktionstemperatur von  $-20\text{ °C}$  zurückzuführen (Tabelle 6).

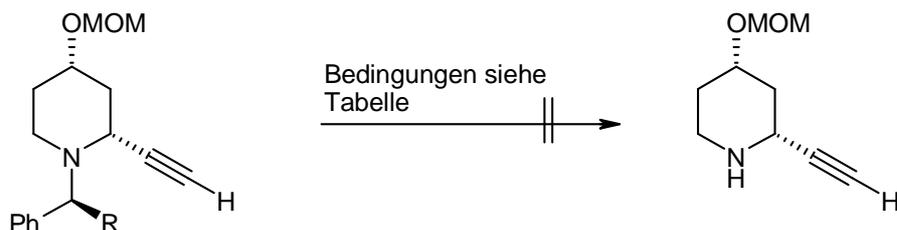


**Schema 54:** Reaktionsbedingungen bei der Claisen-Umlagerung der Benzyl- und Phenethyl-substituierten Piperidine

Rest R =	Rest R' =	[A] oder [B] oder [C]	n äq. =	Ausbeute [Verbindung]
H	$C_6H_4F$	3 äq. [B]	1.5	62 % [30]
Me	H	3 äq. [B]	1.5	0 %
Me	COOEt	3 äq. [B]	1.5	0 %
Me	COOEt	3 äq. [C]	1.5	0 %
Me	COOEt	3 äq. [A]	1.5	0 %
Me	Me	3 äq. [C]	1.5	0 %
Me	Me	3 äq. [A]	1.5	0 %
Me	$C_6H_4F$	3 äq. [A]	1.5	0 %
Me	$C_6H_4F$	3 äq. [B]	1.5	0 %
H	$C_6H_4F$	3 äq. [A]	1.5	5 % ( $-20\text{ °C}$ ) [30]
H	$C_6H_4F$	3 äq. [A]	1.5	43 % [30]

**Tabelle 6:** Reaktionsbedingungen bei der Claisen-Umlagerung der Benzyl- und Phenethyl-substituierten Piperidine

## 2.17 Alternative Synthesewege zu 1-Benzyl-2-alkinyl-Piperidinen



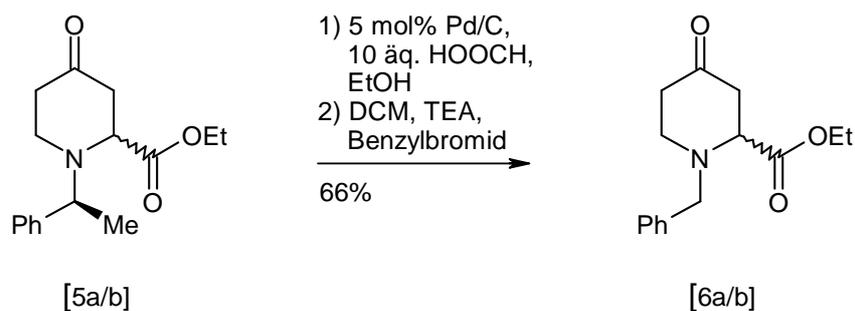
[20]: R = Me

**Schema 55:** Abspaltungsversuche des N-Phenethylrestes neben der Alkingruppe

Da eine Umlagerung der Alkine [24], [28] und [29] mit R = Me nicht möglich scheint, wurde zunächst versucht, die Phenethylgruppe bei Molekül [20] neben der Alkingruppe zu entfernen. Sowohl mit Trifluoressigsäure bei 60 °C als auch mit Toluolsulfonsäure in Propanol und Essigsäurechlorid mit KI in DCM wurden keine positiven Resultate erzielt. Lediglich die Methoxymethyl-Schutzgruppe wurde teilweise abgespalten. Der Phenethylrest zeigt sich unter diesen Bedingungen stabil.

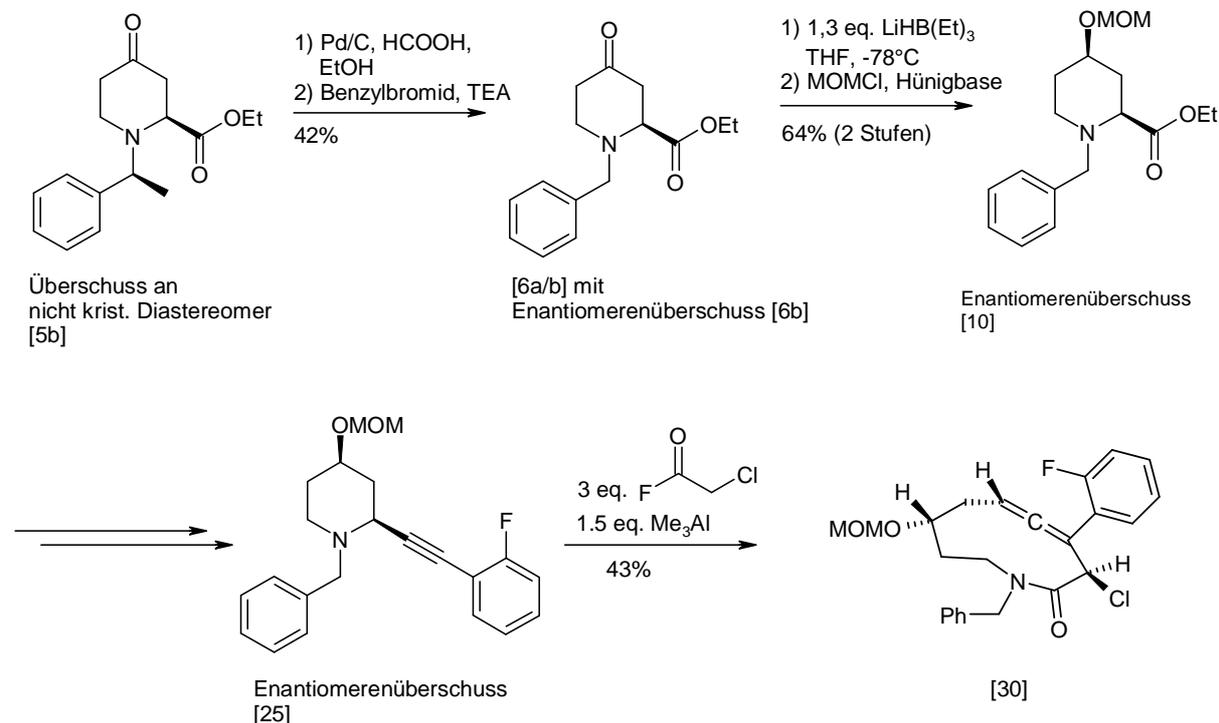
Der Versuch, die Alkingruppe mit Dicobaltoctacarbonyl zu schützen und dann den Phenethylrest mit Pd/C und Wasserstoff zu entfernen, verlief ebenfalls erfolglos. Nach Entfernen des Cobaltschutzes mit TFA zeigte sich, dass der Phenethylrest noch vorhanden war.

Verbindung	Bedingungen	Resultat
[20]	~ 10 äq. TFA, 60 °C, 18 - 40 h	Abspaltung der MOM-Gruppe, Phenethylrest weiterhin vorhanden
[20]	~ 5 äq. TsOH in Propanol	Teilweise Abspaltung der MOM-Gruppe, Phenethylrest weiterhin vorhanden
[20]	1) Chloracetylchlorid, KI 2) MeOH	Phenethylrest weiterhin vorhanden
[20]	5 mol% Pd/C, 1.1 äq. HCOOH, EtOH	Doppelbindungsanteile im NMR, keine erkennbare Abspaltung des Phenethylrestes
[20]	1) 1 äq. Co <sub>2</sub> CO <sub>8</sub> , DCM 2) 5 mol% Pd/C, H <sub>2</sub> 3) TFA, DCM	Keine erkennbare Reaktion



**Schema 56:** Überführung des Phenethylrestes in einen Benzylrest

Daraufhin wurde der Phenethylrest bei Keton **[5]** (Schema 56) (Mischung beider Diastereomere) mittels Ameisensäure und 5 mol% Pd/C in Ethanol entfernt. Um zu vermeiden, dass das freie Amin eine Reaktion mit der Estergruppe an C-2 eingeht, wurde die Reaktionslösung nicht neutral gestellt, sondern am Rotationsverdampfer eingengt. Dann wurden Dichlormethan als Lösungsmittel und 1.5 Äquivalente Benzylbromid zugegeben. Man gibt dann durch einen Tropftrichter sukzessive 3 Äquivalente Triethylamin zu. Die Ausbeute betrug bei den ersten zwei Durchführungen 41 % und 66 % und lässt sich wahrscheinlich steigern.



**Schema 57:** enantioselektiver Syntheseweg zu Allenyllactamen unter Austausch der N-Phenethylgruppe

Ein Vorteil dieses Vorgehens besteht auch darin, dass man nicht mit den eventuell sehr toxischen und unter Umständen bei erhöhter Temperatur flüchtigen, freien, unprotonierten, Piperidin-Alkaloiden arbeiten muss<sup>62</sup>. Das hierbei gewonnene Keton [6] sollte je nach Diastereomerenreinheit des Eduktes als enantiomerenreine Verbindung vorliegen.

In einem ersten Versuch, auf diesem Wege Allen [30] herzustellen, wurde die nicht kristalline Fraktion der Diastereomeren [5] eingesetzt (Schema 57). Diese ist nicht diastereomerenrein, jedoch mit dem nicht kristallinen Diastereomeren [5b] angereichert, da [5a] auskristallisiert wurde. Die so gewonnene Enantiomerenmischung [6], in der [6b] im Überschuss vorliegen sollte, wurde bei -78 °C mit Superhydrid reduziert und über die bereits bekannten Reaktionssequenzen zu Alkin [25] und Allen [30] umgesetzt. Eine Trennung der Enantiomere der Verbindung [25] via chiraler HPLC gelang leider nicht. Bei Verbindungen [25] und [30] konnte ein Drehwert bestimmt werden, was nahe legt, dass diese Reaktionssequenz tatsächlich zu den enantiomerenreinen Verbindungen führen könnte.

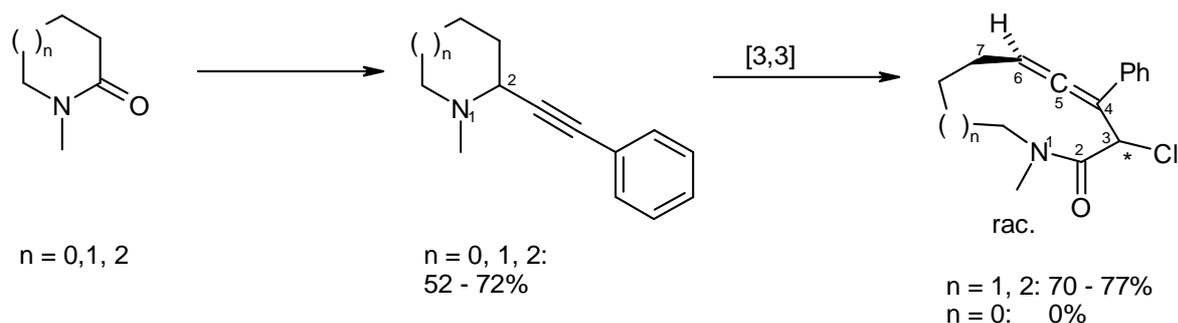
Unbekannt ist hierbei die Diastereoselektivität der Reduktion von Keton [6] mit Superhydrid. Daher wurde versucht, Keton [6a] (R = Me, krist.) zuerst diastereoselektiv mit Superhydrid zu reduzieren, die Hydroxylfunktion mit MOMCl zu schützen und dann den Phenethylrest mit Ameisensäure und 5 mol % Pd/C zu entfernen, um so die bekannten Selektivitäten auszunutzen. Leider zeigte sich jedoch, dass die Bedingungen zum Entfernen des Phenethylrestes, welche bei Keton [6] gut funktionieren, bei Molekül [7a] zu keiner Umsetzung führen. Bislang ist es nicht gelungen, den Phenethylrest bei Anwesenheit der Methoxymethyl-Gruppe zu entfernen. Es wurde daher die Hydroxylgruppe mit HCL<sub>konz.</sub> in Ethanol entschützt, um den Einfluss des MOM-Schutzes zu untersuchen. Es steht zu vermuten, dass die Methoxymethyl-Schutzgruppe einen bislang nicht bekannten Einfluss auf die Reaktivität des Moleküls, insbesondere auf die Zugänglichkeit des Stickstoffs gegenüber Elektrophilen hat.

---

<sup>62</sup> Machetti, Fabrizio; Cordero, Franca M.; Sarlo, Francesco De; Brandi, Alberto  
Tetrahedron, **2001**, 57, 23, 4995 - 4998

## 2.18 Zusammenfassung und Ausblick

Es konnten 1-Methyl-2-alkinyl-pyrrolidine, -piperidine und -azepane in guten Ausbeuten dargestellt werden (Abbildung 26). Die 2-alkinyl-substituierten Piperidine und Azepane konnten in einer Claisen-Reaktion zu Allenyllactamen umgelagert werden. Ein 9-gliedriges Allenyllactam konnte wahrscheinlich wegen der zu hohen Reaktivität des gespannten Ringsystems nicht isoliert werden.

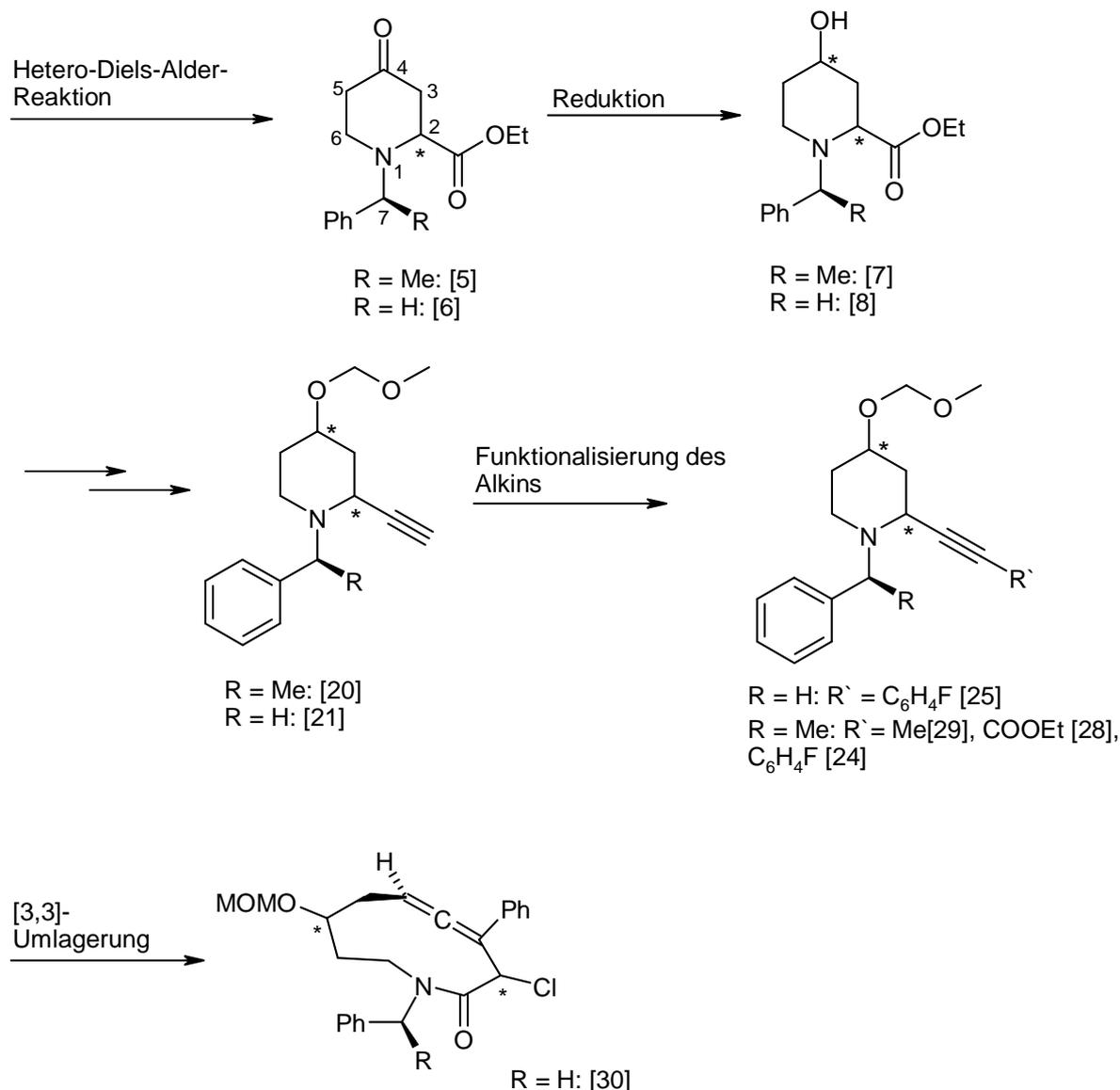


**Abbildung 26:** Racemischer Aufbau von 10- und 11-gliedrigen Allenyllactamen

Um die relative Anordnung der Allene im Allenyllactam bestimmen zu können, wurde die Synthese auf eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion umgestellt und so ein weiterer Substituenten in das alkinyl-substituierte Piperidin eingeführt (Abbildung 27). Zunächst wurden die Benzylgeschützten Piperidine [6] in einer racemischen Synthese hergestellt. Die Reduktion erfolgte diastereoselektiv zum 1,3 syn-substituierten Piperidinol [8], welches zum Alkin [21] umgesetzt werden konnte. NOE-Messungen an Verbindung [21] bestätigten die 1,3 syn-Konfiguration der Substituenten an C-2 und C-4. Dieses Alkin [21] konnte lediglich in einer Sonogashira-Hagihara-Reaktion zu Verbindung [25] umgesetzt werden. Alkin [25] konnte schließlich in einer Aza-Keten-Claisen-Reaktion in Allen [30] überführt werden. Die relative Anordnung des Allens im Ring konnte nun mittels NOE-Messungen aufgeklärt werden.

Niedrige Ausbeuten bei der Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu Piperidin [6] und die Probleme der Funktionalisierung von Alkin [21] konnten mit dem Austausch der N-Benzylgruppe gegen eine N-Phenethylgruppe (Abbildung 27, Verbindung [5]) zunächst behoben werden. So konnte insbesondere die Ausbeute der Hetero-Diels-Alder-Reaktion und deren Reproduzierbarkeit stark verbessert werden. Die Funktionalisierung des Alkins mit verschiedenen Elektrophilen gelang ebenfalls erstmal mit dem N-Phenethyl-geschützten Piperidin (Verbindungen [29], [28], [24]). Darüber hinaus wurde durch Verwendung der

chiralen L-Phenethyl-gruppe eine Möglichkeit geschaffen, die Synthese der 2-alkinyl-substituierten Piperidine enantioselektiv zu gestalten.



**Abbildung 27:** Aufbau von 10-gliedrigen Allenyllactamen mit relativer und absoluter Stereokontrolle

Durch Kristallisation eines Diastereomeren der Hetero-Diels-Alder-Reaktion konnte ein Enantiomer der Verbindung [5] isoliert werden. Dieses konnte diastereoselektiv zu einem Piperidinol [7] reduziert werden, so dass im darauf aufbauenden Alkinyl-Piperidin [20] alle Stereozentren bekannt waren. Dieses System wäre ideal zur Untersuchung des stereochemischen Verlaufs der Aza-Claisen-Umlagerung zu Allenyllactamen gewesen. Neben der relativen Anordnung des Allens im Ring wäre nun auch die absolute Konfiguration des axial chiralen Allens bestimmbar gewesen. Leider konnte mit diesen Systemen keine Umlagerung realisiert werden.

Aufgrund der geringen Mengen der erhaltenen n-Benzyl-substituierten Allenyllactame konnten keine Ergebnisse zu Versuchen einer transannularen Ringschlussreaktionen gewonnen werden.

Dem Aufbau von definiert konfigurierten Chinolizidinonen oder Azepinen (Schema 2) stehen daher hauptsächlich

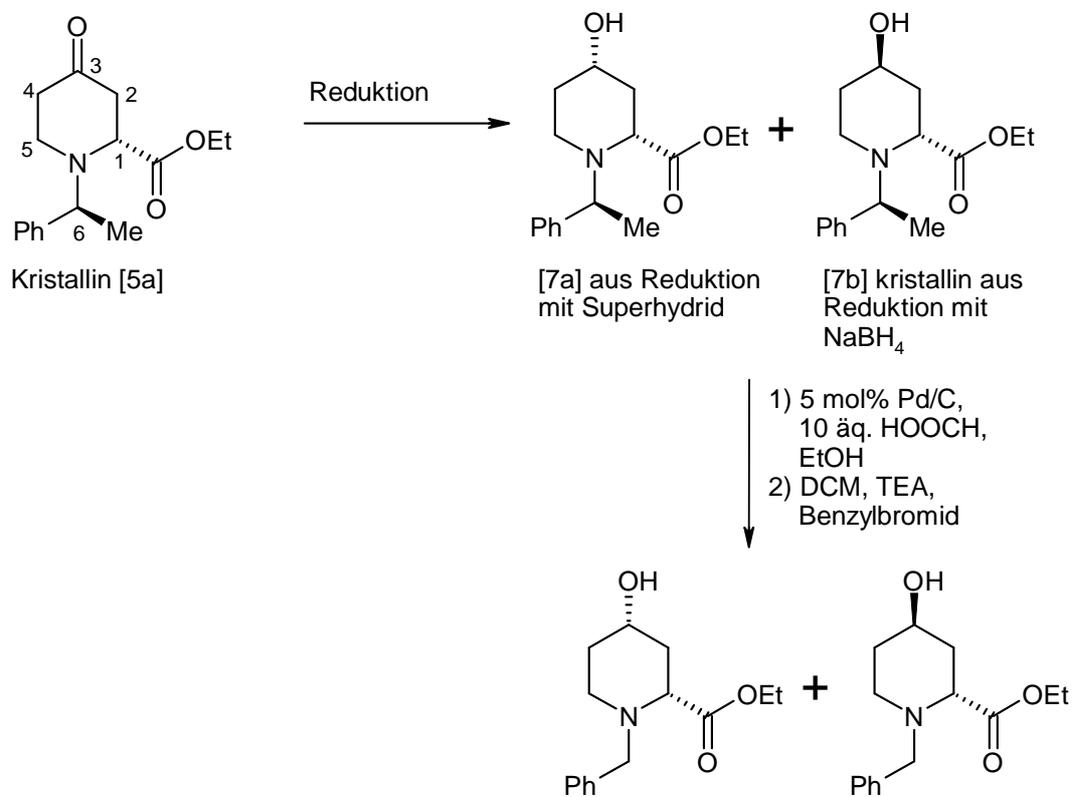
- die mäßigen Ausbeuten von Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit Benzylamin ( $R = H$ ) als Imin bildende Komponente
- eine schwierigen Funktionalisierbarkeit des N-Benzyl-2-alkinyl-Piperidins ( $R = H$ )
- und schließlich die nicht realisierbare Aza-Claisen-Umlagerung der N-Phenethyl-2-alkinyl-3-methoxymethyl-Piperidine ( $R = Me$ )

im Weg.

Wahrscheinlicher scheint, dass die zusätzliche Hinderung durch die Methylgruppe des Phenethylrestes die Nucleophilie des Stickstoffes so sehr herabsetzt, dass alternative, nicht geklärte Reaktionswege eingeschlagen werden.

Ein einfacher Weg, dieses Problem zu umgehen, könnte darin bestehen, den Piperidinring zunächst mit N-Phenethylgruppe aufzubauen und auch die enantioselektive Reduktion des Ketons mit Superhydrid zum Alkohol zu nutzen (Schema 58). Alternativ könnte man mit Natriumborhydrid reduzieren und das kristalline Diastereomer **[7b]** abtrennen. Man könnte nun entweder direkt versuchen, den Phenethylrest unter den in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionsbedingungen gegen einen Benzylrest auszutauschen, oder zuerst den Alkohol zu schützen. Arbeitet man ohne Schutzgruppe, muss man das freie Amin gegenüber der freien Hydroxylgruppe differenzieren. Ähnliche Reaktionen wurden bereits in der Arbeitsgruppe Nubbemeyer durchgeführt<sup>2</sup>. Möchte man zuerst den Alkohol schützen, empfiehlt es sich nicht, auf die MOM-Schutzgruppe zurückzugreifen, da erste Tests an diesem System zeigten, dass der N-Phenethylrest neben dieser Schutzgruppe nicht mehr unter den bekannten Bedingungen zu entfernen ist. Diese Beobachtung legt nahe, dass die MOM-Schutzgruppe einen größeren als den bislang angenommen Einfluss auf die Synthese hat. Eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe könnte zusätzlich den Vorteil haben, dass sie die Konformation des Piperidinrings in Lösung eineindeutig festlegt und somit nur einen Übergangszustand bei der Aza-Claisen-Umlagerung zum Allenyllactam zulässt. Das Problem der schlechten Funktionalisierbarkeit der N-Benzyl-2-alkinyl-Piperidine könnte damit ebenfalls gelöst sein (Kapitel 2.14.2). Um die Funktionalisierbarkeit der N-Benzyl-2-alkinyl-Piperidine zu verbessern könnte probiert werden den Stickstoff durch Zugabe einer Lewisäure zu komplexieren und erst danach die Deprotonierung des Alkins vorzunehmen. Ein derartiges

Vorgehen könnte den in (Schema 49) postulierten Mechanismus einer konkurrierenden Deprotonierung an C-2 unterbinden.



**Schema 58:** Synthese eines enantiomerenreinen N-Benzyl-Piperidinol

## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Analytische Methoden zur Strukturbestimmung

Die hier beschriebenen Methoden wurden ohne die Verwendung von Schutzgas durchgeführt.

#### NMR-Spektroskopie

Zur Aufnahme von NMR-Spektren wurden Geräte der Firma Bruker (AM 400 (400MHz), AC 300 (300MHz) und ARX 400 (400MHz) verwendet.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden bei 400 MHz mit dem Gerät AM 400 und bei 300 MHz auf dem Gerät AC 300 gemessen.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden bei 100 MHz mit dem Gerät AM 400 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  der Signalsätze sind als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform verwendet, dessen Signal bei  $\delta = 7,24$  ppm für  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren und  $\delta = 77$  ppm für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren als Standard verwendet wurde. Alle gemessenen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sind  $^1\text{H}$ -Breitband-entkoppelt. Kopplungskonstanten  $J$  werden in Hertz (Hz) angegeben, wobei eine hochgestellte kleine Nummer vor der Kopplungskonstante  $^nJ$  die Anzahl der zwischen den koppelnden Kernen liegenden Bindungen angibt.

Auftretende Multipllettstrukturen werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplett, td = Triplett vom Dublett, m = Multipllett

Um die Zuordnung von Signale zu erleichtern, wurden in manchen Fällen DEPT-, COSY-, HSQC und HMBC-Experimente durchgeführt. Dies ist extra vermerkt.

#### IR-Spektroskopie

Infrarot Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spektrometer (FT/IR-400plus) über eine single reflection horizontale ATR (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen. Zur Bearbeitung wurde ein Jasco Spectra Manager für Windows verwendet. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ). In Klammern dahinter wird bei charakteristischen Banden die Intensität durch die folgenden Abkürzungen beschrieben: s = stark, m = mittel, w = schwach, v = besonders

## Massenspektroskopie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen (CI und EI) wurden mit Geräten der Firma Varian (MAT 771 bzw. MAT 112 S) und mit einem Feld-Desorptions-Spektrometer (FD-MS) MAT 95 der Firma Finnigan durchgeführt. Die Emitterheizrate betrug 10 mA/min, die Saugspannung 3 bzw. 4 KV und die Beschleunigungsspannung 5KV. Elektrosprayionisation (ESI)-Messungen wurden an einem Gerät der Firma Waters Micromasses der Bezeichnung QTOF Ultima 3 durchgeführt. Angegeben wird der relative prozentuale Anteil (% RA) eines Masse-Ladungs-Verhältnisses (m/z).

## Elementaranalysen

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

## Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs p 241 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Die Messungen wurden, sofern nicht anders angegeben, bei einer Temperatur von 20 °C durchgeführt. Der Drehwert wurde bei 546 nm und 578 nm gemessen. Die angegebenen spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^T$  wurden gemäß folgender Formel berechnet:

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

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

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

Die Konzentration in g/100ml und das verwendete Lösungsmittel ist in Klammern angegeben.

### **Schmelzpunktbestimmung**

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

### **HPLC**

Es wurden sowohl analytische als auch präparative HPLC-Trennungen durchgeführt. Dabei fanden Modulsysteme der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektion, Schreiber) und Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) Verwendung. Es wurden Nucleosil Säulen 50 – 5 Si ( $16 \times 250$  mm,  $4.5 \times 250$  mm), R-Phase Säulen „Gemini – NX 5u C18 110A“ der Firma Phenomenex ( $4.6 \times 250$  mm,  $21.2 \times 250$  mm,  $30 \times 250$  mm) und eine chirale Chirobiotic V Säule von Astec ( $4.6 \times 250$  mm) eingesetzt.

### **Chromatographische Verfahren**

Alle hier beschriebenen Vorgänge wurden ohne die Verwendung von Schutzgas durchgeführt.

### **Dünnschichtchromatographie**

Wann immer möglich wurden Reaktionsverläufe anhand von Dünnschichtchromatogrammen kontrolliert. Verwendet wurden hierbei Kieselgelplatten aus Aluminium, beschichtet mit Kieselgel 60, und einem Fluoreszenz-Indikator F<sub>254</sub> der Firma Merck.

Die hierbei eingesetzten Laufmittelgemische aus Methanol, Petrolether und Essigester wurden dabei in ihrer Zusammensetzung dem jeweiligen Trennproblem angepasst.

Substanzen, die nicht UV aktiv waren, wurden dabei mit den in Tabelle 7 aufgeführten Färbereagenzien detektiert.

Anisaldehyd-Lösung	1 ml Anisaldehyd 100 ml Eisessig 2 ml konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Bromkresolgrün-Lösung	40 mg Bromkresolgrün 100 ml Ethanol 0,1 M NaOH-Lösung bis zur Blaufärbung der Lösung titrieren
Cer-Reagenz	10 g Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> 25 g Phosphormolybdänsäure 80 ml konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> mit dest. Wasser auf 1 Liter auffüllen
Kaliumpermanganat-Lösung	0,05 %ige wässrige Lösung von KMnO <sub>4</sub>
Ninhydrin-Lösung	200 mg Ninhydrin 100 ml Ethanol
Schlittlers-Reagenz	3 ml wässrige 10 %ige H <sub>2</sub> PtCl <sub>6</sub> -Lösung 100 ml dest. Wasser 100 ml wässrige 6 %ige KI-Lösung

**Tabelle 7:** Verwendete Färbereagenzien

### Säulenchromatographie

Als stationäre Phase für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60; 0.040-0.063 mm Korngröße; 230-400 mesh ASTM) verwendet. Als Eluenten dienten Gemische aus EE/PE und EE/MeOH mit Anteilen von 1-5 % Triethylamin, deren Mischungsverhältnisse in der DC-Kontrolle für die zu trennende Substanzen einen R<sub>f</sub>-Wert kleiner oder gleich 0,35 ergaben.

### 3.2 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach den gängigen Verfahren. Absolutierte Lösungsmittel wurden über aktiviertem Molekularsieb (3Å und 4Å) aufbewahrt.

Tabelle 8

Acetonitril	Über Phosphorpentoxid unter Rückfluss kochen und anschließend bei Normaldruck destillieren.
Chloroform	Über einer mit basischem Aluminiumoxid gefüllten Säule vortrocknen, über Phosphorpentoxid unter Rückfluss kochen und anschließend bei Normaldruck destillieren.
Diethylether	Diethylether p.a. wird unter Schutzgas über Natrium und Benzophenon (Indikator für Sauerstoff- und Wasserfreiheit) bis zur Blauviolett-färbung refluxiert und anschließend unter Normaldruck destilliert.
Methanol	Refluxieren über Mg-Spänen und destillieren unter Normaldruck
Methylenchlorid	Über einer mit aktiviertem, basischem Aluminiumoxid gefüllten Säule vortrocknen, über Calciumhydrid refluxieren und bei Normaldruck destillieren.
Säurefluoride	vor Gebrauch frisch hergestellt oder destilliert
Tetrahydrofuran	Siehe Diethylether

#### Präparative Methoden

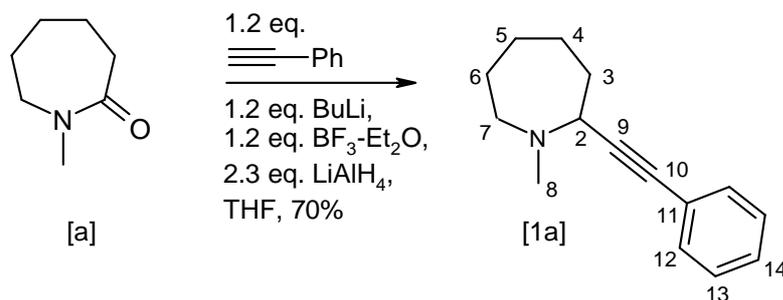
Alle Ansätze wurden, sofern nichts Anderes angegeben ist, magnetisch gerührt.

Synthesen mit metallorganischen Reagenzien wurden unter Argon, in unter Vakuum ausgeheizten Glasgeräten und unter Verwendung von absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt.

### 3.3 Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Alkine [1a] bis [1c]

Unter Argon werden 5.76 g (56.4 mmol, 1.2 äq.) Phenylazetylen zu 50 ml trockenen THF in einen 500 ml Dreihalskolben gegeben, der mit einem KPG-Rührer ausgestattet ist. Bei -78 °C werden hierzu 35.3 ml BuLi (56.4 mmol, 1.6 M in Toluol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78 °C für weitere 3 h gerührt, bis eine milchig, weiße Lösung entstanden ist. Hierzu gibt man 7.15 ml (56.4 mmol, 1.2 äq.) BF<sub>3</sub>-Etherat und nach weiteren 10 Minuten das entsprechende Lactam [a]-[c] (1äq.). Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht wurde, werden 4.1 g (108 mmol, 2.3 äq.) Lithiumaluminiumhydrid portionsweise zugegeben. Gegebenenfalls muss die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt werden, um eine gut rührbare Suspension zu erhalten. Die Reaktion ist nach 3 h (DC-Kontrolle) beendet und wird vorsichtig mit 20 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird mit Ether (8 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger HCl extrahiert (5x 100 ml, 1 M) und die vereinigten wässrigen nochmals mit Ether gewaschen. Es wird Eis zugegeben (ca. 100 g) und mit NaOH (s) neutralisiert, bis ein pH > 8 erreicht ist. Nach Extraktion mit Diethylether (1 x 150 ml, 2 x 50 ml) werden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen (2x 50 ml) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Die so erhaltenen Produkte sind sauber genug, um sie in die Claisen-Umlagerung einzusetzen. Eine weitere Aufreinigung kann mittels Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch EE/PE 1:4 erzielt werden.

### 3.4 Synthese von 1-Methyl-2-phenylethynyl-azepan [1a]



Die Synthese erfolgte über die allgemeine Vorschrift 3.3.

Das Produkt wurde über eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:10 gereinigt.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$

213.32 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 7.45 - 7.38$  (m, 2H; H-Ph),  $7.29 - 7.24$  (m, 3H; H-Ph),  $3.82 - 3.77$  (dd, 1H; H-2),  $2.81 - 2.72$  (m, 1H; H - 7a),  $2.62 - 2.54$  (m, 1H; H - 7b),  $2.50 - 2.45$  (m, 3H; H-Me),  $2.06 - 1.96$  (m, 1H;  $\text{CH}_2$ ),  $1.94 - 1.78$  (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ),  $1.72 - 1.59$  (m, 5H;  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 131.7$  (CH),  $128.2$  (CH),  $127.8$  (CH),  $123.5$  (C),  $88.1$  (C-9),  $85.9$  (C-10),  $57.1$  (C-2),  $53.5$  (C-7),  $45.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $34.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $27.9$  ( $\text{CH}_2$ ),  $26.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $23.7$  ( $\text{CH}_2$ ).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

3054, 2930 (m), 2847, 2797, 2220 (w), 1945 (w), 1596, 1572, 1488 (m), 1443 (m), 1296 (m), 1086 (m), 754 (s), 689 (s).

**EA** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}$ ):

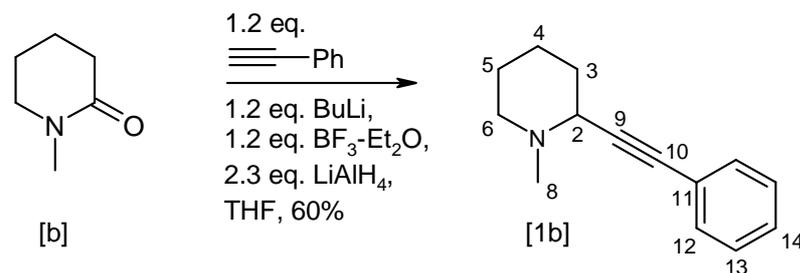
Ber.: C 84.46%, H 8.98%, N 6.57%

Gef.: C 84.49%; H 9.04%; N, 6.58%

$R_f$  (EE/PE 1:4) = 0.75

$R_f$  (EE/PE 1:20) = 0.18

### 3.5 Synthese von 1-Methyl-2-phenylethynyl-piperidin [1b]:



Die Synthese erfolgte über die allgemeine Vorschrift 3.3

Das Produkt wurde zunächst einer Säure-Base-Trennung unterzogen und dann über eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4 gereinigt.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$

199.30 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 7.54 - 7.36$  (m, 2H; H-Ph),  $7.35 - 7.13$  (m, 3H; H-Ph),  $3.69 - 3.38$  (m, 1H; H-2),  $2.72 - 2.51$  (m, 1H; H-6a),  $2.48 - 2.25$  (m, 4H; H-6b, H-8),  $1.98 - 1.77$  (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ),  $1.75 - 1.53$  (m, 3H;  $\text{CH}_2$ ),  $1.52 - 1.38$  (m, 1H;  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz):  $\delta = 131.7$  (CH),  $128.2$  (CH),  $127.9$  (CH),  $123.3$  (C),  $87.3$  (C-9),  $86.1$  (C-10),  $54.7$  (C-6),  $51.9$  (C-2),  $44.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $31.7$  (C-3),  $25.7$  (C-5),  $20.8$  (C-4).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

3055 (w), 2934 (m), 2850, 2792, 1946 (w), 1877 (w), 1597, 1573, 1488, 1441, 1042 (m), 754 (s), 690 (s).

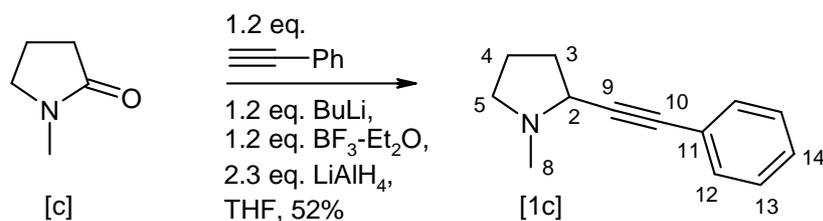
**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}$  [ $\text{M}^+$ ]:

Ber.: 200.1439

Gef.: 200.1445

$R_f$  (EE/PE 1:20) = 0.2

### 3.6 Synthese von 1-Methyl-2-phenylethynyl-pyrrolidin [1c]:



Die Synthese erfolgte über die allgemeine Vorschrift 3.3.

Das Produkt wurde zunächst einer Säure-Base-Trennung unterzogen und dann über eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:1 gereinigt.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$

185.27 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 7.43 - 7.36$  (m, 2H; H-Ph),  $7.28 - 7.21$  (m, 3H; H-Ph),  $3.32 - 3.25$  (m, 1H; H-2),  $2.95 - 2.86$  (m, 1H; H-5a),  $2.49 - 2.42$  (s, 3H; H-Me),  $2.42 - 2.32$  (q, 1H; H-5b),  $2.22 - 2.12$  (m, 1H; H-3a),  $2.04 - 1.85$  (m, 2H; H-3b, H-4a),  $1.82 - 1.69$  (m, 1H; H-4b).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz, DEPT):  $\delta = 131.68$  (CH),  $128.17$  (CH),  $127.90$  (CH),  $123.29$  (C),  $88.81$  (C-9),  $84.17$  (C-10),  $57.04$  (C-2),  $54.85$  (C-5),  $39.90$  ( $\text{CH}_3$ ),  $32.29$  (C-3),  $22.44$  (C-4).

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

3055, 2942, 2776, 1597, 1571, 1488 (m), 1443 (m), 1038 (m), 909 (m), 754 (s), 731 (m), 690 (s).

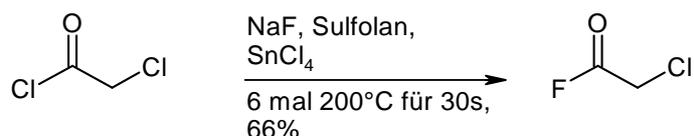
**EA** ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$ ):

Ber.: C 84.28%, H 8.16%, N 7.56%

Gef.: C 84.30%, H 8.22%, N 7.62%

$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.22

### 3.7 Synthese von Chloracetylfluorid



In einem 100 ml Rundkolben mit Vigreuxkolonne, Claisenauflauf, Liebigkühler und Calciumchlorid-Trockenrohr werden 19 g Natriumfluorid ( $M = 41.99 \text{ g/mol}$ ; 0.453 mol, 2.5 äq.) mit ca. 40 ml Sulfolan intensiv vermischt. Zu dieser Suspension werden 20 g Chloracetylchlorid ( $M = 112.94 \text{ g/mol}$ , 14 ml;  $d = 1.42 \text{ g/ml}$ ; 0.177 mol) und ca. 3 ml Zinntetrachlorid ( $M = 260.5 \text{ g/mol}$ ; 6,7 g;  $d = 2.23 \text{ g/ml}$ ; 0.023 mol; 15 mol%) gegeben. Anschließend wird das Ölbad auf  $200^\circ\text{C}$  vorgeheizt. Bei Erreichen der Temperatur wird das Ölbad unter den Reaktionskolben angehoben. Das Reaktionsgemisch wird intensiv gerührt. Sobald ein Rückfluss in der Vigreuxkolonne zu erkennen ist (ca. 30 – 60 s), wird das Ölbad wieder abgesenkt. Man wiederholt den Vorgang in Intervallen von ca. 5 Minuten mindestens viermal. Man lässt daraufhin die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und destilliert hiernach das Chloracetylfluorid bei Normaldruck ab. Dabei ist es notwendig die Ölbadtemperatur sukzessive von  $80^\circ\text{C}$  bis  $135^\circ\text{C}$  anzuheben. Lässt man die Apparatur über Nacht stehen, können oft am nächsten Tag durch Wiederholen der Prozedur weitere saubere Produktfraktionen erhalten werden. Es konnten 10.2 g (0.092 mol, 66 %) sehr sauberes Chloracetylfluorid als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

$\text{C}_2\text{H}_2\text{ClFO}$

96.49 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta = 4.23$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ )

### 3.8 Aza-Claisen-Umlagerung der Alkine [1a-c]

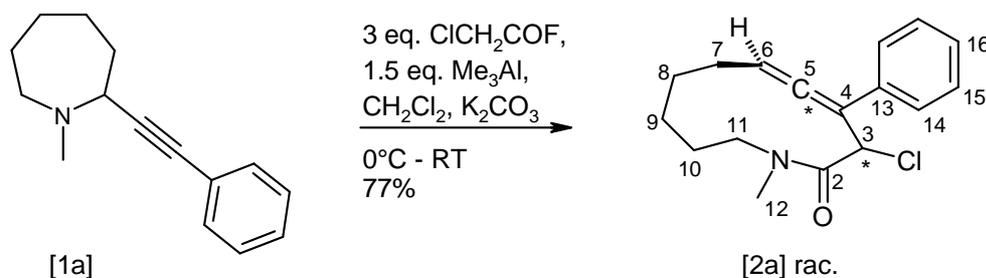
#### 3.8.1 Allgemeine Vorschrift für die Claisen Umlagerung der Alkine [1a] bis [1c]

Unter Argon wird Amin [1] (2 mmol) in einer Suspension von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.3 g, 2.2 mmol, 1.1 äq.) in trockenem Dichlormethan (20 ml) gelöst. Die Mischung wird auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit frisch hergestelltem Chloracetylfluorid (0.42 ml, 6 mmol, 3 äq.) versetzt und für ca. 5 Minuten gerührt. Hierzu gibt man Trimethylaluminium (3 mL, 6 mmol, 3 äq. 2 M in Toluol)

und rührt die Reaktionslösung für weitere 16 Stunden, während auf Raumtemperatur erwärmt wird. Der Verlauf der Reaktion wird mittels DC kontrolliert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 0.5 ml Wasser beendet, mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von Magnesiumsulfat getrocknet. Die Suspension wird über eine Fritte gefiltert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die rohen Lactame werden über Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:4 gereinigt. Gegebenenfalls wird eine weitere Reinigung durch HPLC erzielt.

Die Ausbeuten bewegen sich zwischen 70 -77 %.

### 3.8.2 1- Methyl-3-chlor-1-aza-undeca-4,5-dien-2-on [2a]:



Die Synthese erfolgte über die allgemeine Vorschrift 3.8.1

Die Substanz wurde über eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4 mit einem Zusatz von 5 % Triethylamin gereinigt.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO

290.81 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, HH-COSY): δ = 7.45 - 7.38 (m, 2H; H-Ph), 7.40 - 7.33 (m, 2H; H-Ph), 7.32 - 7.25 (m, 1H; H-Ph), 5.91 - 5.85 (m, 1H; H-6), 5.79 - 5.75 (d, 1H; H-3), 4.16 - 4.00 (m, 1H; H-11a), 3.33 - 3.14 (m, 1H; H-11b), 2.93 (s, 3H; H-12), 2.60 - 2.44 (m, 1H; H-7a) 2.01 - 1.87 (m, 1H; H-7b), 1.81 - 1.64 (m, 4H; CH<sub>2</sub>), 1.64 - 1.51 (m, 1H; CH<sub>2</sub>), 1.49 - 1.30 (m, 1H; CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, HSQC, HMBC): δ = 203.55 (C-5), 167.48 (CO), 134.18 (C-12), 128.45 (CH), 127.63 (CH), 126.70 (CH), 105.38 (C-4), 98.07 (C-6), 60.02 (C-3), 47.48 (C-11), 32.39 (CH<sub>3</sub>), 26.32 (C-8), 25.20 (C-10), 23.75 (C-7), 23.18 (C-9).

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>ClNO [M<sup>+</sup>]:

Ber.: 290.1312

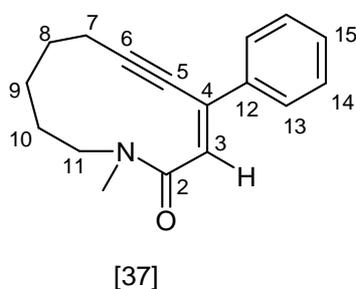
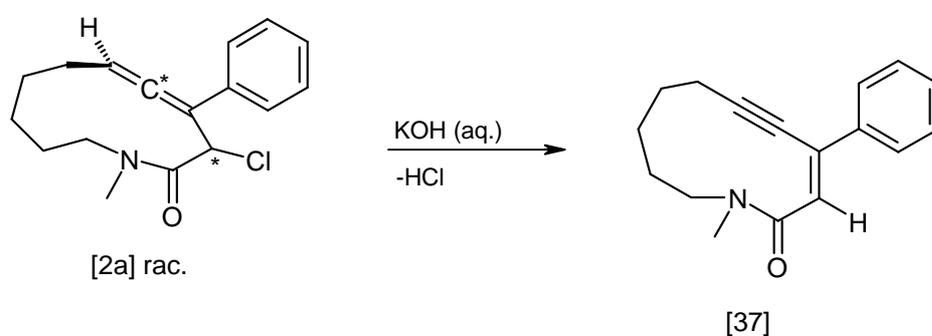
Gef.: 290.1323

**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)):

3056, 2930, 2862, 2242 (w), 1945 (w), 1715, 1636 (s, br), 1493, 1444, 1400, 909 (m), 727 (s), 692 (s), 607 (s).

R<sub>f</sub> (EE/PE 1:4) = 0.16

Waschen gegen KOH liefert Verbindung Methyl-1-aza-undeca-3,4-en-5,6-in-2-on [37].



C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO

235.25 g/mol

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, HH-COSY): δ = 7.79 – 7.55 (m, 2H; H-Ph), 7.55 – 7.15 (m, 3H; H-Ph), 6.98 – 6.66 (s, 1H; H-3), 4.71 – 4.36 (m, 1H; H-11a), 3.1 (s, 3H; H-Me), 2.73 – 2.64 (m, 1H; H-6b), 2.57 – 2.43 (m, 2H; H-7), 1.84 -1.62 (m, 4H; CH<sub>2</sub>), 1.62 – 1.42 (m, 2H; CH<sub>2</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz, DEPT, HMBC; HSQC):  $\delta = 170.15$  (C-2), 135.41 (C-4), 128.85 (C-15), 128.72 (C-3), 128.5 (C-14), 127.78 (C-12), 126.14 (C-13), 98.38 (C-6), 79.72 (C-5), 45.54 (C-11), 35.57 (C-Me), 25.00 (C-8), 23.03 (C-10), 22.14 (C-9), 18.2 (C-7)

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

2928 (m), 2860 (m), 2226 (w), 1951 (w), 1887 (w), 1620 (s), 1492 (m), 1446 (m), 1401 (m), 1273 (w), 757, 728

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NONa}$  [ $\text{M}^+$ ]:

Ber.: 276.1364

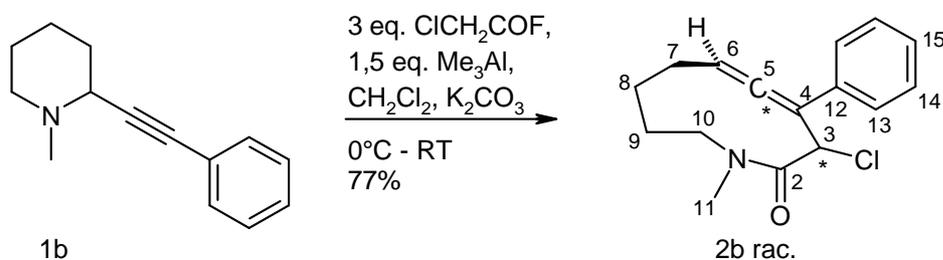
Gef.: 276.1356

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

$m/z$  (%): 253.4 (100) [ $\text{M}^+$ ], 254.4 (18.98)[ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

### 3.8.3 1-Methyl-3-chlor-1-aza-deca-4,5-dien-2-on [2b]:

Die Synthese erfolgte über die allgemeine Vorschrift 3.8.1.



Das Produkt wurde zunächst vorsichtig einer Säure-Base-Trennung unterzogen, um so das restliche Edukt sowie Säurefluorid abzutrennen. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4 und im Anschluss über eine HPLC gereinigt. Die Enantiomere können auf einer Chirobiotic-T-Säule ( $4 \times 250$  mm) mit einem Laufmittelgemisch von 5 % iso Propanol in n-Hexan getrennt werden.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}$

275.78 g/mol

Smp: 130-132 °C grüne Kristalle aus PE/EtOAc 1:1

Doppelter Signalsatz aufgrund von cis/trans Amidmesomeren im Verhältnis von etwa 1:0.7 (bestimmt aus dem Spektrum bei RT. in CDCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, HH-COSY): 7.56 - 7.46 (m, 3.4H; H-Ph), 7.41 - 7.32 (m, 3.4H; H-Ph), 7.28 - 7.22 (m, 2H; H-Ph), 5.96 - 5.3 (m, 2.5H; H-3), 5.72 - 5.68 (m, 0.7H; H-6), 4.39 - 4.29 (m, 0.6H; C-10), 3.41 - 3.13 (m, 1.5H; CH<sub>2</sub>), 2.95 (s, 2H; H-Me), 2.92 (s, 3H; H-Me), 2.65 - 2.59 (m, 0.7H; H-10b), 2.54 - 2.41 (m, 1H; CH<sub>2</sub>), 2.33 - 2.25 (m, 0.7H; CH<sub>2</sub>), 2.21 - 2.09 (m, 0.7H; CH<sub>2</sub>), 2.09 - 2.01 (m, 0.7H; CH<sub>2</sub>) 1.99 - 1.90 (m, 1H; CH<sub>2</sub>), 1.87 - 1.67 (m, 2.7 H; CH<sub>2</sub>), 1.67 - 1.52 (m, 2.4 H; CH<sub>2</sub>), 1.48 - 1.34 (m, 1H; CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, DEPT, HSQC, HMBC): 204.94 (C-5), 167.18 (CO), 132.4 (C-4), 131.52 (C-12), 128.38 (C-14), 127.59 (C-13), 127.13 (C-15), 97.26 (C-6), 59.81 (C-3), 48.62 (C-10), 32.32 (C-11), 29.67 (CH<sub>2</sub>), 28.53 (CH<sub>2</sub>), 27.77 (CH<sub>2</sub>).

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NONaCl [M<sup>+</sup>]:

Ber.: 298.0975

Gef.: 298.0977

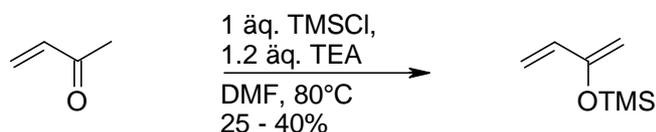
**IR** (ν (cm<sup>-1</sup>)):

3056, 2924, 2855, 1948 (w), 1660 (s+br), 1596, 1577, 1495 (m), 1440 (m), 1399 (m), 800 (m), 773 (m), 693 (m), 611 (m).

R<sub>f</sub> (EE/PE 1:1) = 0.3

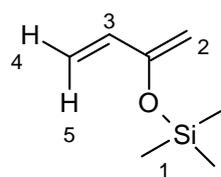
### 3.9 Synthese von alkinyl-substituierten Piperidin über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion

#### 3.9.1 Synthese von 2-Trimethylsiloxybutadien



In einem 2 l Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr, zwei 250 ml Tropftrichtern, Ölbad und Kontaktthermometer werden 218 ml ( $d = 0.73$ , 1.57 mol, 1.2 äq.) Triethylamin in 600 ml DMF P.A. vorgelegt und auf 80 °C geheizt. Hierzu werden langsam und simultan 115.9 ml ( $d = 0.83$ , 1.4 mol, 1 äq.) Methylvinylketon in 100 ml DMF und 181.5 ml ( $d = 0.85$ , 1.42 mol, 1 äq.) Chlortrimethylsilan in 70 ml DMF gegeben. Die Zugabe ist nach ca. 2 h abgeschlossen. Man hält die Reaktion für weitere 2 h bei 80 °C und lässt dann auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktionslösung wird dann vom ausgefallenen Triethylaminhydrochlorid abgesaugt. Trimethylsiloxybutadien wird aus der Lösung bei 55-70 °C Badtemperatur und 70 – 45 mbar mittels einer kurzen Crigeè-Apparatur abdestilliert. Auf gute Durchmischung ist zu achten. Das Produkt wird selten ausreichend sauber, aber oft mit erheblichen Feststoffanteilen erhalten. Es wird daher einer zweiten Destillation unterworfen. Sp. 50 °C bei Normalbedingungen.

Ausbeute: 25 - 40 %



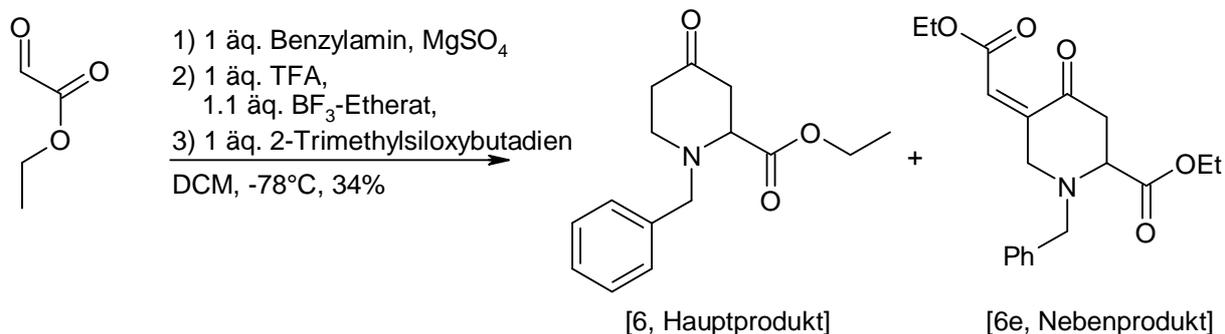
$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{OSi}$

142.27 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.22 - 6.15$  (q,  $^3\text{J}(\text{H-3}, \text{H-5}) = 16.9$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H-3}, \text{H-4}) = 10.5$  Hz, 1H; H-3), 5.45 (d,  $^3\text{J}(\text{H-5}, \text{H-3}) = 16.9$  Hz, 1H; H-5), 5.06 (d,  $^3\text{J}(\text{H-4}, \text{H-3}) = 10.5$  Hz, 1H; H-4), 4.33 (d,  $^3\text{J}(\text{H-2a}, \text{H-2b}) = 5.1$  Hz, 2H; H-2), 0.22 (s, 9H; H-1)

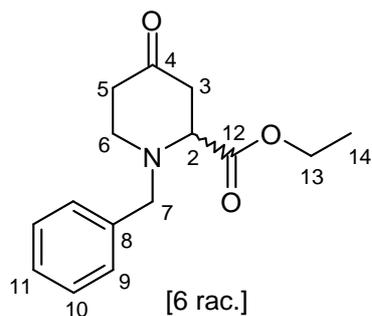
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle 34.

### 3.9.2 Synthese von N-Benzyl-2-ethoxycarbonylpiperidin-4-on [6a] via Hetero-Diels-Alder-Reaktion



20 ml (d = 1.03, 0.1 mol, 50 gew. % Lösung in Toluol) Ethylglyoxylsäure werden in einem Dreihalskolben mit großem Magnetrührkern für 1 h bei 120 °C erhitzt. Hierzu werden nach kurzen Abkühlen auf Raumtemperatur 20 g MgSO<sub>4</sub> (0.16 mol, 1.6 äq.) und 150 ml vorgetrocknetes Dichlormethan gegeben. Hierzu werden langsam 11 ml (d = 0.98, 0.1 mol, 1 äq.) Benzylamin getropft und für 2 h kräftig gerührt. Das Anspringen der Reaktion ist gut an der Wärmetönung zu erkennen. Das Imin hat einen R<sub>f</sub> = 0.45 in EE/PE 1:1 und färbt gelblich hell mit Schlittler's Reagenz. Nach 2 h ist kein Amin mehr auf dem DC zu erkennen. Unter Argonatmosphäre wird der Ansatz auf -78° C abgekühlt. Hierzu werden zügig 7.4 ml (d = 1.535, 0.1 mol, 1 äq.) Trifluoressigsäure und 13.9 ml (d = 1.12, 0.11 mol, 1.1 äq.) Bortrifluorid-Etherat gegeben. Nach 10 min werden 19 ml (d = 0.82, 0.1 mol, 1 äq.) Trimethylsiloxybutadien zugegeben und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Man gibt dann 100 ml Wasser zu und trennt die wässrige von der Dichlormethan-Phase. Das protonierte Produkt bleibt hierbei vollständig in der organischen Phase gelöst. Die Dichlormethan-Phase wird erneut mit 100 ml Wasser versetzt und vorsichtig zunächst mit Kaliumcarbonat und später mit Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch zweimal mit 50 ml DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal gegen Brine und einmal gegen Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig abgezogen. Es wird mit EE/n-Hexan 1:4 chromatographiert. Das Rohprodukt ist oft mit großen Mengen mindestens eines Nebenproduktes verunreinigt. Es wurden 8.85 g (0.034 mol, 34 % d. Th.) der Verbindung als gelbes Öl erhalten.

Spuren des Nebenproduktes [6e] Nebenprodukt wurde mittels reversed Phase HPLC mit einem Laufmittelgemisch von 30 % Wasser in Acetonitril mit 0.05 % Triethylamin bei einem Flow von 2 ml/min abgetrennt.



$C_{15}H_{19}NO_3$

261.32 g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.37 - 7.24 (m, 5H; H-Ph), 4.23 - 4.15 (m, 2H; H-13), 3.76 (m, 2H; H-7), 3.73 - 3.71 (m, 1H, H-2), 3.06 - 3.00 (m, 1H; H-6a), 2.88 - 2.82 (m, 1H; H-6b), 2.64 - 2.59 (m, 1H;  $CH_2$ ), 2.56 - 2.5 (m, 1H;  $CH_2$ ), 2.49 - 2.42 (m, 1H;  $CH_2$ ), 2.42 - 2.34 (t,  $^3J(H-14, H-13) = 7.1$  Hz, 3H; H-14)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  206.73 (C-4), 170.81 (C-12), 137.93 (C-8), 128.84 (C-9 oder C-10), 128.43 (C-9 oder C-10), 127.48 (C-11), 61.95 (C-2), 60.89 (C-13), 59.11 (C-7), 47.47 (C-6), 42.91 (C-3), 40.33 (C-5), 14.41 (C-14)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{15}H_{19}N_1O_3Na_1$  [ $M^+$ ]:

Ber.: 284.1263

Gef.: 284.1251

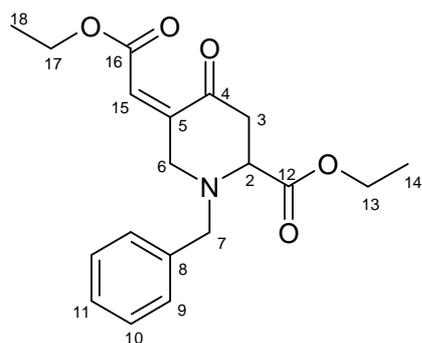
**MS** [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 261.4 (100) [ $M^+$ ], 262.4 (9.61)[ $M^+ + H$ ]

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

2974 (w), 1719 (s), 1194 (w), 1454 (m), 1370 (m), 1347 (m), 1270 (m), 1169 (s), 1112 (m), 1019 (m), 734, 698.

$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.58



[6e, Nebenprodukt]

 $C_{19}H_{23}NO_5$ 

345.40 g/mol

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY):  $\delta$  7.42 – 7.25 (m, 5H; H-Ph), 6.72 (s, 1H; H-15), 4.55 – 4.38 (d, 1H; H-7a), 4.3 – 4.06 (m, 4H; H-17), 3.92 – 3.83 (m, 2H; H-6), 3.82 – 3.75 (d, 1H; H-7b), 3.75 – 3.68 (m, 1H; H-2), 2.8 – 2.66 (m, 2H; H-3), 1.32 – 1.21 (m, 6H; H-14, H-18)

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

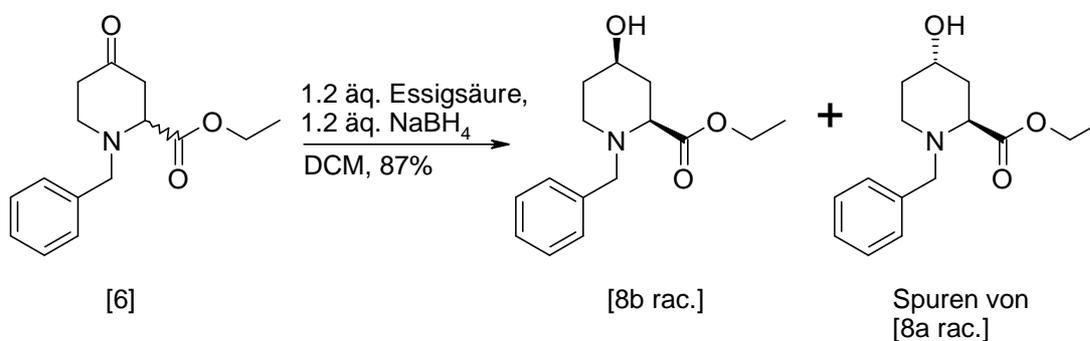
m/z (%): 248.3 (10), 345.2 (100) [ $\text{M}^+$ ], 346.2 (36)[ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 646.8 (7)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{19}H_{23}N_1O_5Na_1$  [ $\text{M}^+$ ]:

Ber.: 368.1474

Gef.: 368.1475

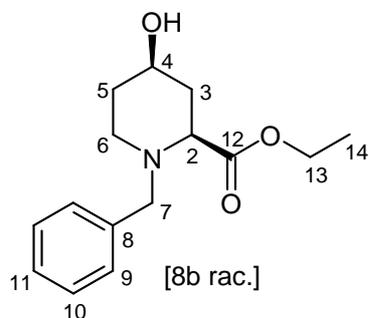
### 3.9.3 Reduktion des Piperidons [6] mit Natriumborhydrid zu N-Benzyl-2-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-piperidin [8]



Zu 7.17 g (27.43 mmol, 1äq.) Piperidon [8] in 50 ml Dichlormethan und 1.9 ml ( $d = 1.05$ , 33.2 mmol, 1.2 äq.) Eisessig werden langsam portionsweise 1.24 g (32.9 mmol, 1.2 äq.)

NaBH<sub>4</sub> zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC kontrolliert. Nach 3 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 10 ml Wasser gequenchd und 3 h gerührt. Dichlormethan wird am Rotationsverdampfer fast vollständig abgezogen und die Suspension mit 30 ml Diethylether aufgenommen. Man wäscht die org. Phase dreimal mit Wasser, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, saugt vom Feststoff ab und engt am Rotationsverdampfer vollständig ein. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt, indem zuerst unpolare Verunreinigungen mit EE/PE 1:2 eluiert werden und dann der Alkohol mit EE/MeOH 3:1 eluiert wird. Es konnten Spuren des Diastereomeren [8a rac.] gefunden werden. Die Menge war jedoch zu gering, um isoliert zu werden.

Ausbeute 87% der Theorie



C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>

252.33 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY): δ = 7.38 – 7.23 (m, 5H; H-Ph), 4.27 - 4.19 (q, <sup>3</sup>J(H-13, H-14) = 7.1 Hz, 2H; H-13), 3.89 - 3.79 (d, <sup>2</sup>J = 13 Hz, 1H; H-7a), 3.79 - 3.69 (m, 1H; H-4), 3.46 - 3.35 (d, <sup>2</sup>J = 13 Hz, 1H; H-7b), 3.22 - 3.13 (dd, <sup>3</sup>J(H-2ax, H-3ax) = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J(H-2ax, H-3äq.) = 3.8 Hz, 1H; H-2ax), 3.08 - 2.95 (m, 1H; H-6a), 2.53 - 2.04 (bm, 3H; H-OH, H-6b, H-3a), 1.97 - 1.76 (m, 2H; H-3b, H-5a), 1.69 - 1.53 (m, 1H; H-5b), 1.34 - 1.26 (t, <sup>3</sup>J(H-14, H-13) = 7.1Hz, 3H; H-14)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT, HSQC, HMBC): δ = 173.47 (C-12), 137.60 (C-8), 129.27 (C-10), 128.25 (C-11), 127.29 (C-9), 66.84 (C-4), 62.89 (C-2), 60.91 (C-13), 59.73 (C-7), 47.16 (C-6), 37.05 (C-3), 33.69 (C-5), 14.27 (C-14)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>]:

Ber.: 264.1600

Gef.: 264.1592

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)):

3392 (br), 2930 (br), 2809 (w), 1730 (s), 1494 (w), 1453 (m), 1369 (m), 1272 (s), 1177 (s), 1075 (s), 1022 (s), 740, 699.

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

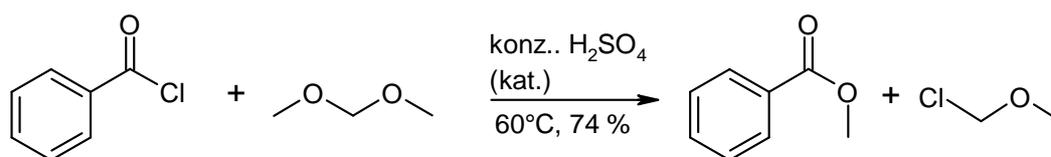
m/z (%): 263.4 (100) [M<sup>+</sup>], 264.4 (16.07) [M<sup>+</sup> + H]

R<sub>f</sub> (EE/PE 1:1) = 0.17

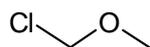
Aus einer Mischfraktion gewonnene zuordnungsable Signale des Diastereomeren [8a rac.]:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY):  $\delta$  = 3.97 – 3.87 (m, 1H; H-4), 3.62 – 3.54 (d, <sup>2</sup>J = 13 Hz, 1H; H-7), 3.53 – 3.47 (dd, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H; H-2äq.), 2.94 – 2.85 (m, 1H; H-6a), 2.62 – 2.5 (m, 1H; H-5b)

### 3.9.4 Darstellung des Methoxymethylchlorids (MOM-Cl)



Zu 116 ml Benzoylchlorid werden 88.5 ml Dimethoxymethan und 2.8 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Luftausschluss einen Tag bei 65° C refluxiert. Am besten verbindet man den Rückflusskühler mit 3 Waschflaschen, wobei die erste mit Calciumchlorid und die letzte mit Ammoniaklösung befüllt werden, um einen Eintrag von Feuchtigkeit in die Reaktionslösung und ein Austreten des MOMCl zu vermeiden. Aufgrund der hohen Giftigkeit des MOMCl empfiehlt es sich nicht, mit Schutzgasballons zu arbeiten. Nach dem Refluxieren wird der Kühler gegen einen Claisen-Aufsatz ersetzt und das MOMCl bei 42° C abdestilliert. Das Destillat ist sehr rein und kann direkt weiter verarbeitet werden. Ausbeute 74 %.



$M_w = 80.51 \text{ g/mol}$

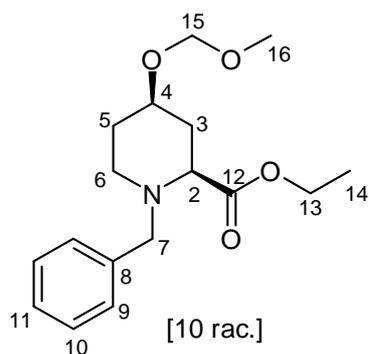
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.42$  (s, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 3H; H-Me)

Literaturbekannte Substanz, weiter Daten siehe Literaturstelle 48.

### 3.9.5 Darstellung des N-Benzyl-2-ethoxycarbonyl-4-methoxymethoxy-piperidins [10]



In einem mit Argon gespülten Schlenkkolben mit Y-Stück, Blasenähler und Septum werden 4.33 g (16.44 mmol, 1 äq.) der racemischen Mischung der Piperidinole [8 rac.] in 50 ml Dichlormethan mit 8.1 ml ( $d = 0.782$ , 49.32 mmol, 3.0 äq.) Hünigbase versetzt. Hierzu gibt man mit einer Spritze bei Raumtemperatur 2.5 ml ( $d = 1.06$ , 32.89 mmol, 2 äq.) Methoxymethylchlorid und lässt über Nacht rühren. Man versetzt dann zunächst mit 10 ml ges. Kaliumcarbonat-Lösung und rührt heftig für weitere 3 h. Hiernach extrahiert man dreimal mit Kaliumcarbonat-Lösung, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$ , und zieht schließlich über eine Fritte ab. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer vollständig eingengt und einer Flashchromatographie (EE/n-Hexan 1:4) unterworfen. Ausbeute: 95 %



$C_{17}H_{25}NO_4$

307.39 g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY):  $\delta = 7.40 - 7.17$  (m, 5H; H-Ph), 4.67 - 4.57 (m, 2H; H-15), 4.25 - 4.16 (q,  $^3J(H-13, H-14) = 7.1$  Hz, 2H; H-13), 3.91 - 3.75 (m, 1H; H-7a), 3.65 - 3.50 (m, 1H; H-4), 3.35 - 3.26 (m, 4H; H-16, H-7b), 3.12 - 3.03 (dd,  $^3J(H-2ax, H-3\ddot{a}q.) = 3.4$  Hz,  $^3J(H-2ax, H-3ax) = 10.2$  Hz, 1H; H-2), 3.02 - 2.90 (m, 1H; H-6a), 2.22 - 1.97 (m, 2H; H-3a, H-6b), 1.93 - 1.75 (m, 2H; H-3b, H-5a), 1.68 - 1.53 (m, 1H; H-5b), 1.32-1.24 (t,  $^3J(H-14, H-13) = 7.1$ Hz, 3H; H-14)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.03$  (C-12), 137.65 (C-8), 129.29 (C-9 oder C-10), 128.19 (C-10 oder C-9), 127.19 (C-11), 94.34 (C-15), 72.04 (C-4), 63.71 (C-2), 60.74 (C-13), 59.80 (C-7), 55.21 (C-16), 48.26 (C-6), 35.24 (C-3), 31.32 (C-5), 14.23 (C-14)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{17}H_{25}N_1O_4Na_1$  [ $M^+$ ]:

Ber.: 330.1681

Gef.: 330.1672

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

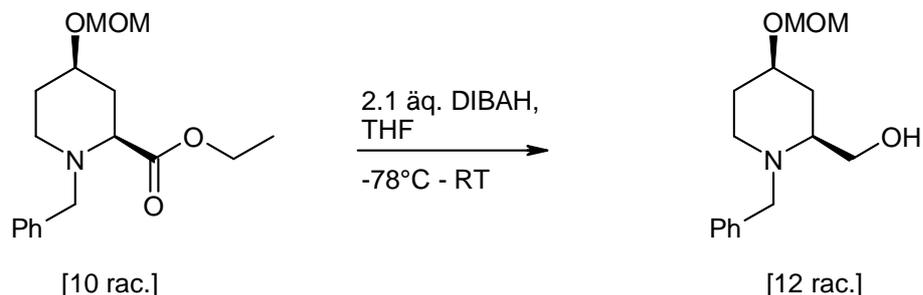
2963 (w, br), 1952 (w), 1731 (s), 1494 (w), 1452 (m), 1370, 1275, 1175 (m, br), 1098, 1034, 916, 736, 699.

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

$m/z$  (%): 307.5 (100)[ $M^+$ ], 308.5 (17.48)[ $M^+ + H$ ], 647.0 (5.31)

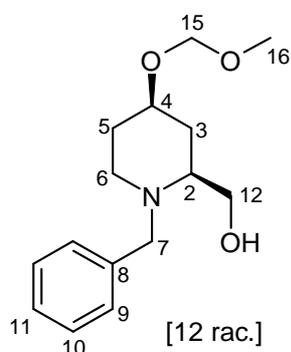
$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.56

### 3.9.6 DIBAH-Reduktion des Piperidins [10] zu N-Benzyl-2-hydroxymethyl-4-methoxymethoxy-piperidin [12]



In einem ausgeheiztem 250 ml Dreihalskolben mit Argonzustrom, Tropftrichter und Blasenähler werden 10.19 g (33.15 mmol, 1äq.) des MOM geschützten Piperidinols [10] in 50 ml trockenem THF vorgelegt und, während der Kolben leicht mit Argon durchströmt wird, wird auf -78° C gekühlt. Der Argonstrom wird abgeschaltet, und binnen 60 Minuten werden 79 ml DIBAH-Lösung (20 gew. %, 2.4 äq.) zugegeben. Die Reaktion wird fortwährend mittels DC kontrolliert und ist nach 6 h beendet. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gebracht und vorsichtig mit 5 ml Natrium-Tatrat-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt, wobei ein gallertartiger Niederschlag ausfällt. Man dekantiert von diesem ab und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit Brine und dann mit Wasser gewaschen. Sodann wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Alkohol kann über eine Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:1 gereinigt werden.

Ausbeute (roh): 90 %



$C_{15}H_{23}NO_3$

265.35 g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.40 - 7.19$  (m, 5H; H-Ph), 4.70 - 4.59 (m, 2H; H-15), 4.11 - 3.97 (d,  $^2J(H-7a, H-7b) = 13.5$  Hz, 1H; H-7a), 3.98 - 3.92 (dd,  $^3J(H-2, H-3a) = 3.86$  Hz,  $^3J(H-2, H-3b) = 11.2$  Hz, 1H; H-2ax), 3.63 - 3.52 (m, 1H; H-4), 3.52 - 3.44 (m,  $^2J(H-12a, H-12b) = 11.8$  Hz, 1H; H-12a), 3.36 - 3.31 (s, 3H; H-16), 3.23 - 3.14 (d,  $^2J(H-7b, H-7a) = 13.5$  Hz 1H; H-7b), 2.97 - 2.84 (m,  $^2J(H-12b, H-12a) = 12.2$  Hz, 1H; H-12b), 2.50 - 2.40 (m, 1H; H-6a), 2.17 - 2.04 (m, 1H; H-6b), 1.99 - 1.92 (m, 1H; H-3 oder H-5), 1.89 - 1.80 (m, 1H; H-3 oder H-5) 1.53 - 1.37 (m, 1H; H-3 oder H-5), 1.79 - 1.68 (m, 1H; H-3 oder H-5)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 138.551$  (C-8), 128.78 (C-9 oder C-10), 128.4 (C-9 oder C-10), 127.13 (C-11), 94.56, 73.58, 62.91, 60.46, 56.88, 55.25, 49.80, 34.73, 31.24

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{15}H_{24}NO_3 [M^+]$ :

Ber.: 266.1756

Gef.: 266.1744

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

3434 (w, br), 2930 (m), 2819, 1494, 1452, 1370, 1210, 1144 (m), 1103 (m), 1037 (s), 916.02, 736.67, 700.03

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

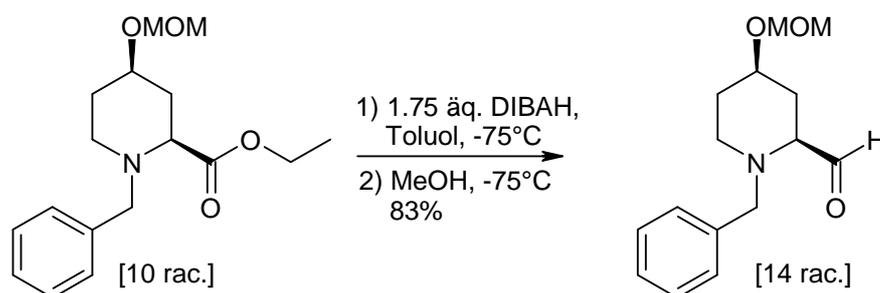
m/z (%): 264.3 (18.36) [ $M^+ - H$ ] 265.3(100)[ $M^+$ ], 266.3 (53.89)[ $M^+ + H$ ], 385.4 (5.3), 531.5 (14.59)

$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.2

### 3.9.7 Darstellung von N-Benzyl-2-formyl-4-methoxymethoxy-piperidin [14]

Der Aldehyd [14] kann entweder durch DIBAH-Reduktion von [10] oder durch Oxidation von [12] gewonnen werden. In beiden Fällen wird der Aldehyd nicht gereinigt, sondern die Ausbeute nach Aufarbeitung lediglich über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

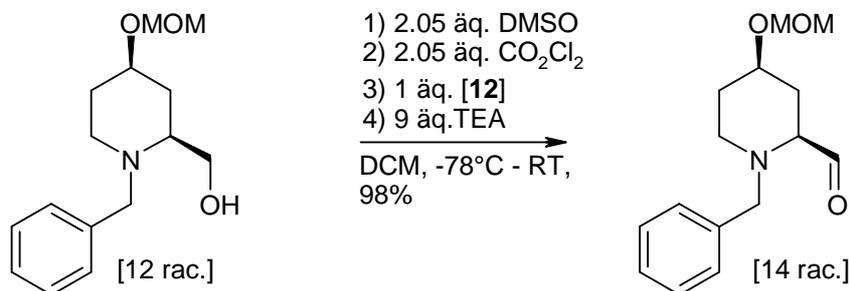
#### 3.9.7.1 DIBAH-Reduktion zu N-Benzyl-2-formyl-4-methoxymethoxy-piperidin [14]



In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Argonzustrom, Tropftrichter und Blasenähler werden 6g (19.52 mmol, 1äq.) des MOM geschützten Piperidols **10** in 35 ml Toluol P.A. vorgelegt und, während der Kolben leicht mit Argon durchströmt wird, auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Der Argonstrom wird abgeschaltet und binnen 30 Minuten werden 28.2 ml DIBAH-Lösung (20 gew. %, 1.75 äq.) zugegeben. Die Reaktion wird fortwährend mittels DC kontrolliert und ist nach 3 h beendet. Es werden bei  $-78^\circ\text{C}$  vorsichtig 0.5 ml MeOH zugegeben und 1h gerührt. Es werden 2 ml ges. Taträt-Lsg. zugegeben und das Aceton-Trockeneisbad entfernt. Man rührt für ca. 3 h, wobei ein fester Niederschlag ausfällt. Es wird mit  $\text{MgSO}_4$  versetzt, über eine Fritte abgezogen und anschließend eingeeengt. Der Aldehyd wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet.

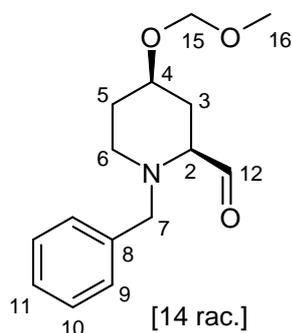
Ausbeute (roh): 82.7 %

### 3.9.7.2 Swern-Oxidation zu N-Benzyl-2-formyl-4-methoxymethoxy-piperidin [14]



In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben mit Argonzugang, Septum und Blasenähler werden 1.02 ml (d = 1.1, 0.014 mol, 2.05 äq.) Dimethylsulfoxid in 50 ml abs. Dichlormethan im leichten Argonstrom auf -78 °C abgekühlt. Die Argonzufuhr wird abgestellt, und dann werden langsam 1.2 ml (d = 1.478, 0.014 mol, 2.05 äq.) Oxalylchlorid zugegeben. 1.83 g (7.029 mol, 1 äq.) Alkohol **12** werden in 9 ml abs. Dichlormethan gelöst und nach 15 min eingespritzt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend mit 8.8 ml (d = 0.726, 0.063 mol, 9 äq.) Triethylamin versetzt. Es wird 3 h gerührt und auf Raumtemperatur gebracht. Man extrahiert dreimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., einmal mit Brine und Wasser, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, filtriert über eine Fritte und engt die organische Lösung vollständig ein.

Ausbeute (roh, bestimmt via NMR): 90 %



C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

263.34 g/mol

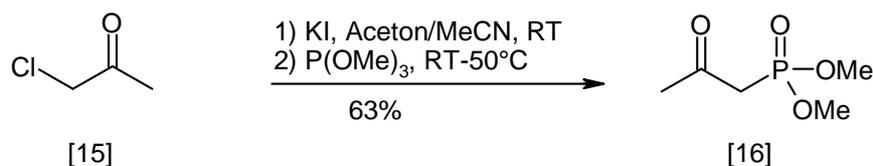
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.61 - 9.51$  (d,  $^3\text{J}(\text{H-12}, \text{H-2}) = 3.5$  Hz, 1H; H-12),  $7.39 - 7.17$  (m, 5H; H-Ph),  $4.68 - 4.55$  (m, 2H; H-15),  $3.82 - 3.74$  (m, 1H; H-7a),  $3.69 - 3.54$  (m, 1H; H-2),  $3.42 - 3.25$  (m, 4H; H-7b, H-16),  $3.02 - 2.93$  (m, 1H; H-6a oder H-4),  $2.92 - 2.84$  (m, 1H; H-6a oder H-4),  $2.15 - 2.04$  (m, 1H; H-6b),  $1.98 - 1.90$  (m, 1H; H-3a oder H-5a/b),  $1.89 - 1.82$  (m, 1H; H-5a/b oder H-3a),  $1.73 - 1.49$  (m, 2H; H-5b, H-3b oder H-3a, H-3b)

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

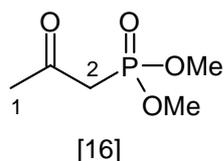
m/z (%): 118.2 (46.7), 263.4 (100) [ $\text{M}^+$ ], 264.5 (18.3) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 290.5 (53.73)

$R_f$  (EE/MeOH 20:1) = 0.53

### 3.9.8 Synthese des 2-Oxo-propylphosphonsäuredimethylesters [16]



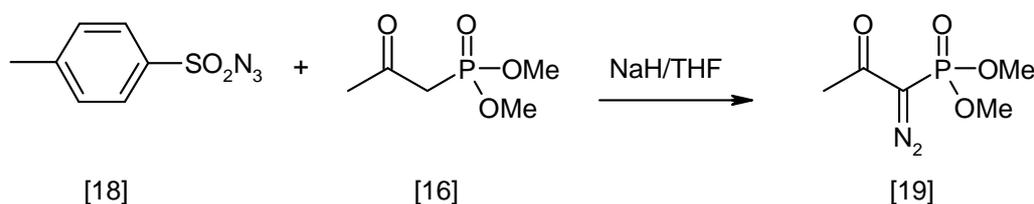
In einem 1l Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter werden 119.5 g (0.72 mol, 1 äq.) Kaliumiodid vorgelegt. Der Rückflusskühler ist über ein Gasableitungsrohr mit zwei Waschflaschen verbunden, wobei die letzte mit Kaliumcarbonatlösung befüllt ist. Zum Kaliumiodid werden 86 ml (0.72 mol, 1 äq.) Trimethylphosphit, 100 ml Acetonitril und 100 ml Aceton gegeben. Der Tropftrichter wird mit 68 ml Acetonitril und 60 ml (0.72 mol, 1 äq.) Chloracetone befüllt, welches im Anschluss langsam unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zugegeben wird. Sofern die Temperatur über 45 °C steigt, wird mit einem Eisbad auf 20 °C gekühlt. Die Reaktionsmischung wird für vier Stunden auf 50 °C erhitzt. Die Lösung wird hiernach abgekühlt und über eine Fritte vom Niederschlag befreit. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das rot-schwarze Rohprodukt im Hochvakuum destilliert. Das Produkt destilliert bei ca. 5 mbar und 75-100 °C als farbloses Öl. Ausbeute: 63 %



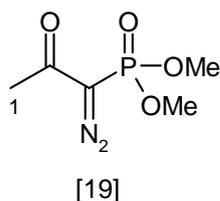
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.74 - 3.70$  (m, 3H; O-Me),  $3.70 - 3.67$  (m, 3H; O-Me),  $3.09 - 3.03$  (m, 1H; H-2a),  $3.02 - 2.96$  (m, 1H; H-2b),  $2.27 - 2.19$  (m, 1H; H-1)

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle 54.

### 3.9.9 Synthese des Bestmannreagenzes [19]

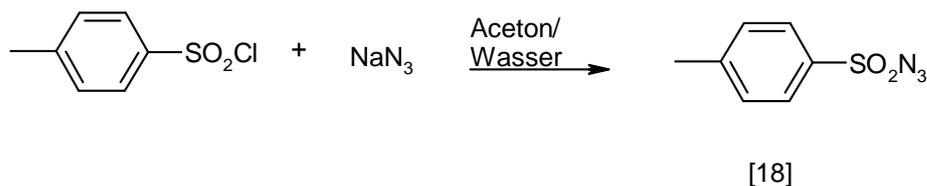


Zu 8.17 g (0.049 mol, 1 äq.) 2-Oxopropylphosphonat [16] in 200 ml THF werden bei 0 °C binnen 15 min 2.15 g (0.054 mol 1.1 äq.) 60 %iges NaH gegeben. Nach weiteren 45 Minuten werden 10.57 g (0.05 mol, 1.1 äq.) Tosylazid in 20 ml THF zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von ca. 30 Minuten wird die gelbe Lösung über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte abgezogen. Ausbeute 80 %.

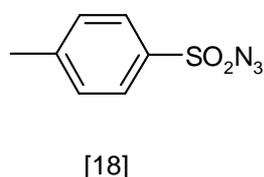


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.8$  (s, 3H; O-Me),  $3.78$  (s; 3H; O-Me),  $2.21$  (s, 3H; H-1)

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle 54.

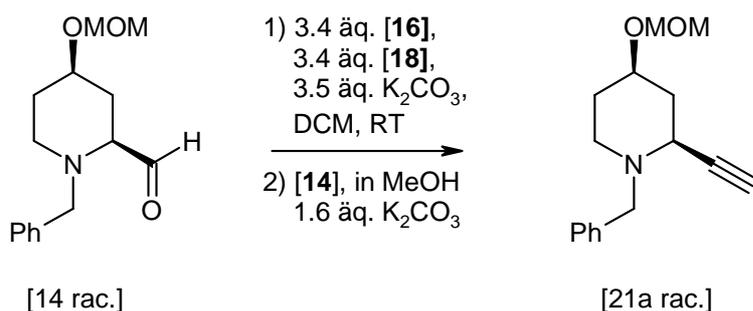
**3.9.10 Synthese des Tosylazids [18]**

Zu 8g (0.042 mol) TsCl in 120 ml Aceton und 120 ml Wasser werden 2.73 g (0.042 mol) NaN<sub>3</sub> gegeben und für 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Danach zieht man das Aceton am Rotationsverdampfer ab und extrahiert mit Diethylether, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Ausbeute 98 %.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, 2H; H-Ph), 7.36 (d, 2H; H-Ph), 2.43 (s; 3H; H-Me)

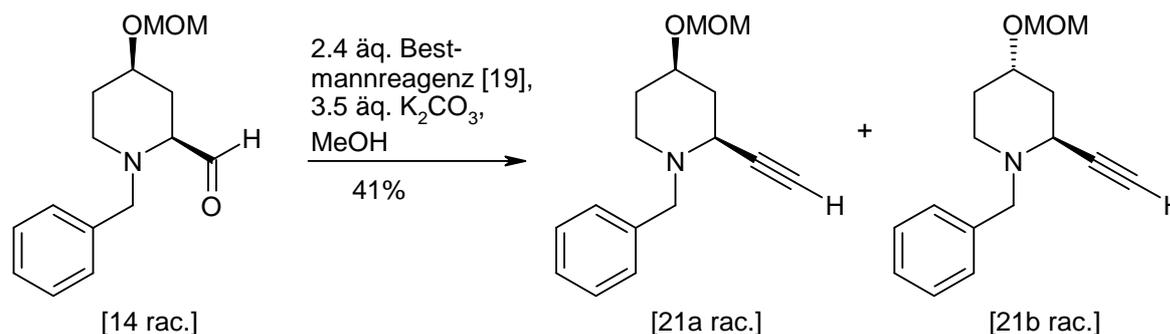
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literaturstelle 56.

**3.9.11 Bestmannumlagerung des Aldehyds [14] zu N-Benzyl-2-ethinyl-4-methoxymethoxy-piperidin [21]****Eintopf-Variante:**

In einem Schlenkcolben unter Argonatmosphäre werden zu 0.32 g Dimethyl-2-oxopropylphosphonsäuredimethylester [16] (1.9 mmol, 1.2 äq.) und 0.67 g (4.8 mmol, 3 äq.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 10 ml Acetonitril 0.38 g Tosylazid [18] gegeben. Nach 30 min werden hierzu 0.43 g (1.63 mmol) Aldehyd [14 rac.] in 6 ml Methanol gegeben. Man gibt weitere 20 ml Methanol und 0.67 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zu und lässt für weitere 14 h rühren. Man gibt 100 ml Wasser zu und extrahiert die Reaktionslösung mindestens dreimal mit n-Hexan. Die organische Phase wird

zunächst dreimal mit Brine und dann weitere zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet über  $\text{MgSO}_4$  und über eine Fritte abgezogen. Eine erste gute Vorreinigung kann mittels einer Säure-Base-Trennung erzielt werden. Für die weitere Reinigung empfiehlt sich eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4.

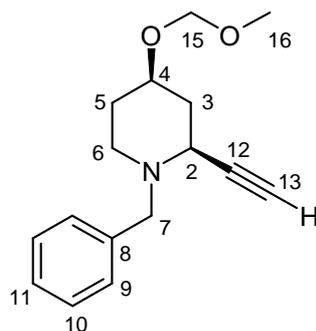
Ausbeute (roh): 43 %



#### Klassische Bestmann – Variante:

In einem Schlenkkolben unter Argonatmosphäre werden zu 4 g (15.2 mmol, 1äq.) Aldehyd **[14]** in 100 ml abs. Methanol im Argongegenstrom 7 g (0.036 mol, 2.4 äq.) Bestmannreagenz **[19]** gegeben und hiernach 6.21 g (0.045 mol, 3,5 äq.) Kaliumcarbonat hinzugefügt. Der Kolben wird mit einem Blasenähler zur Reaktionskontrolle verschlossen und der Argonstrom abgestellt. Die Reaktion wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 100 ml Wasser zu und extrahiert die Reaktionslösung mindestens dreimal mit n-Hexan. Die organische Phase wird zunächst dreimal mit Brine und dann weitere zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet über  $\text{MgSO}_4$  und über eine Fritte abgezogen. Eine erste gute Vorreinigung kann mittels einer Säure-Base-Trennung erzielt werden. Für die weitere Reinigung und eventuell auch Trennung der Diastereomere empfiehlt sich eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4. Die Alkine **[21]** können mittels reversed phase HPLC gereinigt werden. Hierzu wurden Gemini-NX 5u C18 Säulen der Firma Phenomenex (4.6 × 250 mm, 21.2 × 250 mm, 30 × 250 mm) und Laufmittelgemische von 40 % Wasser in Acetonitril verwendet.

Das Verhältnis von Diastereomer **[21b]** zu Diastereomer **[21a]** beträgt 0.22 bei einer Ausbeute von 41 %.



[21a rac. Hauptdiastereomer]

 $C_{16}H_{21}NO_2$ 

259.35 g/mol

Hauptdiastereomer 21a (1,3-cis):

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY, NOESY):  $\delta$  = 7.46 – 7.11 (m, 5H; H-Ph), 4.70 - 4.59 (m, 2H; H-15), 4.25 - 4.14 (m,  $^2J(H-7a, H-7b) = 13.3$  Hz, 1H; H-7a), 3.58 - 3.48 (m, 1H; H-4), 3.48 - 3.41 (d,  $^2J(H-7a, H-7b) = 13.3$  Hz, 1H; H-7b), 3.37 - 3.30 (s, 3H; H-16), 3.14 - 3.07 (m, 1H; H-2), 2.89 - 2.79 (m, 1H; H-6a), 2.38 (d,  $^4J(H-13, H-2) = 2.2$  Hz, 1H; H-13), 2.24 - 2.14 (m, 1H; H-3a), 2.05 - 1.95 (m, 1H; H-6b), 1.93 - 1.78 (m, 2H; H-5a, H-3b), 1.64 - 1.51 (m, 1H; H-5b)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , DEPT):  $\delta$  = 137.81(C-8), 129.30 (C-9 oder C-10), 128.18 (C-9 oder C-10), 127.05 (C-11), 94.44 (C-15), 83.55 (C-12), 72.78 (C-13), 71.91 (C-4), 59.18 (C-7), 55.25 (C-16), 51.47 (C-2), 48.34 (C-6), 37.81 (C-3), 31.76 (C-5)

**EA** ( $C_{16}H_{21}NO_2$ ):

Ber.: C 74.10%, H 8.16%, N 5.40%

Gef.: C 74.17%, H 8.23%, N 5.46%

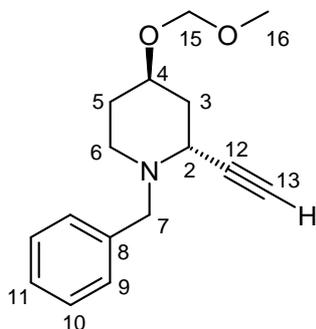
**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

3288 (w, br), 2929 (w, br), 2057 (w), 1951 (w), 1811 (w), 1733 (w), 1602 (w), 1451 (m), 1143, 1100 (s), 1035 (s), 915 (m), 738, 698.

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

m/z (%): 171.6 (100), 172.6 (4.9), 259.6 (32.9)[M<sup>+</sup>], 260.5 (8.61)[M<sup>+</sup> +H]

R<sub>f</sub> (EE/PE 1:1) = 0.49



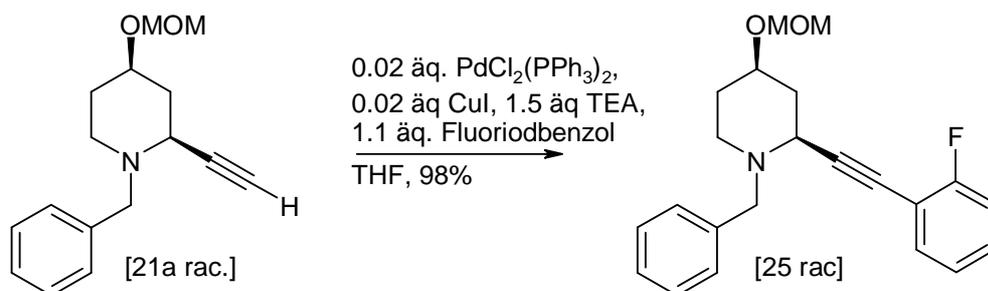
[21b rac. Mindermengendiastereomer]

Mindermengendiastereomer 21b (1,3-trans):

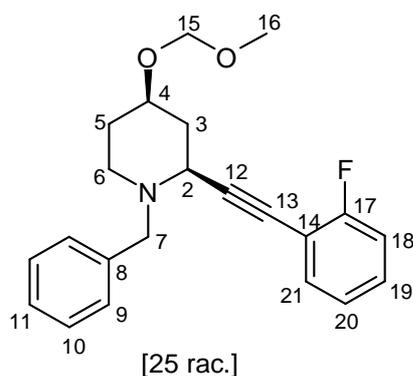
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY, NOESY): δ = 7.39 – 7.16 (m, 5H; H-Ph), 4.70 - 4.60 (s, 2H; H-15), 3.93 - 3.79 (m, 1H; H-4), 3.68 - 3.62 (m, 1H; H-2), 3.62 - 3.48 (m, 2H; H-7), 3.33 (s, 3H; H-16), 2.68 - 2.61 (m, 1H; H-6a), 2.61 - 2.48 (m, 1H; H-6b), 2.36 (d, <sup>4</sup>J(H-13, H-2) = 2.2 Hz, 1H; H-13), 2.11 - 2.01 (m, 1H; H-3a), 1.96 - 1.86 (m, 1H; H-5a), 1.79 - 1.68 (m, 1H; H-3b), 1.64 - 1.50 (m, 1H; H-5b)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 138.38 (C-8), 129.07 (C-9 oder C-10), 128.29 (C-9 oder C-10), 127.14 (C-11), 94.83 (C-15), 80.33 (C-12), 74.75 (C-13), 71.32 (C-4), 59.43 (C-7), 55.25 (C-16), 49.77 (C-2), 46.75 (C-6), 36.97 (C-3), 32.31 (C-5)

### 3.9.12 Sonogashira-Hagihara-Kupplung des Alkins [21] zu N-Benzyl-2-(2-(2-fluorphenyl)ethynyl)-4-methoxymethoxy-piperidin [25 rac.]



In einem trockenen und mit Argon gefluteten 50 ml Schlenk Kolben mit Septum wurden 30.7 mg (0.044 mmol, 0.02 äq.)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  und 8.35 mg CuI (0.044 mmol, 0.02 äq.) in 5 ml abs. THF suspendiert. Hierzu werden 0.46 ml ( $d = 0.728$ , 3.3 mmol, 1.5 äq.) Triethylamin und nach 10 Minuten 0.28 ml ( $d = 1.9$ , 2.42 mmol, 1.1 äq.) Fluoriodbenzol gegeben. 0.57 g (2.198 mmol, 1äq.) des Alkins **[21]** werden in 8 ml abs. THF gelöst und zugegeben. Die Reaktion wird 16 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt und gegen  $\text{NaHCO}_3$  ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Reinigung erfolgt über eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4. Eine weitere Reinigung erfolgte gegebenenfalls mittels reversed phase HPLC. Hierzu wurden Gemini-NX 5u C18 Säulen der Firma Phenomenex ( $4.6 \times 250$  mm,  $21.2 \times 250$  mm,  $30 \times 250$  mm) und Laufmittelgemische von 40 % Wasser in Acetonitril verwendet.



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HH-COSY):  $\delta = 7.51 - 7.39$  (m, 3H; H-Ph), 7.38 - 7.23 (m, 4H; H-Ph), 7.15 - 7.03 (m, 2H; H-Ph), 4.76 - 4.71 (d,  $^2\text{J}(\text{H-7a}, \text{H-7b}) = 6.9$  Hz, 1H; H-15a), 4.71 - 4.65 (d,  $^2\text{J}(\text{H-7a}, \text{H-7b}) = 6.9$  Hz, 1H; H-15b), 4.26 (d,  $^2\text{J}(\text{H-7a}, \text{H-7b}) = 13.3$  Hz, 1H; H-7a), 3.68 - 3.57 (m, 2H; H-4, H-7b), 3.44 - 3.34 (m, 4H; H-2, H-16), 3.00 - 2.89 (m, 1H; H-6a), 2.35 - 2.24 (m, 1H; H-3a), 2.19 - 2.06 (m, 1H; H-6b), 2.05 - 1.95 (m, 1H; H-3b), 1.95 - 1.86 (m, 1H; H-5a), 1.73 - 1.60 (m, 1H, H-5b)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC, HMBC):  $\delta = 162.91$  (d,  $^1\text{J}(\text{F-16}, \text{C-17}) = 251.2$  Hz; C-17), 137.71 (C-8), 133.54 (C-20), 129.74 (d,  $^2\text{J}(\text{F-16}, \text{C-14}) = 7.9$  Hz; C-14), 129.52 (C-9), 128.19 (C-10), 127.09 (C-11), 123.85 (d,  $^3\text{J}(\text{F-16}, \text{C-21/C-19}) = 3.7$  Hz; C-21/C-19), 115.46 (d,  $^2\text{J}(\text{F-16}, \text{C-18}) = 20.9$  Hz; C-18), 111.76 (d,  $^3\text{J}(\text{F-16}, \text{C-13}) = 15.9$  Hz; C-13), 94.41 (C-15), 78.31 (C-12), 71.76 (C-4), 59.43 (C-7), 55.27 (C-16), 52.05 (C-2), 48.34 (C-6), 37.52 (C-3), 31.81 (C-5)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{22}H_{25}N_1O_2F_1$ :  $[M^+]$ :

Ber.: 354.1869

Gef.: 354.1874

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

2929, 2886, 2821, 1951, 1574, 1491 (s), 1451 (s), 1355, 1254 (m), 1215 (m), 1143 (s), 1102 (s), 1038 (s), 756 (s), 699 (m)  $cm^{-1}$ .

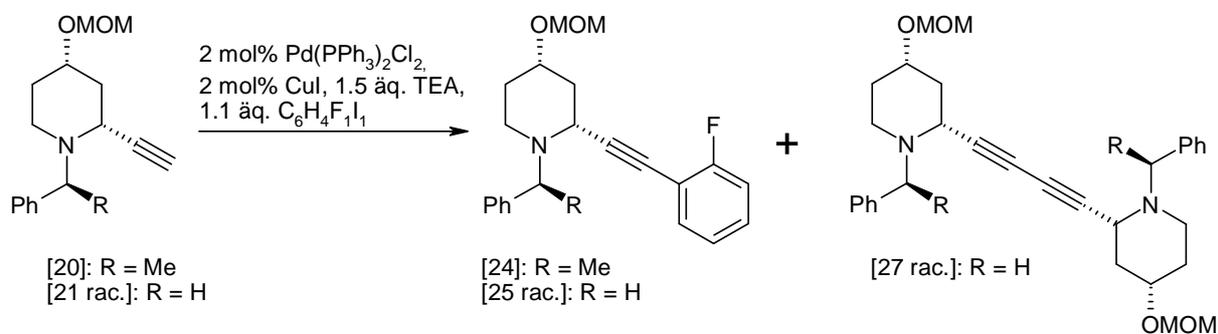
**MS** [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 352.88 (100)  $[M^+]$ , 353.87 (26.7)  $[M^+ + H]$

$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.6

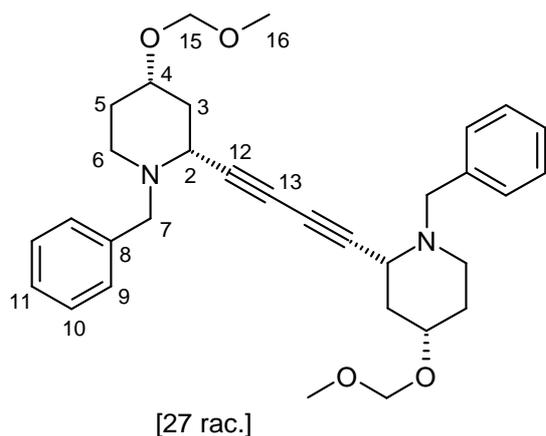
### Gelegentlich auftretende Nebenreaktion:

Die Reaktionsführung entspricht der unter Kapitel 3.9.12 beschriebenen Vorgehensweise. Für  $R = H$  konnte das Nebenprodukt [27 rac.] isoliert werden. Die dabei auftretenden Ausbeuten können der Tabelle 3 entnommen werden.



Rest R =	Reaktionszeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]
H	18	[25]	98
Me	14	[24]	40
H	18	[25]	34
H	20	[25]	98
H	18	[27]	67
H	18	[25]	98
H	14	[27] und [24]	28 und 32

**Tabelle 9:** Produkte und Ausbeuten bei der Sonogashira-Hagihara-Kupplung der Alkine



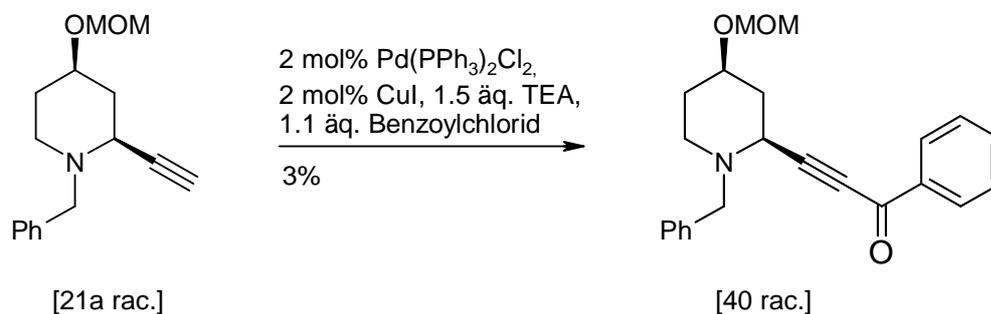
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY):  $\delta$  = 7.4 – 7.2 (m, 5H; H-Ph), 4.73 – 4.63 (m, 2H; H-15), 4.2 – 4.1 (d, <sup>2</sup>J(H-7a, H-7b) = 6.8 Hz, 1H; H-7a), 3.63 – 3.54 (m, 1H; H-4), 3.5 – 3.44 (d, <sup>2</sup>J(H-7a, H-7b) = 6.8 Hz, 1H; H-7b), 3.37 (s, 3H; H-16), 3.31 – 3.22 (m, 1H; H-2), 2.93 – 2.81 (m, 1H; H-6a), 2.24 – 2.15 (m, 1H; H-3a), 2.12 – 2.02 (m, 1H; H-6b), 1.98 – 1.89 (m, 1H; H-3b), 1.88 – 1.80 (m, 1h; H-5a), 1.69 – 1.56 (m, 1H; H-5b)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, HMBC):  $\delta$  = 137.82 (C-8), 129.24 (C-9 oder C-10), 128.22 (C-9 oder C-10), 127.11 (C-8), 94.52 (C-15), 78.18 (C-12), 71.52 (C-4), 69.35 (C-13), 59.63 (C-7), 55.33 (C-16), 51.9 (C-2), 47, 96 (C-6), 37.17 (C-3), 31.64 (C-5)

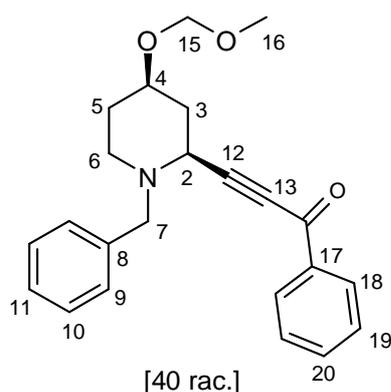
**MS** [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 515.9 (100) [M<sup>+</sup>], 516.9 (36.6) [M<sup>+</sup>+H], 517.9 (7.3)

### 3.9.13 Synthese des N-Benzyl-2-(3-oxo-3-phenylpropin-1-yl)-4-methoxymethoxy-piperidin [40]



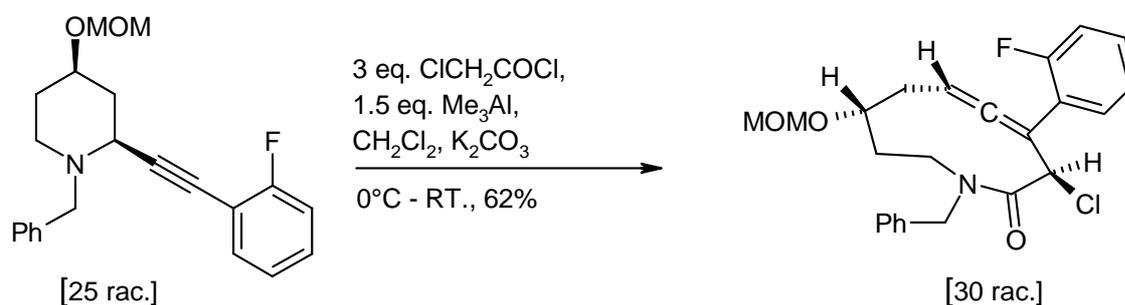
In einem trockenen und Argon gefluteten 50 ml Schlenk Kolben mit Septum wurden 4.48 mg (0.0064 mmol, 0.02 äq.) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und 1.2 mg CuI (0.0064 mmol, 0.02 äq.) in 5 ml abs. THF suspendiert. Hierzu werden 0.067 ml (d = 0.728, 0.48 mmol, 1.5 äq.) Triethylamin und nach 10 Minuten 0.04 ml (d = 1.21, 0.035 mmol, 1.1 äq.) Benzoylchlorid gegeben. 82.3 mg (0.32 mmol, 1 äq.) des Alkins [21] werden in 5 ml abs. THF gelöst und zugegeben. Die Reaktion wird 16 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt und gegen NaHCO<sub>3</sub> ausgeschüttelt, gegen Wasser gewaschen, getrocknet über MgSO<sub>4</sub> und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Reinigung erfolgt über eine Säulenchromatographie mit EE/PE 1:2.



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY): δ = 8.17 – 8.07 (m, 1H; H-Ph), 7.66 – 7.57 (m, 1H; H-Ph), 7.5 – 7.44 (m, 1H; H-Ph), 7.41 – 7.23 (m, 7H; H-Ph), 4.7 – 4.63 (m, 2H; H-15), 4.22 – 4.09 (d, <sup>2</sup>J(H-7a, H-7b) = 6.8 Hz, 1H; H-7a), 3.67 – 3.56 (m, 1H; H-4), 3.56 – 3.46 (d, <sup>2</sup>J(H-7a, H-7b) = 6.8 Hz, 1H; H-7b), 3.43 (s, 3H; H-16), 3.34 – 3.23 (m, 1H; H-2), 2.96 – 2.8 (m, 1H; H-6a), 2.29 – 2.15 (m, 1H; H-3a), 2.15 – 2.04 (m, 1H; H-6b), 2.0 – 1.9 (m, 1H; H-3b), 1.89 – 1.78 (m, 1H; H-5a), 1.71 – 1.56 (m, 1H; H-5b).

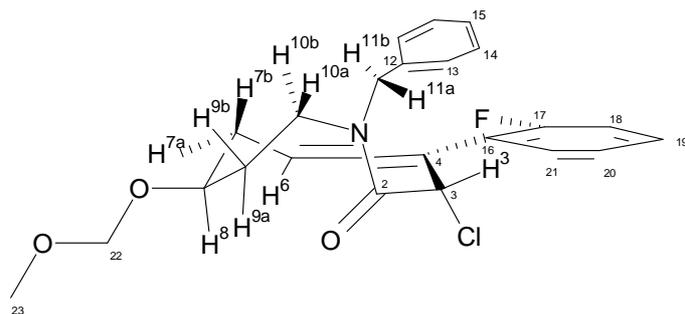
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC, HMBC):  $\delta$  = 170.45 (C-14), 137.48 (C-8), 133.46 (C-20), 130.13 (C-9), 129.69 (C-17), 129.36 (C-10), 128.44 (C-19), 128.25 (C-18), 127.2 (C-11), 94.51 (C-15), 78.14 (C-12), 71.56 (C-4), 69.47 (C-13), 59.5 (C-7), 55.35 (C-16), 51.72 (C-2), 47.83 (C-6), 36.98 (C-3), 31.5 (C-5)

### 3.9.14 Claisen-Umlagerung zu 1-Benzyl-3-chlor-4-(2-(2-fluorphenyl)-4,5-dien-8-methoxymethoxy-azecinon-2 [30 rac]



Zu 0.172 g (0.486 mmol, 1 äq.) des funktionalisierten Alkins **[25]** und 1.64 g Kaliumcarbonat (0.012 mol, 25 äq.) in 20 ml abs. Dichlormethan wurden bei  $-78^\circ\text{C}$  0.12 ml (1.46 mmol, 3 äq.,  $d = 1.42 \text{ g/ml}$ ) Chloracetylchlorid und nach 5 Minuten 0.36 ml Trimethylaluminium-Lösung (2M in Toluol, 1.5 äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 17 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktion wurde mit 0.2 ml Wasser gequencht, mit 30 ml Dichlormethan verdünnt und weitere 2 h gerührt. Daraufhin wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine Fritte abgezogen und einrotiert. In den Rohspektrern sind die charakteristischen Allenpeaks bereits gut erkennbar. Die Rohsubstanz wurde mit einem Lösungsmittelgemisch von EE/PE 1:4 säulenchromatographisch gereinigt. Anschließend wurden leichte Verunreinigungen mit Edukt **[25]** durch Ausschütteln mit Citronensäure entfernt, mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung basisch gestellt, mit Wasser neutral gewaschen und erneut über Magnesiumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 129.1 mg, 0.3 mmol, 62%



$M_w = 383.90 \text{ g/mol}$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HH-COSY, NOESY):  $\delta = 7.42 - 7.29$  (5H),  $7.24 - 7.03$  (4H),  $5.73 - 5.67$  (s, 1H, H-3),  $5.5 - 5.4$  (dd, 1H, H-6),  $4.9 - 4.8$  (d, 1H, H-11a),  $4.7 - 4.6$  (d, 2H),  $4.5 - 4.4$  (d, 1H, H-11b),  $4.3 - 4.2$  (ddd, 1H, H-10a),  $4.1 - 3.9$  (m, 1H, H-8),  $3.4 - 3.3$  (s, 3H),  $3.2 - 3.1$  (t, 1H, H-10b),  $2.9 - 2.8$  (m, 1H, H-7a),  $2.8 - 2.6$  (t, 1H, H-9a),  $2.3 - 2.1$  (dd, 1H, H-7b),  $1.8 - 1.7$  (m, 1H, H-9b)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT, HSQC, HMBC):  $\delta = 206.5$  (C-5),  $167.3$  (C-2),  $159.9$  (d,  $^1\text{J}(\text{C-F})=247.79 \text{ Hz}$ , C-17),  $137.2$  (C-12),  $131.5$  (d,  $3.2 \text{ Hz}$ , CH),  $130.0$  (d,  $8.6 \text{ Hz}$ , CH),  $129.1$  (CH),  $127.8$  (CH),  $125.9$  (CH),  $124.6$  (d,  $3.3 \text{ Hz}$ , CH),  $121.2$  (d,  $11.9 \text{ Hz}$ , C-16),  $116.0$  (d,  $^2\text{J}(\text{C-F})=22.2 \text{ Hz}$ , C-18),  $100.8$  (C-4),  $95.3$  (C-22),  $93.3$  (C-6),  $74.2$  (C-8),  $59.8$  (C-3),  $55.5$  (C-23),  $54.4$  (C-11),  $45.8$  (C-10),  $34.7$  (C-7),  $27.9$  (C-9)

**HRMS** (80 eV,  $65^\circ\text{C}$ ) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_3\text{Na}_1\text{F}_1\text{Cl}_1$ :  $[\text{M}^+]$ :

Ber.: 452.1405

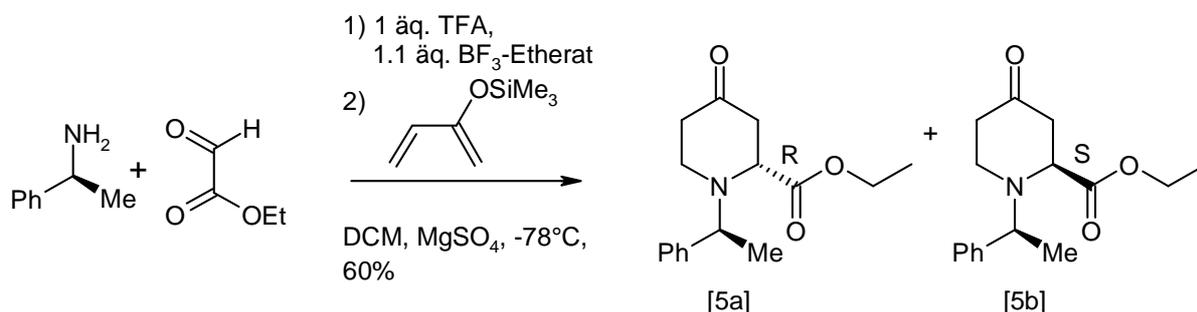
Gef.: 452.1398

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

2928 (w, br), 2245 (w), 1944 (w, br), 1670 (s), 1492, 1449, 1410, 1222, 1146, 1098, 1028 (s), 916, 731.

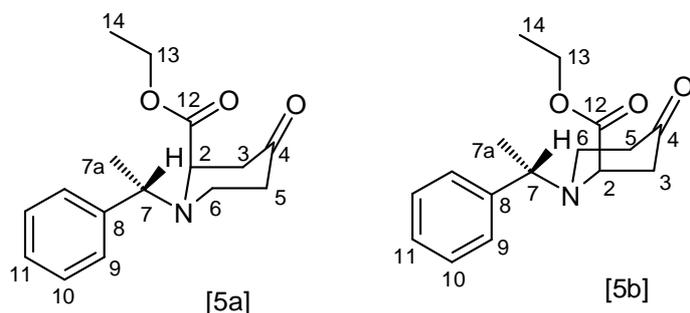
$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.48

### 3.9.15 Synthese der 4-Oxo-1-(1'-phenyl-ethyl)-piperidin-carbonsäure-2-ethylester [5]



Eine 50% Lösung von Ethylglyoxylat in Toluol (20 ml, 0.1 mol) wurde für 2 h unter Argonatmosphäre in einem 500 ml Schlenk Kolben refluxiert. Hierzu werden zuerst Magnesiumsulfat (20 g, 0.16 mol) und dann 150 ml trockenes Dichlormethan gegeben. Bei Raumtemperatur werden hierzu langsam 12.9 ml (S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin ( $d = 0.94$ , 0.1 mol) gegeben. Die Suspension wird für 1 h gerührt und die dabei erfolgende Iminbildung mittels DC überprüft ( $R_f = 0.4$ , EE/PE 1:1, färbt hell mit Schlittler's Reagenz). Dann wird im leichten Argonstrom auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und es werden 7.4 ml TFA ( $d = 1.535$ , 0.1 mol) und fünf Minuten später 13.9 ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ( $d = 1.12$ , 0.11 mol) zugesetzt. Nach weiteren 10 Minuten gibt man hierzu frisch destilliertes Trimethylsilyloxybutadien ( $d = 0.82$ , 0.1 mol). Die Reaktionsmischung erwärmt sich über Nacht auf Raumtemperatur. Nach 13 h wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 200 ml Wasser beendet und für weitere 30 Minuten gerührt. Die dabei gebildete Magnesiumsulfatlösung wird von der Dichlormethanphase abgetrennt, wobei keine Piperidinsalze in die wässrige Phase übergehen, obgleich dies zu erwarten gewesen wäre (Kontrolle via DC nach Neutralisation). Man gibt dann zu der DCM-Phase wieder ca. 150 ml Wasser und neutralisiert die Mischung durch Zugabe von zunächst  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und nahe des Neutralpunktes mit  $\text{KHCO}_3$  bis  $\text{pH} = 9$  erreicht ist. Die Phasen werden separiert und die wässrige mit DCM extrahiert ( $2 \times 50$  ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Das rohe Produkt wird am besten durch Flashchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:4 gereinigt. Das Diastereomere [5a] kristallisiert meist schon nach dieser Aufreinigung aus. Umkristallisation aus n-Hexan führt zu weißen Nadeln des Diastereomers [5a]. [5b] kann nicht ohne größeren Aufwand gereinigt werden, da sich die Diastereomere nur sehr schlecht säulenchromatographisch trennen lassen. [5b] verbleibt daher als mit [5a] leicht verunreinigtes gelbes Öl. Die Ausbeute beträgt 60 %. Die Diastereomere wurden über eine reversed Phase HPLC mit Laufmittelgemisch Acetonitril/Wasser (30% Wasser) getrennt.

Hierzu wurden Gemini-NX 5u C18 Säulen der Firma Phenomenex (4.6 × 250 mm, 21.2 × 250 mm, 30 × 250 mm) verwendet. Es konnten Spuren von Verbindung [5e] gefunden werden.



$C_{16}H_{21}NO_3$

275,35 g/mol

Diastereomer [5a]:

Smp: 91 – 92 °C

$[\alpha]^{23}_D = -19.64^\circ$  (C = 0.98,  $CH_2Cl_2$ )

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY):  $\delta$  7.41 – 7.37 (m, 2H; H-Ph), 7.36 – 7.30 (m, 2H; H-Ph), 7.28 – 7.23 (m, 1H; H-Ph), 4.20 – 4.15 (m, 3H; H-13, H-2), 3.84 (q, 1H,  $^3J(H-7, H-7a) = 6.6$  Hz; H-7), 2.85 – 2.82 (m, 2H; H-6), 2.73 – 2.63 (m, 1H, H-3a), 2.63 – 2.54 (m, 1H; H-3b), 2.43 – 2.31 (m, 1H; H-5a), 2.29 – 2.17 (m, 1H; H-5b), 1.45 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz; H-7a), 1.30 (t, 3H,  $^3J(H13, H-13) = 7.0$  Hz; H-14)

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  207.45 (C-4), 171.32 (C-12), 145.06 (C-8), 128.54 (C-9 oder C-10), 127.21 (C-11), 126.95 (C-9 oder C-10), 61.36 (C-2), 60.83 (C-13), 58.44 (C-7), 45.07 (C-6 oder C-3), 43.06 (C-6 oder C-3), 40.47 (C-5), 20.48 (C-7a), 14.36 (C-7).

Diastereomer [**5b**]:

$[\alpha]^{23} = -275.16^\circ$  (C = 2.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY):  $\delta$  7.45 - 7.19(m, 5H; H-Ph), 4.24 - 4.10 (m, <sup>3</sup>J(H-13, H-14) = 7.1 Hz, 2H; H-13), 4.03 - 3.94 (q, <sup>3</sup>J(H-7, H-7a) = 6.6 Hz, 1H; H-7), 3.74 - 3.67 (m, 1H; H-2), 3.28 - 3.18 (m, 1H; H-6a), 3.12 - 3.00 (m, 1H; H-6b), 2.61 - 2.37 (m, 4H; H-3, H-5), 1.42 (d, <sup>3</sup>J(H-7, H-7a) = 6.6 Hz, 3H; H-7a), 1.28 (t, <sup>3</sup>J(H-14, H-13) = 7.1 Hz 3H; H-14)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): 207.32 (C-4), 171.44 (C-12), 143.87 (C-8), 128.51 (C-9 oder C-10), 127.36 (C-11), 127.28 (C-9 oder C-10), 60.81 (C-2), 60.69 (C-13), 59.86 (C-7), 43.09 (C-6 oder C-3), 43.06 (C-6 oder C-3), 40.53 (C-5), 21.40 (C-7a), 14.33 (C-14)

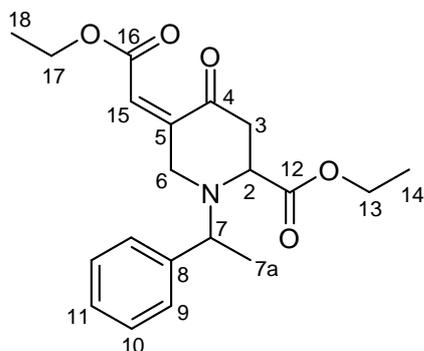
IR (v (cm<sup>-1</sup>)): 2974.6 (w), 1719.23 (s), 1347.1 (m), 1312.32 (w), 1169.6 (s), 1108 (m), 1057.7 (m), 1022 (m), 936.27, 772.35

R<sub>f</sub> (EE/PE 1:1) = 0.55

Weitere Daten siehe:

Jesper F. Lau, Thomas Kruse Hansen, John Paul Kilburn, Karla Frydenvang, Daniel D. Holsworth, Yu Ge, Roy T. Uyeda, Luke M. Judge, Henrik Sune Andersen, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 36, 7339-7344

**4-Oxo-1-(1'-phenyl-ethyl)-5-Z-ethoxycarbonylalkylinen-piperidin-carbonsäure-2-ethylester; Nebenprodukt [5e] der Hetero-Diels-Alder-Reaktion (siehe Kapitel 2.6):**



[5e]

$C_{20}H_{25}NO_5$

359.43 g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-Cosy):  $\delta = 7.51 - 7.2$  (m, 5H; H-Ph), 6.7 – 6.6 (s, 1H; H-15), 4.9 – 4.67 (m, 1H; H-6a), 4.29 – 4.08 (m, 4H; H-17, H-13), 4.08 – 3.92 (m, 1H; H-7), 3.79 – 3.52 (m, 2H; H-2, H-6b), 2.71 – 2.42 (m, 2H; H-3), 1.4 (d, 3H, H-7a), 1.3 – 1.22 (m, 6H; H-18, H-14)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 196.0$  (C-4), 171.0 (C-12), 165.8 (C-16), 146.3 (C-5), 144.2 (C-8), 128.7 (C-10), 127.5 (C-11), 127.3 (C-9), 121.9 (C-15), 61.8 (C-2), 60.9 (C-17), 60.8 (C-13), 56.7 (C-7), 47.4 (C-6), 41.9 (C-3), 22.1 (C-7a), 14.39 (C-18 oder C-14), 14.2 (C-18 oder C-14)

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

m/z (%): 223.0 (26.4), 359.2 (100) [ $M^+$ ], 360.2 (18.2)[ $M^+ + H$ ]

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{21}H_{26}NO_5$ : [ $M^+$ ]:

Ber.: 360.1811

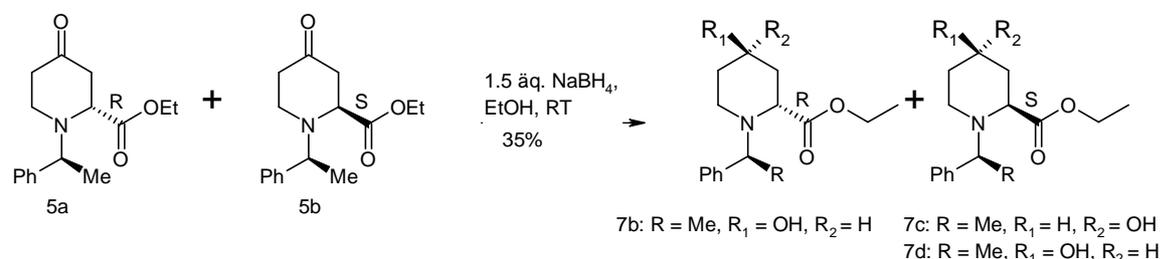
Gef.: 360.1812

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )): 2979, 1718, 1699, 1626, 1454, 1369, 1343, 1231, 1191, 1131, 1022, 902.52, 769.46, 700.99

$R_f$  (EE/PE 1:2) = 0.68

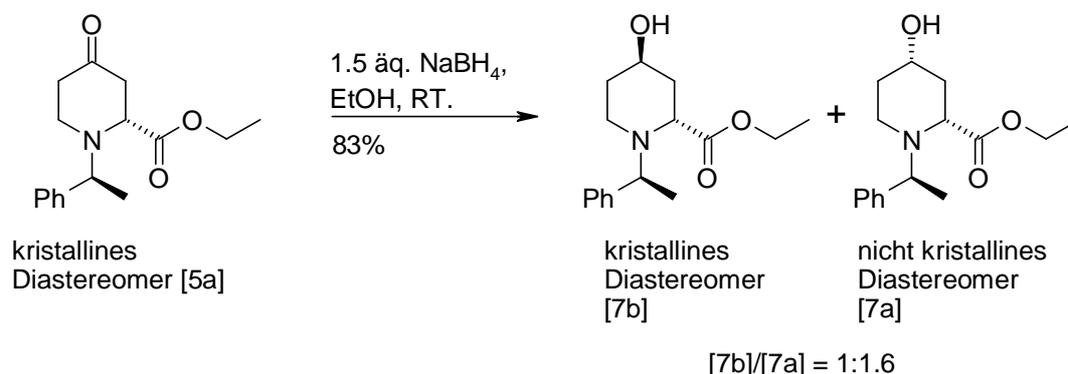
### 3.10 Synthese der 1-Phenethyl-2-ethoxycarbonyl-4-hydroxy-piperidine [7]

#### 3.10.1 Reduktion einer Diastereomerenmischung von [5a] und [5b] mit NaBH<sub>4</sub>



Zu 29.1 g (0.1 mol, 1äq.) einer Mischung der Diastereomere **[5a]** und **[5b]** in 50 ml Ethanol P.A. werden langsam portionsweise 5.6 g (0.15 mol, 1.5 äq.) NaBH<sub>4</sub> zugegeben. Der Reaktionsverlauf wird mittels DC kontrolliert. Nach 3 h ist die Reaktion beendet. Es wird mit 20 ml Wasser gequenchd und 30 min gerührt. Man versetzt die Reaktionslösung mit 50 ml Brine und extrahiert dreimal mit 50 ml Diethylether. Man wäscht die org. Phase zweimal mit Wasser, trocknet über MgSO<sub>4</sub>, saugt vom Feststoff ab und engt am Rotationsverdampfer vorsichtig vollständig ein. Das Produkt wird zunächst säulenchromatographisch vorgereinigt, indem zuerst unpolare Verunreinigungen mit EE/PE 1:2 eluiert werden und dann die Alkohole mit EE/MeOH 3:1 eluiert werden. Es wird eine Mischung aus drei Diastereomeren erhalten. Diese können über eine Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:4 getrennt werden. Die Ausbeute beträgt nach der ersten säulenchromatographischen Reinigung 9.8 g (35 mmol, 35 % d. Th.). Weitere 2 g der Verbindung konnten durch nochmalige Extraktion der wässrigen Phase erhalten werden. Ein Diastereomeres **[7b]** kristallisierte aus und konnte mittels Röntgenstrukturanalyse vermessen werden, wodurch die absolute Konfiguration aufgeklärt werden konnte. Das Fehlen des Diastereomeren **[7a]** ist wahrscheinlich auf die geringe Ausbeute zurückzuführen. Zu einem Verlust von **[7a]** kann es z.B. bei der ersten säulenchromatographischen Reinigung gekommen sein, da die Retentionszeiten der Alkohole stark konzentrationsabhängig zu sein scheinen.

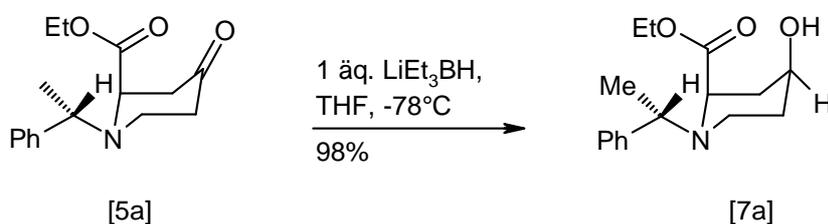
### 3.10.2 Reduktion des kristallinen Diastereomeren [5a] mit NaBH<sub>4</sub>



Zu 10.37 g (37.66 mmol, 1 äq.) kristallinem Piperidon [5a] in 50 ml Ethanol werden bei 0 °C 2.11 g (56.49 mmol, 1.5 äq.) NaBH<sub>4</sub> gegeben. Nach 3 h wird mit 10 ml Eiswasser gequenchd, nach 30 min mit 100 ml Brine versetzt und mit dreimal 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält einen Feststoff, der aus 500 ml n-Hexan umkristallisiert wird. Es werden 3.13 g farblose Kristalle und weiter 5.23 g eines gelben Feststoffs erhalten, der jedoch nicht diastereomerenrein ist. Insgesamt wurden 8.33 g (30.3 mmol, 80 % d. Th.) Alkohol erhalten. Das Verhältnis der Produkte zueinander wurde grob via NMR-Spektroskopie bestimmt. [7b]/[7a] = 1/1.6

Ausbeute: 83% der Theorie

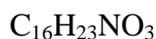
### 3.10.3 Diastereoselektive Reduktion des kristallinen Diastereomeren [5a] mit Superhydrid



8.54 g Keton [5a] (31 mmol, 1 äq.) werden in 200 ml abs. THF in einem 500 ml Schlenkkolben unter Argonatmosphäre auf -78 °C gekühlt. Hierzu werden 31 ml Superhydridlösung (1M in Toluol, 1 äq.) langsam zugetropft. Nach 60 min. ist per DC weiterhin Edukt zu erkennen, weshalb weitere 6 ml (0.16 äq.) Superhydrid zugegeben werden. Die Reaktion ist daraufhin nach weiteren 30 min. beendet und wird durch Zugabe von 15 ml Methanol gestoppt. Die Reaktionsmischung wird sodann auf Raumtemperatur

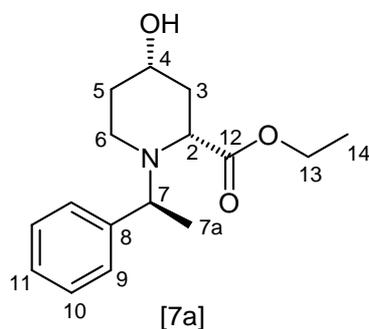
gebracht und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wird in Diethylether aufgenommen und über eine Fritte mit Kieselgel filtriert. Weitere Aufreinigung kann, wenn nötig, über eine Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:4 erreicht werden.

Ausbeute: 98 % der Theorie



277,37 g/mol

Diastereomer [7a]:



$[\alpha]^{23} = -12.46^\circ$  (C = 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HH-COSY, NOESY):  $\delta = 7.43 - 7.41$  (m, 2H; H-9), 7.31 (m, 2H; H-10), 7.24 - 7.21 (m, 1H; H-11), 4.22 (q,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H; H-13), 3.97 (q,  $3J = 6.7$  Hz, 1H; H-7), 3.85 - 3.77 (m, 1H; H-4), 3.67 (t,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H; H-2), 2.81 (m, 1H; H-6a), 2.52 (brs, 1H; OH), 2.28 (m, 1H; H-6b), 2.13 - 1.99 (m, 2H; H-3), 1.72 (m, 1H; H-5a), 1.50 (m, 1H; H-5b), 1.28 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H; H-14), 1.26 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H; H-7a)

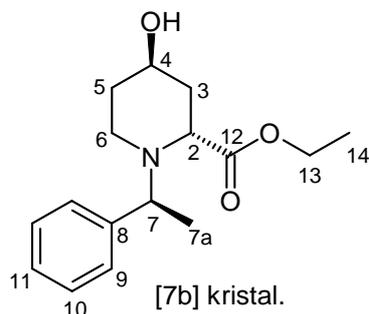
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT, HSQC, HMBC):  $\delta = 174.60$  (CO), 145.04 (C-8), 128.17 (C-10), 127.39 (C-9), 126.76 (C-11), 66.05 (C-4), 60.66 (C-13), 59.68 (C-7), 58.10 (C-2), 40.79 (C-6), 36.59 (C-3), 33.50 (C-5), 15.95 (C-7a), 14.27 (C-14)

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

3425 (br), 2972, 2937, 1729, 1450, 1369, 1274, 1178, 1078, 1027, 700.

**$R_f$**  (EE/PE 1:1) = 0.4

Diastereomer **[7b]**:



Smp.: 134 °C

$[\alpha]^{23} = -21.98^\circ$  (C = 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY):  $\delta = 7.39 - 7.32$  (m, 2H; H-Ph),  $7.31 - 7.25$  (m, 2H; H-Ph),  $7.23 - 7.16$  (m, 1H, H-Ph),  $4.21 - 4.13$  (q, <sup>3</sup>J(H-13, H-14) = 7.1 Hz, 2H, H-13),  $4.02 - 3.96$  (t, <sup>3</sup>J(H-2, H-3) = 4.4 Hz, 1H; H-2),  $3.96 - 3.89$  (q, <sup>3</sup>J(H-7, H-7a) = 6.6 Hz, 1H; H-7),  $3.83 - 3.71$  (m, 1H; H-4),  $2.81 - 2.72$  (m, 1H; H-6a),  $2.60 - 2.51$  (dt, <sup>2</sup>J(H-6b, H-6a) = 12.13 Hz, <sup>3</sup>J(H-6b, H-5) = 4.03 Hz, 1H; H-6b),  $2.31 - 2.23$  (m, 1H; H-3a),  $1.83 - 1.65$  (m, 2H; H-3b, H-5a),  $1.45 - 1.33$  (m, 1H, H-5b),  $1.31 - 1.21$  (m, 6H; H-7a, H-14)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.59$  (C-12),  $146.19$  (C-8),  $128.29$  (C-10 oder C-9),  $127.04$  (C-10 oder C-9),  $126.76$  (C-11),  $66.03$  (C-4),  $60.88$  (C-2 oder C-7),  $60.24$  (C-13),  $57.09$  (C-7 oder C-2),  $43.47$  (C-6),  $36.91$  (C-3),  $34.42$  (C-5),  $20.51$  (C-7a),  $14.37$  (C-14)

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3421 (br), 2973 (w), 2929 (w), 2851 (w), 1722 (s), 1455 (m), 1370 (w), 1281 (m), 1180 (m), 1070 (m), 750 (m), 699 (s)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>: [M<sup>+</sup>]:

Ber.: 300.1576

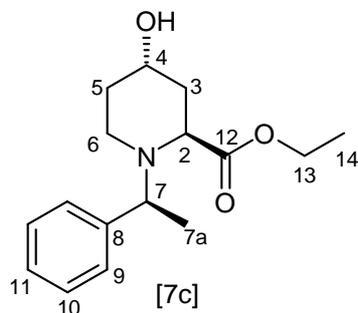
Gef.: 300.1585

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

m/z (%): 277.1 (100) [M<sup>+</sup>], 278.1 (18.8) [M<sup>+</sup> +H]

$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.44

Diastereomer [7c]:

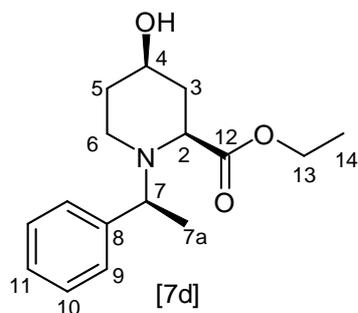


$[\alpha]^{23} = -16.7^\circ$  (C = 0.53, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY, NOESY):  $\delta = 7.45 - 7.17$  (m, 5H; H-Ph), 4.17 - 4.08 (m, 2H; H-13), 4.02 - 3.93 (q, <sup>3</sup>J(H-7, H-7a) = 6.5 Hz, 1H; H-7), 3.87 - 3.76 (m, 1H; H-4), 3.45 - 3.38 (dd, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H; H-2), 3.13 - 3.01 (m, 1H; H-6a), 2.99 - 2.88 (m, 1H; H-6b), 2.14 - 2.04 (m, 1H; H-3a), 2.03 - 1.92 (m, 1H; H-5a), 1.69 - 1.54 (m, 2H; H-3b, H-5b), 1.44 - 1.36 (d, <sup>3</sup>J(H-7a, H-7) = 6.6 Hz, 3H; H-7a), 1.28 - 1.2 (t, <sup>3</sup>J(H-14, H-13) = 6.9 Hz, 3H; H-14)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 173.5$  (C-12), 143.9 (C-8), 128.3 (C-9 oder C-10), 127.5 (C-9 oder C-10), 127.1 (C-11), 65.8 (C-4), 60.6 (C-7 oder C-2), 60.1 (C-13), 58.5 (C-2 oder C-7), 41.4 (C-6), 37.1 (C-3), 34.7 (C-5), 21.5 (C-7a), 14.3 (C-14)

Diastereomer [7d]:



$[\alpha]^{23} = -82.2^\circ$  (C = 0.64, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HH-COSY, NOESY):  $\delta = 7.31 - 7.17$  (m, 5H; H-Ph), 4.25 – 4.17 (q,  $^3\text{J}(\text{H-13}, \text{H-14}) = 7.1$  Hz, 2H; H-13), 3.93 (q,  $^3\text{J}(\text{H-7}, \text{H-7a}) = 6.8$  Hz, 1H; H-7), 3.65 (m, 1H; H-4), 3.18 (m, 1H; H-6a), 3.11 (dd,  $^3\text{J}(\text{H-2}, \text{H-3}) = 4.5$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H-2}, \text{H-3ax.}) = 7.6$  Hz, 1H; H-2), 2.27 (m, 1H; H-6b), 2.07 (m, 1H; H-OH), 2.02 – 1.97 (ddd,  $^2\text{J}(\text{H-3b}, \text{H-3a}) = 13$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H-3b}(\text{äq.}), \text{H-4}) = 4.5$  Hz, 1H; H-3b), 1.94 – 1.87 (m, 1H; H-5a), 1.86 – 1.79 (dt,  $^2\text{J}(\text{H-3a}, \text{H-3b}) = 13$  Hz,  $^3\text{J}(\text{H-3a}, \text{H-4}(\text{ax.})) = 7.5$  Hz, 1H; H-3a), 1.74 – 1.66 (m, 1H; H-5b), 1.6 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.45 (d,  $^3\text{J}(\text{H-7a}, \text{H-7}) = 6.8$  Hz, 3H; H-7a), 1.32 (t,  $^3\text{J}(\text{H-14}, \text{H-13}) = 7.1$  Hz, 3H; H-14)

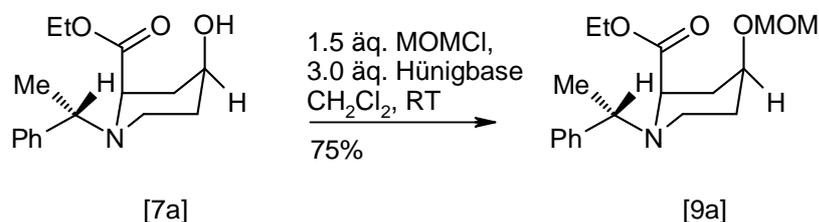
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 174.43$  (C-12), 140.91 (C-8), 128.13 (C-9 oder C-10), 128.09 (C-10 oder C-9), 127.21 (C-11), 66.33 (C-4), 60.67 (C-13), 60.17 (C-7), 59.89 (C-2), 40.28 (C-6), 37.02 (C-3), 34.00 (C-5), 19.96 (C-7a), 14.27 (C-14)

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

3734 (w), 3647 (w), 3422 (w, br), 2975, 2934, 1731 (s), 1454 (m), 1375 (m), 1276 (m), 1177 (s), 1079 (m), 1028 (m), 703.89

**$R_f$**  (EE/PE 1:1) = 0.44

### 3.10.4 Synthese des 1-L-Phenethyl-2-(R)-Ethoxycarbonyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [9a]

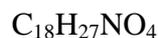
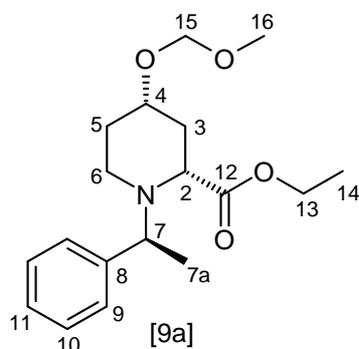


In einem mit Argon gespülten Schlenkkolben mit Y-Stück, Blasenähler und Septum werden 9.44 g (0.03 mol, 1äq.) des Diastereomeren [7a] in 50 ml Dichlormethan mit 15.4 ml ( $d = 0.782$ , 93 mmol, 3 äq.) Hünigbase versetzt. Hierzu gibt man mit einer Spritze bei Raumtemperatur 3.5 ml ( $d = 1.06$ , 46.5 mmol, 1.5 äq.) Methoxymethylchlorid und lässt über Nacht rühren. Man versetzt dann zunächst mit 10 ml ges. Kaliumcarbonat-Lösung und rührt

heftig für weitere 3 h. Hiernach extrahiert man dreimal mit Kaliumcarbonat-Lösung, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$ , und zieht schließlich über eine Fritte ab. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt und einer Flashchromatographie (EE/n-Hexan 1:4) unterworfen.

Ausbeute (roh): 53% der Theorie

Diastereomer [9a] wurde ohne weitere Aufreinigung direkt zu [20a] umgesetzt. Eine Reaktionskontrolle erfolgte lediglich via DC. Das NMR-Spektrum ist jedoch dennoch aus aufgetrennten Diastereomerenmischungen bekannt, enthält jedoch Spuren des Diastereomeren [9b].



321.42 g/mol

$[\alpha]^{23} = -19.11^\circ$  (C = 3.63,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.49 - 7.16$  (m, 5H; H-Ph), 4.67 – 4.52 (m, 2H; H-15), 4.24 – 4.12 (q, 2H; H-13), 4.10 – 4.01 (m, 1H; H-7), 3.99 – 3.88 (m, 0.5H; H-7 Dia. [9b]), H-1 Dia. [9b]), 3.72 – 3.63 (m, 1H, H-4), 3.62 – 3.56 (dd, 1H; H-2), 3.33 (s, 0.4H; H-16 Dia. [9b]), 3.31 (s, 3H; H-16), 2.82 – 2.73 (m, 1H; H-6a), 2.72 – 2.65 (m, 0.2H; H-6 Dia. [9b]), 2.60 – 2.48 (m, 0.2H; H-6 Dia. [9b]), 2.6 – 2.48 (m, 1H; H-6b), 2.31 – 2.17 (m, 2H; H-3), 1.9 – 1.8 (m, 0.2H; H-3b Dia. [9b]), 1.77 – 1.64 (m, 1H; H-3a), 1.58 – 1.41 (m, 1H; H-3b), 1.31 – 1.21 (m, 6H; H-14, H-7a)

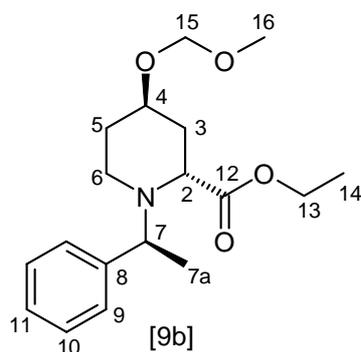
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.59$  (C-12), 145.09 (C-8), 128.08 (C-9 oder C-10), 127.44 (C-9 oder C-10), 126.64 (C-11), 94.08 (C-15), 70.82 (C-4), 60.34 (C-13), 59.12 (C-7), 58.54 (C-2), 55.21 (C-16), 41.32 (C-6), 34.75 (C-3), 31.18 (C-5), 15.0 (C-7a), 14.28 (C-14)

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

m/z (%): 129.1 (18.7), 277.1 (5.5), 321.2 (100) [ $M^+$ ], 322.2 (20.0) [ $M^+ + H$ ], 323.2 (23.0), 496.5 (13.7)

$R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.6

Auf gleiche Weise wurde Diastereomeres **[7b]** in 1-L-Phenethyl-2-(S)-Ethoxycarbonyl-4-(R)-methoxymethoxy-piperidine**[9b]** mit einer Ausbeute von 92% überführt.



$C_{18}H_{27}NO_4$

321.42 g/mol

$[\alpha]^{23} = -24.44^\circ$  (C = 2.65,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY, NOESY):  $\delta = 7.38 - 7.33$  (m, 2H; H-Ph), 7.3 - 7.25 (m, 2H; H-Ph), 7.23 - 7.16 (m, 1H; H-Ph), 4.66 - 4.63 (s, 2H; H-15), 4.22 - 4.13 (m, 2H; H-13), 3.99 - 3.94 (m, 1H; H-2), 3.94 - 3.88 (q, 1H; H-7), 3.73 - 3.62 (m, 1H; H-4), 3.35 - 3.32 (s, 3H; H-16), 2.76 - 2.66 (m, 1H; H-6a) 2.58 - 2.49 (m, 1H; H-6b), 2.32 - 2.23 (m, 1H; H-3a), 1.89 - 1.79 (m, 1H; H-3b), 1.79 - 1.71 (m, 1H; H-5a), 1.51 - 1.39 (m, 1H; H-5b), 1.31 - 1.23 (m, 6H; H-14, H-7a)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ , DEPT, HSQC, HMBC):  $\delta = 173.50$  (C-12), 146.07 (C-8), 128.26 (C-9 oder C-10), 127.09 (C-9 oder C-10), 126.74 (C-11), 94.67 (C-15), 71.19 (C-4), 60.73 (C-13), 60.21 (C-7), 57.32, (C-2) 55.25 (C-16), 43.25 (C-6), 34.62 (C-3), 31.79 (C-5), 19.88 (C-7a), 14.38 (C-14)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{18}H_{27}NO_4Na$ :  $[M^+]$ :

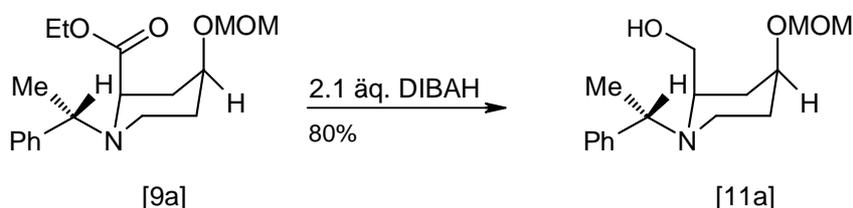
Ber.: 344.1838

Gef.: 344.1842

**IR** ( $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3484 (w, br), 2933 (m), 1730 (s), 1450 (m), 1369 (m), 1277 (m), 1176 (s), 1099 (s), 1036 (s), 916, 738, 700

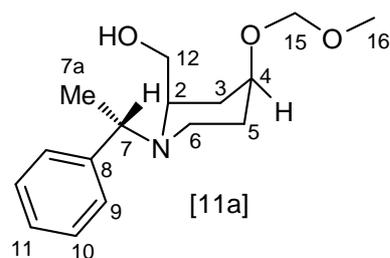
**R<sub>f</sub>** (EE/PE 1:1) = 0.6

### 3.10.5 DIBAH-Reduktion des Piperidinesters [9] zu 1-L-Phenethyl-2-(R)-hydroxymethyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [11a]



In einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben mit Argonzustrom, Tropftrichter und Blasenähler werden 5.14 g (16 mmol, 1äq.) des MOM geschützten Piperidols [9] in 50 ml trockenem THF vorgelegt und, während der Kolben leicht mit Argon durchströmt wird, auf -78° C gekühlt. Der Argonstrom wird abgeschaltet, und binnen 60 Minuten werden 26.6 ml DIBAH-Lösung (1.2 M in Heptan, 2.1 äq.) zugegeben. Die Reaktion wird fortwährend mittels DC kontrolliert und ist nach 6 h beendet. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gebracht und vorsichtig mit 5 ml Natrium-Tatrat-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt, wobei ein gallertartiger Niederschlag ausfällt. Man dekantiert von diesem ab und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden zunächst mit Brine und dann mit Wasser gewaschen. Sodann wird über  $MgSO_4$  getrocknet und über eine Fritte abgezogen. Der Alkohol kann über eine Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:1 gereinigt werden.

Ausbeute (roh): 90 %



$C_{16}H_{25}NO_3$

279.38 g/mol

$[\alpha]^{23} = 6.92^\circ$  (C = 2.5,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.40 - 7.34$  (m, 2H; H-Ph), 7.33 – 7.27 (m, 2H; H-Ph), 7.25 – 7.17 (m, 1H; H-Ph), 4.63 (s, 2H; H-15), 4.31 – 4.23 (q,  $^3J(H-7, H-7a) = 6.8$  Hz, 1H; H-7), 3.91 – 3.82 (m, 1H; H-2), 3.63 – 3.54 (m, 2H; H-12), 3.33 (s, 3H; H-16), 2.81 – 2.71 (m, 1H; H-6a), 2.70 – 2.61 (m, 1H; H-6b), 2.61 – 2.44 (br, 1H; OH), 2.4 – 2.27 (m, 1H; H-3a), 2.04 – 1.94 (m, 1H; H-3b), 1.86 – 1.76 (m, 1H; H-5a), 1.75 – 1.64 (m, 1H; H-5b), 1.33 – 1.27 (d,  $^3J(H-7a, H-7) = 6.8$  Hz, 3H; H-7a)

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 143.7$  (C-8), 128.25 (C-9 oder C-10), 127.57 (C-9 oder C-10), 126.81 (C-11), 94.56 (C-15), 73.32 (C-4), 62.75 (C-12), 56.37 (C-2 oder C-7), 55.26 (C-2 oder C-7), 41.19 (C-6), 34.31 (C-3), 30.87 (C-5), 11.54 (C-7a)

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

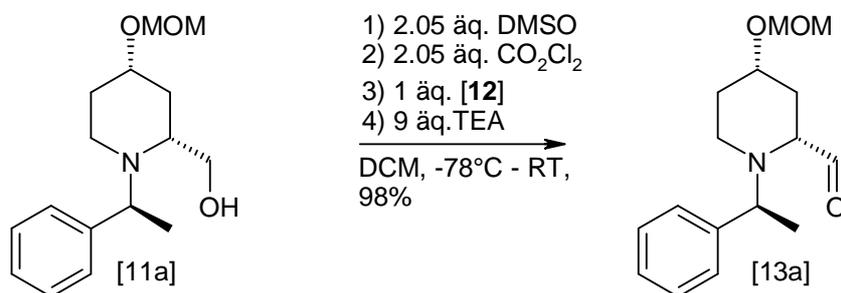
3458 (w, br), 2937 (m), 2884, 2819, 1492, 1448, 1370, 1208, 1145 (m), 1102 (s), 1036 (s), 915.05, 732.81, 699.07

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{16}H_{26}NO_3$  [ $M^+$ ]:

Ber.: 280.1913

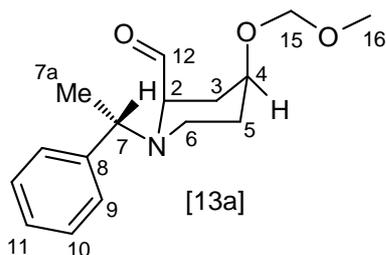
Gef.: 280.1920

### 3.10.6 Swern Oxidation zu 1-L-Phenethyl-2-(R)-formyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [13a]



In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben mit Argonzugang, Septum und Blasenähler werden 2.17 ml ( $d = 1.1$ , 0.03 mol, 2.05 äq.) Dimethylsulfoxid in 50 ml abs. Dichlormethan im leichten Argonstrom auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Die Argonzufuhr wird abgestellt, und dann werden langsam 2.57 ml ( $d = 1.478$ , 0.03 mol, 2.05 äq.) Oxalylchlorid zugegeben. 4.185 g (0.0149 mol, 1 äq.) Alkohol [12] werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und nach 15 min eingespritzt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit 18.7 ml ( $d = 0.726$ , 0.134 mol, 9 äq.) Triethylamin versetzt. Es wird 3 h gerührt und auf Raumtemperatur gebracht. Man extrahiert dreimal mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., einmal mit Brine und Wasser, trocknet über  $\text{MgSO}_4$ , filtriert über eine Fritte und engt die organische Lösung vollständig ein. Es wurde keine Reinigung vorgenommen.

Ausbeute (roh, bestimmt via NMR): 98 %

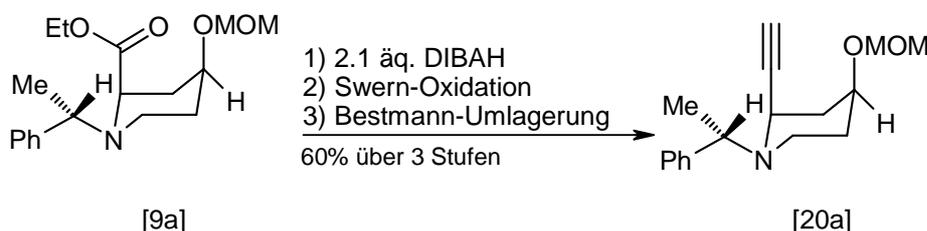


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.61 - 9.58$  (s, 1H; H-12), 7.39 – 7.33 (m, 2H; H-Ph), 7.3 – 7.24 (m, 2H; H-Ph), 7.22 – 7.16 (m, 1H; H-Ph), 4.59 – 4.53 (s, 2H; H-15), 4.01 – 3.87 (q, 1H; H-7), 3.72 – 3.61 (m, 1H; H-4), 3.29 – 3.22 (m, 4H; H-16, H-2), 2.90 – 2.82 (q, 2H; TEA), 2.82 – 2.73 (m, 1H; H-6a), 2.36 – 2.27 (m, 1H; H-6b), 1.9 – 1.84 (m, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 1.83 – 1.68 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.52 – 1.41 (m, 1H;  $\text{CH}_2$ ), 1.28 – 1.25 (d, 3H; H-7a), 1.25 – 1.18 (t, 4H; H-16, TEA)

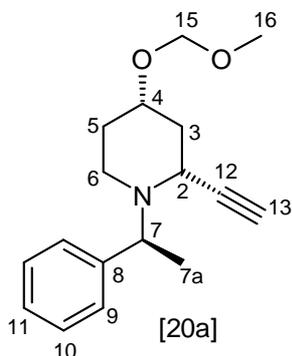
### 3.10.7 Synthese der 1-L-Phenethyl-2-ethinyl-4-methoxymethoxy-piperidine [20]

Die Alkine [20] können mittels reversed phase HPLC gereinigt werden. Hierzu wurden Gemini-NX 5u C18 Säulen der Firma Phenomenex (4.6 × 250 mm, 21.2 × 250 mm, 30 × 250 mm) und Laufmittelgemische von 40 % Wasser in Acetonitril verwendet.

#### 3.10.7.1 DIBAH-Reduktion von [9a] zum Alkohol, gefolgt von einer Swern-Oxidation mit Bestmann-Umlagerung zu 1-L-Phenethyl-2-(R)-ethinyl-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [20a]



Ausgehend vom Diastereomeren [9a] wurde ohne weitere Aufreinigung über 3 Stufen das Diastereomere [20a] synthetisiert. Die Reaktionsvorschriften für die DIBAH-Reduktion (siehe: 3.9.6), der Swern-Oxidation (siehe 3.9.7.2) und der Bestmann-Umlagerung (3.9.11) folgten denen der analogen Verbindungen [10], [12] und [14]. Die Synthesen des Alkohols [11a] und des Aldehyds [13a] sind unter 3.10.5 und 3.10.6 näher beschrieben. Sowohl vom Alkohol [11a] als auch vom Aldehyd [13a] wurden Rohspektren zur Reaktionskontrolle aufgenommen und mit denen der bekannten Verbindungen [11a] und [13a] verglichen. Der Aldehyd ist im DC  $R_f$  (EE/PE 1:1) = 0.45 gut erkennbar.



$C_{17}H_{23}NO_2$

273.38 g/mol

$[\alpha]^{23} = -38.63^\circ$  (C = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HH-COSY):  $\delta = 7.47 - 7.40$  (m, 2H; H-Ph), 7.36 – 7.29 (m, 2H; H-Ph), 7.27 – 7.20 (m, 1H; H-Ph), 4.73 (d, <sup>2</sup>J = 6.9 Hz, 1H; H-15a), 4.66 (d, <sup>2</sup>J = 6.9 Hz, 1H; H-15b), 4.28 – 4.17 (m, 1H; H-7), 3.78 – 3.63 (m, 2H; H-2, H-4), 3.38 (s, 3H; H-16), 2.54 (m, 1H; H-6a), 2.36 (s, 1H; H-13), 2.23 – 2.13 (m, 2H; H-6b, H-3a), 2.09 – 1.98 (m, 1H; H-3b), 1.79 – 1.68 (m, 1H; H-5a), 1.58 – 1.47 (m, 1H; H-5b), 1.35 – 1.27 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H; H-7a)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT, HSQC, HMBC):  $\delta = 144.97$  (C-8), 128.14 (C-9 oder C-10), 127.54 (C-9 oder C-10), 126.34 (C-11), 94.35 (C-15), 82.88 (C-12), 72.54 (C-13), 70.87 (C-4), 59.18 (C-7), 55.27 (C-16), 47.75 (C-2), 41.98 (C-6), 36.86 (C-3), 31.74 (C-5), 14.71 (C-7a)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>: [M<sup>+</sup>]:

Ber.: 274.1807

Gef.: 274.1819

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)):

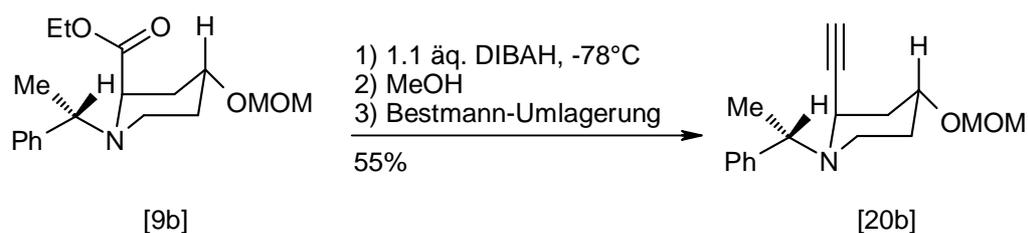
3290, 2930, 1951, 1887, 1810, 1670, 1601, 1450, 1366, 1144, 1102, 1035, 914, 699.

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

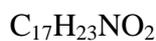
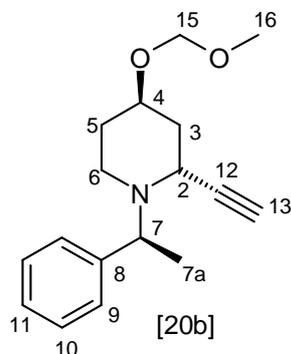
m/z (%): 272.99 (100)[M<sup>+</sup>], 274.01 (17.9)[M<sup>+</sup> +H], 323.08 (5.32), 336.23 (5.36)

**R<sub>f</sub>** (EE/PE 1:2) = 0.6

### 3.10.7.2 Synthese von 1-L-Phenethyl-2-(R)-propininyl-4-(R)-methoxymethoxy-piperidin [20b]



Verbindung [9b] wurde der Vorschrift 3.9.7.1 folgend zunächst zum Aldehyd reduziert und dann in einer Bestmann-Umlagerung der Reaktionsvorschrift 3.9.11 folgend zu Alkin [20b] umgelagert. Ausbeute 55 %.



273.38 g/mol

$[\alpha]^{23} = -51.88^\circ$  (C = 0.72,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39 - 7.16$  (m, 5H; H-Ph), 4.66 (s, 2H; H-15), 4.26 – 4.14 (m, 1H; H-2), 3.91 – 3.77 (m, 1H, H-4), 3.51 – 3.39 (q, 1H: H-7), 3.33 (s, 3H; H-16), 2.51 - 2.41 (m, 1H; H-6a), 2.34 (s, 1H; H-13), 2.32 - 2.23 (m, 1H; H-6b oder H-3a), 2.22 – 2.14 (m, 1H; H- 5b oder H-3a), 1.87 -1.73 (m, 2H; H-5a, H-3b), 1.46 -1.32 (m, 1H; H-5b), 1.32 – 1.26 (m, 3H; H-7a)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 146.11$  (C-8), 128.38 (C-9 oder C-10), 127.16 (C-9 oder C-10), 126.78 (C-11), 94.83 (C-15), 80.24 (C-12), 74.24 (C-13), 71.72 (C-4), 62.12 (C-7), 55.24 C-16), 47.44 (C-2), 45.28 (C-6), 37.32 (C-3), 32.46 (C-5), 21.73 (C-7a)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}^+]$ :

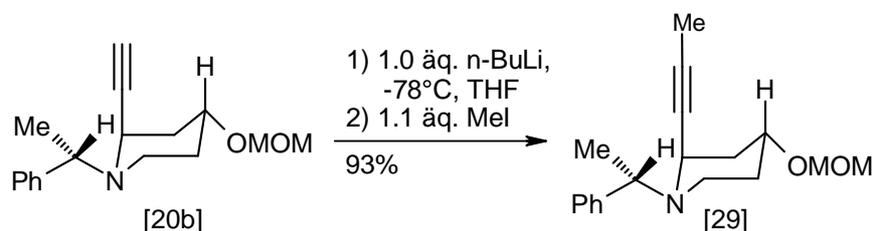
Ber.: 274.1807

Gef.: 274.1819

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )): 3297 (w), 2929 (m), 2820 (w), 1732 (w), 1602 (w), 1491 (w), 1452 (m), 1370 (w), 1321 (w), 1284 (w), 1250 (w), 1212 (w), 1150 (m), 1103 (s), 1041 (s), 916.02, 759.82, 701.96

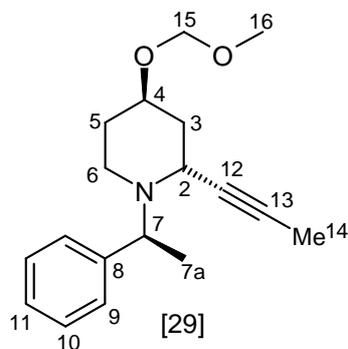
$R_f$  (EE/PE 1:2) = 0.6

### 3.10.8 1-L-Phenethyl-2-(R)-propin-1-yl-4-(R)-methoxymethoxy-piperidin [29]



0.25 g (0.928 mmol, 1 äq.) [20b] werden in 20 ml abs. THF gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78 °C gekühlt. Hierzu werden 0.58 ml (1 äq.) 1M Butyllithium-Lösung in Toluol zugegeben. Nach 60 min werden hierzu 0.06 ml (0.145 g, 1.021 mmol, 1.1 äq.) Methyljodid gegeben. Die Reaktion wird nach 16 h mit Wasser versetzt, dreimal mit Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über eine kurze Flashsäule gereinigt.

Ausbeute: quantitativ



$C_{18}H_{25}NO_2$

287.41 g/mol

$[\alpha]^{23}_D = -14.7^\circ$  (C = 1.0,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39 - 7.11$  (m, 5H; H-Ph), 4.73 – 4.60 (m, 2H; H-15), 4.15 – 4.0 (m, 1H; H-2), 3.89 – 3.76 (m, 1H; H-4), 3.48 – 3.37 (m, 1H; H-7), 3.33 (s, 3H; H-16), 2.47- 2.35 (m, 1H; H-6a), 2.33- 2.20 (m, 1H; H-6b), 2.17 – 2.08 (m, 1H; H-3a), 1.87 (s, 3H; H-14), 1.81 - 1.71 (m, 2H; H-3b, H-5a), 1.46 – 1.32 (m, 1H; H-5b), 1.31 – 1.21 (d,  $^2J = 6.8$  Hz, 3H; H-7a)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 146.46$  (C-8), 128.29 (C-9 oder C-10), 127.22 (C-9 oder C-10), 126.64 (C-8), 94.82 (C-15), 81.68 (C-13), 75.42 (C-12), 72.00 (C-4), 62.08 (C-7), 55.19 (C-16), 47.64 (C-6), 45.17 (C-2), 37.84 (C-3), 32.58 (C-5), 21.72 (C-7a), 3.58 (C-14)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ :  $[\text{M}^+]$ :

Ber.: 288.1964

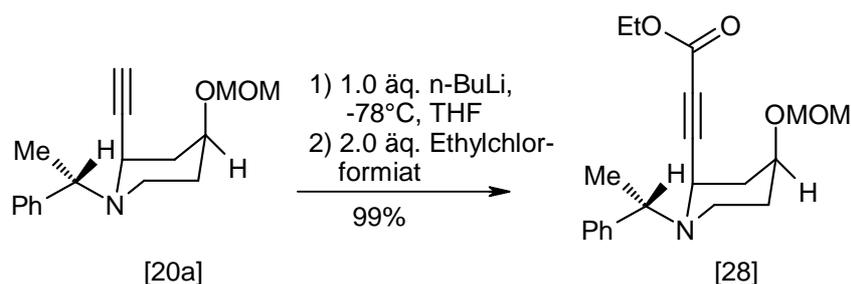
Gef.: 288.1975

**IR** ( $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )):

2931, 2819, 1601, 1491, 1451, 1368, 1149, 1104, 1040, 915, 757, 700

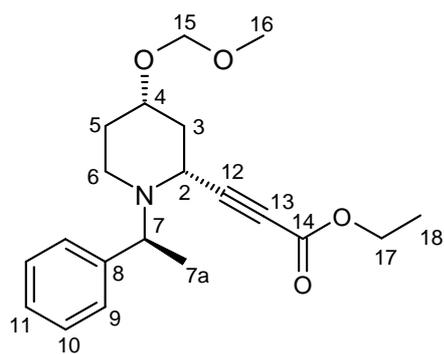
$R_f$  (EE/PE 1:2) = 0.6

### 3.10.9 1-L-Phenethyl-2-(R)-(3-ethoxycarbonyl-propin-1-yl)-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [29]



0.613 g (2.24 mmol, 1äq.) **[20a]** werden in 20 ml abs. THF gelöst und unter Argonatmosphäre auf -78 °C gekühlt. Hierzu werden 1.4 ml (1 äq., 2.24 mmol) 1M Butyllithium-Lösung in Toluol zugegeben. Nach 60 min werden hierzu 0.43 ml (0.486 g, 4.48 mmol, 2.0 äq.) Ethylchlorformiat zugesetzt. Die Reaktion wird nach 16 h mit Wasser versetzt, drei mal mit Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über eine kurze Flashsäule gereinigt.

Ausbeute: quantitativ



[28]

 $C_{20}H_{27}NO_4$ 

345.44 g/mol

 $[\alpha]^{23}_D = +84^\circ$  (C = 1.0,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY, NOESY):  $\delta$  = 7.39 (m, 2H; H-Ph), 7.32 (m, 2H; H-Ph), 7.24 (m, 1H; H-Ph), 4.73 (d,  $^2J(H-15a, H-15b) = 7$  Hz, 1H; H-15a), 4.64 (d,  $^2J(H-15b, H-15a) = 7$  Hz, 1H; H-15b), 4.25 (q,  $^3J(H-17, H-18) = 7.1$  Hz, 2H; H-17), 3.96 (m, 2H; H-7, H-2), 3.77 (m, 1H; H-4), 3.38 (s, 3H; H-16), 2.57 (m, 1H; H-6a), 2.26 (m, 1H; H-6b), 2.13 (m, 2H; H-3), 1.69 (m, 1H; H-5a), 1.61 (m, 1H; H-5b), 1.33 (m, 6H; H-18, H-7a)

**$^{13}C$ -NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ , DEPT, HSQC, HMBC):  $\delta$  = 153.73 (C-14), 145.0 (C-8), 128.29 (C-10), 127.43 (C-9), 126.82 (C-11), 94.36 (C-15), 87.13, 69.56 (C-4), 61.89 (C-17), 60.58 (C-7), 55.39 (C-16), 46.90 (C-2), 42.15 (C-6), 35.16 (C-3), 31.3 (C-5), 17.28 (C-7a), 14.08 (C-18)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{20}H_{27}NO_4Na$  [ $M^+$ ]:

Ber.: 368.1838

Gef.: 368.1830

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

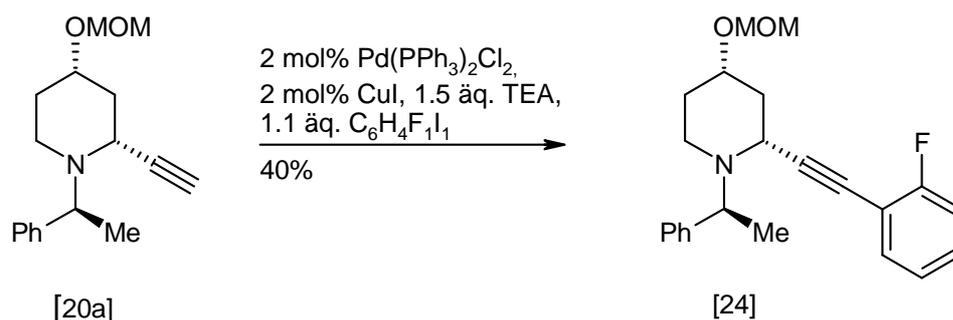
2931 (br), 2823, 2234, 1707, 1491, 1452, 1365, 1236, 1148, 1104, 1035, 936, 751, 700.

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

m/z (%): 170.8 (85.09 %), 171.8 (9.01 %), 264.8 (6.21 %), 353.7 ( $M^+$ )

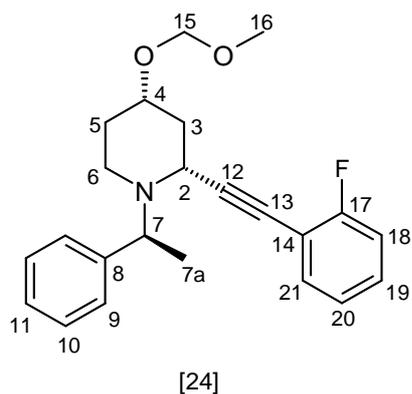
$R_f$  (EE/PE 1:2) = 0.35

### 3.10.10 Sonogashira-Kupplung des Alkins [20] zu 1-L-Phenethyl-2-(R)- (2-(2-fluorphenyl)ethynyl)-4-(S)-methoxymethoxy-piperidin [24]



In einem trockenen und Argon gefluteten 50 ml Schlenk Kolben mit Septum wurden 24.5 mg (3.5 mmol, 0.02 äq.)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  und 6.6 mg  $\text{CuI}$  (3.5 mmol, 0.02 äq.) in 5 ml abs. THF suspendiert. Hierzu werden 0.36 ml ( $d = 0.728$ , 2.61 mmol, 1.5 äq.) Triethylamin und nach 10 Minuten 0.27 ml ( $d = 1.9$ , 1.914 mmol, 1.1 äq.) Fluoriodbenzol gegeben. 0.5 g (1.74 mmol, 1 äq.) des Alkins [21] werden in 10 ml abs. THF gelöst und zugegeben. Die Reaktion wird 16 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt und gegen  $\text{NaHCO}_3$  ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet über  $\text{MgSO}_4$  und abgezogen. Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie mit EE/PE 1:4. Ausbeute 40 %.

Bei dieser Reaktion ist vermutlich auch ein dimeres Alkin entstanden, welches jedoch nicht isoliert werden konnte.



$C_{23}H_{26}FNO_2$

367.47 g/mol

$[\alpha]^{23} = 5.75^\circ$  (C = 0.62,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY):  $\delta = 7.48 - 7.38$  (m, 3H; H-Ph), 7.37 – 7.27 (m, 3H; H-Ph), 7.22 – 7.17 (m, 1H; H-Ph), 7.1 – 6.97 (m, 1H; H-Ph), 4.77 (d, 1H; H-15a), 4.67 – 4.61 (d, 1H; H-15b), 4.31 – 4.17 (m, 1H; H-7), 3.98 – 3.89 (m, 1H; H-2), 3.75 – 3.65 (m, 1H; H-4), 3.52 (s, 3H; H-16), 2.67 – 2.53 (m, 1H; H-6a), 2.26 – 2.16 (m, 2H; H-3), 2.15 – 2.06 (m, 2H; H-6b), 1.79 – 1.67 (m, 1H; H-3a), 1.57 – 1.48 (m, 1H; H-3b), 1.38 – 1.30 (d,  $^3J(H-7a, H-7) = 6.8$  Hz, 3H; H-7a)

**$^{13}C$ -NMR** (100MHz,  $CDCl_3$ , DEPT):  $\delta = 162.5$  (d,  $^2J(C-17, F-16) = 251$  Hz, C-17), 145.61 (C-8), 133.48 (C-21), 129.53 (C-18), 128.13 (C-9), 127.69 (C-10), 126.57 (C-11), 123.81 (C-20), 115.58 (C-18), 94.25 (C-15), 70.59 (C-4), 59.21 (C-7), 55.21 (C-16), 48.49 (C-6), 42.19 (C-2), 36.51 (C-3), 31.75 (C-5), 15.03 (C-7a)

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $C_{23}H_{27}NO_2F [M^+]$ :

Ber.: 368.2026

Gef.: 368.2033

**IR** ( $\nu$  ( $cm^{-1}$ )):

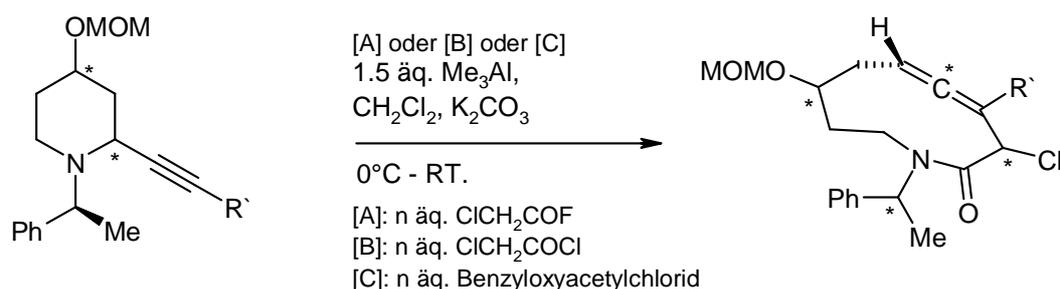
2930 (m), 1732 (w), 1574 (w), 1491 (s), 1450 (m), 1365 (w), 1145 (m), 1104 (m), 1039 (s), 916, 758, 700

$R_f$  (EE/PE 1:4) = 0.3

Dimer:  $R_f$  (EE/PE 1:4) = 0.13

### 3.11 Claisen-Umlagerung der Phenethyl-substituierten Alkinylpiperidine

Die Aza-Claisen-Umlagerungsversuche der Phenethyl-substituierten Piperidine [24], [25], [28], [29] erfolgte nach der allgemeinen Versuchsvorschrift 3.8.1. Neben Chloressigsäurefluorid wurde hierbei auch auf Chloressigsäurechlorid und Benzyloxyacetylchlorid zurückgegriffen. Obgleich die Säurechloride eventuell auch bei der Umlagerung von Alkinen einen von-Braun-Abbau als Nebenreaktion zeigen könnten, sollte prinzipiell die Umlagerung mit ihnen ebenso möglich sein. In keinem der hier angegebenen Fälle konnten Spuren eines Allens isoliert werden.

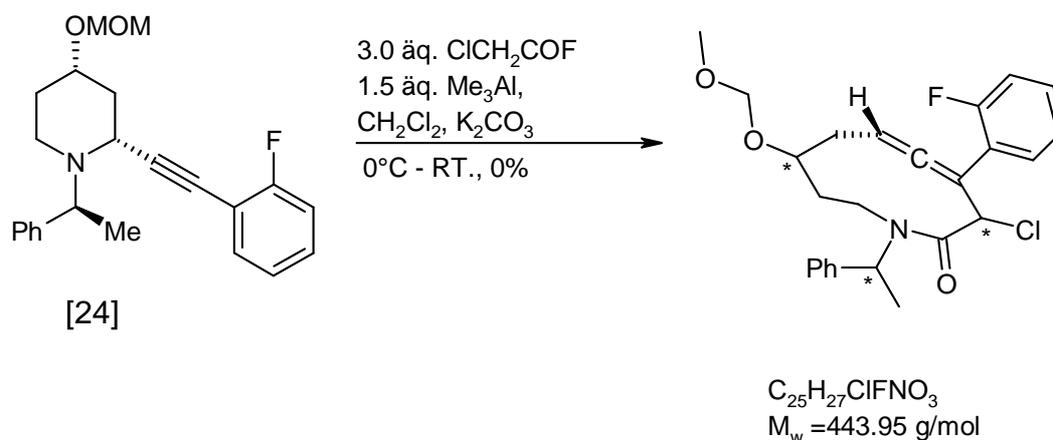


**Schema 59:** Reaktionsbedingungen der Claisen-Umlagerung der Phenethyl-substituierten Piperidine

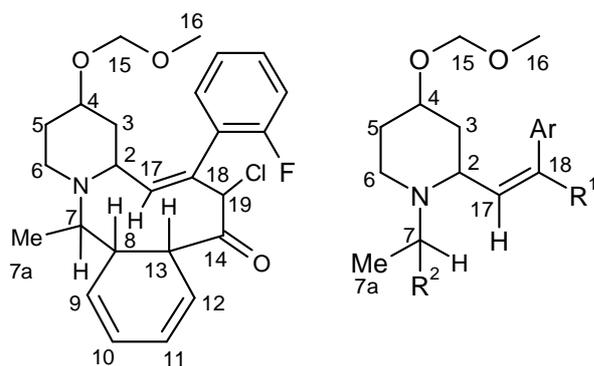
Rest $R'$ =	[A] oder [B] oder [C]	Ausbeute [Verbindung]
H	3 äq. [B]	0 %
COOEt	3 äq. [B]	0 %
COOEt	3 äq. [C]	0 %
COOEt	3 äq. [A]	0 %
Me	3 äq. [C]	0 %
Me	3 äq. [A]	0 %
$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	3 äq. [A]	0 %
$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$	3 äq. [B]	0 %

**Tabelle 10:** Reaktionsbedingungen bei der Claisen-Umlagerung der Benzyl- und Phenethyl-substituierten Piperidine

Hervorzuheben ist hierbei insbesondere die Umlagerung des Alkins [24] ( $R' = C_6H_4F$ ) mit Chloracetylfluorid.



Hierbei wurden Verbindungen isoliert, welche die folgenden Strukturelemente zu beinhalten scheinen. Interessant ist, dass die FD-Massen zweier Ansätze Verbindungen anzeigen, welche die erwarteten Massen besitzen.



**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , HH-COSY):  $\delta = 7.52 - 7.22$  (m, 3H; H-Ph),  $7.19 - 6.98$  (m, 2H; H-Ph),  $6.35 - 6.00$  (m, 2H; H-7 oder H-12 bis H-14),  $5.94 - 5.79$  (m, 1H; H-7 oder H-12 bis H-14)  $5.78 - 5.68$  (m, 0.6H),  $5.67 - 5.54$  (m, 0.3H),  $4.88 - 4.77$  (m, 1H; H-7 oder H-12 bis H-14 oder H-5)  $4.74 - 4.6$  (m, 2H; H-14),  $4.12 - 4.01$  (m, 2H; H-5),  $3.85 - 3.74$  (m, 0.5H;  $CH_2$ ),  $3.63 - 3.54$  (m, 0.5H;  $CH_2$ ),  $3.45 - 3.30$  (s, 3H; H-15),  $2.36 - 2.16$  (m, 1H;  $CH_2$ ),  $2.00 - 1.83$  (m, 1.5H;  $CH_2$ ),  $1.83 - 1.72$  (m, 2H;  $CH_2$ ),  $1.71 - 1.58$  (m, 1.5H;  $CH_2$ ),  $1.29 - 1.21$  (m, 1H;  $CH_2$ )

Eine Zuordnung ist im  $^{13}\text{C}$ -NMR nicht möglich.

$^{13}\text{C}$ -NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Hsqa, Hmbc, DEPT):  $\delta = 166.74, 163$  (C-F,  $^1\text{J}(\text{F}-16, \text{C}-16) = 251.2$  Hz), 161.64, 133.79, 133.4, 129.92, 129.84, 129.53, 127.61, 125.24, 123.95, 123.92, 123.95, 12392, 123.77, 121.42, 115.64, 115.43, 94.13, 67.06, 56.91, 55.45, 39.98, 39,75, 38.87, 32.37, 31.54, 13.91

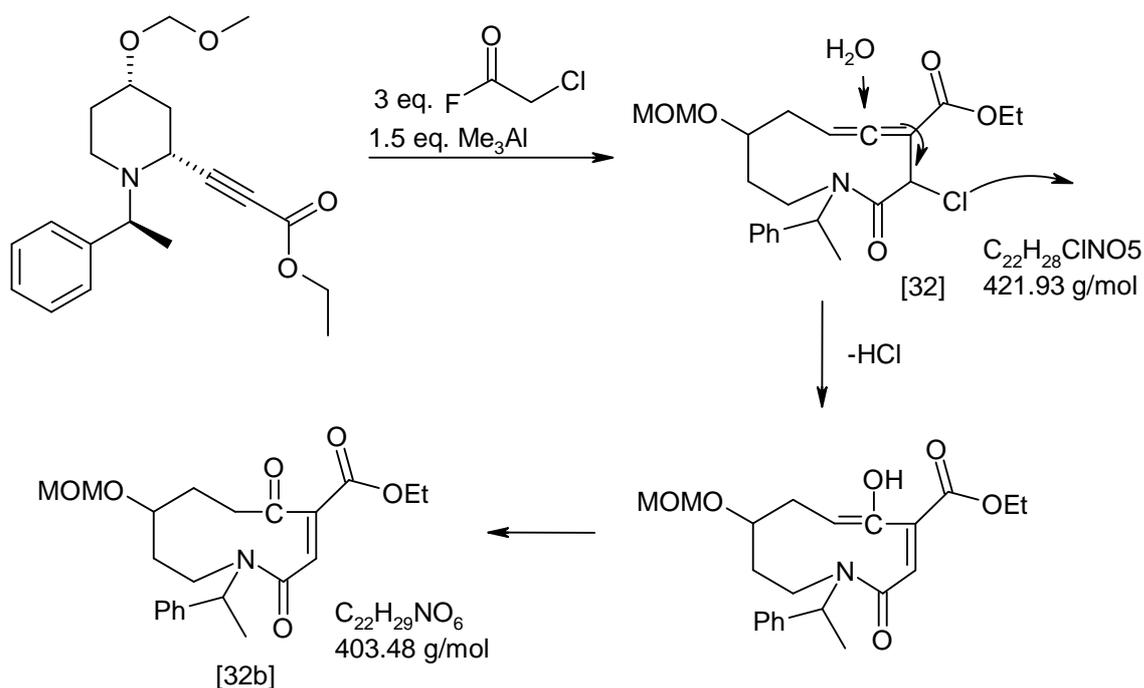
MS [FD, 5kV/10mA/min]:

m/z (%): 272.9 (5.2), 290.8 (6.4), 442.7 (100), 443.7 (31.7)  $[\text{M}^+]$ , 444.7 (42.8)  $[\text{M}^+\text{H}]$ , 458.7 (7.2)

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

m/z (%): 220.0 (100), 221.0 (15.4), 348.8 (10.1), 420.9 (19.4), 442.8 (79), 443.8 (17.3)  $[\text{M}^+]$ , 444.8 (26.4)  $[\text{M}^+\text{H}]$ , 445.8 (5.4)

Bei der Umlagerung von Alkin [28] konnten ebenfalls Fragmente gefunden werden, die auf eine abgelaufene Aza-Claisen-Reaktion schließen lassen.



Die FD-Masse der Umlagerung zu 1-Phenethyl-3-chlor-4-ethoxycarbonyl-4,5-dien-8-methoxymethoxy-azecinon-2 [32] zeigt ein Molekül mit der erwarteten Masse an und bei dem Versuch mittels HPLC Verbindung [32] zu isolieren, wurde eine sehr kleine Menge ( $\sim 2$  mg) einer Verbindung isoliert, deren hochaufgelöstes Massenspektrum zu Verbindung [32b] passt.

**Verbindung [32]:**

Eine Zuordnung der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist nicht möglich.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HH-COSY):  $\delta = 7.36 - 7.25$  (m, 1H),  $6.21 - 6.13$  (m, 1H),  $6.13 - 6.05$  (m, 1H),  $6.02 - 5.92$  (m, 1H),  $5.89 - 5.82$  (m, 1H),  $5.77 - 5.68$  (m, 1H),  $4.92 - 4.8$  (m, 1H),  $4.7 - 4.36$  (m, 8H),  $4.2 - 4.13$  (m, 1H),  $4.03 - 3.88$  (m, 4H),  $3.44 - 3.41$  (m, 1H),  $3.4 - 3.41$  (m, 10H),  $3.03 - 2.8$  (m, 1H),  $1.89 - 1.8$  (m, 2H),  $1.78 - 1.6$  (m, 6H),  $1.49 - 1.35$  (m, 2H),  $1.34 - 1.17$  (m, 3H)

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

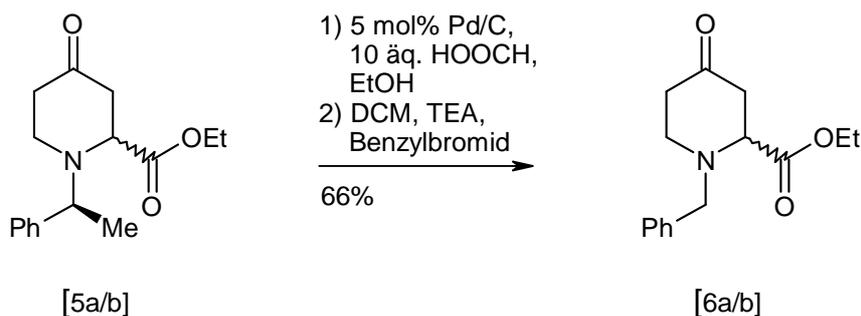
m/z (%): 294.1 (6), 323.3 (10), 345.2 (23), 349.2 (26), 393 (16), 395.2 (12), 399.3 (100), 400.3 (16), 401.3 (31), 421.3 (74.3) [ $\text{M}^+$ ], 423.3 (9) [ $\text{M}^+\text{H}+\text{H}$ ]

**Verbindung [32b]:**

**HRMS** (80 eV, 65 °C) für  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$  [ $\text{M}^+$ ]:

Ber.: 426.1893

Gef.: 426.1901

**3.12 Austausch der Phenethyl- gegen eine Benzylgruppe**

Zu 22.1 g (0.08 mol, 1äq.) der nicht kristallinen Fraktion [5], die beide Diastereomere [5a] und [5b] (mehr [5b] als [5a]; Diastereomenüberschuss nicht bestimmt) in 250 ml Ethanol enthält, werden bei Raumtemperatur 30 ml (36.6g, 0.79 mol, 9.8 äq.) Ameisensäure und 3 g Pd/C (10 mol%) zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird zunächst die Ameisensäure so weit wie möglich am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Öl wurde hieraufhin in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und mittels Tropftrichter mit 33.5 ml Triethylamin (0.33 mol, 4 äq.) und danach mit 14.4 ml (0.12 mol, 1.5äq.) Benzylbromid versetzt. Nach weiteren 6 h Reaktionszeit wurde mit Kaliumcarbonatlösung ausgeschüttelt,

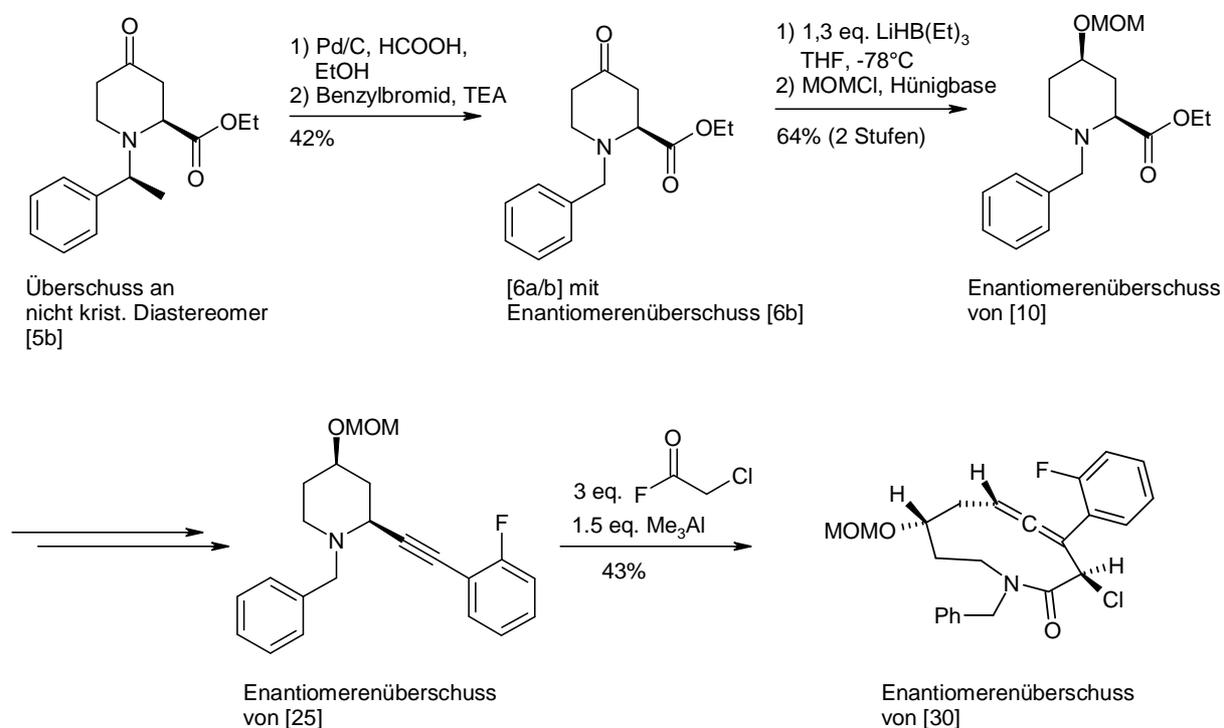
mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und die organische Phase am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt.

Das Produkt ist oft ausreichend sauber, kann jedoch mittels Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch von EE/PE 1:4 weiter gereinigt werden.

Ausbeute 66 %

Die analytischen Daten entsprechen denen der Verbindung [6].

### 3.13 Enantioselektive Synthese des Allenyllactams [30]



**Schema 60:** enantioselektive Synthese des Allenyllactams [30], wahrscheinlicher Verlauf

Verbindung [6] weist nun einen Enantiomerenüberschuss auf, der nicht bestimmt wurde. Verbindung [6] wurde den bereits beschriebenen Reaktionsvorschriften folgend zu Verbindung [25] umgesetzt. Die Daten der Verbindungen sind aus vorhergehenden Reaktionen alle bekannt. Es wurden also über die bereits bekannten Reaktionssequenzen mit den dort jeweils beschriebenen Ausbeuten die enantiomeren-angereicherten Verbindungen [25] und [30] hergestellt. Die Diastereoselektivität der Reduktion zu [10] ist noch nicht ausreichend untersucht. Da Diastereomere in diesem ersten Test nicht gefunden wurden

scheint es möglich auf diesem Wege enantiomerenreine Allenyllactame herzustellen. Es wurde versucht, den Enantiomerenüberschuss von Verbindung [25] mittels chiraler HPLC zu bestimmen, was jedoch nicht gelang. Verwendet wurde hierzu eine Chirobiotic V Säule von Astec (4.6 × 250 mm) und Laufmittelgemische mit 50 %, 20 % und 5 % Ethanol in n-Hexan.

Die jeweiligen Drehwerte der Mischungen der Verbindung [25] und [30] wurden bestimmt.

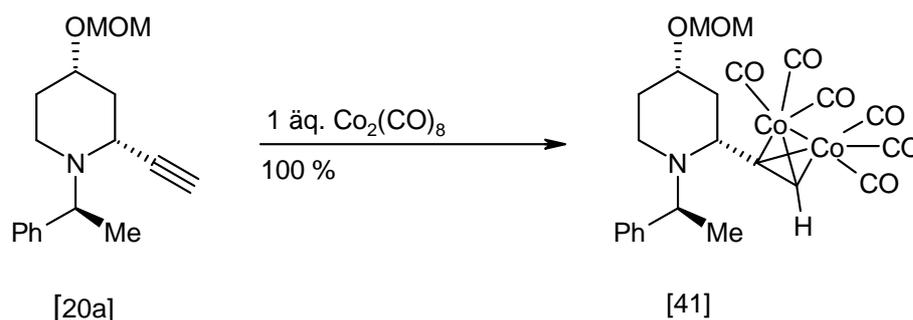
1-Benzyl-2-(S)-(2-(2-fluorphenyl)ethinyl)-4-(R)-methoxymethoxy-piperidin [25]:

$[\alpha]^{23} = -5,35^\circ$  (C = 1.47, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

1-Benzyl-3-chlor-4,5-dien-8-methoxymethoxy-azecinon-2 [30]:

$[\alpha]^{23} = 43.78^\circ$  (C = 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.14 Dicobaltoctacarbonylschutz des Alkins [20]



Zu 0.02 g (0.073 mol, 1äq.) des Alkins [20] in Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.025g (0.073 mol, 1äq.) Dicobaltoctacarbonyl gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 min gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute quantitativ.

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Co<sub>2</sub>NO<sub>8</sub>

559.3 g/mol

Ein <sup>1</sup>H-NMR ist bislang aufgrund von paramagnetischen Verunreinigungen nicht messbar.

$[\alpha]^{23} = 0.75^\circ$  (C = 1.18, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**MS** [FD, 5kV/10mA/min]: 530.7(100 %) [ $M^+$ -CO], 531.75 (31.64 %) [ $M^+$ +H<sup>+</sup>-CO], 559.38 [ $M^+$ ]

**IR** ( $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)): 3084 (w), 2932 (m), 2091 (s), 2048 (s), 2007 (s), 1448 (m), 1375 (m), 1144 (m), 1106 (m), 1036 (s), 916, 772, 699

**R<sub>f</sub>** (EE/PE 1:1) = 0.6

## 4 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl (C(O)CH <sub>3</sub> )
äq	Äquivalente
ax.	axial
br	breit
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
h	Stunde
HDA	Hetero-Diels-Alder
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochdruckflüssigkeitschromatographie)
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
M	molare Masse
m	Multipllett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MOMCl	Chlormethylmethylether
MS	Massenspektroskopie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect

---

p.a.	per analysi
PE	Petrolether
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT.	Raumtemperatur
t	Triplett
TEA	Triethylamin
TMS	Trimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran

## 5 Röntgenstrukturdaten

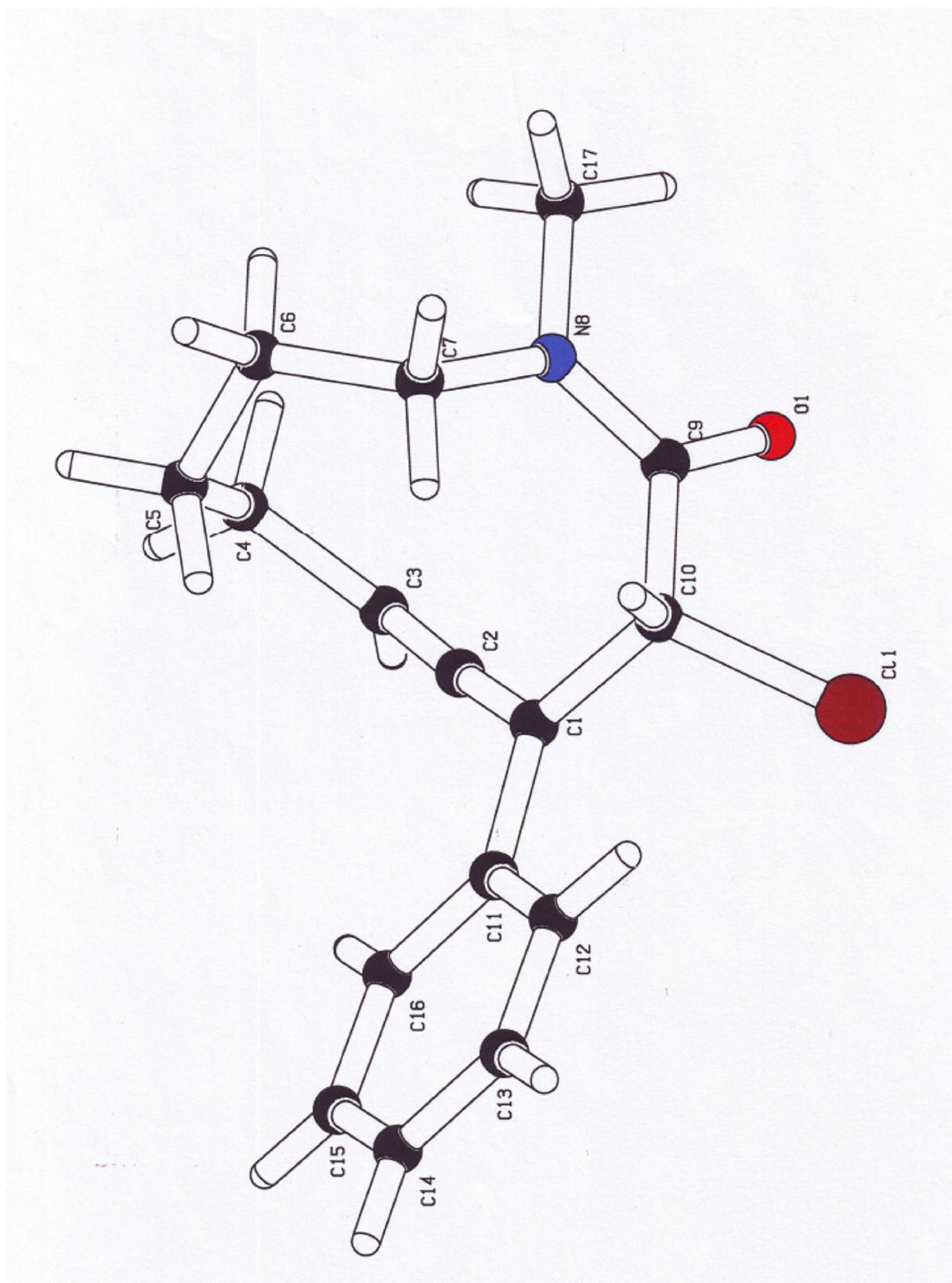
<u>Kristalldaten für MP142 (M. Perscheid AK Nubbemeyer)</u>	
Summenformel	$C_{16}H_{18}ONCl$
Molgewicht	275.7 $g\text{mol}^{-1}$
Absorption	$\mu = 2.31 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit Psi-scans
Transmission	$T_{\min} = 0.95, T_{\max} = 0.99$
Kristallgröße	0.04 x 0.12 x 0.72 $\text{mm}^3$ farblose Nadel
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> (monoklin)
Gitterkonstanten	a = 5.6090(5) Å
(berechnet aus	b = 11.0659(9) Å $\beta = 102.432(8)^\circ$
25 Reflexen mit	c = 11.6589(12) Å
$25^\circ < \Theta < 38^\circ$ )	V = 706.7(1) Å <sup>3</sup> z = 2      F(000) = 292
Temperatur	25°C
Dichte	$d_{\text{ron}} = 1.296 \text{ gcm}^{-3}$

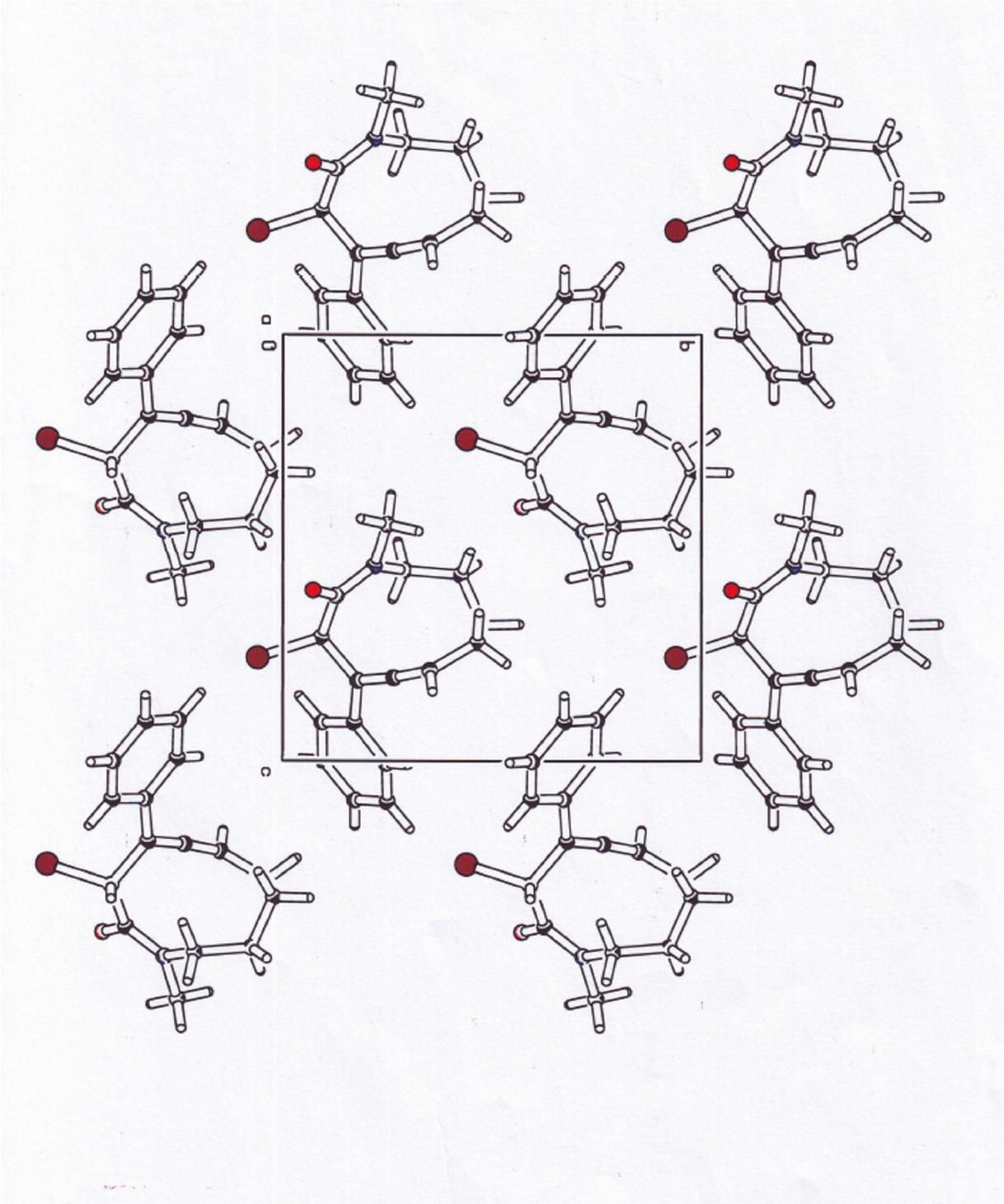
### Datensammlung

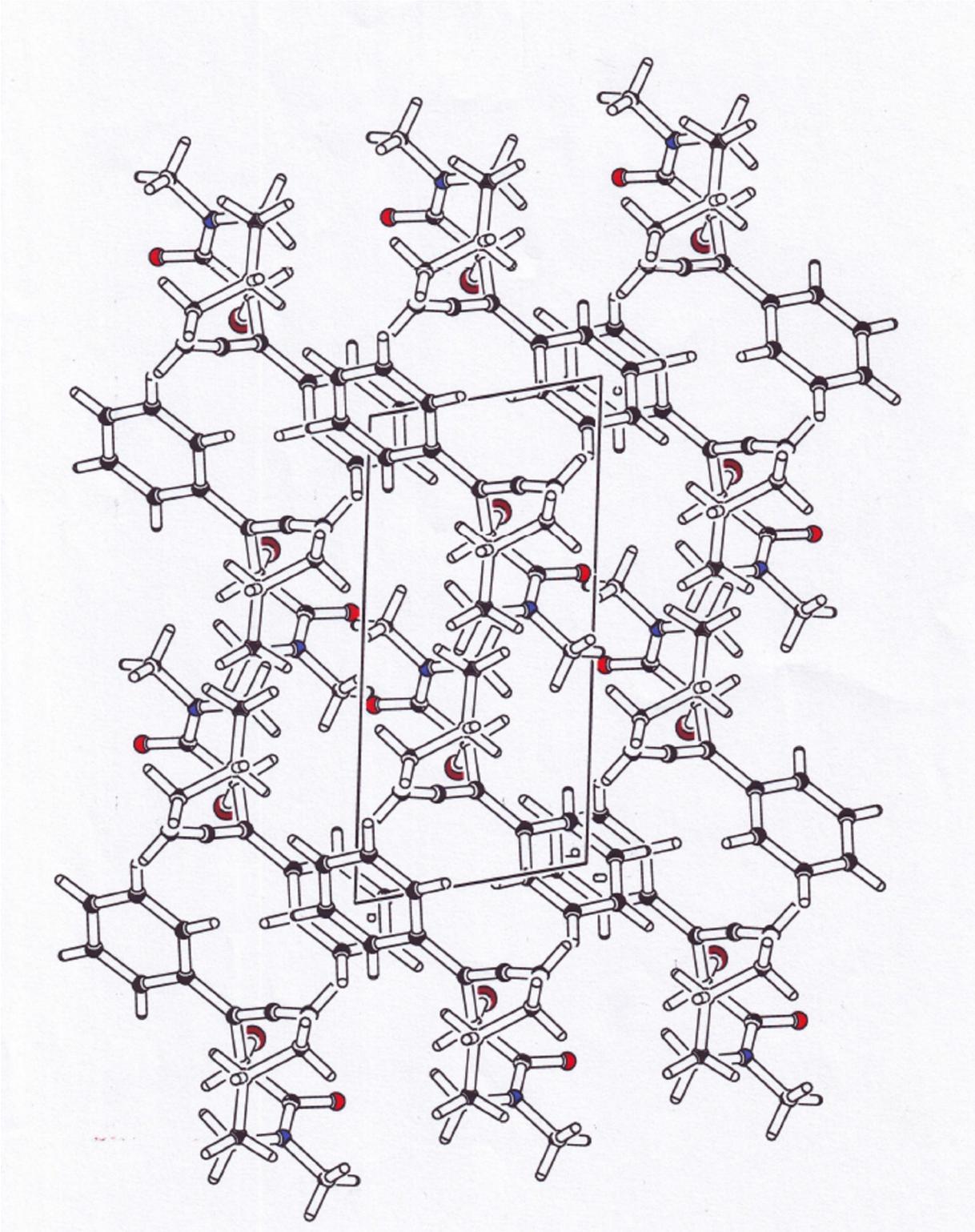
Diffraktometer	CAD4
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$
Scan – Breite	1.06+0.40*tan( $\Theta$ )
Meßbereich	$2^\circ \leq \Theta < 70^\circ$ $-6 \leq h \leq 0 \quad -13 \leq k \leq 0 \quad -13 \leq l \leq 14$
Reflexzahl: gemessen unabhängige beobachtete	2998 (mit Friedel Paaren) 2565 ( $R_\sigma = 0.0369$ ) 2141 ( $ 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). 185 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0810 * P)^2 + 0.02 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1370$ ( $R1 = 0.0483$ für beobachtete Reflexe, 0.0627 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.041
Flack Parameter	x = -0.01(2)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.19, -0.19 $e\text{Å}^{-3}$







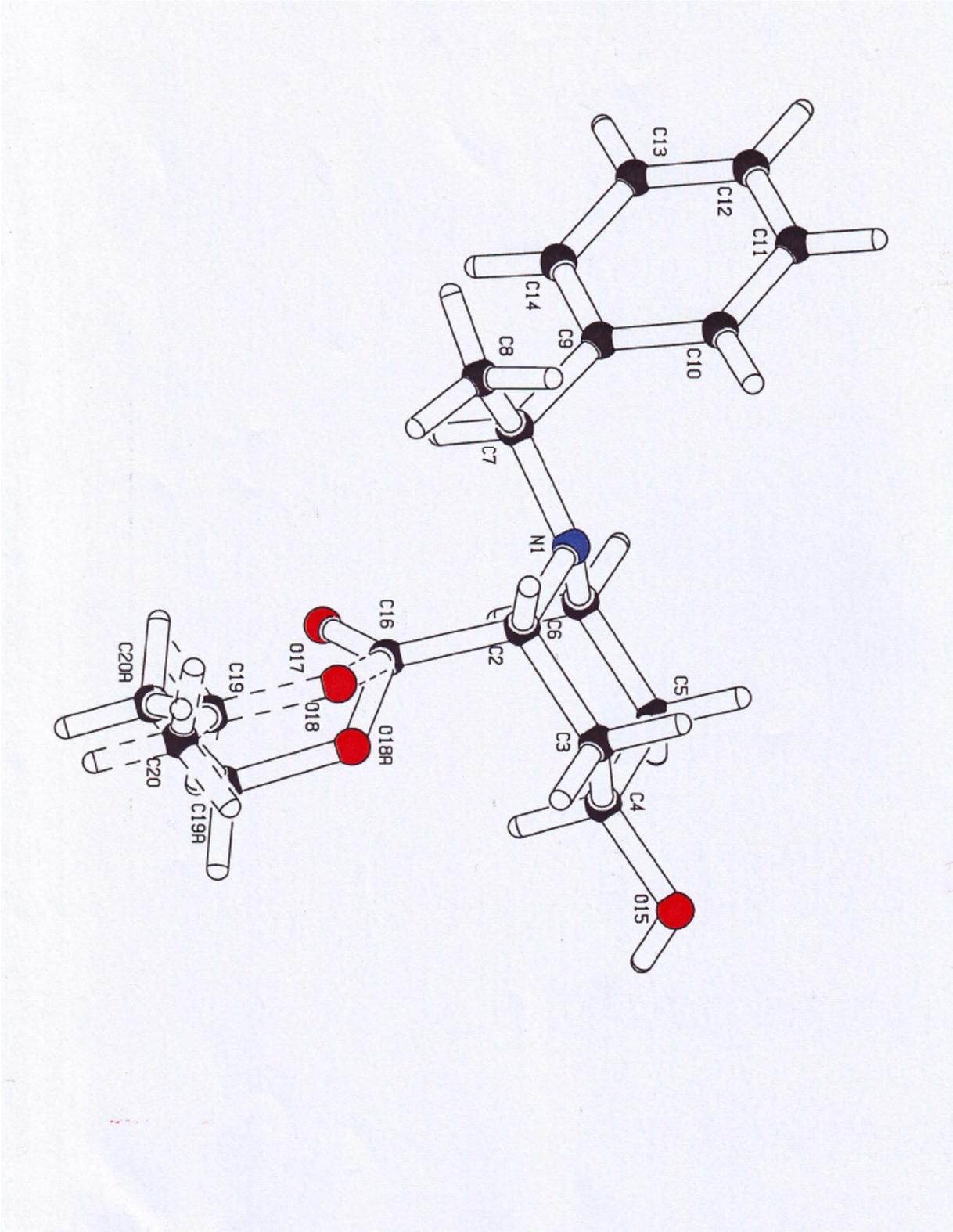
<u>Kristalldaten für MP283 (M. Perscheid AK Nubbemeyer)</u>	
Summenformel	$C_{16}H_{23}NO_3$
Molgewicht	277.35 $\text{g mol}^{-1}$
Absorption	$\mu = 0.66 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.128 x 0.192 x 0.64 $\text{mm}^3$ farblose Nadel
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	$a = 5.2443(4) \text{ \AA}$
(berechnet aus	$b = 15.643(2) \text{ \AA}$
25 Reflexen mit	$c = 18.833(4) \text{ \AA}$
$55^\circ < \Theta < 68^\circ$ )	$V = 1545.0(4) \text{ \AA}^3$ $z = 4$ $F(000) = 600$
Temperatur	$-80^\circ\text{C}$
Dichte	$d_{\text{rem}} = 1.192 \text{ g cm}^{-3}$

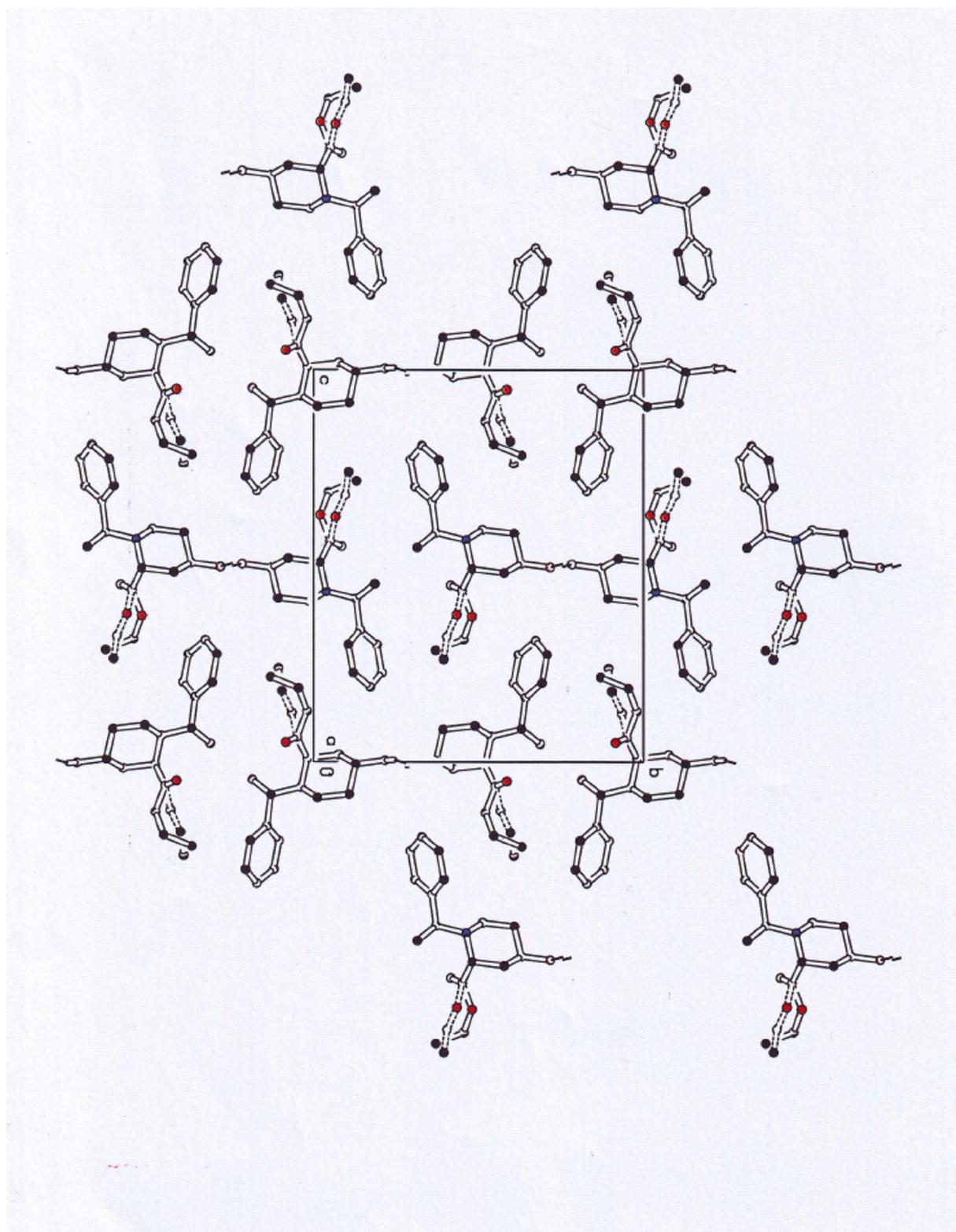
Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega/2\Theta$ -scans
Scan – Breite	$0.9^\circ + 0.14 \cdot \tan(\Theta)$
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta < 70^\circ$
	$-6 \leq h \leq 0$ $0 \leq k \leq 19$ $0 \leq l \leq 22$
Reflexzahl:	
gemessen	3468 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	2912 ( $R_{\text{int}} = 0.0175$ )
beobachtete	2694 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankungen mit kubischen Spline korrigiert
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 210 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0674 \cdot P)^2 + 0.25 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1184$ ( $R1 = 0.0435$ für beobachtete Reflexe, 0.0469 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.046$
Flack Parameter	$x = 0.2(3)$
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.24, -0.21 $\text{e \AA}^{-3}$





Kristalldaten für MPTG4 (M. Perscheid AK Nubbemeyer)

Summenformel	$C_{16}H_{21}NO_3$
Molgewicht	275.33 $gmol^{-1}$
Absorption	$\mu = 0.68 mm^{-1}$
Kristallgröße	0.1 x 0.3 x 0.5 $mm^3$ farblose Platte
Raumgruppe	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (orthorhombisch)
Gitterkonstanten	a = 5.4082(4)Å
(berechnet aus	b = 14.5554(10)Å
25 Reflexen mit	c = 19.079(1)Å
25° < $\theta$ < 38°)	V = 1501.9(2)Å <sup>3</sup> z = 4      F(000) = 592
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{r\ddot{o}n} = 1.218 gcm^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	Turbo Cad4
Strahlung	Cu-K $\alpha$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	omega/2Theta
Scan – Breite	0.9grad+0.14*tan(theta)
Meßbereich	2° ≤ $\theta$ < 70° 0 ≤ h ≤ 6   0 ≤ k ≤ 17   0 ≤ l ≤ 23
Reflexzahl: gemessen	3180 (mit Friedel Paaren)
unabhängige	2653 ( $R_{int} = 0.0418$ )
beobachtete	2253 ( $ F /\sigma (F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur. Intensitätsschwankungen mit kubischen Spline korrigiert
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 182 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0863*P)^2 + 0.81*P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2*F_o^2)/3$ . Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.1686 ( $R1 = 0.0618$ für beobachtete Reflexe, 0.0744 für alle Reflexe)
Fitgüte	S = 1.041
Flack Parameter	x = -0.8(5)
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.43, -0.36 eÅ <sup>-3</sup>

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

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

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
O1	0.7614(5)	0.2831(2)	0.4441(1)	0.0525(8)
N1	0.5293(4)	0.5174(2)	0.5391(1)	0.0299(7)
O2	0.8932(5)	0.5208(3)	0.4193(2)	0.105(2)
O3	0.5936(5)	0.5983(2)	0.3704(2)	0.070(1)
C1	0.7489(6)	0.4675(2)	0.5649(2)	0.0341(8)
C2	0.5426(6)	0.6145(2)	0.5604(2)	0.0331(8)
C3	0.3344(7)	0.6719(2)	0.5289(2)	0.0410(10)
C4	0.6616(6)	0.3427(2)	0.4784(2)	0.0380(9)
C5	0.4817(5)	0.5025(2)	0.4642(2)	0.0325(8)
C6	0.5311(5)	0.6217(2)	0.6396(2)	0.0331(9)
C7	0.3438(6)	0.5796(2)	0.6770(2)	0.043(1)
C8	0.7233(7)	0.3643(2)	0.5528(2)	0.0408(10)
C9	0.6856(8)	0.6829(3)	0.7487(2)	0.061(1)
C10	0.6813(6)	0.5409(2)	0.4162(2)	0.0370(9)
C11	0.7033(7)	0.6738(3)	0.6765(2)	0.048(1)
C12	0.7647(9)	0.6384(3)	0.3186(2)	0.070(2)
C13	0.4514(6)	0.3993(2)	0.4495(2)	0.0377(9)
C14	0.4984(8)	0.6413(3)	0.7851(2)	0.059(1)
C15	0.3270(8)	0.5902(3)	0.7497(2)	0.057(1)
C16	0.695(1)	0.6080(4)	0.2493(2)	0.104(3)

Atom	anisotrope Auslenkungsparameter					
	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>12</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>23</sub>
O1	0.064(2)	0.044(1)	0.050(1)	0.011(1)	0.005(1)	-0.006(1)
N1	0.029(1)	0.030(1)	0.031(1)	0.0020(10)	-0.001(1)	0.0051(9)
O2	0.031(1)	0.201(4)	0.082(2)	0.005(2)	0.006(2)	0.073(3)
O3	0.053(2)	0.101(2)	0.055(2)	0.012(2)	0.014(1)	0.043(2)
C1	0.034(1)	0.033(1)	0.036(2)	0.006(1)	-0.007(1)	0.002(1)
C2	0.032(1)	0.029(1)	0.039(2)	0.001(1)	0.008(1)	0.004(1)
C3	0.049(2)	0.033(1)	0.042(2)	0.008(1)	0.002(2)	0.002(1)
C4	0.043(2)	0.027(1)	0.044(2)	-0.003(1)	0.002(2)	0.002(1)
C5	0.026(1)	0.038(1)	0.034(2)	0.001(1)	-0.003(1)	0.006(1)
C6	0.029(1)	0.032(1)	0.039(2)	0.004(1)	0.000(1)	-0.002(1)
C7	0.037(2)	0.054(2)	0.037(2)	-0.007(2)	0.002(2)	-0.001(1)
C8	0.047(2)	0.033(1)	0.042(2)	0.004(1)	-0.006(2)	0.001(1)
C9	0.050(2)	0.075(3)	0.057(2)	-0.003(2)	-0.016(2)	-0.020(2)
C10	0.031(2)	0.048(2)	0.032(2)	-0.001(1)	0.001(1)	0.004(1)
C11	0.039(2)	0.049(2)	0.055(2)	-0.005(2)	-0.004(2)	-0.007(2)
C12	0.074(3)	0.082(3)	0.054(2)	-0.003(3)	0.018(2)	0.026(2)
C13	0.035(1)	0.043(2)	0.035(2)	-0.004(1)	-0.005(1)	0.000(1)
C14	0.062(2)	0.078(3)	0.035(2)	0.012(2)	-0.004(2)	-0.011(2)
C15	0.051(2)	0.081(3)	0.038(2)	-0.001(2)	0.008(2)	0.003(2)
C16	0.172(7)	0.081(3)	0.059(3)	-0.026(4)	0.048(4)	-0.012(2)

Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome( $\text{\AA}^2$ )

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{iso}}$
H1A	0.90606	0.49149	0.54108	0.0409
H1B	0.76906	0.47899	0.61658	0.0409
H2	0.70219	0.64304	0.54254	0.040
H3A	0.16372	0.64066	0.54272	0.062
H3B	0.33371	0.67826	0.47552	0.062
H3C	0.34472	0.73586	0.54802	0.062
H5	0.31940	0.53382	0.45207	0.039
H7	0.22214	0.53775	0.65494	0.051
H8A	0.88340	0.33316	0.56609	0.049
H8B	0.58240	0.34045	0.58529	0.049
H9	0.80614	0.72121	0.77381	0.073
H11	0.83193	0.70467	0.64750	0.057
H12A	0.72291	0.70545	0.31693	0.084
H12B	0.93591	0.62615	0.33613	0.084
H13A	0.29731	0.37895	0.47580	0.045
H13B	0.42831	0.38845	0.39801	0.045
H14	0.49939	0.64944	0.83591	0.070
H15	0.19729	0.55832	0.77841	0.068
H16C	0.71233	0.54110	0.24633	0.156
H16A	0.80295	0.63708	0.21449	0.156
H16B	0.52300	0.62520	0.24011	0.156

