



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Stereoselektive Synthese von polyhydroxylierten Indolizidinderivaten – Aufbau optisch aktiver Indolizidinon- carbamide

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Frank Bohland
geboren in Mainz
Mainz, Dezember 2013

Berichtersteller:

Prof. Dr. Udo Nubbemeyer

Prof. Dr. Rudolf Zentel

Datum der mündlichen Prüfung

29. Januar 2014

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von
August 2009 bis Dezember 2013 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
unter der Betreuung von Prof. Dr. Udo Nubbemeyer angefertigt.

KURZZUSAMMENFASSUNG

Ein Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf der Untersuchung des stereochemischen Verlaufs der Aza-Claisen-Umlagerung im Hinblick auf verschiedene 2,4-disubstituierte Pyrrolidine. Hierzu wurden fünf verschiedene Allylamine, ausgehend von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin, bzw. (2*S*)-Prolin in fünf bis acht Stufen mit guten Gesamtausbeuten synthetisiert und anschließend erfolgreich in der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Die Umsetzung der 2,4-*anti*-Allylamine lieferte hierbei diastereoselektiv die entsprechenden *pS*-3,4-*syn*-Azoninone, während die Umlagerung der 2,4-*syn*-Allylamine mit hoher Diastereoselektivität die 3,4-*anti*-Azoninone ergab. Durch die Umkehr der Konfiguration in der 4-Position des Pyrrolidins ließ sich somit die Diastereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung in Bezug auf das neu gebildete Stereozentrum in Position 3 des Azoninons nahezu vollständig umkehren. Dadurch ist es jetzt möglich über die Wahl des Allylamins diastereoselektiv sowohl diverse 3,4-*syn*-Azoninone als auch verschiedene 3,4-*anti*-Azoninone aufzubauen. Die Eignung der Aza-Claisen-Umlagerung sowohl zum Aufbau von Grundkörper für Screening-Bibliotheken als auch als Schlüsselschritt bei der Totalsynthese von Naturstoffen, konnte ebenfalls in Rahmen dieser Arbeit aufgezeigt werden. So konnten zum einen verschiedene Indolizidinon- und Azonanon-Carbamide mittels der Schlüsselschritte Aza-Claisen-Umlagerung und transannularer Ringschluss, in akzeptablen Ausbeuten dargestellt werden. Zum anderen konnten mehrere sehr vielversprechende polyhydroxylierte Indolizidin-Vorstufen aufgebaut werden, sowie die Totalsynthese des 1,6-Di-*epi*-*L*-Castanospermin über insgesamt 13 linearen Stufen in sehr guten Ausbeuten abgeschlossen werden.

ABSTRACT

One of the major aspects of this work was the investigation of the stereochemical progress of the aza-Claisen rearrangement with view on divergent 2,4-disubstituted pyrrolidines. Therefore we synthesized five divergent allylamines starting from *trans*-4-hydroxy-*L*-(-)-proline and *L*-(-)-proline, respectively, in five to eight steps with good overall yields. The following aza-Claisen rearrangement of the 2,4-*anti*-allylamines delivered in a diastereoselective fashion the corresponding *pS*-3,4-*syn*-azoninones, while the 2,4-*syn*-allylamines supplied the 3,4-*anti*-azoninones with an high diastereoselectivity. Through conversion of the configuration in 4-position of the pyrrolidine we could therefore invert the diastereoselectivity of the aza-Claisen rearrangement relating to the stereogenic center in the 3-position of the azoninone. Thus it is now possible to construct diastereoselective diverse 3,4-*syn*-azoninones as well as different 3,4-*anti*-azoninones due to the choice of the allylamine. The suitability of the aza-Claisen rearrangement to setup scaffolds for screening-libraries as well as a key step in total synthesis of natural products could also be shown within the scope of this work. Hence, one hand diverse indolizidinone- and azonanone-carbamides could be prepared, employing two key steps, the aza-Claisen rearrangement and transannular ring closure, with reasonable yields. On the another hand various promising polyhydroxylated indolizidine precursor could be synthesized and the total synthesis of 1,6-di-*epi*-*L*-castanospermine could be completed within 13 linear steps with an excellent overall yield.

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeiner Teil.....	1
1.1. Einleitung.....	1
1.2. Iminozucker	4
1.2.1. Allgemeines	4
1.2.2. Wirkungsweise und Inhibierung von Glykosidasen.....	5
1.2.3. Polyhydroxylierte Indolizidine	8
1.3. Olefinierungsmethoden	19
1.3.1. Wittig-Olefinierung.....	19
1.3.2. Horner-Olefinierung	23
1.4. Claisen-Umlagerung	26
1.4.1. Allgemeines	26
1.4.2. Varianten der Claisen-Umlagerung	28
1.4.3. Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung	32
1.5. Planare Chiralität.....	35
1.6. Synthesekonzept.....	37
1.7. Stand der Forschung.....	38
1.8. Aufgabenstellung.....	43
1.9. Retrosynthesen	44
1.9.1. Retrosynthese der Scaffolds.....	44
1.9.2. Retrosynthesen der polyhydroxylierten Indolizidine	45
2. Spezieller Teil.....	47
2.1. Synthese der Allylamine	47
2.1.1. Syntheseplanung	47
2.1.2. Synthese der Prolinesterderivate	48
2.1.3. Synthese der Carboxymethylethenyl-pyrrolidine	50
2.1.4. Synthese der Benzyloxyethenyl-pyrrolidine.....	50
2.2. Aza-Claisen-Umlagerung	54
2.2.1. Synthese der Carbonsäurefluoride.....	54
2.2.2. Resultate der Aza-Claisen-Umlagerung.....	56
2.2.3. Strukturaufklärung und Konformationsbetrachtung der Azoninone	59
2.2.4. Mechanistische Aspekte der Aza-Claisen-Umlagerung.....	64
2.3. Transannularer Ringschluss	69
2.4. Weiterführende Synthesen zur Darstellung der Scaffolds	73
2.5. Weiterführende Versuche zur Darstellung der swainsoninderivate.....	77
2.5.1. Weiterführende Versuche zur Darstellung des 6-Methylswainsonins.....	77
2.5.2. Syntheseveruche zur Darstellung von 6-(2-hydroxyethyl)octahydroindolizin-1,2,8-triol	

2.5.3.	Alternative Syntheseveruche zur Darstellung des 6-Methylswainsonins.....	85
2.6.	Totalsynthese von 1,6-Di- <i>epi</i> -L-Castanospermin	86
2.7.	Zusammenfassung und Ausblick	89
3.	Experimenteller Teil	96
3.1.	Material und Methoden	96
3.1.1.	Analytik.....	96
3.1.2.	Chromatographie	98
3.1.3.	Präparative Verfahren und Reagenzien	99
3.2.	Synthesevorschriften.....	100
3.2.1.	Synthese von (2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(E/Z-methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin.....	100
3.2.2.	Synthese von (2S,4R)-N-Benzyl-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin 108	
3.2.3.	Synthese von (2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin	113
3.2.4.	Synthese von (2S,4S)-N-Benzyl-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin 120	
3.2.5.	Synthese von (2S)-N-Benzyl-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin.....	125
3.2.6.	Synthese von (2S,4R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-N-methyl pyrrolidin	129
3.2.7.	Synthese von (2S,4R)-N-Benzyl-2-E/Z-(benzyloxyethenyl)-4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pyrrolidin.....	135
3.2.8.	Synthese von (2S,4R)-N-Benzyl-2-E/Z-(benzyloxyethenyl)-4-methyl-pyrrolidin	138
3.2.9.	Synthese von (2S,4R)-N-Benzyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxy-methyl)-4-methyl-pyrrolidin 149	
3.2.10.	(2S,3S)-N-Benzyl-2-E-(benzyloxyethenyl)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin...	158
3.2.11.	Synthese der Säurefluoride	164
3.2.12.	Aza-Claisen -Umlagerung	169
3.2.13.	Transannularer Ringschluss.....	198
3.2.14.	Weiterführende Synthesen der Indolizidinon-Scaffolds	217
3.2.15.	Weiterführende Synthesen der Azonan-Scaffolds	226
3.2.16.	Weiterführende Versuche zur Darstellung des 6-Methylswainsonins.....	232
3.2.17.	Alternativer Syntheseweg zur Darstellung des 6-Methylswainsonins	246
3.2.18.	Weiterführende Versuche zur Darstellung des 6-(2-hydroxyethyl)-octa-hydroindolizin-1,2,8-triol 250	
3.2.19.	Totalsynthese von 1,6-Di- <i>epi</i> -L-Castanospermin	260
3.2.20.	Röntgenstrukturdaten.....	269
3.3.	Abkürzungen.....	271
4.	Literaturverzeichnis.....	274

1. Allgemeiner Teil

EINLEITUNG

Zu den Hauptarbeitsgebieten eines organischen Chemikers gehört die Aufklärung der Struktur und der Reaktivität, sowie Synthese und Biosynthese von Naturstoffen. Ganz allgemein spricht man von Naturstoffen als organische Verbindungen, welche von lebenden Systemen produziert wurden. Sie lassen sich in zwei Klassen einteilen, wobei es dabei keine Rolle spielt, ob sie mikrobiellen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sind. Zum einen gibt es die Primärmetabolite, welche in allen Zellen vorkommen und eine zentrale Rolle im Metabolismus sowie der Reproduktion dieser Zellen spielen. Zu diesen lebensnotwendigen Verbindungen gehören unter anderem die Nukleinsäuren, die Aminosäuren und die Kohlenhydrate. Die meisten primären Metabolite üben dabei ihre biologische Wirkung in der Zelle oder dem Organismus, indem sie produziert wurden, selbst aus. Zum anderen gibt es die Sekundärmetabolite, Verbindungen die zumeist sehr charakteristisch für eine bestimmte Gruppe an Organismen sind und welche zudem oft eine biologische Wirkung auf andere Lebewesen besitzen.¹ Diese Verbindungen sind dabei prinzipiell nicht essentiell zum Leben und ihre genauere Funktion oder den Vorteil den ein Organismus durch die Produktion dieser Verbindungen hat ist oftmals noch nicht vollständig aufgeklärt. Es steht allerdings außer Frage, dass sie für den Erhalt des Lebens einiger Lebewesen unabdingbar sind. Einige dieser Verbindungen dienen als giftige Abwehrstoffe gegen Fressfeinde, als Signal- und Warnstoffe oder auch als Lockstoffe.² Neben diesen primären Funktionen bei den entsprechenden Organismen weisen die Sekundärmetabolite jedoch unter anderem sehr häufig antivirale, anticancerogene oder auch antibakterielle Eigenschaften auf. Diese Vielfalt an biologischer Aktivität sowie deren zumeist anspruchsvolle Struktur machen diese Verbindungen oft zum Ziel von Totalsynthesen oder zum Ausgangspunkt zur Entwicklung neuer Wirkstoffe.³

Somit ist leicht einzusehen, dass historisch betrachtet die Mehrheit aller Wirkstoffe ausgehend von Sekundärmetaboliten oder Verbindungen, die davon abgeleitet sind, erzeugt wurden. Den Startpunkt der modernen Wirkstoffentwicklung könnte man mit der Isolierung des Morphins aus den Samen des Schlafmohn durch F. Sertürner vor knapp über zweihundert Jahren setzen.⁴ Hierdurch wurde eine Ära eingeleitet, in der es möglich war Wirkstoffe zu isolieren, zu charakterisieren und zu verwalten unabhängig von der Quelle oder dem Alter des Materials. Nach dem Zweiten Weltkrieg kam es, ausgelöst durch die Entdeckung des Penicillins, zu einem weiteren Aufschwung der pharmazeutischen Forschung unter Einbeziehung umfangreicher Screenings von Mikroorganismen zur Entwicklung neuer Antibiotika. Dieses stetige Wachstum erreichte in der westlichen pharmazeutischen Industrie seinen vorläufigen Höhepunkt in dem Jahrzehnt zwischen 1970 und 1980. Bis 1990 waren knapp 80% aller Medikamente entweder Naturstoffe oder von Naturstoffen abgeleitete Analoga. Durch die auf dieser Basis entwickelten Medikamente wurde die Medizin förmlich revolutioniert und die Lebenserwartung konnte von rund 40 Jahren zu Beginn des 20ten Jahrhunderts auf über 77 Jahre heutzutage verlängert werden.⁵ Trotz all dieser Errungenschaften war in den letzten drei Jahrzehnten ein langsamer aber dennoch stetiger Rückgang in der

pharmazeutischen Industrie im Bereich der Naturstoffforschung zu beobachten. Zum einen galten die traditionellen ressourcenintensiven Naturstoffprogramme, basierend auf Extraktbibliothek-Screenings, Bioassay-geführter Isolierung, Stukturaufklärung und anschließender Produktionssteigerung als zu personal- und kostenaufwendig und somit nicht mehr profitabel. Zum anderen lässt sich dieser Rückgang auch auf die Einführung des Hochdurchsatz-Screenings (HTS) an definierten molekularen Targets und dem hierfür benötigten Bedarf an Verbindungen um deren Kapazitäten vollständig nutzen zu können, zurückführen. Diese große Nachfrage bewegte viele große Pharmafirmen zu einem Paradigmenwechsel von Naturstoffextrakt-Bibliotheken hin zu sogenannten "screen-freundlichen" synthetischen chemischen Bibliotheken. Die Entwicklung der kombinatorischen Chemie schien den Bedarf nach einer Vielzahl von einfacheren, mehr wirkstoff-ähnlichen Screening-Bibliotheken mit großer chemischer Vielfalt anbieten zu können. Weitere Gründe für den Rückgang sind enorme Fortschritte in der Molekularbiologie, der Zellbiologie und der Genomik, die zu einer erhöhten Anzahl an molekularen Targets und somit zu einer verkürzten Wirkstoffentwicklungszeit geführt haben. Zudem lag zu dieser Zeit der Forschungsschwerpunkt vieler Pharmafirmen nicht mehr bei Therapien für Infektionskrankheiten (einem traditionell starken Einsatzgebiet von Naturstoffe),⁶ da die Notwendigkeit neuer Antibiotika infrage gestellt wurde.⁷ Dieser Rückgang zeigt sich auch bei der Betrachtung der Gesamtzahl aller bei der FDA (Food and Drug Administration) neu zugelassenen kleinen Moleküle pro Jahr zwischen 1981 und 2010 (Abbildung 1.1). Es ist deutlich zu erkennen, dass der Durchschnitt dieser Moleküle in den Jahren 1989 bis 2000 immer bei knapp 40 lag, während er in dem darauffolgenden Jahrzehnt auf knapp die Hälfte gesunken ist.

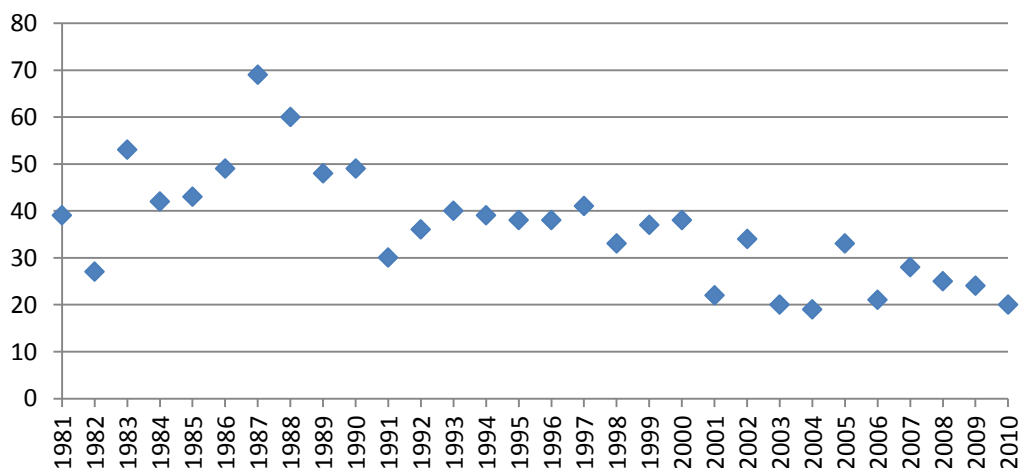


Abbildung 1.1 Gesamtzahl der von 1981–2010 zugelassenen kleinen Moleküle¹⁴

Obwohl der Fokus der pharmazeutischen Industrie die letzten zwanzig Jahre im Bereich der Hochdurchsatz-Screenings von synthetischen Bibliotheken lag, wurde bis heute erst von einer *de novo* neuen aktiven Substanz (NAS, oder auch new chemical entities (NCE)) im öffentlichen Bereich berichtet, welche mittels dieser Methoden gefunden wurde.⁸ Dies war die Antitumor-Verbindung Sorafenib (Nexavar) von der Firma Bayer, welche 2005 von der FDA für die Behandlung von Nierenzellkarzinomen zugelassen wurde. Auch die Erfolgsrate von <0,001% der pharmazeutischen

Standard-Screenings (meistens HTS) lässt noch etwas zu wünschen übrig. Vergleicht man hiermit allein die Polyketidmetabolite, bei denen 7000 bekannte Strukturen zu 20 (Erfolgsrate 0,3%) kommerziell verfügbaren Medikamenten geführt haben, so zeigt sich das deutliche Potential der klassischen Screenings von natürlichen Substanzen.⁹ Ende der 1990er Jahre realisierten die Synthesechemiker, dass die bis dato synthetisierten kombinatorischen Bibliotheken die Erwartungen nicht erfüllten. Als Grund hierfür sah man die mangelnde Komplexität dieser Moleküle in Bezug auf Chiralitätszentren, heterozyklische Substituenten und polyzyklische Strukturen, die bioaktive Naturstoffe normalerweise aufweisen. Es kam somit zu einem neuerlichen Interesse an Naturstoffen als Quelle chemischer Diversität und als Leitstrukturen. Das Konzept der vielfältigkeits-orientierten Synthese (diversity-oriented synthesis, (DOS)) kam somit in Mode, bei dem Verbindungen synthetisiert werden, die in Bezug auf die Komplexität den Naturstoffen nach empfunden sind oder die direkt auf der Topologie von Naturstoffen basieren.¹⁰ Die Planungen dieser Synthesen starten mit einfachen kleinen Molekülen, die in divergenten Synthesen über einige Schlüsselschritte wie Multikomponenten-Reaktionen,¹¹ komplexitätsgenerierende Reaktionen und verzweigte Synthesewege eine hohe strukturelle Vielfalt und Komplexität der Verbindungen erzeugen.¹² Somit können Substanzbibliotheken generiert werden, die nicht nur sehr vielfältig an Anhangenelementen (klassische kombinatorische Chemie) sind, sondern auch Variationen in Bezug auf das Grundgerüst und die Stereochemie aufweisen. Diesen Ansatz könnte man somit als gegensätzliche vorwärts gerichtete Methode im Vergleich zu dem klassischen retrosynthetischen Ansatz, bei dem komplexe Moleküle auf einfache Startmaterialien zurück geführt werden, ansehen.¹³ Obwohl die Techniken der kombinatorischen Chemie die Entwicklung aktiver chemischer Strukturen revolutioniert haben, spielen Naturstoffe bei der Entwicklung neuer Medikamente immer noch eine entscheidende Rolle.

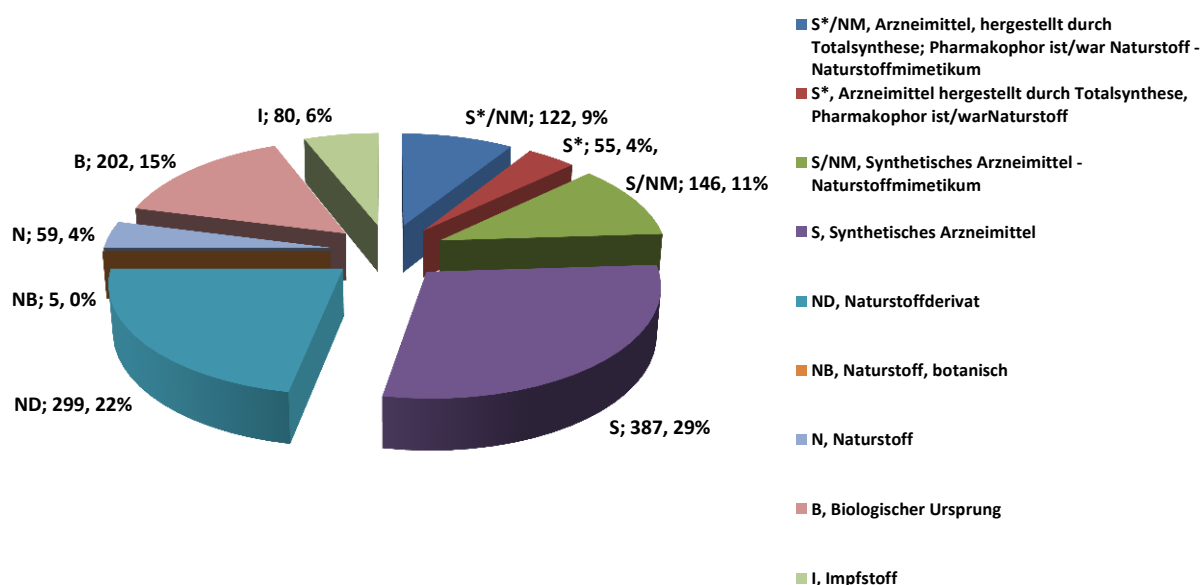


Abbildung 1.2 Im Zeitraum von 1981-2010 bei der FDA zugelassene neue aktive Substanzen eingeteilt nach ihrem Ursprung¹⁴

Betrachtet man die Rate der im Zeitraum von 1981-2010 zugelassenen neuen aktiven Verbindungen (NCE), dargestellt in Abbildung 1.2, so sind 50% der 1135 Verbindungen natürlichen Ursprungs. Des Weiteren stand bei 25% der Substanzen, die synthetisch hergestellt wurden, am Anfang des Iterationsprozesses oder der Leitstruktursuche ein Naturstoff.¹⁴

IMINOZUCKER

1.1.1. Allgemeines

Unter Iminozuckern versteht man natürliche oder synthetische Kohlenhydrat-Mimetika, bei denen der endozyklische Sauerstoff durch einen Stickstoff ersetzt ist. Die am häufigsten in der Natur vorkommenden Strukturklassen sind in Abbildung 1.3 dargestellt, es handelt sich hierbei um: Pyrrolidine **1**, Piperidine **2**, Pyrrolizidine **3**, Indolizidine **4** und Nortropane **5**. Als Substituenten tragen diese Grundgerüste in der Natur zumeist Hydroxylgruppen, aber auch Carbonsäuren und Amide kommen vor. Bei den synthetischen Iminozuckern sind hingegen diverse Variationen zu finden.

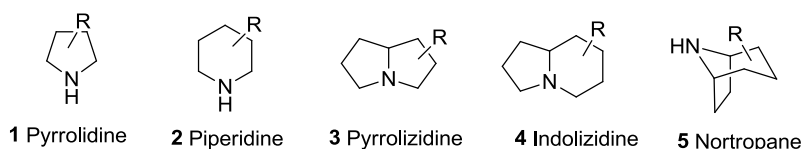


Abbildung 1.3 Grundstrukturen von Iminozuckern

Iminozucker teilen viele der chemischen Eigenschaften mit klassischen Mono- und Disacchariden und können daher diese oder deren Hydrolyseübergangszustand, imitieren. Aufgrund dieser Ähnlichkeit zu den klassischen Kohlenhydraten besitzen diese kleinen polaren Moleküle eine Vielzahl an physiologischen Eigenschaften (z. B. die effiziente Aufnahme), die sie zu potenziellen Arzneimittelkandidaten machen. Zugleich sind sie jedoch ausreichend unterschiedlich zu den Kohlenhydraten, so dass sie die Verarbeitung durch kohlenhydratmodifizierende Systeme (z. B. Enzyme) behindern können und dabei chemische und biologische Stabilität aufweisen. Aufgrund dieser besonderen Kombination an Eigenschaften stellen Iminozucker eine herausragende Rolle bei der Suche nach neuen Arzneimittelmolekülen dar. Die zunehmenden Erfolge der Glykobiologie beim Identifizieren neuer Targets bietet ebenfalls eine Chance für Iminozucker bei der Suche nach neuen Arzneimittelkandidaten.¹⁵

Den Startpunkt für die Entwicklung dieser Klasse von Verbindungen als therapeutische Agenzien kann man in der Entdeckung der natürlich vorkommenden Iminozucker: Swainsonin **1**, Castanospermin **2** und Deoxynorjirimycin (DNJ) **3** (Abbildung 1.4), sehen. Diese, als erste Generation von Iminozuckern bezeichneten Verbindungen, standen besonders aufgrund ihrer Inhibition von Glykosidasen und der damit verbundenen Entwicklung von Anti-Krebs- und Anti-HIV-Agenzien im Fokus der pharmazeutischen Industrie in den 1980er Jahren.^{16,17} Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit und Selektivität vieler Verbindungen der ersten Generation haben es nur wenige Verbindungen geschafft über die Entdeckungsphase hinaus weiterverfolgt zu werden. Nichtsdestotrotz haben zwei

dieser Generation die Zulassung als Medikamente erhalten. Es handelt sich hierbei um die beiden sehr eng mit dem natürlich vorkommenden Iminozucker DNJ verwandten Iminozuckerarzneimittel Glyset **3** und Zavesca **4** (Abbildung 1.4). Glyset wurde 1996 zur Behandlung von Diabetes Typ II zugelassen, es wirkt als Inhibitor von α -1,4-Glykosidasen und führt zur Reduktion der Absorption von Glukose im Darm. Zavesca ist als Medikament zur Behandlung der Gauchers`Krankheit Typ I und der Niemann-Pick Typ C Krankheit zugelassen. Man geht davon aus, dass es das Enzym Glykosylceramid-Synthase hemmt, eine Glykosyltransferase, welche an der Synthese vieler Glykosphingolipide beteiligt ist.¹⁸

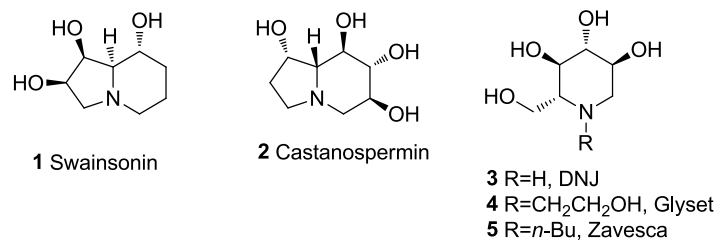


Abbildung 1.4 Auswahl an Iminozuckern der ersten Generation

Innerhalb der letzten zehn Jahre konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass Iminozucker auch ohne glykosidaseinhibierende Wirkung biologische Effekte besitzen können. Sie können unter anderem als Immunmodulatoren oder als Chaperone für missgefaltete Proteine wirken.¹⁹ Diese Erkenntnis bietet die Chance des Einsatzes von Iminozucker in einer Reihe von neuen interessanten Forschungsgebieten. Iminozucker können somit als sehr vielversprechende Leitstrukturen angesehen werden, deren Bedeutung aufgrund des immer besser werden Verständnisses der Struktur und der Funktion von Kohlenhydraten stetig zunimmt. Die Herausforderung besteht nun darin diese bioaktiven Substanzen soweit abzustimmen, dass sie für spezifische therapeutische Anwendungen zugänglich werden.

1.1.2. Wirkungsweise und Inhibierung von Glykosidasen

Glykosidasen sind Enzyme, die die Hydrolyse von glykosidischen Bindungen unter Abspaltung von Monosacchariden von der nichtreduzierenden Seite der Oligosaccharide oder Glykokonjugate aus katalysieren. Sie kommen somit in einer Reihe von lebensnotwendigen biologischen Prozessen vor.²⁰ Glykosidasen spielen sowohl bei der Biosynthese von Oligosaccharidketten als auch bei dem Qualitätskontrollmechanismus im Endoplasmatische Retikulum von *N*-verbunden Glykoproteinen eine entscheidende Rolle. Inhibitoren dieser Enzyme besitzen daher weitreichende Effekte auf die Qualitätskontrolle, die Alterung, den Transport und auf die Sekretion von Glykoproteinen und können Zell-Zell- sowie Zell-Virus-Erkennungsprozesse modifizieren. Aufgrund dieser Effekte bietet sich die Einsatzmöglichkeit von Glykosidase-Inhibitoren bei viralen Infektionen, Krebs und genetischen Krankheiten.²¹

α -Glykosidasen katalysieren selektiv die Hydrolyse von α -glykosidischen Bindungen, dies kann nach einem der beiden in Abbildung 1.5 dargestellten Mechanismen ablaufen. Man spricht hierbei

entweder von einem Konfigurationserhaltenden Mechanismus, wenn die Konfiguration am anomeren Kohlenstoffzentrum des Monosaccharids erhalten bleibt oder von einem Konfigurationsumkehrenden, wenn der Prozess unter Inversion abläuft. Das aktive Zentrum der Glykosidasen besitzt typischerweise zwei Carboxylgruppen tragende Reste (Asp oder Glu), die für die Hydrolyse sowie die dabei vorkommende Protonierung verantwortlich sind. Die Position und die Wirkweise der Carboxylgruppen sind die entscheidenden Unterschiede im Vergleich der beiden Mechanismen. Bei Konfigurationserhaltenden Enzymen sind die beiden Carboxylgruppen zirka 5,5 Å voneinander entfernt und es kommt während der Transformation zu einer zweifachen Substitution unter der Beteiligung eines Enzym-Glykosyl-Intermediats (Abbildung 1.5, Teil A). In diesem Fall reagiert einer der beiden Carboxyl-Reste wie ein klassischer saurer Katalysator, der den endozyklischen Sauerstoff protoniert. Gleichzeitig reagiert das zweite Carboxylat als Nukleophil und greift das anomere Zentrum von der *exo*-Seite aus an, sodass ein kovalentes Intermediat gebildet wird.

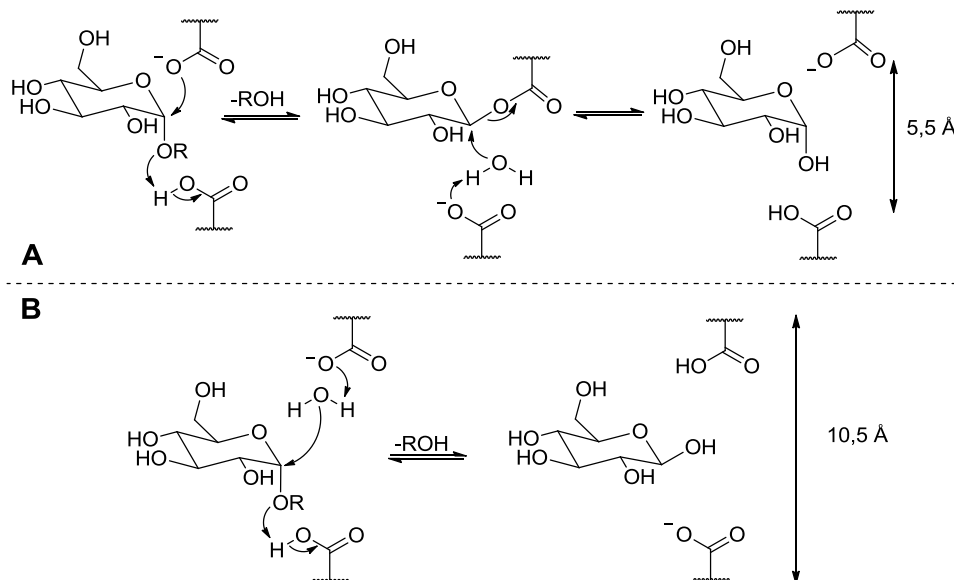


Abbildung 1.5 Mechanismen der Katalyse von Konfigurationserhaltenden (A) und Konfigurationsumkehrenden (B) α-Glykosidasen nach Koshland²²

Im zweiten Schritt deprotoniert das freie Carboxylat-Anion ein Wassermolekül, welches anschließend das soeben gebildete *exo*-Acetal wieder spaltet und die Carboxylatgruppe des Enzyms sowie ein Molekül Glukose freisetzt. Bei den Konfigurationsumkehrenden Glykosidasen ist der Abstand der beiden Carboxylgruppen im aktiven Zentrum deutlich größer (zirka 10,5 Å), dies erlaubt die gleichzeitige Bindung von dem Substrat und einem Wassermolekül. Daher läuft die Hydrolyse in diesem Fall über eine einfache Substitution unter Umkehr der Konfiguration ab. Hierbei reagiert die anfänglich deprotonierte Carboxylgruppe wie eine klassische Base und deprotoniert ein Molekül Wasser, welches anschließend das anomere Zentrum von der *endo*-Seite aus angreift (Abbildung 1.5, Teil B). Des Weiteren hat die Protonierung des glykosidischen Sauerstoffatoms durch eine der beiden Carboxylgruppen den Effekt, dass das Substrat im Übergangszustand als Oxoniumion vorliegt. Der dadurch ausgebildete partielle Doppelbindungscharakter des Substrats im Bereich des anomeren

Zentrums bewirkt eine Verzerrung der im Grundzustand vorliegenden Sesselkonformation des Glykolsyrings hin zu einer Boot- oder Halbsessel-Konformation (Abbildung 1.6).

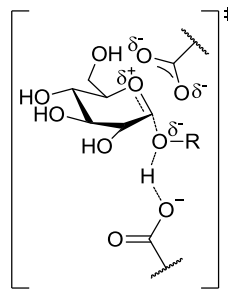


Abbildung 1.6 Struktur des Oxoniumions im Übergangszustand des konfigurations-erhaltenden Hydrolysemechanismus von α -Glykosidasen

Somit bietet sich hier ebenfalls die Möglichkeit von Glykosidase-Inhibitoren als Mimetika der Oxoniumion-Zwischenstufe zu agieren.²³ Besonders gut geeignet sind hierfür polyhydroxylierte Alkaloide, da diese im physiologischen pH-Wert-Bereich zumeist protoniert vorliegen.²⁴ Unter den Iminozuckern gibt es beide Typen der Inhibitorwirkung. Während Castanospermin ganz klassisch den Zucker (Glukose) in seiner neutralen Form imitiert, kann Swainsonin hingegen sowohl die neutrale Form des Zuckers als auch in seiner protonierten Form das entsprechende Oxoniumion (das Mannosylkation) imitieren (Abbildung 1.7).²⁵

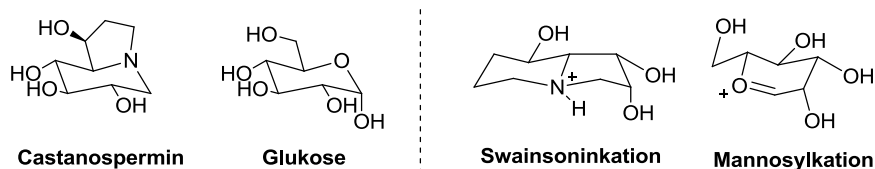


Abbildung 1.7 Vergleich Zucker und Iminozucker-Mimetika

Da alle Glykoproteine der Säugetiere, egal welche biologische Rolle sie spielen oder wo ihr Wirkort ist, denselben posttranslationalen Glykosylierungspfad durchlaufen, soll dieser im Folgenden kurz beschrieben werden, da er eines der Hauptwirkungsgebiete von Glykosidase-Inhibitoren darstellt. Dieser Pfad verläuft durch das endoplasmatische Retikulum (ER) und den Golgi-Apparat und ist für die weitere Verarbeitung von asparaginverknüpften (*N*-verknüpften) Oligosacchariden zu verschiedenen weiterentwickelten Formen (mannosereiche und komplexe) verantwortlich, die dann später in Glykoproteinen wiederzufinden sind. Dieser Prozess startet im ER mit der Entfernung der Glukosereste aus dem Vorläufer-Oligosaccharid (bestehend aus zwei *N*-Acetylglukosamin-, neun Mannose- und drei Glukoseresten), das zuvor auf dieses Protein übertragen wurde. Anschließend wird durch die in der ER-Membran gelegene Mannosidase selektiv ein bestimmter Mannoserest entfernt (Abbildung 1.8, Schritt 1, Wirkort von Castanospermin) und der verbleibende Oligosaccharid-Komplex wird in den Golgi-Apparat weitergereicht. Im Golgi-Apparat werden zuerst

durch die Golgi-Mannosidase I drei Mannosereste abgespalten und dann durch die *N*-Acetylglucosamin-Transferase I ein weiterer *N*-Acetylglucosaminrest angeheftet (Schritt 2 und 3). Dies ermöglicht nun der Golgi-Mannosidase II nochmals zwei Mannosereste zu entfernen (Schritt 4, Wirkort von Swainsonin). Nach diesem Schritt ist die endgültige Kernstruktur aus drei Mannoseresten, wie man sie in komplexen Oligosacchariden findet, fertiggestellt. Zuletzt werden noch weitere GlcNAc-, Galaktose- und Sialinsäurereste angefügt (Schritt 5).²⁶

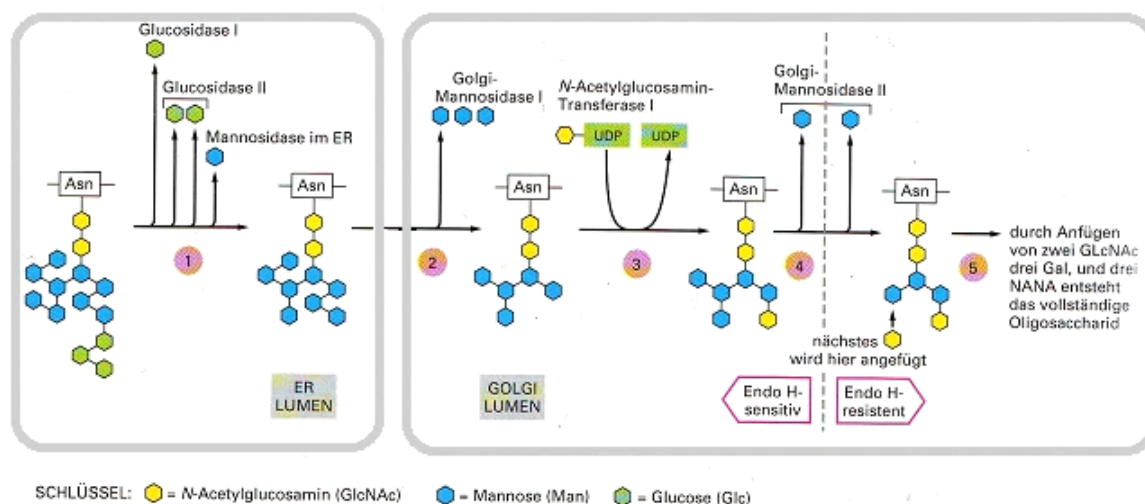


Abbildung 1.8 Weiterverarbeitung der Oligosaccharide im ER und Golgi-Apparat²⁶

1.1.3. Polyhydroxylierte Indolizidine

Eine Vielzahl von Alkaloiden mit der Struktur der polyhydroxylierten Indolizidine konnte in den letzten dreißig Jahren aus verschiedenen natürlichen Quellen (hauptsächlich aus Pflanzen und Mikroorganismen) isoliert werden.²⁷ Aufgrund ihrer biologischen Aktivität, besonders als Glykosidase-Inhibitoren, werden sie oft als potenzielle antivirale, antitumor und anti-immunmodulierende Agenzien betrachtet.²⁸ Es ist somit auch unschwer zu verstehen, dass polyhydroxylierte Indolizidine seit jeher beachtliches Interesse als mögliche Therapeutika und als Werkzeuge zum Verständnis von biologischen Wiedererkennungsprozessen erregen.²⁹ Ihre Strukturen können entweder als Derivate des aromatischen bicyclischen Indolizins oder als Derivate des gesättigten Azabicyclo[4.3.0]nonans betrachtet werden (Abbildung 1.9). Im Rahmen dieser Arbeit wird die Azabicyclo[4.3.0]nonan Nomenklatur solange verwendet, bis die synthetisierten Verbindungen nicht mehr als Indolizidinone angesehen werden konnten.

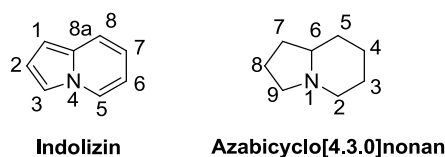


Abbildung 1.9 Bicyclischer Kern der Indolizidin-Alkaloide

Einige natürlich vorkommende polyhydroxylierte Indolizidin Alkaloide sind in Tabelle 1 dargestellt. Des Weiteren sind dort deren Vorkommen in der Natur, der Ort des Vorkommens (Pflanzenteil) und die Literatur der ersten Isolierung aufgelistet. In Klammern ist zudem jeweils angegeben, welcher Familie die zuvor aufgeführte Pflanze zuzuordnen ist. Leguminosae bezeichnet hierbei die Familie der Schmetterlingsblütler und Basidiomycetes die der Ständerpilze.

Lentiginosin, ein dihydroxyliertes Indolizidin mit drei benachbarten Stereozentren, ist ein potenter kompetitiver Inhibitor von pilzlicher Amyloglucosidase, das 2-*epi*-Lentiginosin zeigt hingegen keinerlei Aktivität gegenüber verschiedenen getesteten Glycosidasen.³⁰

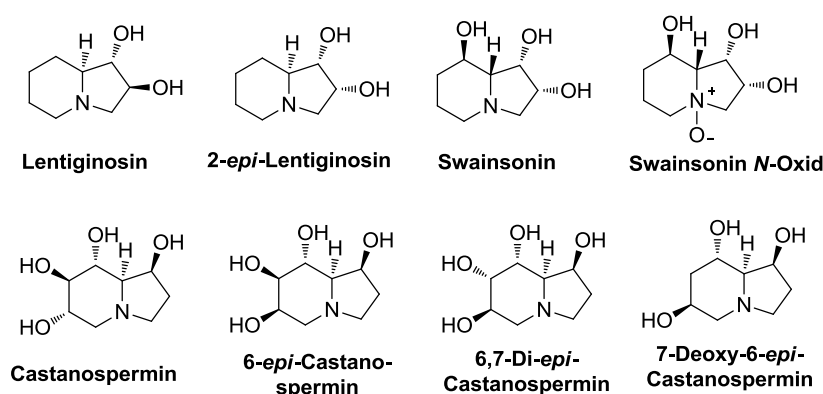


Tabelle 1 Auswahl natürlich vorkommender polyhydroxylierter Indolizidine

Alkaloid	Vorkommen und Referenz
Lentiginosin	<i>Astragalus lentiginosus</i> (Leguminosae) Blätter (Pastuszak et al., 1990)
2-<i>epi</i>-Lentiginosin	<i>Astragalus lentiginosus</i> (Leguminosae) Blätter (Pastuszak et al., 1990)
Swainsonin	<i>Swainsona canescens</i> (Leguminosae) Blätter (Colegate et al., 1979) <i>Astragalus spp.</i> (Leguminosae) Blätter/Stamm (Molyneux und James 1982) <i>Rhizoctonia leguminicola</i> (Basidiomycetes) (Schneider et al., 1982)
Swainsonin N-Oxid	<i>Astragalus lentiginosus</i> (Leguminosae) (Molyneux und James 1982)
Castanospermin	<i>Castanospermum australe</i> (Leguminosae) Samen/Blätter/Borke (Hohenschutz et al., 1981) <i>Alexa spp.</i> (Leguminosae) Samen/Blätter/Borke (Nash et al., 1988)
6-<i>epi</i>-Castanospermin	<i>Castanospermum australe</i> (Leguminosae) Samen/Blätter/Borke (Molyneux et al., 1986; Nash et al., 1990)
6,7-Di-<i>epi</i>-Castanospermin	<i>Castanospermum australe</i> (Leguminosae) Samen (Molyneux et al., 1991)
7-Deoxy-6-<i>epi</i>-Castanospermin	<i>Castanospermum australe</i> (Leguminosae) Samen (Molyneux et al., 1990)

1.1.3.1. Swainsonin und verwandte Verbindungen

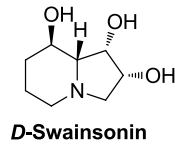


Abbildung 1.10 Struktur von *D*-Swainsonin

Die ersten Isolierungen von *D*-Swainsonin aus einer Pflanze gelangen S. M. Colegate et al. 1979³¹ aus den Blättern der Pflanze *Swainsona canescens* und R. J. Molyneux et al. 1982³² aus den Blättern und dem Stamm von *astragalus lentiginosus* (Abbildung 1.11). Es handelt sich um ein trihydroxyliertes Indolizidin mit vier aufeinander folgenden Stereozentren, dessen absolute Konfiguration 1983 von T. M. Harris et al. aufgeklärt werden konnte.³³ Das in der Natur vorkommende *D*-Swainsonin ist das (1*S*,2*R*,8*R*,8*aR*)-1,2,8-Trihydroxyoctahydroindolizidin (Abbildung 1.10). In erster Linie kam es zur Isolierung aufgrund der Beobachtungen von Vergiftungen bei Nutztieren nach dem Verzehr verschiedener *Swainsona*-Arten.²⁹ Die Toxizität der Verbindung äußert sich als chronische Krankheit mit neurologischen Störungen, Gewichtsverlust und der Abhängigkeit von der Pflanze.²⁵ W. J. Hartley beschrieb die typischen Symptome an jungen Rindern, die *S. galegifolia* gefressen hatten, wie folgt: zuerst konnte Konditionsverlust beobachtet werden, danach folgten neurologische Anzeichen (starrende Augen, Kopfschütteln, hängende Köpfe, mangelnde Koordination und Übererregbarkeit) und schlussendlich führte der längerfristige Verzehr in vielen Fällen bei jungen Tieren zum Tode.³⁴ Diese Symptome sind durch eine verringerte α -Mannosidase Aktivität und die damit verbundene Anreicherung von mannosereichen Oligosacchariden in den Lysosomen zurückzuführen. Dadurch kommt es zu neuronaler Vakuolisierung, zu axonaler Dystrophie, zum Verlust der zellulären Funktionen und letztendlich zum Tod.³⁵ Ausgewachsene Tiere können mit dieser Krankheit oft viele Monate weiterleben, sie geht allerdings mit einer verminderten Fortpflanzungsfähigkeit einher. Eine



Abbildung 1.11 Blütenstand von *Swainsona canescens* (links, Quelle: www.anbg.gov.au) und *astragalus lentiginosus* (rechts, Quelle: www.swcoloradowildflowers.com)

Vergiftung tritt im Allgemeinen erst nach mehrwöchigem Verzehr der entsprechenden swainsoninhaltenen Pflanzen ein und eine nahezu vollständige Wiederherstellung der lysosomalen Funktionen ist sogar möglich, wenn der Zugang zu den Pflanzen nicht mehr gegeben ist. Diese unter dem Namen Locoismus (span. *loco* = verrückt) bekannte Krankheit tritt neben Australien sehr häufig im Westen der Vereinigten Staaten auf.²⁹

D-Swainsonin besitzt verschiedene pharmakologische Effekte im menschlichen Körper, darunter die Inhibierung von *N*-verknüpften Glykosylierungen.³⁶ Es ist sowohl ein starker Inhibitor von lysosomaler α -Mannosidase und von α -Golgi-Mannosidase II als auch ein Immunmodulator und ein potentes Chemotherapeutikum.³⁷ Trotz seiner Nebenwirkungen (Hepatotoxizität, Vakuolisierung, etc.) haben klinische Studien am Patienten in der Krebstherapie einige positive Resultate (verminderte Tumorgröße und vermindertes Tumorwachstum) ergeben und damit den Nutzen von Swainsonin als chemotherapeutisches Medikament aufgezeigt.³⁸

Die Biosynthese von *D*-Swainsonin wurde ausgiebig am Pilz *Rhizoctonia leguminicola* und an der Pflanze *Astragalus oxyphysus* untersucht und verläuft bei beiden sehr ähnlich.³⁹ Der Syntheseweg geht von *L*-Lysin **A** aus und folgt dem natürlichen Abbauweg bis zur Bildung der *S*-Pipecolinsäure **B**. Anschließend werden die beiden noch fehlenden Kohlenstoffatome über eine Acetateinheit eingeführt und der Pyrrolidinring wird zum 1-Oxoindolizidin **C** geschlossen. Besonders bemerkenswert ist hierbei, dass der Carboxylatkohlenstoff der Pipecolinsäure im Alkaloid enthalten bleibt, während er bei vielen anderen Biosynthesen nicht im entsprechenden Alkaloid wiederzufinden ist. Es folgt eine diastereoselektive Reduktion des Ketons zum Alkohol und eine Hydroxylierung am C-2-Atom zum 1,2-Dihydroxyindolizidin **D**. Daraufhin kommt es zur Epimerisierung am C-8a-Atom über das Iminiumion **E** als Intermediat und dessen diastereoselektiven Reduktion sowie zu einer weiteren Hydroxylierung in der 8-Position, sodass der Naturstoff **F** generiert wird.⁴⁰

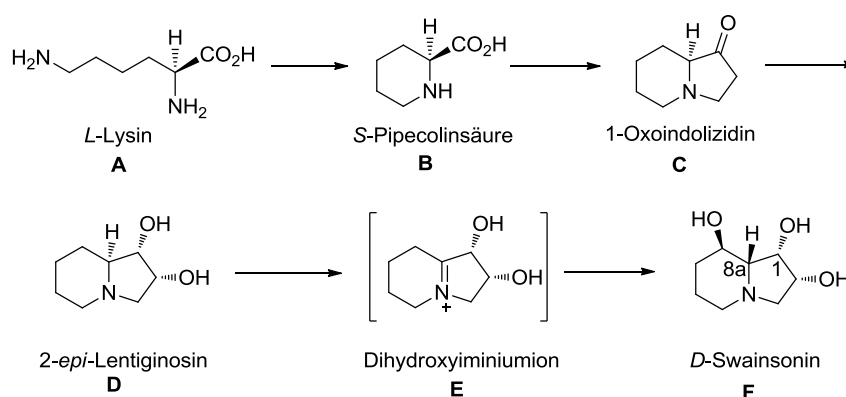
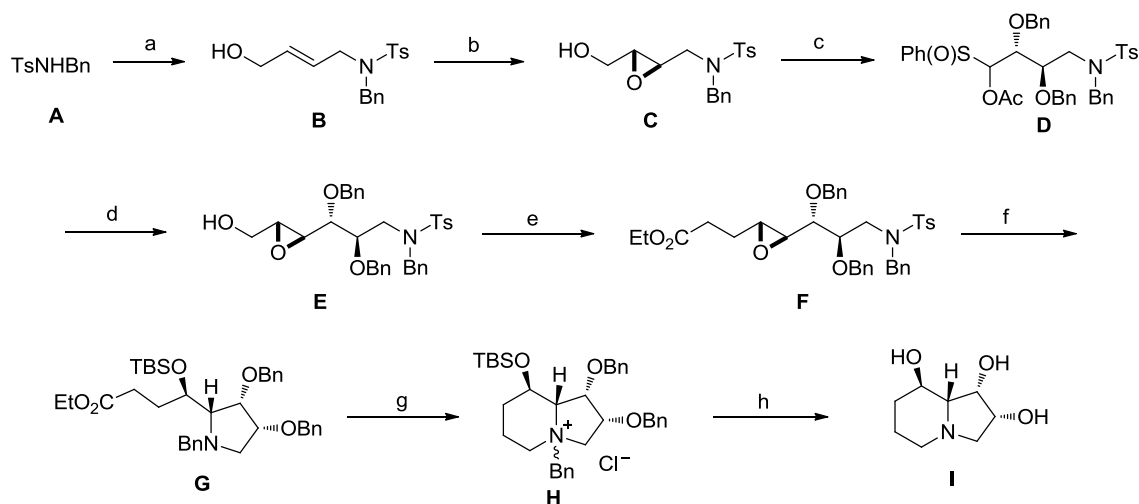


Abbildung 1.12 Biosynthese von *D*-Swainsonin

Als Startmaterial vieler Totalsynthesen von *D*-Swainsonin und seinen Derivaten dienen Kohlenhydrate (Mannose,⁴¹ Erythrose,⁴² Glukose,⁴³ etc.) und dies ist auch aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit ein naheliegender Ansatz.⁴⁴ Die erste nicht von Kohlenhydraten ausgehende Synthese von Swainsonin gelang K. B. Sharpless et al. 1983 (Abbildung 1.13).⁴⁵



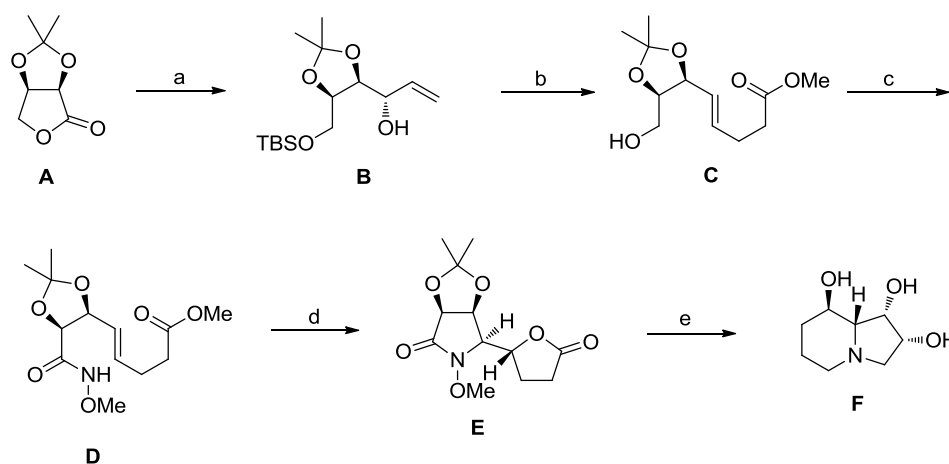
a) 1. NaH, (*E*)-ClCH₂CH=CH₂Cl, DMF, 6 h; 2. NaOAc, DMF, 120 °C, 5 h; 3. K₂CO₃, CH₃OH, rt, 2 h, 68% über 3 Stufen; b) DIPT, Ti(O-*i*-Pr)₄, TBHP, DCM, 2,5 h, 91%; c) 1. PhSH, *t*-BuOH, NaOH, 85 °C, 5 h, 71%; 2. BnBr, NaH, TBAI, THF, rt, 18 h, 91%; 3. *m*CPBA, DCM, 2 h 100%; d) 1. Ac₂O, Tf₂O, Lutidin, 3 h, 71%, 2. LiAlH₄, THF, 30 min., 92%; 3. (COCl)₂, DMSO, DBU, DCM, 21 h, 4. (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, PhCH₃, 67% über 2 Stufen, 5. DIBAH, -78 °C, 1 h, 93%, 6. (-)-DIPT, Ti(O-*i*-Pr)₄, TBHP, CHCl₃, 21 h, 93%; e) 1. DCC, DMSO, C₅H₅NHOTf, dann Ph₃P=CHCO₂Et, 24 h, 89%; 2. KO₂CN=CO₂K, Py., AcOH, 40 °C, 49h, 85%; f) 1. Na-Naphthalid, DMF, 30 min; 2. TBSOTf, NEt₃, DCM, 1 h, 68%; 3. DIBAH, Toluol, 2 h, 79%; g) MsCl, NEt₃, DCM, 18 h, 100%; h) 1. H₂, Pd/C, 10% HCO₂H in MeOH, 18 h, 100%; 2. Dowex 50W-X₈, MeOH, 24 h, 84%.

Abbildung 1.13. Erste Totalsynthese von *D*-Swainsonin nach K. B. Sharpless⁴⁵

Der Allylalkohol **B**, welcher über drei Stufen ausgehend von *N*-Benzyl-*p*-Toluolsulfonsäureamid **A** hergestellt werden kann, wird in einer asymmetrischen Epoxidierung zum Epoxyalkohol **C** umgesetzt, der dann über das Tosylat **D** in den Epoxyalkohol **E** überführt wird. Eine Moffatt-Oxidation des Alkohols **E**, gefolgt von einer Horner-Reaktion mit anschließender Reduktion liefert den Epoxyester **F**. Die Abspaltung der Tosyl-Schutzgruppe mittels Natriumnaphthalid liefert mit nachfolgender intramolekularer Zyklisierung und Silylschutzung der freien Alkoholgruppe das Pyrroliderivat **G**. Dieses wird über Reduktion und Mesylierung in das quaternäre Ammoniumsalz **H** transformiert. Anschließende Hydrogenolyse und Desilylierung ergeben das *D*-Swainsonin **I**. Die Synthese verläuft über 21 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 6,6%.

In den letzten dreißig Jahren seit der ersten Totalsynthese von *D*-Swainsonin wurde eine Vielzahl von weiteren Totalsynthesen entwickelt. Dennoch stellt es immer noch ein interessantes Synthesetarget für weiterentwickelte Totalsynthesen und zum Testen neuer Synthesemethoden dar. In einer der aktuellsten Synthesen von D. J. Wardrop et al. von 2011 konnte die Anzahl der Stufen, bei Verdreifachung der Gesamtausbeute auf die Hälfte reduziert werden. *D*-Swainsonin konnte über 12 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 28% synthetisiert werden. Ausgehend von 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-erythronolacton **A**, welches reduziert, mit Vinylmagnesiumbromid umgesetzt und TBS-geschützt wird, erhält man den Silylether **B** über drei Stufen mit 71% Ausbeute. Nach einer Johnson-Claisen-Umlagerung wird anschließend der Silylschutz abgespalten, sodass der γ,δ -ungesättigte Ester **C** entsteht. Nach DMP- und Pinnick-Oxidation liefert die Umsetzung der Säure mit

O-Methylhydroxylamin das entsprechende Methylhydroxamat **D**. Dieses wird nun mit PIFA und TFA in einer Nitreniumion vermittelten Alken-Bis-Cyclofunktionalisierung über ein intermediär gebildetes bicyclisches Aziridiniumion zum bicyclischen Produkt **E** transformiert. Die reduktive Öffnung des Lactons sowie der Ringschluss unter Appelbedingungen und die abschließende saure Abspaltung des Isopropylidenschutzes lieferten das Endprodukt *D*-Swainsonin **F** (Abbildung 1.14).⁴⁶



a) 1. DIBALH, DCM; 2. VinylMgBr, THF; 3. TBSCl, Imid.; 71% über 3 Stufen; b) 1. $\text{CH}_3\text{C}(\text{OMe})_3$, EtCO_2H , 110 °C, 99%; 2. TBAF, THF, 92%; c) 1. DMP, DCM; 2. NaClO_2 , NaH_2PO_4 ; 3. *t*-BuOCOCl, NEt_3 , $\text{MeONH}_2\cdot\text{HCl}$, 60% über 3 Stufen; d) PIFA, TFA, DCM, 9 h, 60%; e) 1. LiAlH_4 , 1,4-Dioxan, Rückfluss, 16 h, 85%; 2. CBr_4 , PPh_3 , NEt_3 , DCM, 88%; 3. HCl aq., THF, rt, 96%.

Abbildung 1.14 *D*-Swainsonin Totalsynthese nach D. J. Wardrop⁴⁶

Neben *D*-Swainsonin wurde ebenso eine Vielzahl von Totalsynthesen seiner Epimere und verschiedener Analoga publiziert.⁴⁷ Ein sehr interessanter Vertreter der *D*-Swainsonin-Serie ist auch das 1,2,8-Trihydroxy-indolizidin **A**, zu dem es noch keine Totalsynthese vorgestellt wurde und über das bisher nur bekannt ist, dass es ein β -Glukozerebrosidase Inhibitor ist.⁴⁸ Glukozerebrosidase ist ein lysosomales Enzym, das für die Spaltung von Glukozerebrosiden zu Glukose und einem Ceramid verantwortlich ist.⁴⁹

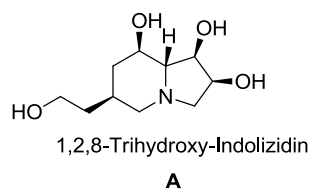


Abbildung 1.15 Strukturformel des Trihydroxy-indolizidins **A**

Während es mittlerweile für *D*-Swainsonin über 30 Totalsynthesen gibt,⁵⁰ sind in der Literatur nur wenige Synthesen für sein Enantiomer, das *L*-Swainsonin, zu finden.⁵¹ Normalerweise inhibieren *D*-Iminozucker-Mimetika die entsprechenden *D*-Glykosidasen kompetitiv, während die entsprechenden *L*-Iminozucker in Bezug auf dieselben Enzyme oft wesentlich schwächer wirksam oder gar inaktiv sind. Die Enantiomere von Iminozuckern besitzen jedoch häufig ebenfalls eine

ausgeprägte biologische Aktivität und sind oft sogar sehr starke nicht-kompetitiv wirkende Inhibitoren von Enzymen.⁵² Ersteres gilt für *L*-Swainsonin, das ein starker Inhibitor der Naringinase, einem *L*-Rhamnosidase Enzym, ist. *L*-Rhamnose ist eine der am häufigsten in der Natur auftretenden 6-Deoxyhexosen und ist weit verbreitet in Pflanzen und Bakterien als Komponente der Zellwände. Er ist auch ein wesentlicher Bestandteil der Oberfläche von Antigenen vieler Mikroorganismen und wurde zudem als Strukturelement von bakteriellen Virulenzfaktoren identifiziert. Das Enzym α -Rhamnosidase spaltet spezifisch terminale *L*-Rhamnoseeinheiten ab und ist bei der Invasivität von pflanzlichen pathogenen Pilzen, der Infektionen von Bakterien durch Bakteriophagen und im Metabolismus von bakteriellen Biofilmen beteiligt. Außerdem ist α -*L*-Rhamnosidase involviert bei der Spaltung von *O*-antigenen Tetrasacchariden, der ersten Phase einer bakteriellen Invasion von Wirtszellen und der Hydrolyse von Rhamnogalacturanen, welche eine Schlüsselrolle als Immunomodulatoren spielen. Es sorgt somit für eine Erhöhung der Zytotoxizität von menschlichen Killerzellen. Inhibitoren dieses Enzyms könnten somit potentielle therapeutische Agenzien gegen bakterielle Dysenterie und Krebs darstellen.⁵³ Außerdem könnten diese Inhibitoren von Enzymen, die nicht menschliche Zucker verarbeiten, die Chance zur Entwicklung neuer Strategien bei Behandlung von durch Mykobakterien ausgelösten Krankheiten bieten.⁵⁴

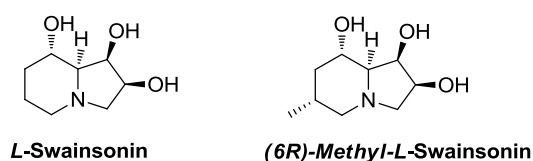
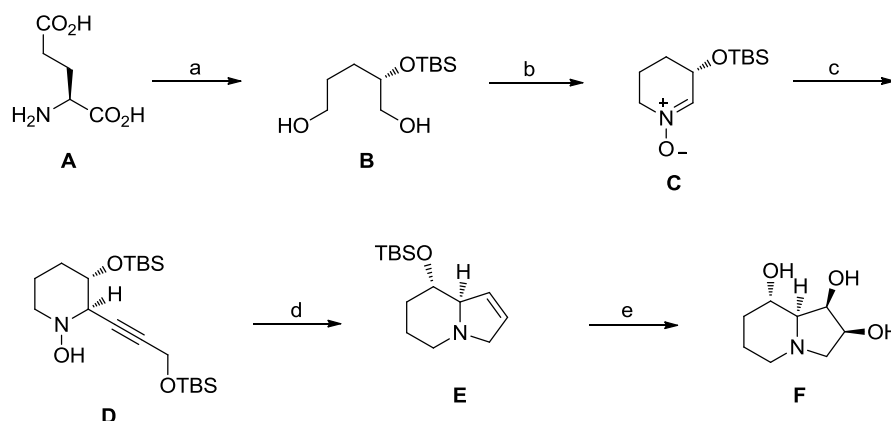


Abbildung 1.16 Strukturformeln von *L*-Swainsonin und (6*R*)-Methyl-*L*-Swainsonin

Die neuste Totalsynthese von *L*-Swainsonin aus 2012 stammt von V. Caprio et al.⁵⁵ und startete von *S*-Glutaminsäure **A**, welche über vier Stufen in das einfach geschützte 1,2,5-Triol **B** überführt wird.



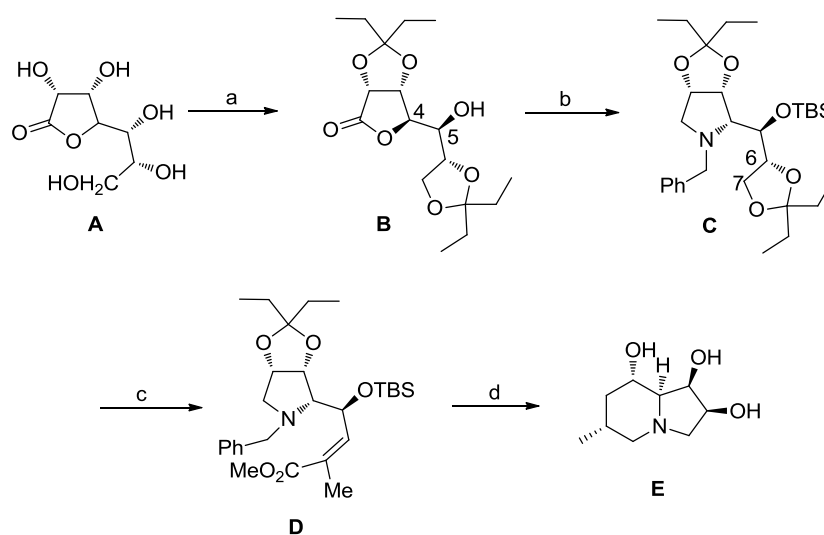
a) 1. NaNO_2 , 2M HCl, 98%; 2. HCl, MeOH, Rückfluss, 12 h, 93%; 3. TBSCl, Imid., 95%; 4. ZnCl_2 , NaBH_4 , NEt_3 , THF, 99%; b) 1. TsCl, DMAP, NEt_3 , 12 h, 86%; 2. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NEt_3 , 4 h 78%; 3. MnO_2 , DCM, 55%; c) 1. Lithiumacetylid, THF, 90%; d) 1. H_2 , Lindlar-Kat., EtOAc; 2. EtOH, HCl, 77%; 3. DCAD, PPh_3 , DCM, 89%; e) AD-mix- α , MeSO_2NH_2 , *t*-BuOH/ H_2O ; 2. Ac_2O , DMAP, Py., DCM, 76%; 3. $\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$, NEt_3 /MeCN; 4. NaOMe, MeOH, rt, 70%.

Abbildung 1.17 Totalsynthese von *L*-Swainsonin nach V. Caprio⁵⁵

Die Aktivierung der beiden freien Alkoholgruppen mit Tosylchlorid und die anschließende Umsetzung mit Hydroxylamin liefert das entsprechende *N*-Hydroxypiperidin, welches daraufhin durch eine Oxidation mit Braunstein in das Nitron **C** überführt wird. Die folgende Addition des Lithiumacetylids an das Nitron **C** liefert stereoselektiv das *trans*-Addukt **D** mit hoher Ausbeute. Anschließend wird die Dreifachbindung mittels Lindlar-Katalysator reduziert, der Silylether mit HCl gespalten und der Pyrrolidinring über eine Mitsunobu-Reaktion zum Indolizidin **E** geschlossen. Eine Dihydroxylierung mit AD-mix- α in *t*-BuOH/H₂O, gefolgt von einer zweifachen Acetylierung ergibt das vollständig geschützte Indolizidin. Die Spaltung des Silylesters mit NEt₃*HF und die Verseifung der beiden Acetatgruppen führt schließlich zum *L*-Swainsonin **F**.

In der Literatur sind viele Synthesen von Analoga zu *D*-Swainsonin zu finden, bei denen das Substitutionsmuster der Sauerstoffatome, die Konfiguration⁵⁶ oder auch die Ringgröße⁵⁷ modifiziert wurden. Allerdings führten diese Veränderungen zumeist zu einer Verminderung der Wirksamkeit. Es sind auch einige Iminozucker-Analoga mit Alkylverzweigungen in der Literatur beschrieben, jedoch führte dies in den meisten Fällen zu einem deutlichen Verlust der Glykosidase-Inhibitionsfähigkeit.⁵⁸ Gleiches gilt für die Einführung von Kohlenstoffsubstituenten bei *D*-Swainsonin, was ebenfalls zu einer Reduktion der Effektivität der Inhibition gegenüber α -Mannosidase führte.⁵⁹

Ein Beispiel ist bisher jedoch beschrieben, bei dem die Einführung einer Alkylgruppe zu einer signifikanten Erhöhung der Glykosidase-Inhibierung geführt hat. Es ist das (*6R*)-Methyl-*L*-Swainsonin (Abbildung 1.16), das zugleich der bisher stärkste beschriebene Naringinase-Inhibitor ist. Die soweit einzige Synthese wurde 2008 von A. E. Hakansson et al. vorgestellt.⁶⁰



a) 1.3-Pentanon, H₂SO₄, 22 °C, 43%; 2.(CF₃SO₂)₂, Py., DCM; 3.KOH, Dioxan, dann Amberlyst 15, 60%; b) 1.TBSCl, Imid., 140 °C, 99%; 2.LiBH₄, THF, 85%; 3.MeSO₂Cl, DMAP, Py., 96%; 4.BnNH₂, 120 °C, 89%; c) 1.80% AcOH, 80 °C, 57%; 2.NaIO₄, MeOH, H₂O; 3.Bu₃P=CHCO₂Me, 81% über 2 Stufen; d) 1.H₂, Pd(OH)₂, Dioxan/H₂O, 6:1, 95%; 2.BH₃, THF, dann CF₃CO₂H:H₂O, 9:1, 82%.

Abbildung 1.18 Totalsynthese von (*6R*)-Methyl-*L*-Swainsonin

Ausgehend vom γ -*D*-Gluconolacton **A** wird über drei Stufen das geschützte Lacton **B** erhalten, bei dem die Konfiguration der beiden Zentren C-4 und C-5 invertiert ist. Die freie Hydroxylgruppe wird

anschließend als Silylether geschützt, das Lacton zum Diol reduziert, und die beiden neu entstandenen Hydroxylgruppen mit MeSO_2Cl in zwei gute Fluchtgruppen überführt. Die Reaktion mit Benzylamin liefert daraufhin den Ringschluss zum Pyrrolderivat **C**. Die selektive Spaltung des 6,7-Ketals, sowie eine anschließende Periodatspaltung des entstandenen Diols liefert den entsprechenden Aldehyd, welcher in einer Wittig-Reaktion mit $\text{Bu}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ zum Olefin **D** umgesetzt wird. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppe liefert das freie Amin, welches direkt mit dem benachbarten Ester zum Amid reagiert und somit den Piperidinring zum Indolizidin schließt. Die Reduktion des Amids und die saure Spaltung des Ketals liefert schließlich das gewünschte Endprodukt, das (6*R*)-Methyl-*L*-Swainsonin **E** (Abbildung 1.18).

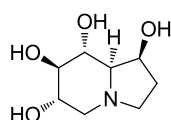
1.1.3.2. *Castanospermin und verwandte Verbindungen*

Die Toxizität für den Viehbestand führte analog zu *D*-Swainsonin (vgl. 1.1.3.1) auch zur ersten Isolierung von *D*-Castanospermin.⁶¹ Es wurde erstmals 1981 aus der Leguminose *Castanospermum australe* von L. D. Hohlenschutz et al. isoliert (Abbildung 1.19).



Abbildung 1.19 Frucht und Blüten von *Castanospermum australe* (Quelle: www.anbg.gov.au)

Die eindeutige Struktur konnte via Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden. Es handelt sich bei dem Naturstoff um das (1*S*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-1,6,7,8-Tetrahydroxyindolizidin, welches in Abbildung 1.20 zu sehen ist.⁶²



D-Castanospermin

Abbildung 1.20 Struktur von *D*-Castanospermin

Es wurde berichtet, dass Schweine, Schafe und Pferde Vergiftungserscheinungen zeigten nachdem sie die Samen von *C. australe* gefressen hatten. Als Hauptsymptom tritt hierbei Gastroenteritis auf,

was auf die Hemmung der Aktivität verschiedener verdauungsfördernder Disaccharidasen (z. B. Sucrase, Maltase, Trehalase) zurückzuführen ist.⁶³ Die Störung kann sogar in Einzelfällen bis zum Tod des Tieres führen.⁶⁴ Außerdem kann es zu Herzinsuffizienz und Nephrose kommen. Castanospermin inhibiert die Aktivität der lysosomalen α -Glucosidase, was die Anreicherung von Glykogen innerhalb der Lysosomen zur Folge hat. Außerdem hemmt es ebenfalls die Aktivität von lysosomaler β -Glucosidase und beeinflusst somit den Katabolismus von Glykosphingolipiden. Als starker Inhibitor von α - und β -Glucosidasen⁶⁵ zeigt Castanospermin beachtliches Potential als antivirales Agens bei der Behandlung von HIV,⁶⁶ Hepatitis C⁶⁷ und HSV-1-Infektionen.⁶⁸ Castanospermin und seine Stereoisomere besitzen ebenfalls ein gewisses Potential in der Hemmung des Fortschritts von Multipler Sklerose,⁶⁹ Angiogenese, Krebs⁷⁰ und Diabetes.⁷¹ Außerdem zeigt es antiinflammatorische⁷² sowie immunsuppressive Eigenschaften.⁷³

Aufgrund seiner biologischen Aktivität und seiner spezifischen Komplexität als Tetrahydroxyamin mit fünf benachbarten Stereozentren diente *D*-Castanospermin in den letzten dreißig Jahren als Zielmolekül einer Vielzahl von Totalsynthesen.⁷⁴ Da vier der fünf Stereozentren mit *D*-Glucose übereinstimmen, ist es nicht überraschend, dass bisher die meisten der Synthesen von Zuckern ausgehen.⁷⁵ Eine der neuesten Totalsynthesen wurde 2009 von R. Madsen et al. publiziert.⁷⁶ Die Synthese startet mit dem kommerziell erhältlichen α -*D*-Methylglucosid **A**, es wird zuerst die primäre Hydroxylgruppe in einer Appel-Halogenierung in das Iodid überführt und anschließend werden die sekundären Hydroxylgruppen als Benzylether geschützt. Die darauf folgende Umsetzung mit Zink unter Ultraschall liefert den Aldehyd **B**. Dieser wird einer reduktiven Aminierung mit Homoallylamin und NaCNBH₃ unterzogen, bevor in einer Grubbs-Metathese Reaktion der Neuring geschlossen und das Amin durch Reaktion mit Tf₂O in das Trifluoracetamid **C** überführt wird. Die Epoxidierung der Doppelbindung kann mit dem aus 1,1,1-Trifluoraceton *in situ* hergestellten Dioxiran realisiert werden und der transannulare Ringschluss zum Indolizidin kann durch die Spaltung des Amids mit KO^t-Bu initiiert werden. Die Abspaltung der Benzylschutzgruppen liefert schließlich den Naturstoff **D**. *D*-Castanospermin konnte ausgehend von α -*D*-Methylglucosid in nur neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 22% dargestellt werden (Abbildung 1.21).

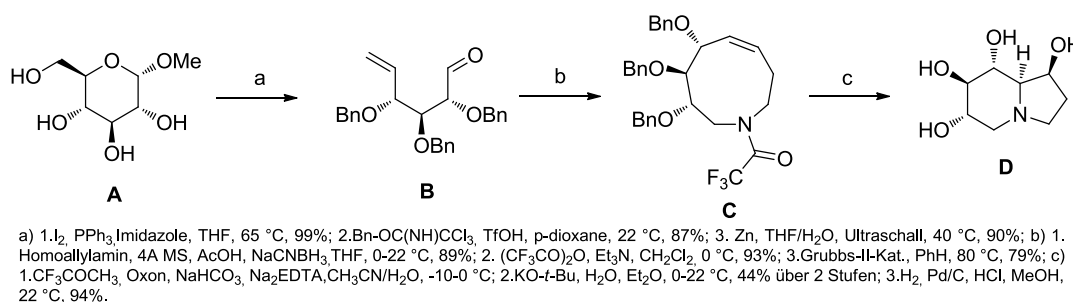
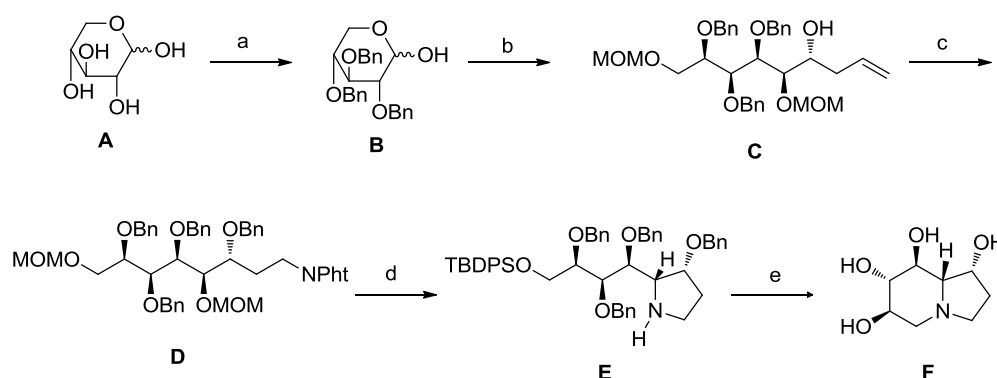


Abbildung 1.21 Totalsynthese von *D*-Castanospermin von R. Madsen

Während zu *L*-Swainsonin (siehe auch 1.1.3.1) und verschiedenen anderen *L*-Iminosukcern⁷⁷ in der Literatur immerhin einige Synthesen und auch einiges zur biologischen Aktivität zu finden ist, halten sich die Publikationen zu *L*-Castanospermin und seinen Epimeren sehr in Grenzen. So gibt es bisher

nur eine Totalsynthese zu *L*-Castanospermin und auch zu 1,6-Di-*epi-L*-Castanospermin findet man nicht sehr viel mehr in der Literatur. Die 18 Stufen lange Totalsynthese von *L*-Castanospermin wurde 1992 von J. Mulzer publiziert und startet mit *D*-Xylose **A**, welche über drei Stufen in den Tribenzylether **B** überführt wird.⁷⁸ Die Öffnung des Halbacetals in einer Grignard-Reaktion liefert den Allylkohol, der MOM-geschützt und anschließend einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung unterzogen wird, sodass der Aldehyd gewonnen wird. Der Aldehyd wird in einer Hiyama-Nozaki-Addition zum Homoallylkohol **C** weiter umgesetzt. Die freie Hydroxylgruppe wird benzylgeschützt und es folgt eine erneute Ozonolyse sowie eine Reduktion des Aldehyds zum Alkohol und eine Mitsunobu-Reaktion mit Phthalimid zum Amin **D**. Die Abspaltung der beiden MOM-Schutzgruppen sowie

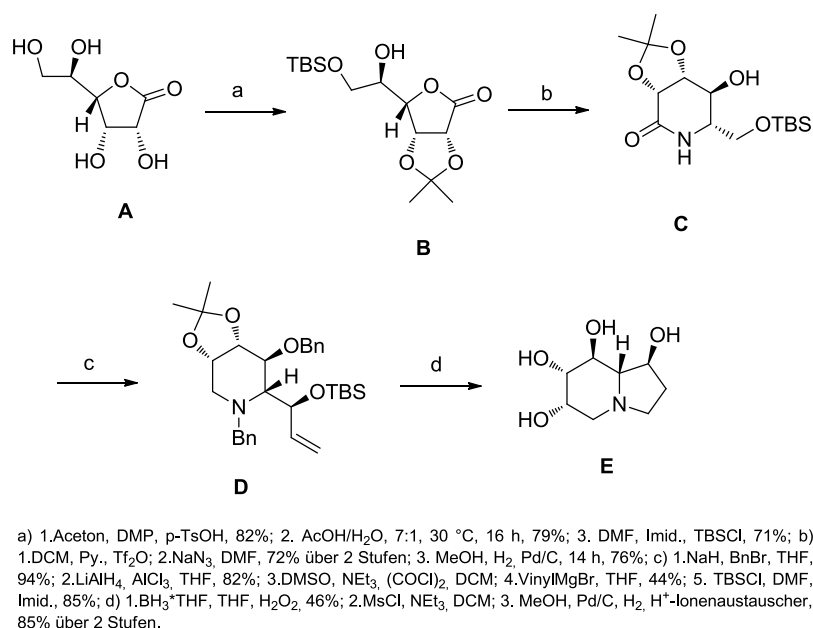


a) 1.MeOH, HCl, 16h, 80°C, 39%; 2.BnBr, KOH, THF, 15h, 81%; 3. AcOH, 2M HCl, 15h, 80°C, 52%; b) 1.CH₂=CHMgBr, THF, 94%; 2.MOMCl, DCM, EtN(i-Pr)₂; HPLC-Trennung, 82%; 3. O₃, DCM, PPh₃; 4. AllylBr, CrCl₃, LiAlH₄, THF, 47%; c) 1.NaH, DMF; BnBr, 77%; 2. O₃, DCM, Ph₃P; 3. LiAlH₄, Ether, 0°C - rt, 60% über 2 Stufen; 4.Phthalimide, PPh₃, DEAD, THF, 85%; 5.HCl, MeOH, 55°C, 97%; d) 1.TBDPSCI, DMF, Imid., 81%; 2.MsCl, Pyridine, 0°C-rt, 91%; 3.N₂H₄·H₂O, EtOH, 79%; e) 1.TBAF, THF, rt, 88%; 2. PPh₃, CCl₄, NEt₃, Acetonitril, 78%; 3.10% Pd/C, H₂, MeOH, HCl, 91%.

Abbildung 1.22 Totalsynthese von *L*-Castanospermin von J. Mulzer

die selektive Schützung des primären Alkohols mit TBDPSCI und die Aktivierung des Sekundären als Mesylgruppe liefern nach Abspaltung der Aminschutzgruppe das Pyrrolinderivat **E**. Über die Spaltung des Silylethers, gefolgt von einer Appel-Halogenierung lässt sich der Piperidinring schließen und somit das vierfach benzylgeschützte Indolizidin generieren. Die reduktive Spaltung der Benzylether führt schließlich zum *L*-Castanospermin **F** (Abbildung 1.22).

Die bisher einzige Totalsynthese von 1,6-Di-*epi-L*-Castanospermin wurde von G. W. J. Fleet et al. 1988 publiziert.⁷⁹ Ausgehend von *D*-Gulonolacton **A** wird über drei Stufen durch zweifachen Isopropyliden-Schutz, selektive Abspaltung des 5,6-Isopropyliden-Schutzes und einfachen TBS-Schutz der primären Hydroxylgruppe der Alkohol **B** dargestellt. Anschließend wird die Hydroxylgruppe als Triflat aktiviert, mit NaN₃ in das Azid überführt und hydrogenolytisch zum Amid **C** reduziert. Nach zweifachem Benzylschutz wird das Amid mit LiAlH₄ und AlCl₃ zum geschützten Amin reduziert und gleichzeitig der Silylether gespalten. Es folgen eine Swern-Oxidation zum Aldehyd, eine Grignard-Reaktion mit VinylMgBr und eine TBS-Schützung des bei der Reaktion neu entstandenen sekundären Alkohols zum Silylether **D**. Eine Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung gefolgt von der Aktivierung des endständigen Alkohols als Mesylat liefert nach Ringschluss schließlich direkt das Indolizidinium-Ion, welches unter saurer Hydrogenolyse zum Indolizidin **E** abgebaut wird (Abbildung 1.23).

Abbildung 1.23 Totalsynthese von 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermin

Die meisten biologischen Tests wurden mit denselben Testsystemen wie bei der *D*-Serie durchgeführt und zeigten, dass die Verbindungen inaktiv oder nur sehr schwach aktiv sind. So zeigt z. B. das 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermin nur eine sehr schwache Inhibition von pilzlicher Amyloglukosidase, während das 6-*D*-Epicastanospermin ein starker Inhibitor dieses Enzyms ist. Das Gleiche gilt für verschiedene andere ebenfalls getestete *D*-Glukosidasen (z. B. α - und β -*D*-Mannosidase, β -*D*-Glukosidase, etc.).⁸⁰ Die Zukunft wird somit zeigen, ob diese Verbindungen eine gewisse biologische Aktivität gegenüber bisher noch nicht gefundenen oder getesteten Systemen besitzen.

OLEFINIERUNGSMETHODEN

1.1.4. Wittig-Olefinierung

Die Wittig-Reaktion wurde 1954 von G. Wittig entdeckt und wurde innerhalb nur eines Jahres als vielseitige Methode in der Naturstoffsynthese etabliert.⁸¹ Dies und die Tatsache, dass sie ebenfalls sehr schnell in industriellen Synthesen eingesetzt wurde, macht die Wittig-Reaktion einmalig.⁸² Durch eine Zusammenarbeit von G. Wittig und H. Pommer wurde die Wittig-Reaktion als Schlüsselschritt bei der BASF zur Synthese von Vitamin A eingesetzt. Das Besondere an dieser Synthese ist die hohe *E*-Selektivität mit der das Produkt gebildet wird. Für seine Arbeiten erhielt Georg Wittig 1979 schließlich den Chemie-Nobelpreis.

Bei der Wittig-Reaktion handelt sich es um eine C,C-verknüpfende Olefinsynthese aus Phosphonium-Yliden und Carbonylverbindungen, wobei in den meisten Fällen Triphenylphosphonium-Ylide eingesetzt werden. Je nach Reaktivität werden die Ylide in labile, semistabile und stabile Ylide unterteilt. Labile und semilabile Ylide werden *in situ* aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen

dargestellt und zeichnen sich dadurch aus, dass die negative Formalladung des carbanionischen Zentrums gar nicht oder nur mäßig stabilisiert ist. Sie besitzen als Substituenten R^1 entweder einen Alkylrest (labile Ylide) oder einen Arylrest (semistabile Ylide). Stabile Ylide werden hingegen zumeist in einer vorherigen Reaktion dargestellt und tragen am Carbanion-Kohlenstoff einen Substituenten mit $-M$ -Effekt (z. B. Ester), sodass die negative Ladung am α -Kohlenstoff besser stabilisiert werden kann.

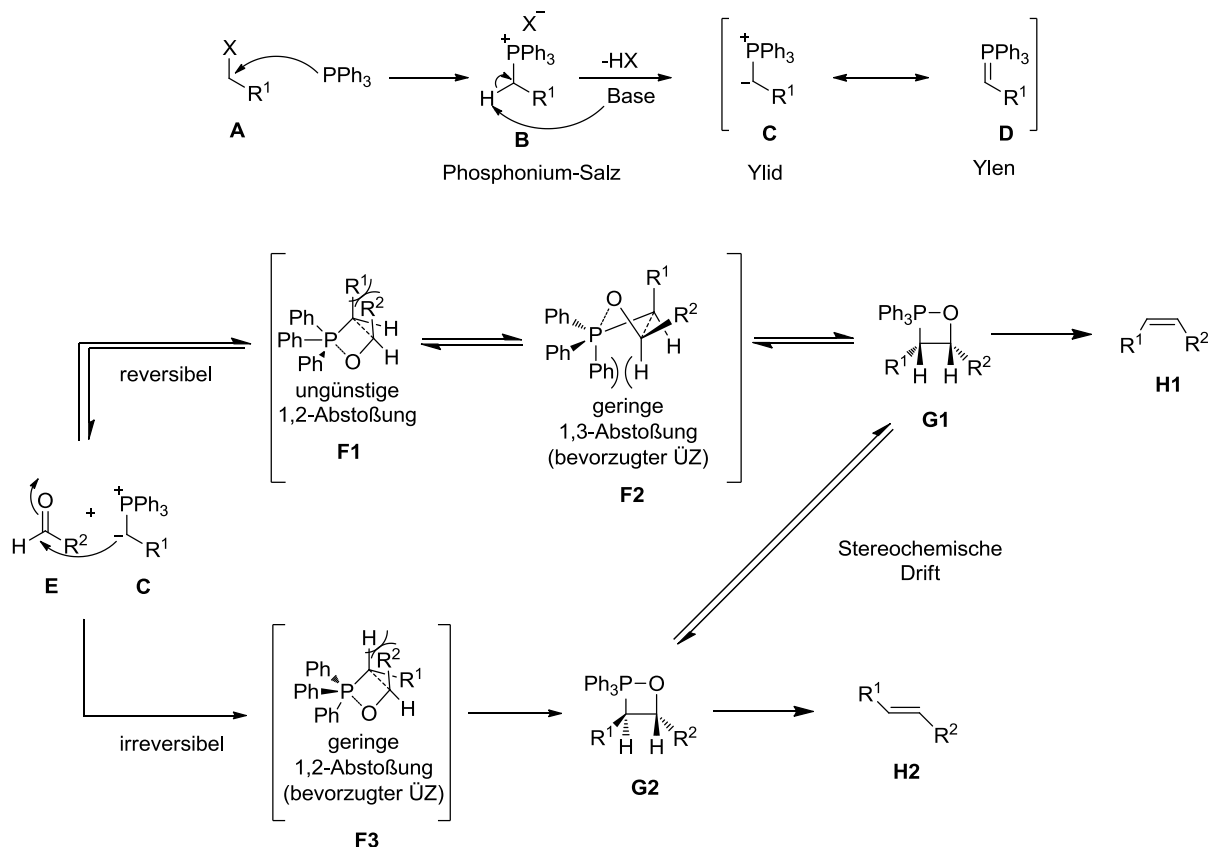


Abbildung 1.24 Mechanismus der Wittig-Reaktion

Im ersten Schritt der Wittig-Reaktion findet eine S_N2 -Reaktion zwischen dem weichen Phosphoratom mit seinem freien Elektronenpaar und dem weichen Kohlenstoffatom des Alkyl-/Aryl- oder Acylhalogenids **A** (bevorzugt Bromid) statt. Hierbei entsteht das quartäre Phosphonium-Salz **B**, welches eine erhöhte CH-Acidität in α -Position aufweist, sodass nun ein Angriff durch eine Base und die Bildung des Ylids **C** bzw. des Ylens **D** erleichtert wird (Abbildung 1.24). Nicht-stabilisierte Ylide könnten nun mit einer Carbonylverbindung **E** schnell nukleophil in einer [2+2]-Cycloaddition über einen frühen Übergangszustand **F1**, in dem der Phosphor sp^3 -hybridisiert vorliegt, reagieren. Ein planarer Übergangszustand ist jedoch wegen starker 1,2-Wechselwirkungen sterisch behindert und es kann ein Wechsel in den günstigeren gefalteten Übergangszustand **F2** stattfinden. Anschließend kommt es zur Bildung des *cis*-konfigurierten Oxaphosphetans **G1**, welches aufgrund der Phosphor-Sauerstoff-Bindung im viergliedrigen Ring unter starker Spannung steht. Das Phosphoratom kann hierbei als bipyramidales Zentrum betrachtet werden, dessen beide Ringnachbarn äquatorial stehen.

Die Phosphor-Sauerstoff-Bindung kann nun durch eine Pseudorotation aus der äquatorialen Position in eine Apikale umlagern.⁸³ Dadurch wird die stereoselektive Öffnung des Oxaphosphetans unter [2+2]-Cycloreversion initiiert und es entstehen Triphenylphosphinoxid und das *cis*-Alken **H1**. Das Primärprodukt der [2+2]-Cycloaddition von einem labilen Ylid an einem substituierten Aldehyd ist somit das *cis*-Oxaphosphetan **G1**. Da die Bildung des *cis*-Oxaphosphetan jedoch reversibel verläuft, kann es unter C-C-Bindungsspaltung und erneuter [2+2]-Cycloaddition ebenfalls zur irreversiblen Bildung des thermodynamisch stabileren *trans*-Oxaphosphetans **G2** kommen, welches stereoselektiv zum *trans*-Alken **H2** zerfällt. Die Bildung des *trans*-Oxaphosphetans verläuft hierbei über einen späten planaren Übergangszustand **F3** (geringe 1,2-Abstoßung), da dieser nun gegenüber dem Gefalteten bevorzugt ist. Diese Isomerisierung zwischen *cis*- und *trans*-Oxaphosphetan bezeichnet man als stereochemische Drift. Die Isomerisierung kann bei Wittig-Reaktionen mit labilen Yliden dadurch unterbunden werden, dass man diese Wittig-Reaktionen in Abwesenheit von Lithiumsalzen („salzfrei“) durchführt. Dies lässt sich unter Verwendung von Na- oder K-haltigen Basen (z. B. NaNH₂, NaHMDS, KHMDS,...) zur Deprotonierung der Phosphoniumsalze verwirklichen. Die salzfreie Wittig-Reaktion bietet somit die Möglichkeit, labile Ylide in einer stereoselektiven Synthese zu *cis*-Olefinen umzusetzen.⁸⁴

Mit der Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion gibt es eine alternative Reaktionsführung die selektiv zur Bildung von *trans*-Alkenen aus labilen Yliden geeignet ist (Abbildung 1.25).

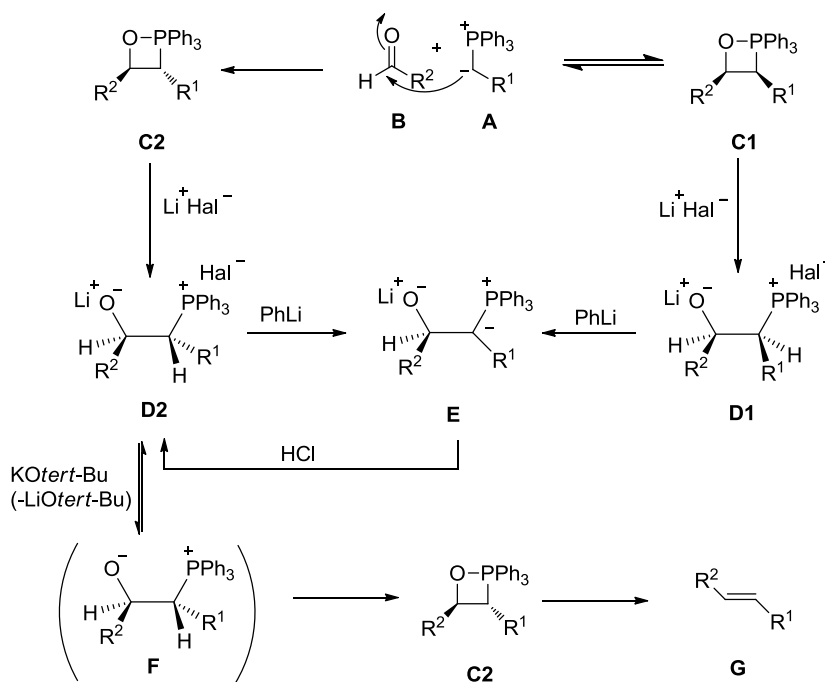


Abbildung 1.25 Mechanismus der Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion

Die Erzeugung des labilen Ylids **A** erfolgt bei dieser Variante durch die Deprotonierung eines Phosphoniumsalzes mit der Base PhLi , welche am besten aus einem Äquivalent PhBr und zwei Äquivalenten Lithium dargestellt wird. Das *cis,trans*-Oxaphosphetan-Gemisch (**C1** und **C2**), das bei der Addition des Ylids an einen Aldehyd **B** zunächst entsteht, zerfällt aufgrund des beträchtlichen Li-

Überschusses (zwei Äquivalente) sofort und vollständig in die beiden Lithiobetaine **D1** und **D2**. Da die Lithiobetaine **D1** und **D2** gleichzeitig Phosphoniumsalze sind, enthalten sie in α -Stellung zum Phosphor-Atom wieder ein acides Proton, welches durch Zugabe eines zweiten Äquivalents PhLi abgespalten werden kann. Dadurch entsteht aus den beiden diastereomorphen Lithiobetainen **D1** und **D2** dasselbe Oxidoylid **E**. Dieses kann nun durch Zugabe von einem Äquivalent HCl, diastereoselektiv in das thermodynamisch günstigere Lithiobetain **D2** überführt werden. Durch Zugabe von KO*tert*-Bu lässt sich nun im Gleichgewicht das Li⁺-Ion von dem Lithiobetain **D2** als LiO*tert*-Bu entfernen und es entsteht das nicht stabilisierte Betain **F**, welches sofort zum Oxaphosphetan **C2** zerfällt. Da die Konfiguration des Oxaphosphetans **C2** dieselbe ist wie bei dem hoch diastereoselektiv gebildeten Lithiobetain **D2**, liefert der Zerfall einheitlich das *trans*-konfigurierte Alken **G**.⁸⁴

Der Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist immer noch eine der anspruchsvollsten Aufgaben, die ein organischer Chemiker zu bewältigen hat, wenn er ein Molekül synthetisieren will. Reaktionen mit denen man solche Verknüpfungen zuverlässig, effizient und stereoselektiv durchführen kann, werden daher in der organischen Synthese häufig verwendet und sind außerordentlich bedeutend. Daher ist die Wittig-Reaktion auch heute noch eine der wichtigsten Methoden, die bisher entdeckt wurden.⁸⁵

1.1.5. Horner-Olefinierung

Die HWE-Reaktion stellt eine wichtige Ergänzung zur Wittig-Reaktion dar. Sie wurde erstmals 1958 von L. Horner⁸⁶ vorgestellt und 1961 von W. Wadsworth und W. Emmons weiterentwickelt.⁸⁷ Es handelt sich um eine C,C-verknüpfende Kondensation zwischen dem Li-, Na- oder K-Salz eines β -Ketophosphonsäuredialkylester oder eines α -(Alkoxy-carbonyl)phosphonsäuredialkylesters und einem Aldehyd. Es entstehen dabei im Allgemeinen *trans*- α,β -ungesättigte Ketone bzw. *trans*- α,β -ungesättigte Ester sowie ein wasserlösliches Phosphorsäuredialkylester-Anion. Während β -Ketophosphonsäuredialkylester durch die Acylierung von α -metallierten Phosphonsäureestern darstellbar sind, erhält man die α -(Alkoxy-carbonyl)phosphonsäuredialkylester über eine Arbuzov-Reaktion zwischen einem Trialkylphosphit und einem α -Halogen-carbonsäureester.

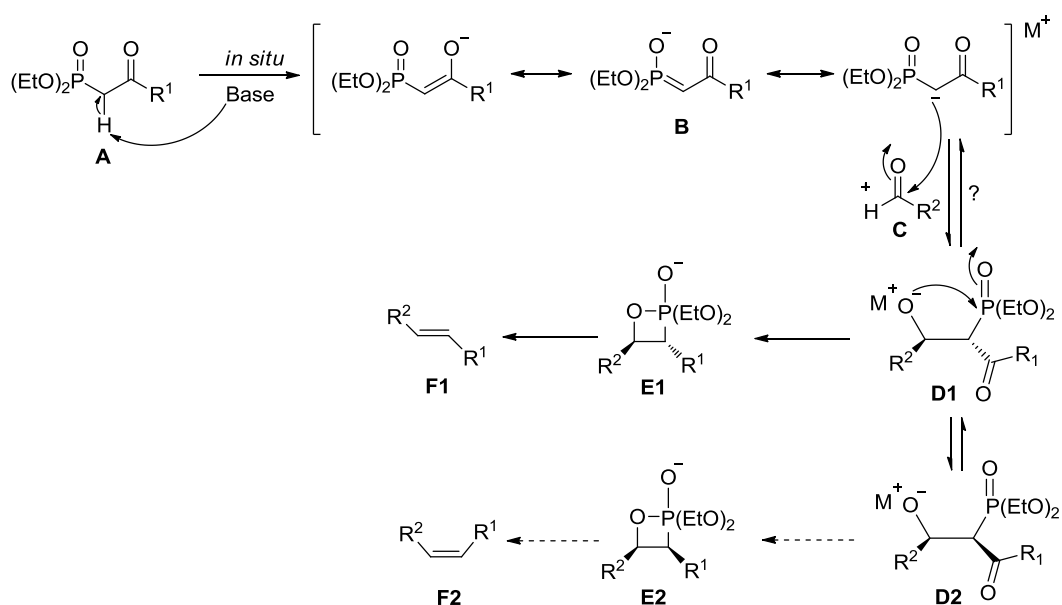


Abbildung 1.26 Mechanismus der Horner-Reaktion

Der erste Schritt der Horner-Reaktion ist die *in situ* Deprotonierung des Phosphonats **A** in α -Position zum Phosphorat durch eine Base (z. B. *n*-BuLi, NaH, KO*tert*-Bu, ...). Dadurch entsteht ein mesomeriestabilisiertes Carbanion, welches in einer aldolartigen Addition mit einer Carbonyl-Verbindung eingehen kann. Die Zyklisierung dieses zuerst gebildeten Alkoxids **D1** führt zum *anti*-Oxaphosphetan **E1** und schließlich zum *E*-Alken **F1**. Wieso diese Reaktion *E*-selektiv verläuft lässt sich bisher nur vermuten. Es ist denkbar, dass die Bildung des Alkoxids zunächst unselektiv zum Gemisch der beiden Diastereomere (**D1** und **D2**) führt. Diese Reaktion dürfte allerdings reversibel sein. Naheliegender ist des Weiteren, dass nur das Alkoxid **D1** zum Oxaphosphetan zyklisiert wird, während diese Reaktion für das Alkoxid **D2** ungleich langsamer verläuft. Das führt schließlich dazu, dass nur das Alkoxid **D1** abreagieren kann, welches anschließend zum stabileren Oxaphosphetan **E1** und somit zum *E*-Alken **F1** weiterreagieren würde. Die langsame Zyklisierung zum Oxaphosphetan **E2** blockiert somit die Bildung des *Z*-Alkens **F2** und die Rückreaktion überwiegt.⁸⁴

Im Vergleich mit der klassischen Wittig-Reaktion bietet diese Modifikation vier Hauptvorteile:⁸⁸

- stabilisierte Phosphonat-Carbanionen sind nukleophiler und weniger basisch als Phosphonium-Ylide und somit in der Lage, mit einer breiteren Auswahl an Aldehyden und Ketonen zu reagieren. (keine Bildung von Aldehyd-/Keton-Enolaten)
- Das während der Reaktion entstehende wasserlösliche Phosphat-Anion ist besser vom Olefin abtrennbar.
- Die erhöhte Reaktivität des Phosphonat-Carbanions ermöglicht eine leichte Alkylierung am α -Kohlenstoff.
- Aufgrund der leichten Zugänglichkeit der Edukt-Phosphonate über die Arbuzov-Reaktion sind diese Verbindungen oft besser verfügbar als die entsprechenden Wittig-Reagenzien. Alternativ sind die Horner-Reagenzien über eine Claisen-Kondensation zwischen einem Carbanion und einem Carbonsäureester darstellbar. Hierbei kann das frei werdende Alkoholat anschließend *in situ* als Base zur Deprotonierung des α -Kohlenstoffs dienen. Durch Zugabe einer Carbonylkomponente kann nun die Horner-Reaktion ohne Zusatz einer weiteren Base stattfinden (vgl. Corey-Kwiatkowski-Reaktion).

Zwei sehr milde Varianten der *E*-selektiven Horner-Reaktion sind die Methode nach S. Masamune und W. R. Roush,⁸⁹ mit LiCl und DBU oder Hünig-Base, sowie die Methode nach M. W. Rathke⁹⁰ mit Li- oder Mg-Halogeniden und Triethylamin. Beide Varianten basieren darauf, dass eine Komplexierung der beiden doppelgebundenen Sauerstoffatome des Phosphonats stattfindet (Abbildung 1.27). Dies führt zu einer Erhöhung der CH-Acidität der α -Protonen, was zur Folge hat, dass die Deprotonierung durch mildere Basen ermöglicht wird.

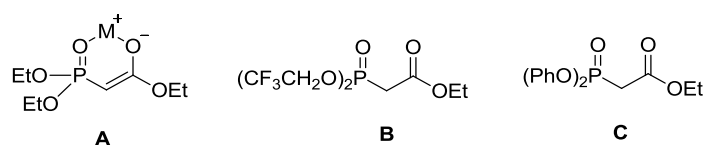


Abbildung 1.27 Komplexierung durch Metallionen bei der Horner-Reaktion A/

Z-selektive Horner-Reagenzien B und C

Kleinste Strukturveränderungen im Phosphonester-Teil haben hingegen oft einen sehr großen Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion. Ersetzt man die Alkoxygruppen des Phosphonats gegen Gruppen mit einem $-I$ -Effekt (Trifluoroalkoxy-Gruppen bei der Horner-Variante nach W. C. Still und C. Gennari⁹¹ oder Aryloxy-Gruppen bei der Variante nach K. Ando⁹²), so wird mit hoher Stereoselektivität das *Z*-Alken gebildet. Man geht hierbei davon aus, dass aufgrund der sterischen Hinderung die Bildung der *cis*-Oxaphosphetane begünstigt wird und diese schneller und irreversibel zu den entsprechenden *Z*-Alkenen zerfallen können.⁹²

Die Wittig- und die Horner-Reaktion, sowie ihre Varianten gehören zu den leistungsfähigsten Methoden zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen und erleichtern die chemische

Synthese einer Vielzahl von organischen Molekülen, sowohl in Forschungslaboratorien als auch in der Industrie. Diese Reaktionen haben sich als besonders nützlich im Bereich der Totalsynthese erwiesen, wo sie zum Aufbau von komplexen Strukturen beigetragen haben und sie stellen somit einen wichtigen Beitrag zur aktuellen Kunst der organischen Synthese dar.⁸⁵

CLAISEN-UMLAGERUNG

1.1.6. Allgemeines

Die Claisen-Umlagerung,⁹³ welche erstmals 1912 von L. Claisen⁹⁴ an Allylaryl- und Allylvinylethern beschrieben wurde, liefert als Produkt γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindungen und ist die Oxa-Variante der erst später entdeckten Cope-Umlagerung. Bei der Cope-Umlagerung, ist kein Heteroatom an der Reaktion beteiligt, sie stellt somit die reine Kohlenstoff-Variante zur Claisen-Umlagerung dar. Tauscht man das Sauerstoffatom durch ein Schwefelatom aus, so spricht man von der Thia-Claisen und wenn ein Austausch gegen ein Stickstoffatom stattfindet von der Aza-Claisen-Umlagerung (Abbildung 1.28). Die Claisen-Umlagerung verläuft im Gegensatz zur Cope-Umlagerung im Allgemeinen irreversibel und stark exotherm, da die gewonnene Bindungsenthalpie der neu gebildeten Sauerstoff-/Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung bei der Reaktion höher ist als bei der reinen Kohlenstoff-Variante.

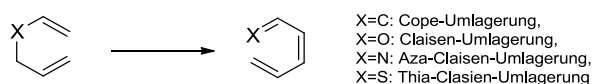


Abbildung 1.28 Sigmatropen Umlagerungen

Mechanistisch betrachtet zählen die Claisen-Umlagerungen zu den [3,3]-sigmatropen Umlagerungen und verlaufen über einen hochgeordneten Übergangszustand, der durch die von R. B. Woodward und R. Hoffmann aufgestellten Auswahlregeln bestimmt wird.⁹⁵

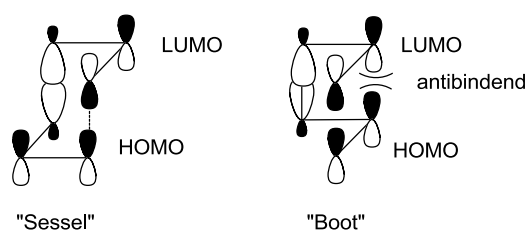


Abbildung 1.29 Grenzorbitale der Übergangszustände bei der thermisch ablaufenden Claisen-Umlagerung

Thermisch sind diese Reaktionen nur erlaubt, wenn die Orbitalsymmetrie während der Reaktion erhalten bleibt. Dies kann entweder durch eine antara-antara-faciale oder durch eine supra-supra-faciale Überlappung der beteiligten Orbitale erfüllt werden, die antara-antara-faciale Überlappung ist dabei jedoch sterisch ungünstiger. Die Verschiebung der Bindungselektronen über einen aromatischen Übergangszustand kann hierbei sessel- oder bootsförmig durchlaufen werden.⁹⁶

Die sesselförmige Konformation ist bei acyclischen Umlagerungen energieärmer und somit bevorzugt, da in dieser mehr Substituenten eine pseudoäquatoriale Position einnehmen können.⁹⁷ Der bootsförmige Übergangszustand ist aufgrund von abstoßenden Wechselwirkungen (antibindend)

der Orbitale weniger begünstigt (Abbildung 1.29).⁹⁸ Strukturelle Zwänge, insbesondere bei cyclischen Systemen, können jedoch dazu führen, dass der bootsförmige Übergangszustand begünstigt wird.⁹⁹ Besitzen die Ausgangsmaterialien eine definierte Geometrie der Doppelbindungen und sind nur endständig substituiert, so ermöglicht der geordnete sesselförmige Übergangszustand eine hohe simple Diastereoselektivität im Zuge der Umlagerung. Die Information der Doppelbindungsgeometrien wird diastereoselektiv auf die beiden neu aufgebauten Stereozentren übertragen. Ist das Edukt *trans-trans* konfiguriert, so entstehen die beiden *syn*-Enantiomere, liegt das Edukt *trans-cis* konfiguriert vor, so entstehen die beiden *anti*-Enantiomere (Abbildung 1.30).

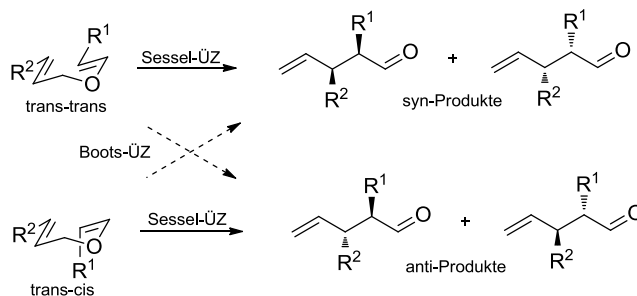


Abbildung 1.30 Simple Diastereoselektivität bei der Claisen-Umlagerung

Setzt man optisch aktive Allyl-Vinylether mit definierter Olefingeometrie in der Claisen-Umlagerung ein, so kann die chirale Information auf ein in der Nähe liegendes Zentrum übertragen werden. Je nachdem, ob die Allylkomponente oder die Vinylkomponente substituiert vorliegt, kommt es zu einem 1,3-Chiralitätstransfer oder einem 1,4-Chiralitätstransfer (interne asymmetrische Induktion). Der Chiralitätstransfer unterliegt der kinetischen Kontrolle und wird daher von niedrigen Temperaturen begünstigt, da bei diesen eine bessere energetische Differenzierung der Übergangszustände möglich ist. Bemerkenswert ist, dass die klassische thermische Claisen-Umlagerung trotz hoher Temperaturen (200 °C) unter vollständigem Chiralitätstransfer abläuft. Zusätzlich hierzu kann eine externe asymmetrische Induktion durch z. B. ein chirales Reagenz, einen chiralen Katalysator, ein chirales Auxiliar oder ein weiteres Chiralitätszentrum im Eduktmolekül verursacht werden.

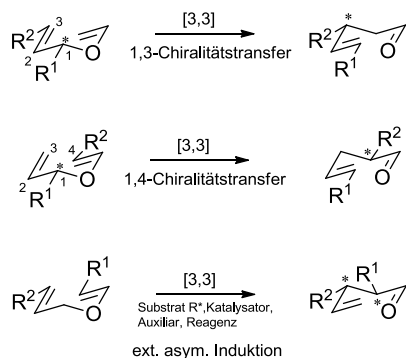


Abbildung 1.31 Stereokontrolle bei der Claisen-Umlagerung

1.1.7. Varianten der Claisen-Umlagerung

Die klassische Claisen-Umlagerung hatte zu Beginn mit den Problemen der nicht einfachen Zugänglichkeit der Edukte, der Beschränkung auf überwiegend aromatische Systeme sowie die harschen Reaktionsbedingungen zu kämpfen. Dennoch führte das große Interesse an dieser stereochemisch zuverlässigen Reaktion im Laufe der Jahre zur Entwicklung zahlreicher unterschiedlicher Varianten an [3,3]-sigmatropen Umlagerungen. Einige dieser Varianten werden nun im Folgenden kurz besprochen.⁹⁹

Die 1940 erstmals beschriebene Caroll-Umlagerung ist eine thermische Umlagerung von allylischen β -Ketoestern, gefolgt von einer Decarboxylierung, hin zu γ,δ -ungesättigten Ketonen. Diese Reaktion fand jedoch anfangs genau wie die Claisen-Umlagerung aufgrund der drastischen Reaktionsbedingungen (Temperaturen von 130-220°C) keine breite Anwendung. Diese Variante rückte jedoch wieder mehr in den Fokus der Synthesechemiker als berichtet wurde, dass die Dianionen von allylischen Acetoacetaten unter milderen thermischen Bedingungen zu β -Ketocarbonsäuren umgelagert werden können.¹⁰⁰ Dieses Prinzip der Ladungsbeschleunigung kann noch verbessert werden, wenn das umlagernde Intermediat von zwitterionischer Natur (vgl. Keten-Claisen-Umlagerung oder auch zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung siehe 1.1.8) ist und ein Ladungsausgleich ermöglicht ist.

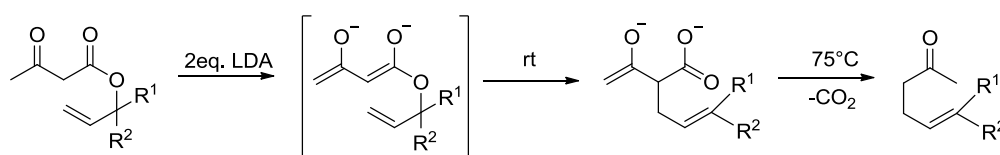


Abbildung 1.32 Caroll-Umlagerung

Die Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung, erstmals 1964 von A. Eschenmoser beschrieben, ist eine der nützlichsten Variante der Claisen-Umlagerung.¹⁰¹ Hierbei werden Allylalkohole in *N,O*-Acetale überführt, welche schnell unter einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung zu γ,δ -ungesättigten Amiden weiterreagieren. Die drastischen Bedingungen zur Darstellung der *N,O*-Acetale hat die Anwendbarkeit jedoch anfangs ein wenig eingeschränkt. Einige Jahre später wurde jedoch eine

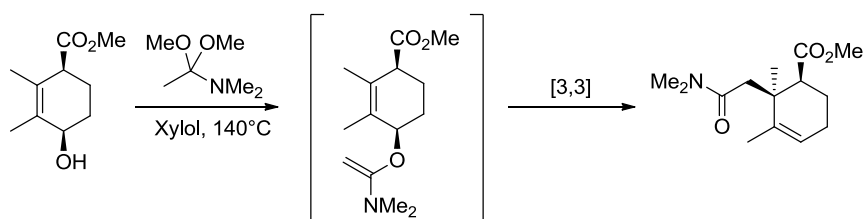


Abbildung 1.33 Meerwein-Eschenmoser-Umlagerung

mildere Variante zur Darstellung der *N,O*-Acetale publiziert, bei der Lithiumallylalkoxide mit acyclischen¹⁰² und cyclischen¹⁰³ *N,N*-Dialkylalkoxymethyleniminium-Salzen zur Umlagerung führten. Dies erhöhte das Interesse an dieser Reaktion, die die Möglichkeit bietet, Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in β -Position zu einem Stickstoffatom aufzubauen und macht sie besonders bei Alkaloidsynthesen zu einem sehr wertvollen Werkzeug.

Eine mit der Meerwein-Eschenmoser-Umlagerung sehr verwandte Umlagerungs-Variante ist die 1970 von W. S. Johnson publizierte Orthoester-Variante der Claisen-Umlagerung, bei der Allylalkohole mit Orthoestern über ein Ketenacetal-Intermediat zu γ,δ -ungesättigten Estern umgesetzt werden können.¹⁰⁴ Anzumerken ist hierbei, dass bei dieser Variante im Gegensatz zur Allyl-Vinylether-Umlagerung die Ketenacetal-Bildung und die Umlagerung in nur einem einzigen Schritt ablaufen.

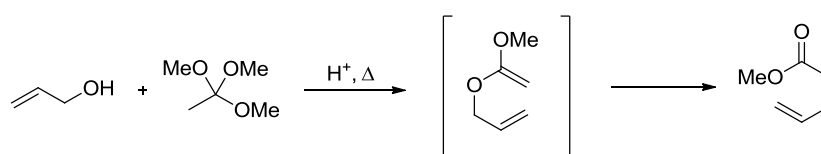


Abbildung 1.34 Claisen-Johnson-Orthoester-Umlagerung

Die wichtigste Entwicklung im Bereich der Claisen-Umlagerung wurde wohl 1972 von R. E. Ireland vorgestellt.¹⁰⁵ Mit dieser Variante lassen sich Allyltrimethylsilyl-Ketenacetale, hergestellt durch die Reaktion eines Allylesterenolats mit Trimethylsilylchlorid, zu γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren umlagern.

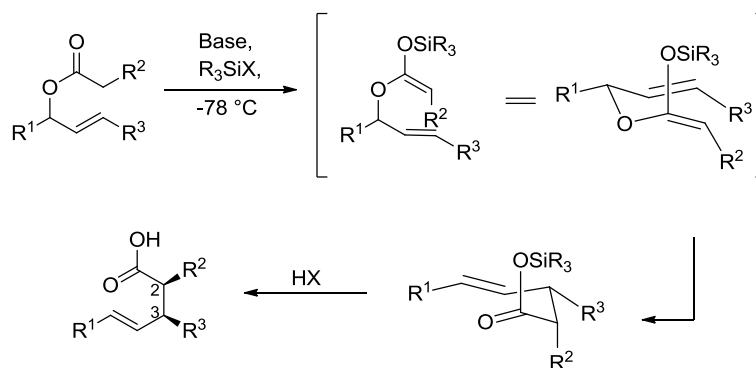


Abbildung 1.35 Ireland-Claisen-Umlagerung

Sie bietet im Vergleich mit den anderen Claisen-Umlagerungen einige entscheidende Vorteile.¹⁰⁶

- Einfache Darstellung der Allylesterenolate
- Möglichkeit der Steuerung der Enolatgeometrie (z. B. liefert der HMPA-Zusatz in THF das *Z*-Enolat anstelle des *E*-Enolats) und damit auf die relative Stereochemie zwischen C2 und C3 der Produkt Carbonsäure

- Höher Chiralitätstransfer zwischen dem allylischen Stereozentrum und den neu aufgebauten Stereozentren in C2- und/oder C3-Position
- Hohe Stereokontrolle durch das Alken
- Wesentlich niedrigere Reaktionstemperatur
- Reaktionsbedingungen sind eher basisch als sauer
- 1:1 Stöchiometrie von Allylalkohol und Carbonylkomponente zur Herstellung der Allylesterenolate

Die 1978 erstmals von D. Bellus und R. Malherbe vorgestellte Variante der Keten-Claisen-Umlagerung vereint zwei Merkmale, durch die die Aktivierungsenergie der Umlagerung deutlich gesenkt werden kann.¹⁰⁷ Zum einen befindet sich ein positives Heteroatom in C3-Position, wodurch die Reaktion deutlich beschleunigt wird und zum anderen steht ein Donorsubstituent am C2-Atom und bewirkt somit eine erhöhte negative Ladungsdichte am C1-Atom was ebenfalls zu einer enormen Geschwindigkeitssteigerung führt. Ein 1,3-zwitterionisches Intermediat (vgl. zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung siehe 1.1.8) stellt somit einen sehr günstigen Startpunkt für eine [3,3] sigmatrope Umlagerung dar. Vorteile dieser Reaktionsvariante sind die Durchführbarkeit bei niedrigen Temperaturen sowie die einfache Zugänglichkeit der an der Reaktion beteiligten Edukte. Nachteile sind zum einen die Beschränkung auf aktivierte Ketene und zum anderen das Entstehen von Nebenprodukten durch [2+2]-Cycloadditionen.

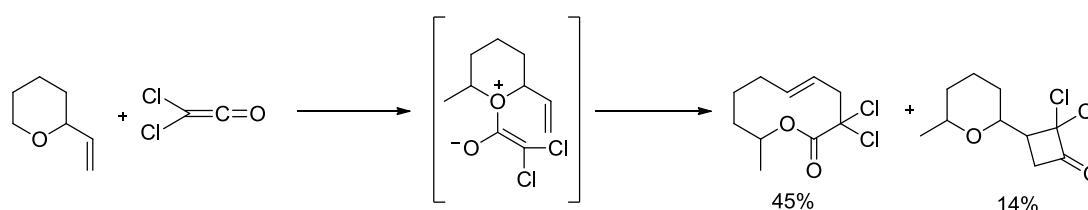


Abbildung 1.36 Keten-Claisen-Umlagerung

Bei der Aza-Claisen-Umlagerung können *N*-Allyl-*N*-Arylamine analog zu der Sauerstoff-Variante der Claisen-Umlagerung in einer [3,3] sigmatrope Umlagerung umgesetzt werden.¹⁰⁸ Da die Bedingungen dieser Reaktion jedoch weitaus drastischer (Temperaturen von 200-350°C) sind als bei klassischen Claisen-Umlagerung fand diese Reaktion lange Zeit nur wenig Beachtung. Erst die Erkenntnis, dass der Stickstoff einen hervorragenden Anker für Katalysatoren wie Protonen, Lewis-Säuren oder auch chirale Auxiliare bietet, führte dazu, dass diese Variante besonders für enantioselektive Umlagerungen wieder interessanter wurde.¹⁰⁶

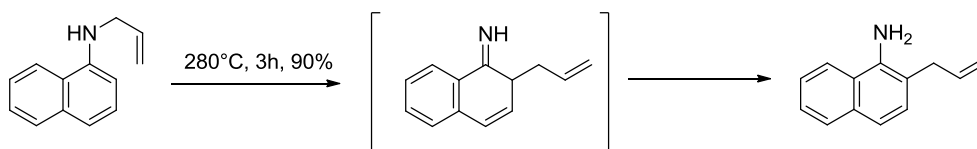
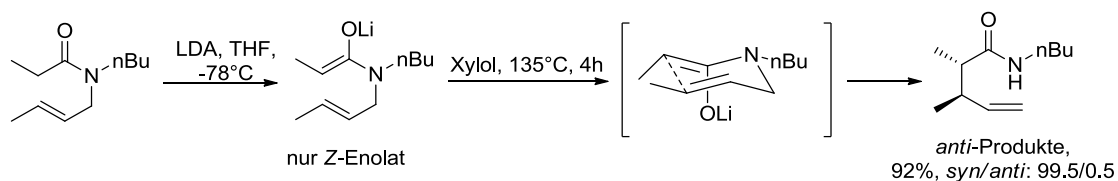
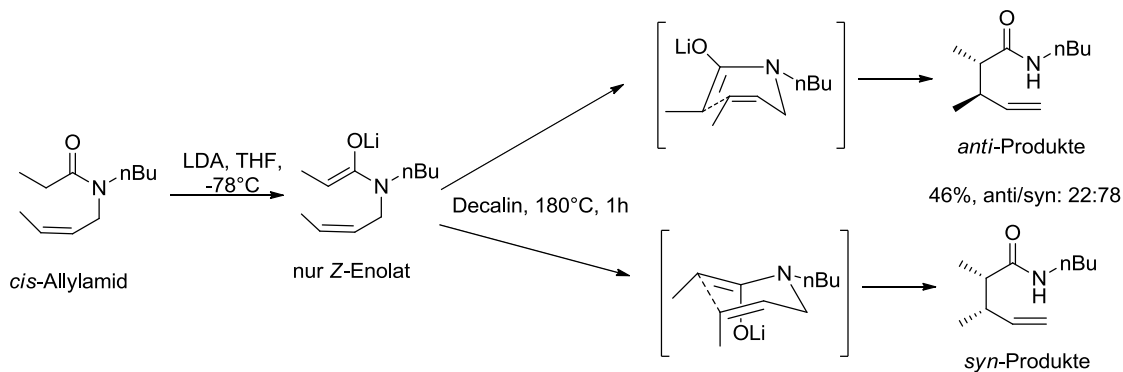


Abbildung 1.37 Aza-Claisen-Umlagerung

In Analogie zu den Standard-Claisen-Umlagerungen (z. B. Eschenmoser und Johnson) wurden im Laufe der Zeit auch die entsprechenden Varianten der Aza-Claisen-Umlagerung erforscht und untersucht. Besonders vielversprechend ist hierbei die Stickstoff-Variante der Ireland-Claisen-Umlagerung bei der anionische *N*-Allyl Amidenolate zu γ,δ -ungesättigten Amiden umgelagert werden können. Ein entscheidender Unterschied der Stickstoff-Analoga ist, dass aufgrund der π -Allylspannung zwischen dem Enolat-Doppelbindungssubstituenten und dem dritten Rest (hier der Allylrest) des Stickstoffs, fast ausschließlich die *Z*-konfigurierten Amidenoate gebildet werden. Dadurch ergibt sich der Vorteil, dass diese Umlagerungen oft mit einer hohen simplen Diastereoselektivität verlaufen. Die ersten systematischen Untersuchungen hierzu gehen auf T. Tsunoda zurück.¹⁰⁹ Es zeigte sich, dass im Falle des *trans*-Allylamids die Umlagerung mit sehr hoher Diastereoselektivität fast ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft und mit hoher Ausbeute die entsprechenden *anti*- γ,δ -ungesättigten Amiden erhalten wurden (Abbildung 1.38).

Abbildung 1.38 Amid-Enolat-Umlagerung des *trans*-Allylamids

Ein Nachteil dieser Aza-Claisen Variante im Vergleich mit ihrer Sauerstoff-Variante ist die höhere Reaktionstemperatur (135°C statt rt). Diese hohen Temperaturen werden benötigt, da die Produkte der Aza-Varianten stark basische Amid-Anionen sind, die durch den weniger elektronegativen Stickstoff deutlich schlechter mesomeriestabilisiert sind.

Abbildung 1.39 Amid-Enolat-Umlagerung des *cis*-Allylamids

Im Gegensatz dazu liefert die Umlagerung der *cis*-Allylamide ein Gemisch der *syn*- und *anti*-Produkte mit niedrigerer Diastereoselektivität (78:22). In diesem Fall scheint die Umlagerung sowohl über einen sesselförmigen als auch über einen bootsförmigen Übergangszustand zu verlaufen (Abbildung 1.39). Ein Grund hierfür könnte sein, dass diese Reaktionen bei noch höherer Temperatur durchgeführt werden müssen und somit vermutlich der energetische Unterschied zwischen Sessel- und Bootsübergangszustand deutlich verringert ist.

Im Vergleich zur Claisen-Umlagerung ergibt sich durch den Stickstoff mit seiner dritten Valenz die Möglichkeit, chirale Reste oder Auxiliare anzubinden und somit die absolute Stereoselektivität der Umlagerung zu steuern. Die externe asymmetrische Induktion wurde ausgiebig durch den Ersatz des Protons am Stickstoff durch einen *S*-Phenethylrestes untersucht. Die Umlagerung verlief hierbei mit einer Diastereoselektivität von 89:11 überwiegend über den sesselförmigen Übergangszustand **ÜZ2** zu dem *anti*-Produkt **A2**.¹¹⁰ Der Übergangszustand **ÜZ1** ist wahrscheinlich benachteiligt, da es dort zu ungünstigen Wechselwirkungen zwischen der Methylgruppe des Phenethylrestes und dem Sauerstoff des Enolats kommen kann.

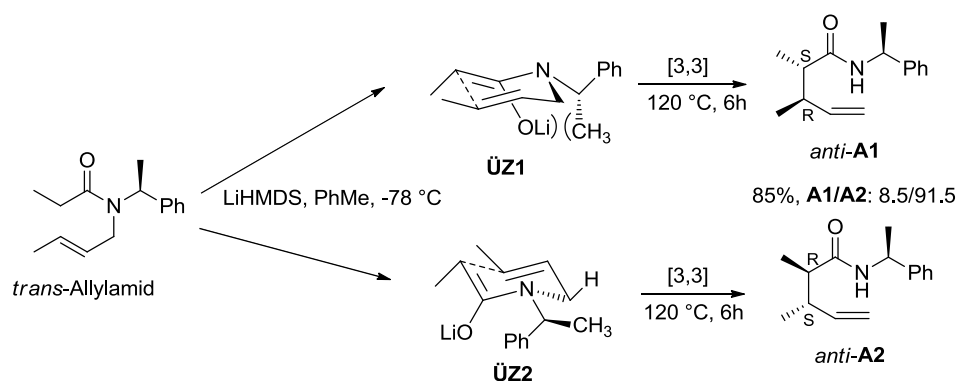


Abbildung 1.40 Amid-Enolat-Umlagerung mit externer asymmetrischer Induktion

Eine spezielle Variante der Aza-Claisen-Umlagerung stellt die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung dar, da diese Reaktion einen der Hauptbestandteile dieser Arbeit widerspiegelt wird diese im folgenden Abschnitt etwas detaillierter besprochen.

1.1.8. Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Wie schon bei der Keten-Claisen-Umlagerung erwähnt, stellen zwitterionische Intermediate eine günstige Ausgangssituation für eine [3,3] sigmatrope Umlagerung dar. Das Bestreben dieser Intermediate, einen Ladungsausgleich zu verwirklichen, ist daher auch die Triebkraft der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung. Dies ermöglicht es, dass diese Reaktionsvariante schon bei Raum- oder niedrigerer Temperatur durchgeführt werden kann und somit hohe Stereoselektivitäten möglich sind.

Der Mechanismus der Aza-Claisen-Umlagerung ist in Abbildung 1.41 dargestellt. Die Reaktion der Lewisäure AlMe_3 mit einem Säurefluorid **A** führt zur Bildung eines Ketens **C** unter Abspaltung von Methan. AlMe_3 eignet sich zur Bildung des Ketens in besonderer Weise, da es während der Reaktion

zu der Ausbildung einer sehr stabilen Al-F-Bindung kommt. Es kann somit verhindert werden, dass freies Fluorid in der Lösung vorliegt, welches als Nukleophil Nebenreaktionen eingehen könnte (z.B. von-Braun-Abbau siehe Abbildung 1.42). Das so gebildete aktivierte Keten kann nun ein tertiäres Allylamin acylieren, so dass das zwitterionische Intermediat **D** gebildet wird. Dieses kann nun unter Ladungsausgleich über einen definierten Übergangszustand (Boot oder Sessel) zu den Produktamiden **E** weiterreagieren. Je nach Substitutionsmuster können hierbei bis zu zwei neue Stereozentren (R^1 und R^2) generiert werden. Die einzige Limitierung dieser Reaktion ist dadurch gegeben, dass das Säurefluorid in α -Position einen elektronenziehenden Substituenten (z.B. ein Halogen) besitzen muss, um die Bildung des Ketens zu ermöglichen und um das Enolat **D** zu stabilisieren.

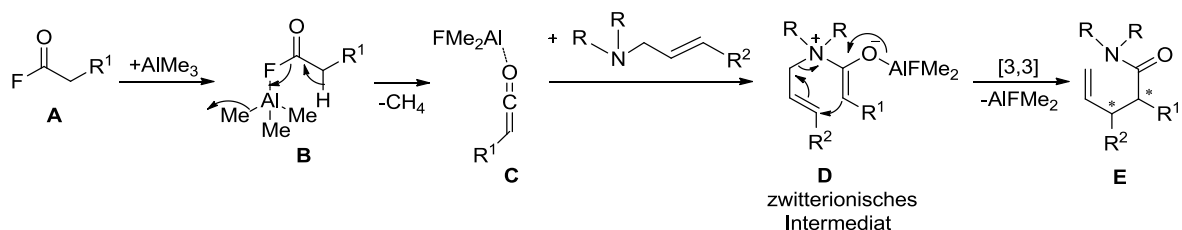


Abbildung 1.41 Mechanismus der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung

Zur Nebenreaktion des von-Braun-Abbaus kommt es immer dann, wenn bei der Reaktion Nucleophile anwesend sind. Durch ein Nucleophil kann das zwitterionische Intermediat **C** vinylog angegriffen werden und anstelle der γ,δ -ungesättigten Amide entstehen durch Substitution die beiden Abbauprodukte **D** und **E** (Abbildung 1.42). Der von-Braun-Abbau lässt sich jedoch durch die Verwendung von Säurefluoriden anstelle der etwas reaktiveren Säurechloriden und AlMe_3 als Lewisäure nahezu vollständig unterbinden.

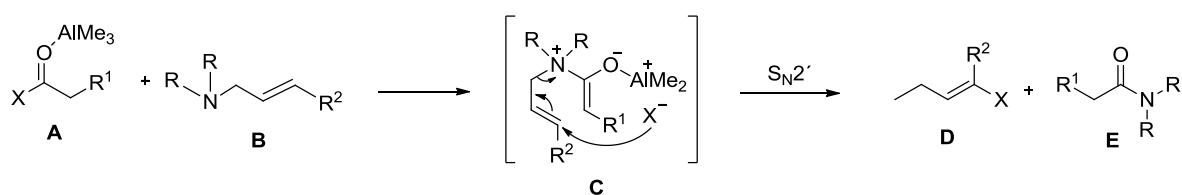


Abbildung 1.42 Mechanismus des von-Braun-Abbaus

Im Wesentlichen lassen sich zwei Fälle der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung unterscheiden: zum einen kann die Umlagerung substratkontrolliert (unter Ringaufweitung) verlaufen oder zum anderen kann sie als auxiliärvermittelte Reaktion (mithilfe eines Prolin-Auxiliars) ablaufen.

In der substratkontrollierten Variante lassen sich besonders gut 2-Ethenylpyrrolidine mit den entsprechenden Säurefluoriden umsetzen. Die Ausbeuten sind dabei in der Regel sehr hoch und die Reaktion verläuft mit ausgezeichneter Diastereoselektivität. Bei der in Abbildung 1.43 gezeigten Umlagerung sowie in einigen anderen Fällen, bei denen das Pyrrolidin-Auxiliar einen sperrigen OTBS-

Substituenten in der 4-Position trägt, wurde sogar nur eine Diastereomer isoliert.¹²² Auf die mechanistischen Details dieser Variante wird im Kapitel 2.1.8 genauer eingegangen. Bemerkenswert zu erwähnen an dieser Stelle ist allerdings, dass diese Reaktion über einen bootsförmigen Übergangszustand verläuft.

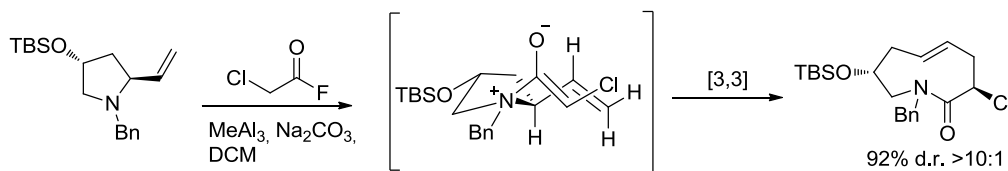


Abbildung 1.43 Substratkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Die Umsetzung von 2-Vinylpiperidinen¹¹¹ oder 2-Vinylazetidinen¹¹² zu den entsprechenden Zehn- bzw. Achtringlactamen in einer zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung gestaltet sich hingegen als ungleich schwieriger. Im Falle der 2-Vinylpiperidine konnten die Zehnringlactame zwar vereinzelt gewonnen werden, die Ausbeuten waren jedoch zumeist niedrig und die Reproduzierbarkeit eher mäßig. Die Achtringlactame aus den 2-Vinylazetidinen konnten bisher noch gar nicht gewonnen werden.

Bei der auxiliarkontrollierten Variante verläuft die Umlagerung ebenfalls mit ausgezeichneter Diastereoselektivität. Die Umlagerung verläuft hierbei über sesselförmige Übergangszustände und es werden die beiden *anti*-Produkte (**A1/A2**) (Abbildung 1.44) erhalten. Außerdem kann unter Verwendung eines Auxiliars sogar eine hohe externe asymmetrische Induktion erreicht werden, sodass die beiden *anti*-Diastereomere **A1** und **A2** mit einer Stereoselektivität von bis zu 19:1 (**A1/A2**) aufgebaut werden können.^{113,114}

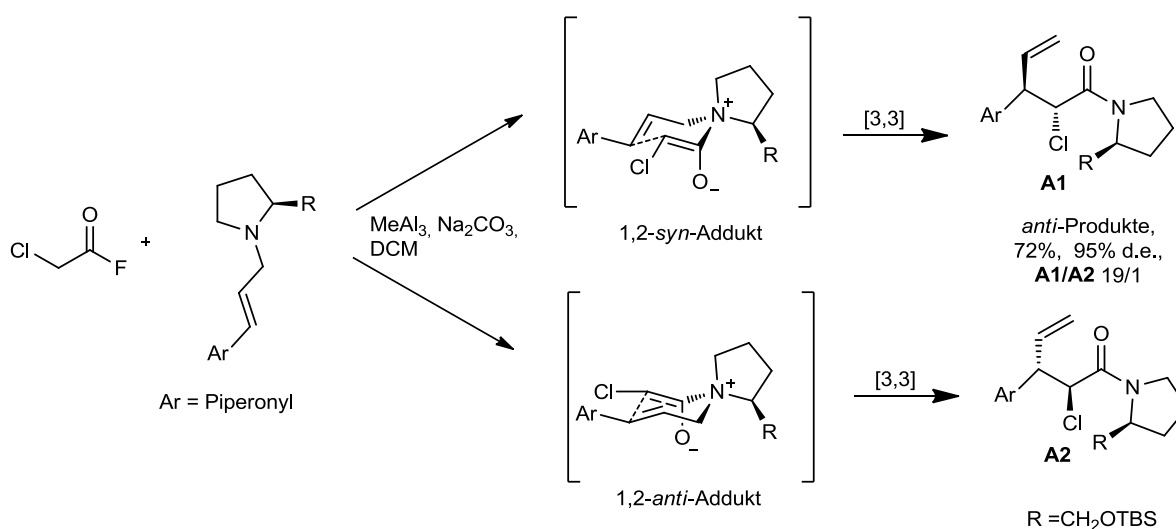


Abbildung 1.44 Auxiliargesteuerte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Abschließend lässt sich noch anmerken, dass die [3,3]-sigmatropen Umlagerungen unter den fundamentalen Transformationen der modernen organischen Synthese eine herausragende Position einnehmen, da sie eine vielseitige, zuverlässige und klar definierte Methode des stereoselektiven Aufbaus von sowohl Kohlenstoff-Kohlenstoff- als auch von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen darstellen. Die Stärke der sigmatropen Umlagerungen liegt hierbei darin, durch die Reorganisation von Strukturen Moleküle mit unvergleichlicher Komplexität aufzubauen. Somit ist nicht schwierig nachzuvollziehen, dass die [3,3]-sigmatropen Umlagerungen vielseitigste Anwendungen in der Synthese von komplexen Naturstoffen finden.¹¹⁵

PLANARE CHIRALITÄT

Ein Molekül ist immer dann chiral, wenn keine Drehspiegelachse im Molekül vorhanden ist und es somit durch Rotation mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann. Neben der zentralen Chiralität (asymmetrisches Zentrum mit vier verschiedenen Substituenten) kann man daher drei weitere Formen von Chiralität beschreiben. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen axialer, planarer und helicaler Chiralität. Von axialer Chiralität spricht man, wenn im Molekül eine Chiralitätsachse vorhanden ist. Beispiele hierfür sind Biphenyle wie das BINOL oder Allensysteme wie das 1,3-Dichlorpropadien. Die zweite Form von Chiralität tritt bei Molekülen auf, die ein planares Molekülfragment besitzen, welches mindestens einen Substituenten trägt, der aus dieser Ebene herausragt und keine Spiegelebene senkrecht zu dieser Ebene enthalten.¹¹⁶ Sie besitzen somit eine Chiralitätsebene und man spricht von planarer Chiralität. Bekannte Beispiele hierfür sind (*E*)-Cycloocten, verschiedene Cyclophane aber auch die in dieser Arbeit bearbeiteten Azoninone. Die letzte Form der Chiralität stellt die helicale Chiralität dar, hier von spricht man wenn schraubenförmige Verbindungen mit einer entsprechenden Gängigkeit vorliegen (z. B. Helicenen).

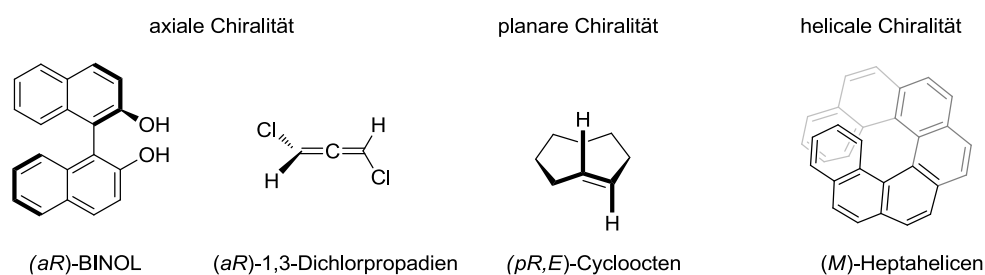


Abbildung 1.45 Unterschiedliche Chiralitätsformen

Die Nomenklatur von planar chiralen Verbindungen geht auf Schlögl zurück.¹¹⁷ Um planare Chiralität bei einem Molekül feststellen zu können, müssen folgende drei Kriterien überprüft werden:

- besitzt das Molekül eine Ebene, welche durch mindestens drei Atome aufgespannt wird (z.B. eine Doppelbindung).
- befinden sich weitere Substituenten außerhalb dieser Ebene.
- existiert keine Spiegelebene senkrecht zu dieser Ebene.

Sind die genannten drei Bedingungen erfüllt, so kann nun die chirale Ebene mit Hilfe des CIP-Systems und den entsprechenden Deskriptoren (pS/pR oder M/P) beschrieben werden.¹¹⁸ Dies wird im Folgenden am Beispiel der Azoninone genauer betrachtet (Abbildung 1.46). Die Chiralitätsebene entspricht der Ebene der Doppelbindung und wird durch die drei Atome A, B und C aufgespannt. Nun muss das sogenannte Pilotatom P gefunden werden, dies ist das Atom höchster Priorität, welches sich nicht in der Ebene befindet, aber direkt mit einem Atom der Ebene verbunden ist. Ausgehend vom Atom P wird nun die Ebene bis zum Atom B durchlaufen. Hier entscheidet sich nun entsprechend der höheren Priorität, ob es mit dem Atom C oder dem Atom C' weitergeht (dieses Atom markiert gleichzeitig den Endpunkt der Betrachtung). Entscheidend für die Bestimmung der Konfiguration ist nun die Position des Atoms P in Bezug auf das Atom C. Wird hierbei eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn durchgeführt liegt die pS -Konfiguration vor, während eine Drehung im Uhrzeigersinn für die pR -Konfiguration steht. Alternativ kann die planare Chiralität in Abhängigkeit des Torsionswinkels der beiden Ebenen PAB und ABC zueinander, mit den Deskriptoren M und P beschrieben werden.

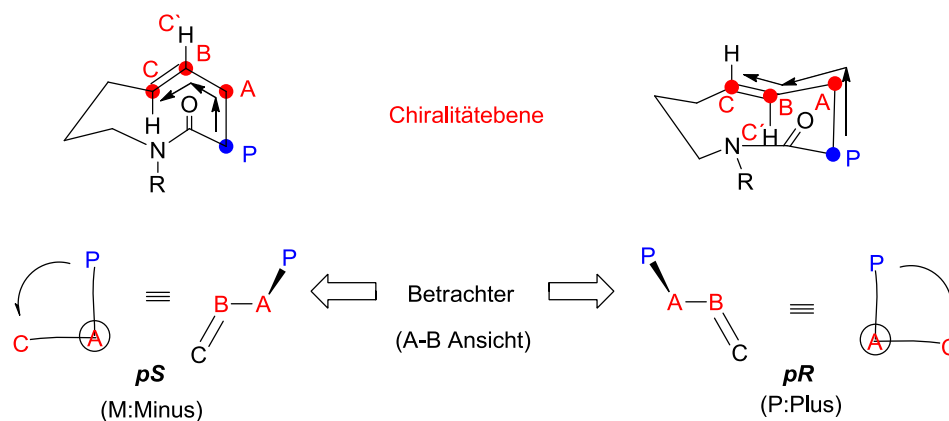


Abbildung 1.46 Nomenklatur planar chiraler Verbindungen

SYNTHESEKONZEPT

Ausgehend von einem Ausgangsmaterial (ex chiral pool, (*L*)-Prolin oder *trans*-4-Hydroxyprolin) sollen über eine Kettenverlängerung die entsprechenden *E*- oder *Z*-Olefine (Allylamine **A**) selektiv aufgebaut werden. Diese Allylamine **A** (1-2 stereogene Zentren) sollen anschließend in einer Aza-Claisen-Umlagerung unter Ringaufweitung zu den entsprechenden Neunringlactamen umgesetzt werden. Diese so aufgebauten Azoninone **B** besitzen nun 2-3 stereogene Zentren, deren Aufbau selektiv möglich ist, da die Umlagerung über einen hochgeordneten Übergangszustand (Boot oder Sessel) verläuft. Des Weiteren besitzen diese Verbindungen eine Chiralitätsebene (Olefin), die ebenfalls zwei verschiedene Konfigurationen (*pS/pR*) aufweisen kann. Durch eine geeignete Ringschlussreaktion soll nun die definierte planare Chiralität der Azoninone **B** in eine definierte zentrale Chiralität der Indolizidinone **C** überführt werden. Hierbei können jeweils die beiden regioisomeren 5- und 6-Ringlactame (**C1** und **C2**) je nach Versuchsdurchführung generiert werden. Die so aufgebauten Indolizidinone **C** enthalten somit 4-5 stereogene Zentren, wobei 2 Zentren diastereoselektiv durch den transannularen Ringschluss ins Molekül eingebracht werden können. Weitere Funktionalisierungen am Indolizidinonring bieten nun vielfältige Substitutionsmuster und somit die Gelegenheit zum Aufbau verschiedener Zielmoleküle **D** (Indolizidine). Durch dieses Synthesekonzept besteht somit die Möglichkeit, aus einem Ausgangsmaterial gezielt definierte Indolizidine **D** aufzubauen, wobei die Parameter sehr flexibel wählbar sind und dadurch die Stereochemie und das Substitutionsmuster relativ frei einstellbar sind.

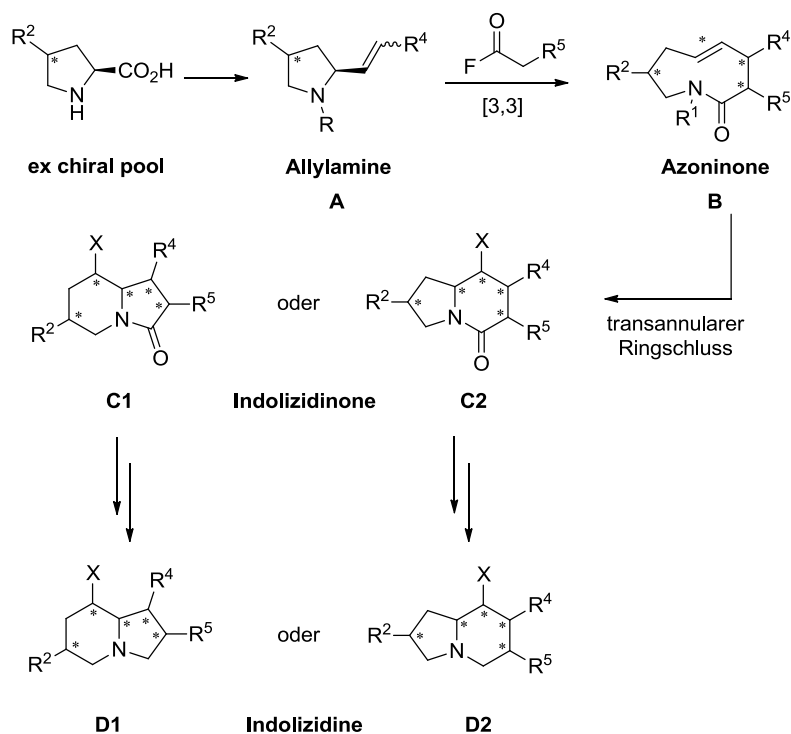


Abbildung 1.47 Synthesekonzept zum Aufbau von Indolizidinen

STAND DER FORSCHUNG

Mit der Synthese von optisch aktiven Azoninonen mittels Aza-Claisen-Umlagerung als Intermediate zur Synthese von Naturstoffen, entsprechend des oben vorgestellten Synthesekonzepts, haben sich im Arbeitskreis Nubbemeyer im Wesentlichen M. Diederich¹²⁸ und A. Sudau¹²² in ihren Diplom- sowie Promotionsarbeiten beschäftigt. Daneben haben sich unter anderem E. Hofacker,¹⁴⁹ N. Schmidt,¹¹⁹ L. Kramer,¹⁵⁸ N. Trautmann,¹²⁰ D. Espenschied,¹²⁹ L. Platte,¹²¹ M. Schröder¹⁵³ und I. Erlin¹⁵² in ihren Examens- bzw. Diplomarbeiten damit befasst. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeiten sind im Folgenden kurz zusammengefasst: M. Diederich¹²⁸ hat ausgehend von *L*-Prolin (ex chiral pool) in 12 Stufen in einer asymmetrischen Totalsynthese das Indolizidin (-)-8a-*epi*-Dendroprimin dargestellt, die beiden Schlüsselschritte hierbei waren die Aza-Claisen-Umlagerung und ein transannularer Ringschluss mit Phenylselenenylchlorid (Abbildung 1.48).

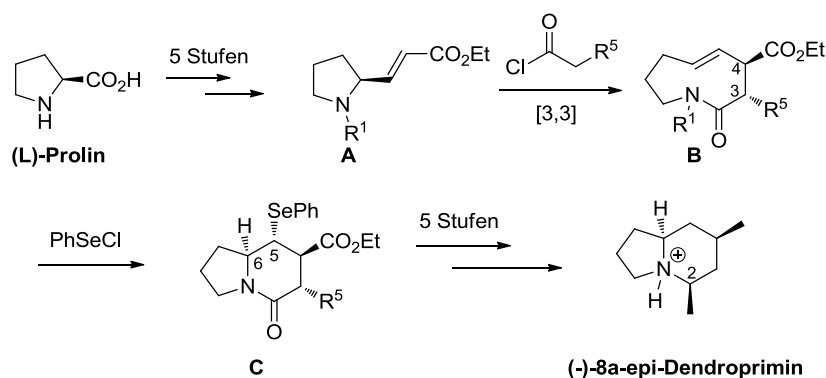


Abbildung 1.48 Totalsynthese von (-)-8a-*epi*-Dendroprimin

Zur Bildung der Ketene wurden hierbei ausschließlich Säurechloride eingesetzt, was zum Teil dazu führte, dass die Ausbeuten mäßig waren, da in erheblichem Maße die Nebenreaktion des von-Braun-Abbaus stattfand (vgl. Abbildung 1.42). Falls es zur Umlagerung kam, verliefen diese Reaktionen jedoch aufgrund einer selektiven 1,2-*anti*-Acylierung unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer, sowie mit hoher simpler Diastereoselektivität ab. Als Produkte der Umlagerung der *E*-Allylamine **A** wurden diastereoselektiv die *pS*-konfigurierten 3,4-*anti*-Azoninone **B** (Abbildung 1.48) erhalten. Die Umlagerung scheint somit ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand verlaufen zu sein. Der transannulare Ringschluss mit Phenylselenenylchlorid lieferte das Indolizidinon **C**. Hierbei konnte die definierte planare Chiralität des Azoninons **B** regio- und diastereoselektiv in eine zentrale Chiralität (Chiralitätszentren C-5 und C-6 des Indolizidinons **C**) übertragen werden. Über einige weitere Transformation konnte das Indolizidinon **C** anschließend in das (-)-8a-*epi*-Dendroprimin überführt werden. Als etwas problematisch stellte sich hierbei die Einführung einer Methylgruppe in der C2-Position des Zielmoleküls dar. Nach einigen Versuchen gelang dies jedoch diastereoselektiv über eine Grignard-Reaktion mit MeMgCl und anschließender Reduktion des unter sauren Bedingungen intermediär gebildeten Iminiumions mittels NaBH₄. Des Weiteren konnte in den Arbeiten von M. Diederich gezeigt werden, dass die Aza-Claisen-Umlagerung im Vergleich zur

ursprünglichen Keten-Claisen-Umlagerung¹⁰⁷ mit einer wesentlich größeren Bandbreite an verschiedenen Säurechloriden (siehe R⁵) durchgeführt werden kann.

A. Sudau¹²² hat in seiner Promotionsarbeit verschiedene Pumiliotoxin-Derivate synthetisiert. Die Schlüsselschritte der Synthesen waren ebenfalls die Aza-Claisen-Umlagerung und der transannulare Ringschluss. Der generelle Syntheseweg ist in Abbildung 1.49 kurz skizziert.

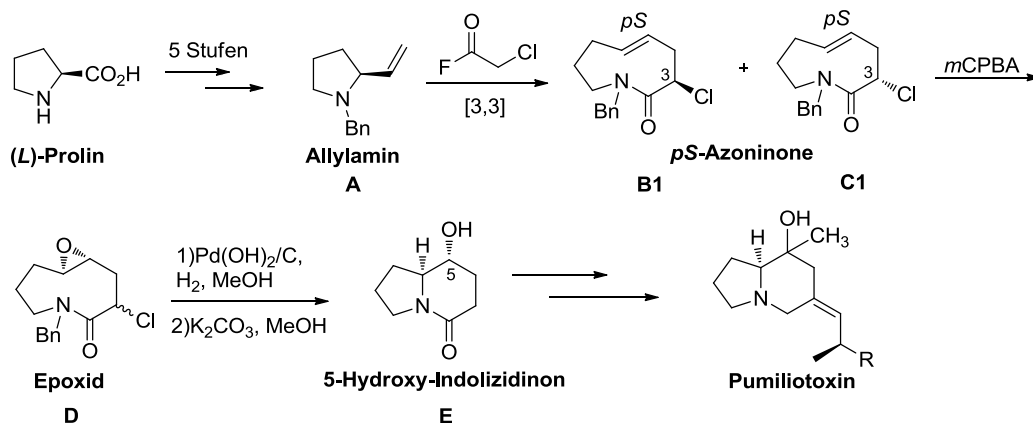
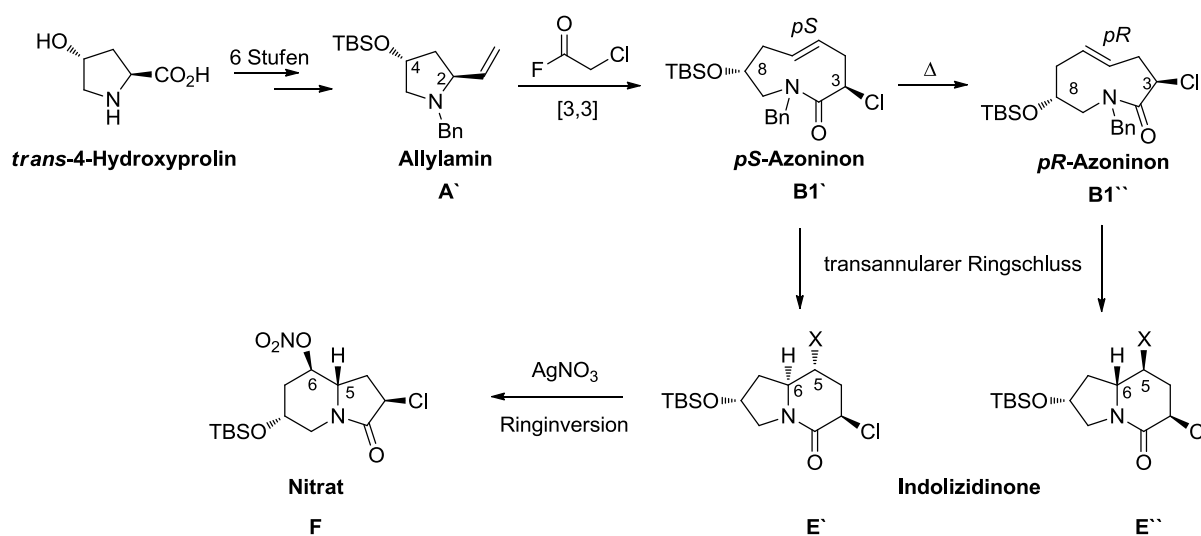


Abbildung 1.49 Synthese verschiedener Pumiliotoxin-Derivate nach A. Sudau

Die Umlagerung des Allylamins **A**, welches über fünf Stufen aus *L*-Prolin mit guter Gesamtausbeute darstellbar ist, lieferte hierbei selektiv die *pS*-konfigurierten Azoninone **B1** und **C1**. Die Reaktion läuft unter vollständigem 1,4-Chiralitätstransfer ab, jedoch scheint die Acylierung des Allylamins **A** in diesem Fall unselektiv verlaufen zu sein, sodass die beiden Diastereomere **B1** und **C1** erhalten wurden. Die Umlagerung verläuft somit sowohl über einen sesselförmigen Übergangszustand (**C1**) als auch über einen bootsförmigen Übergangszustand (**B1**). Anschließend konnten die Azoninone **B1** und **C1** beide diastereoselektiv in einer Cycloaddition mit *m*CPBA zu den entsprechenden Epoxiden **D** umgesetzt werden. Der transannulare Ringschluss gelang mit dem Pearlmans-Katalysator. Bei dieser Reaktion kam es zur Öffnung des Lactams, welches anschließend jedoch unter basischen Bedingungen wieder gut aufzubauen war. Des Weiteren kam es unter den hydrogenolytischen Bedingungen zu einer Dehalogenierung in der 3-Position, sodass aus den beiden Azoninonen **B1** und **C1** dasselbe Indolizidinon **E** aufgebaut werden konnte. Die weitere Funktionalisierung des Indolizidinon-Grundgerütes bereitete einige Schwierigkeiten, die Synthesen konnten jedoch letztendlich erfolgreich zu Ende geführt werden.

Neben den Umlagerungen mit dem Allylamin **A** (aus *L*-Prolin) hat A. Sudau außerdem die Umlagerung mit dem 2,4-*anti*-Allylamin **A'** (Abbildung 1.50) durchgeführt. Dieses ist über sechs Stufen mit sehr guter Gesamtausbeute aus *trans*-4-Hydroxyprolin darstellbar. Die Umlagerung verlief hierbei diastereoselektiv unter vollständigem 1,4-Chiralitätstransfer aufgrund der selektiven 1,2-*syn*-Acylierung des Allylamins **A'** durch das aktivierte Keten. Durch den großen Substituenten in der 4-Position des Allylamins scheint die 1,2-*syn*-Acylierung die sterisch begünstigte Reaktion zu sein. Die Umlagerung verlief ausschließlich über einen bootsförmigen Übergangszustand und als Produkt wurde das *pS*-konfigurierte 3,8-*anti*-Azoninon **B1'** erhalten. Die so erhaltenen *pS*-Azoninone **B1'**

waren außerdem thermodynamisch labil und konnten durch Erhitzen in die thermodynamisch stabileren *pR*-Azoninone **B2''** überführt werden. Dies ermöglichte nun erstmals durch die Wahl des Azoninons (*pS* oder *pR*) diastereoselektiv die beiden diastereomeren Indolizidinone **E'** und **E''**, bezüglich des Brückenkopf-Wasserstoffatoms (H-6), aus einem Vorläufermolekül (**B1'**) aufzubauen. Des Weiteren konnte das Indolizidinon **E'** über eine Ringumlagerung erfolgreich in das Nitrat **F** überführt werden. Eine weitere wichtige Variation bei den Umlagerungsbedingungen war die Verwendung von Säurefluoriden statt Säurechloriden, wodurch die entsprechenden Azoninone zumeist in hohen Ausbeuten dargestellt werden konnten (kein von-Braun-Abbau).

Abbildung 1.50 Umlagerung des Allylamins **A'**

In den Examensarbeiten von N. Schmidt, A. Weinzierl und L. Kramer wurden erstmals auch Enoether-Allylamine **A''** in der Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt. Die Umlagerungen verliefen hierbei unter vollständigem 1,3- und 1,4-Chiralitätstransfer ab und es wurden zunächst immer die thermodynamisch labilen *pS*-konfigurierten Azoninone **B2** erhalten. Diese ließen sich zumeist in die entsprechenden *pR*-Azoninone überführen und auch der transannulare Ringschluss (Indolizidinone), sowie die Ringinversion (Nitrat) konnten analog zu den Arbeiten von A. Sudau erfolgreich durchgeführt werden. E. Hofacker und N. Trautmann setzten erstmals erfolgreich Benzoyloxyessig-

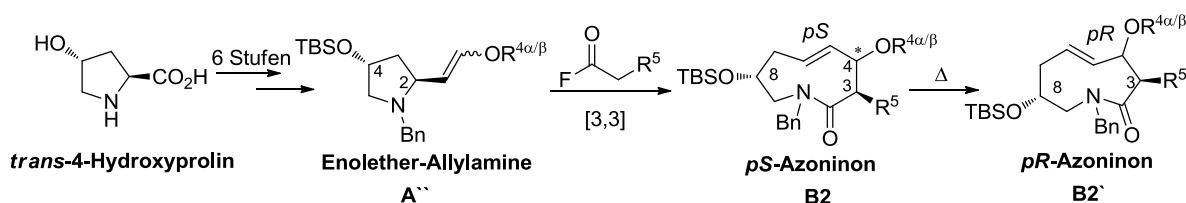


Abbildung 1.51 Erweitertes Spektrum an Azoninonsynthesen

säurefluoride (R^5) in der Aza-Claisen-Umlagerung ein und konnten somit einen weiteren Sauerstoffsubstituenten (wertvoll im Hinblick auf die Synthese polyhydroxylierter Indolizidine) diastereoselektiv ins Molekül einbauen.

Da polyhydroxylierte Indolizidine ein breites Spektrum an Substitutionsmustern sowie eine große Variation bezüglich der Stereochemie aufweisen, ergeben sich noch einige Fragen die für dessen erfolgreiche Synthese zu klären sind:

- können die gewünschten Zielmoleküle alle aus Derivaten des (2*S*)-Prolins synthetisiert werden oder muss für das ein oder andere Molekül eine andere Ausgangsverbindung gewählt werden?
- lassen sich mehrere der Zielmoleküle aus demselben fortgeschrittenen Intermediat aufbauen (Umfunktionalisierung von Substituenten oder Einstellung der Stereochemie durch Substitution oder Epimerisierung)?
- falls sich kein solches Intermediat finden lässt, muss geklärt werden an welcher Stelle der jeweiligen Synthese die gewünschten Stereozentren festzulegen sind und wann die entsprechenden Substituenten ins Molekül einzubauen sind.

Aus den zuvor besprochenen Arbeiten geht hervor, dass die Aza-Claisen-Umlagerung der Prolinderivate entweder unter 1,2-*anti*-Acylierung diastereoselektiv die entsprechenden 3 α -Azoninone lieferten (vgl. M. Diedrich, Abbildung 1.48) oder unselektiv zu einer Mischung der beiden Diastereomere (3 α / β) führten (vgl. A. Sudau, Abbildung 1.49). Die Umlagerung der trans-4-Hydroxyprolinderivate mit einem großen Rest in der 4-Position (OTBS) lieferten hingegen unter 1,2-*syn*-Acylierung diastereoselektiv die 3 β -Azoninone (vgl. Abbildung 1.50). Die hierbei erhaltenen Azoninone (*pS*) waren zudem meistens thermodynamisch labil und konnten durch Erwärmen oder spontan in die entsprechenden Diastereomere (*pR*) überführt werden. Bezüglich des stereochemischen Verlaufs der Aza-Claisen-Umlagerung und den daraus resultierenden Azoninonen sind somit die folgenden Fragen noch offen:

- ist die planare Chiralität immer einstellbar, oder ist bei bestimmten Molekülen eine Umwandlung nicht möglich?
- lässt sich die diastereoselektive 1,2-*syn*-Acylierung bei den trans-4-Hydroxyprolinderivaten auf die Größe des Substituenten (OTBS) in der 4-Position zurückführen oder verläuft die Reaktion mit einem kleineren Substituenten in dieser Position (OMe oder OPh) ebenfalls diastereoselektiv?
- reagieren die 4-*cis*-Hydroxyprolinderivate auch in der Aza-Claisen-Umlagerung?/Welche Azoninone werden hierbei erhalten?/Wie sieht der stereochemische Verlauf aus?

Des Weiteren ist die Regioselektivität des transannularen Ringschlusses zu den entsprechenden Indolizidinone zu untersuchen:

- erhält man immer ein bestimmtes Lactam (5-/6-Ring)?
- kann die Regiochemie durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflusst werden?

Außerdem muss noch geklärt werden welche Funktionalisierungen am Indolizidionon-Grundgerüst möglich sind, da kleine Bicyklen mit hoher Dichte an stereogenen Zentren potenziell immer einer ausgeprägten Substanzkontrolle unterliegen können:

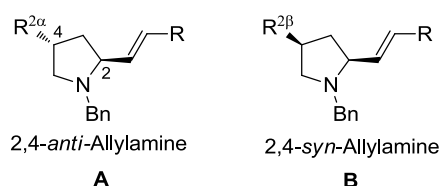
- ist eine Ringinversion der Iodlactame immer möglich?
- sind nukleophile Substitutionen der vorhandenen Substituenten möglich (OH-Gruppen, Iodid, ...)?
- können neben dem Ester/dem Lactam Epimerisierungen durchgeführt werden?
- lassen sich andere Umfunktionalisierungen am schon fertigen Indolizidinon noch vornehmen oder muss dies zu einem früheren Zeitpunkt der Synthese geschehen?

Abschließend lässt sich somit die Frage stellen: Zu welchem Zeitpunkt einer Synthese muss ein Parameter festgelegt werden, um zu dem jeweilig gewünschten Zielmolekül zu gelangen?

Die vorliegende Arbeit soll außerdem dazu beitragen das Synthesekonzept mit einem tragfähigen System für zukünftige Planungen zu versehen.

AUFGABENSTELLUNG

Aufbauend auf den Erkenntnissen von A. Sudau soll der Einfluss des Substituenten in der 4-Position (R^2) der Pyrrolidine auf den stereochemische Verlauf der Aza-Claisen-Umlagerung noch etwas detaillierter untersucht werden. Hierzu sollen eine Reihe von Pyrrolidin-Derivate mit verschiedenen Substituenten in dieser Position synthetisiert werden. Neben dem schon bekannten (4*R*)-Silyloxyprolinderivat **A** (vgl. Abbildung 1.51) soll ein kleinerer Substituent in dieser Position (z. B. OPh oder OMe) eingeführt werden, um festzustellen ob die bekannte Diastereoselektivität erhalten bleibt oder sinkt. Außerdem sollen die 2,4-*syn*-Prolinderivate **B** (Abbildung 1.52), ebenfalls mit kleinem und großem Substituenten in der 4-Position, synthetisiert werden. Durch deren Aufbau soll untersucht werden, ob sich die Diastereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung vollständig umkehren lässt.

Abbildung 1.52 2,4-*anti/syn*-Allylamine

Die so dargestellten Allylamine können anschließend in der Aza-Claisen-Umlagerung zu den entsprechenden Azoninonen weiter umgesetzt werden. Die Azoninone sollen im Hinblick auf deren resultierende Stereochemie sowie deren thermodynamische Stabilität (pS/pR) weiter untersucht werden.

Des Weiteren sollen die Azoninone dann über einen transannularen Ringschluss in die entsprechenden Indolizidinone überführt werden, welche auf verschiedene Folgereaktionsmöglichkeiten hin genauer zu betrachten sind. Hierbei soll das Hauptaugenmerk auf dem Aufbau verschiedener Scaffolds (**A** und **B**), Swainsoninderivate **C** und Castanosperminderivate **D** liegen.

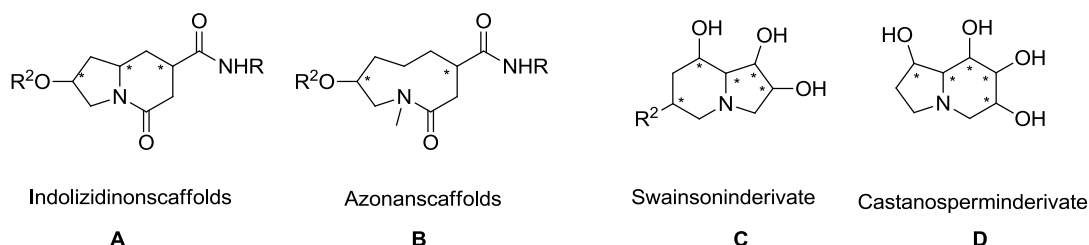


Abbildung 1.53 Mögliche Zielverbindungen

RETROSYNTHESEN

1.1.9. Retrosynthese der Scaffolds

Die Indolizidinsoncaffolds **A** (Abbildung 1.54) sollen nach Möglichkeit alle aus denselben fortgeschrittenen Intermediaten aufgebaut werden. Als hierfür geeignete Intermediate würden sich die Silylether **C** anbieten.

Hierbei sollen die Indolizidinsoncaffolds **A** nach Verseifung der Methylester **B** aus den entsprechenden Carbonsäuren mittels verschiedener Kupplungsreagenzien (z. B. EDCl, DCC, etc.) und den entsprechenden Aminen dargestellt werden. Die Methylester **B** können zum einen durch Entschützung der Silylether **C** und anschließende Funktionalisierung (z. B. Alkylierung oder Arylkupplung) erhalten werden oder zum anderen durch Substitution in die entsprechenden Diastereomere überführt werden. Sollten diese späten Funktionalisierungen Probleme bereiten, müssten die entsprechend substituierten Pyrrolidinderivate (4-Position bei **F**) eventuell schon vor der Umlagerung aufgebaut werden. Des Weiteren könnten durch Epimerisierung die zu **C** entsprechenden Diastereomere (4-Position bei **C**) erzeugt werden. Falls keine Epimerisierung möglich ist, könnten die jeweiligen Diastereomere bezüglich der 4-Position durch den Einsatz der *Z*-Allylamine in der Aza-Claisen-Umlagerung aufgebaut werden. In diesen beiden Fällen (späte Funktionalisierung und/oder Epimerisierung nicht möglich) würde sich zwar die Anzahl der Reaktionsstufen nach der Umlagerung deutlich reduzieren, aber die Flexibilität der Synthese wäre deutlich eingeschränkter. Die Silylether **C** sollen durch eine radikalische Dehalogenierung aus den Iodlactamen **D** aufgebaut werden. Die Iodlactame **D** sollen durch eine Ringschlussreaktion mit Iod aus den Azoninonen **E** generiert werden. In diesem Schritt wird die Konfiguration des Brückenkopfs festgelegt und je nachdem ob man das *pS*-Azoninon oder das *pR*-Azoninon einsetzt sind prinzipiell beide diastereomeren Indolizidinone **D** aufbaubar. Sollte sich das *pR*-Azoninon nicht durch thermische Umwandlung aus dem *pS*-Azoninon generieren lassen, so müsste man die Synthese des Allylamins mit dem Startmaterial (*2R,4R*)-4-*anti*-Hydroxyprolin beginnen. Die Azoninone **E** selbst sind die Produkte einer Aza-Claisen-Umlagerung zwischen dem *E*-Allylamin **F** und Chloracetylfluorid. Das Allylamin **F** soll über sechs Stufen aus *trans*-4-Hydroxyprolin aufgebaut werden.

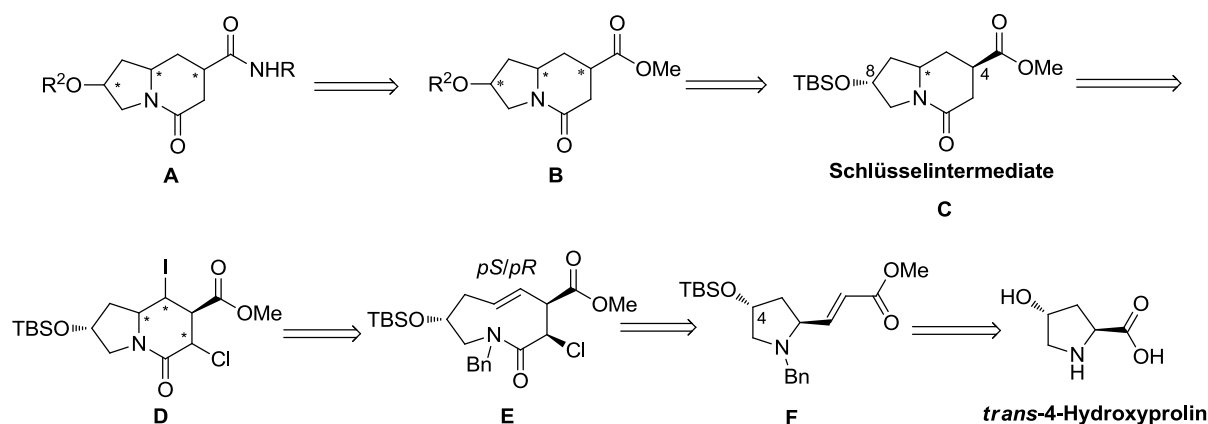


Abbildung 1.54 Retrosynthese der Indolizidinsoncaffolds

Die Azonanscaffolds **A** (Abbildung 1.55) sollen in Anlehnung an die Synthese der Indolizidonscaffolds aufgebaut werden. Die Synthese soll dabei lediglich leicht modifiziert werden, indem zum einen nach der Umlagerung kein Ringschluss stattfindet, sondern die Doppelbindung zu reduzieren ist. Zum anderen soll die Umlagerung mit Phenyllessigsäurefluorid durchgeführt und eine Methylgruppe am Stickstoff über eine reduktive Aminierung eingeführt werden.

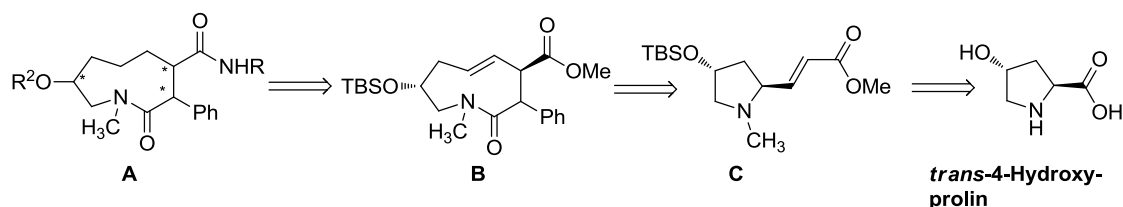


Abbildung 1.55 Retrosynthese der Azonanscaffolds

1.1.10. Retrosynthesen der polyhydroxylierten Indolizidine

Die Swainsoninderivate **A** sollen aus den gemeinsamen Schlüsselintermediaten **C** (Abbildung 1.56) aufgebaut werden.

Dabei sollen die Swainsoninderivate **A** durch Abspaltung der Schutzgruppen und Reduktion des Lactams aus den Indolizidinonen **B** erhalten werden. Die Indolizidinone **B** sollen über verschiedene Funktionalisierungen am Kohlenstoffatom C8 aus den entsprechenden Alkoholen **C** dargestellt werden. Hierbei soll zum einen in dieser Position ein Methylsubstituent (Substitutionsreaktionen oder Oxidation, Olefinierung und Reduktion) oder zum anderen ein Hydroxyethylsubstituent eingeführt werden. Sollten sich diese Funktionalisierungen zu diesem späten Zeitpunkt der Synthese (hohe Substratkontrolle?) nicht mehr durchführen lassen, so sind die gewünschten Substituenten am besten schon vor der Umlagerung ins Molekül einzubringen (beim Allylamin **F**). Die Alkohole **C** sollen

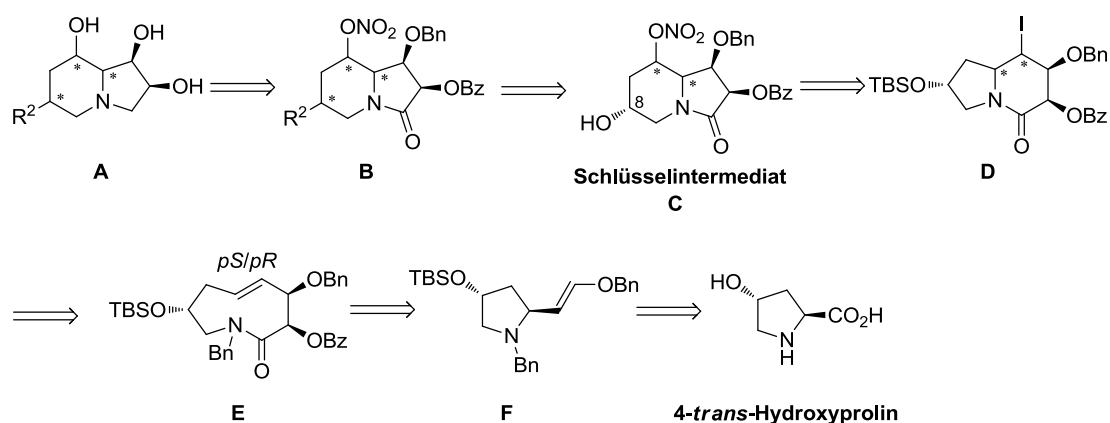


Abbildung 1.56 Retrosynthese der Swainsoninderivate

durch eine Ringinversionsreaktion mittels Silbernitrat aus den Iodlactamen **D** und anschließender Spaltung des Silylethers generiert werden. Die Iodlactame **D** sollen durch einen transannularen

Ringschluss der Azoninone **E** mit Iod aufgebaut werden. Je nachdem ob man bei dieser Reaktion das *pS*- oder das *pR*-Azoninon einsetzt, erhält man jeweils die eine oder die andere stereochemische Konfiguration des Brückenkopfs und der 5-Position des Lactams. Die Azoninone **E** sind die Produkte einer Aza-Claisen-Umlagerung des Allylamins **F** mit Benzoyloxyessigsäurefluorid. Das Allylamin **F** soll durch eine Wittig-Reaktion des entsprechenden Aldehyds mit Benzyloxymethylen-triphenylphosphoran aufgebaut werden, wobei der Aldehyd in fünf Stufen aus *trans*-4-Hydroxyprolin synthetisiert werden soll.

Eine völlig neue Syntheseroute stellt die Synthese der Castanosperminderivate **A** (Abbildung 1.57), ausgehend vom *trans*-3-Hydroxyprolin dar.

Diese sollen durch eine Reduktion des Lactams sowie Abspaltung der Schutzgruppen aus den Alkoholen **B** aufgebaut werden. Die Alkohole **B** ihrerseits sollen durch einen transannularen Ringschluss der Epoxide **C** erzeugt werden. Diese Reaktion soll hierbei durch eine reduktive Abspaltung der Benzylgruppe am Stickstoff im Säuren initiiert und unter Epoxidöffnung erfolgen. Die Epoxide **C** sollen durch eine Epoxidierung mittels *m*CPBA der in einer Aza-Claisen-Umlagerung dargestellten Azoninone **D** synthetisiert werden. Das Allylamin **E** soll über sechs Stufen aus *trans*-3-Hydroxyprolin aufgebaut werden.

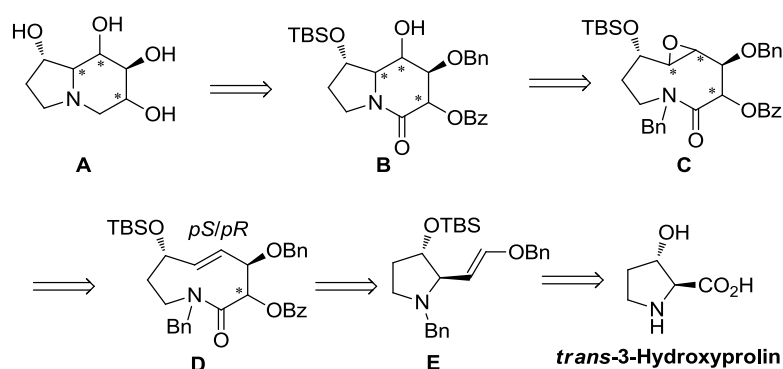


Abbildung 1.57 Retrosynthese der Castanosperminderivate

2. Spezieller Teil

SYNTHESE DER ALLYLAMINE

2.1.1. Syntheseplanung

Zum Aufbau der Carboxymethylethenyl-pyrrolidine **7a-7f** sollen verschiedene 4-Hydroxyprolinester **4a-4f** synthetisiert werden. Als Startmaterial dieser Prolinester sollen das kommerziell günstig erhältliche (2*S*,4*R*)-trans-4-Hydroxyprolin und im Falle des Prolinesters **4e** das (2*S*)-Prolin dienen. Dabei soll das Stereozentrum in 4-Position sowohl mit verschiedenen Substituenten versehen als auch in der Konfiguration verändert werden. Hierbei soll entweder ein voluminöser Substituent (*tert*-Butyldimethylsilyl) oder ein kleinerer Substituent (Phenyl) eingeführt werden, um den Einfluss dieses Zentrums auf den stereochemischen Verlauf der Aza-Claisen-Umlagerung genauer zu untersuchen.

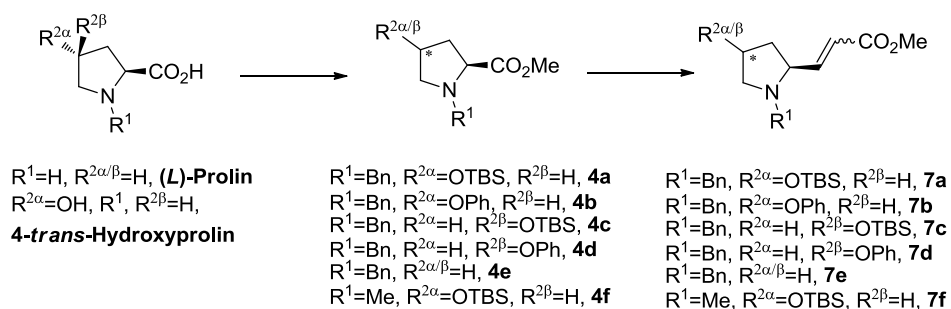


Abbildung 2.1 Syntheseplan der Carboxymethylethenyl-pyrrolidine **7a-7f**

Des Weiteren soll für die Synthese der Scaffolds ebenfalls der Substituent (R^1) am Stickstoff variiert werden. Anschließend sollen die Prolinester über zwei Stufen selektiv in die entsprechenden Aldehyde überführt und abschließend mittels einer Horner-Reaktion zu den Allylaminen **7a-7f** weiter umgesetzt werden (Abbildung 2.1).

Neben den Carboxymethylethenyl-pyrrolidinen sollen für die Synthese der polyhydroxylierten Indolizidine noch verschiedene Benzyloxyethenyl-pyrrolidine **14a-14c** (Abbildung 2.2) dargestellt werden.

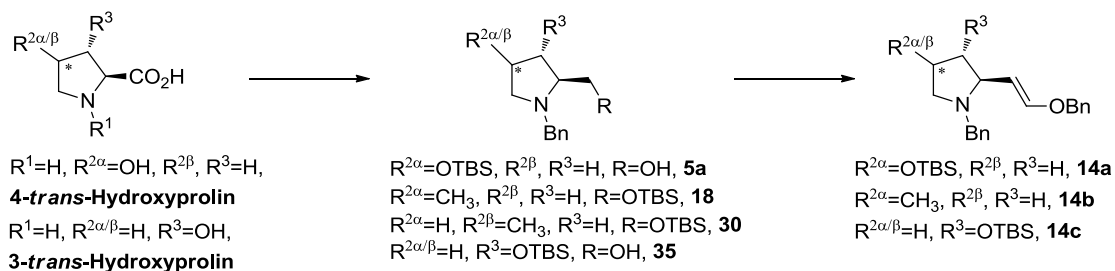


Abbildung 2.2 Syntheseplan der Enoether-allylamine **14a-14c**

Die Enolether sollen hierbei mittels Wittig-Reaktion aufgebaut werden. Der Einsatz der Enolether als Allylamine bringt den Vorteil mit sich, dass die Azoninone, welche während der Umlagerung gebildet werden, in 4-Position direkt mit einer geschützten Hydroxylgruppe aufgebaut werden können. Die entsprechenden Zielverbindungen sollen in dieser Position eine freie Hydroxylgruppe tragen und wären somit nur noch zu entschützen.

2.1.2. Synthese der Prolinesterderivate

Die Darstellung des Prolinesters **4a** entspricht der von A. Sudau¹²² beschriebenen Synthese. Hierbei wurde das trans-4-Hydroxyprolin zuerst sauer verestert,¹²³ die *N*-Benzylgruppe durch die Reaktion mit Benzylchlorid in Gegenwart von NEt₃ eingeführt¹²⁴ und anschließend die Hydroxylgruppe in den Silylether überführt.¹²⁵ Der (2*S*,4*R*)-Hydroxyphenylprolinester **4b** konnte über eine Buchwaldkupplung mit PhI, CuI (kat.), sowie 1,10-Phenanthrolin als Liganden und Cs₂CO₃ als Base mit einer akzeptablen Ausbeute von 38% dargestellt werden.¹²⁶ Das entsprechende (2*S*,4*S*)-Diastereomer **4d** konnte mittels Mitsunobu-Reaktion¹²⁷ mit DIAD, PPh₃ und Phenol in guter Ausbeute von 56% synthetisiert werden (Abbildung 2.3).

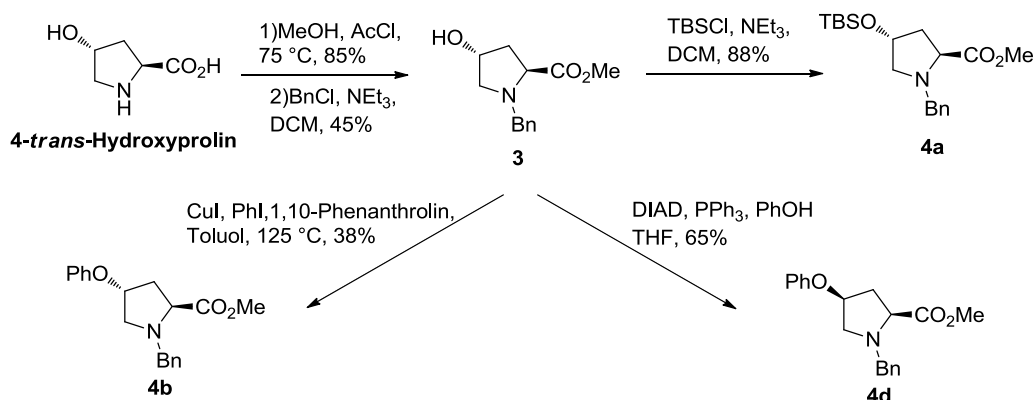


Abbildung 2.3 Darstellung der Prolinester **4a**, **4b** und **4d**

Der Prolinester **4e** wurde ebenfalls entsprechend der Arbeit von A. Sudau¹²² durch saure Veresterung und anschließenden Benzylschutz dargestellt. Zur Darstellung des Diastereomers zu **4a** war es nötig die Konfiguration der Hydroxylgruppe in 4-Position zu invertieren, hierzu wurde der klassische Ansatz mittels Mitsunobu-Reaktion und anschließender Zemplén-Verseifung gewählt. Die Mitsunobu-Reaktion wurde mit Benzoesäure, DEAD und PPh₃ in THF durchgeführt und lieferte das entsprechende Benzoat **8** mit 83%iger Ausbeute. Die Zemplén-Verseifung mit K₂CO₃ in MeOH lieferte das 2,4-*syn*-Hydroxyprolin **9** in guter Ausbeute.¹²⁷ Der Silylether **4c** konnte anschließend mit 70% in zufriedenstellender Ausbeute hergestellt werden. Die Darstellung des Prolinesters **4f** erwies sich als etwas schwieriger, da die Einführung der Methylgruppe am Stickstoff mittels reduktiver Aminierung in Gegenwart von Pd/C und H₂ lange Reaktionszeiten benötigte und dennoch das Produkt nur mit einer Ausbeute von 33% lieferte. Dass diese Reaktion problematisch laufen könnte, zeigen auch die Versuche von M. Diedrich,¹²⁸ der die reduktive Aminierung nach der Eschweiler-Clarke-Variante

durchführte und auch dabei nur mäßige Ausbeuten erzielen konnte. Die am vielversprechendste Variante scheint hier die Alternative zu sein, welche D. Espenschied¹²⁹ in ihrer Examensarbeit beschreibt. Sie führt die Methylgruppe durch eine Cbz-Schutzgruppe am Stickstoff und anschließende Reduktion mit LiAlH₄ ein.

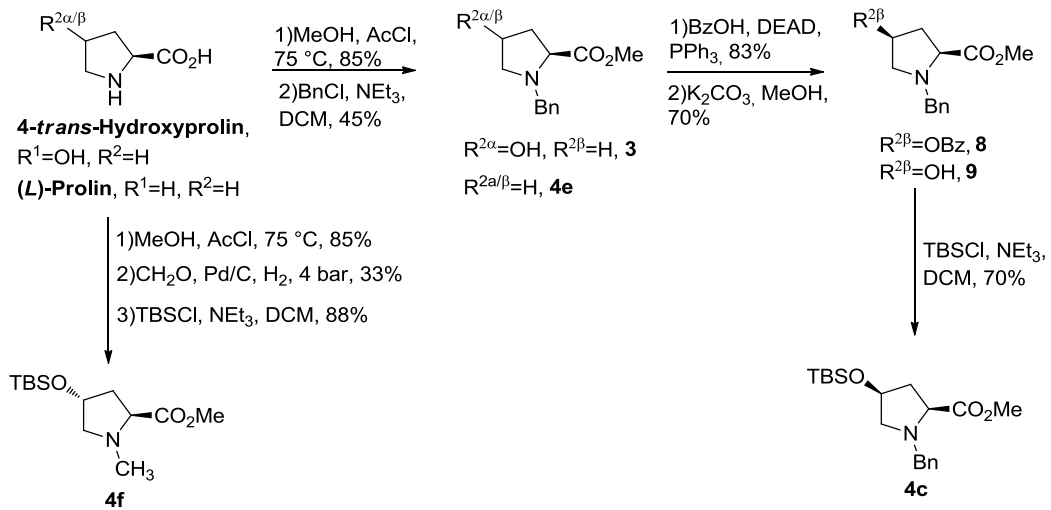


Abbildung 2.4 Darstellung der Prolinester 4c, 4e und 4f

2.1.3. Synthese der Carboxymethylethenyl-pyrrolidine

Die so dargestellten Prolinmethylester **4a-4f** wurden anschließend mit 2eq. DIBAH in Dichlormethan selektiv zum Alkohol reduziert.¹³⁰ Die Ausbeuten hierbei waren ausgezeichnet und lagen zumeist deutlich über 80%.

Als Variante der Oxidation zum Aldehyd wurde die Swern-Reaktion¹³¹ ausgewählt. Auch diese Reaktion mit DMSO, Oxalylchlorid und NEt₃ verlief mit sehr guten Ausbeuten von über 80%.

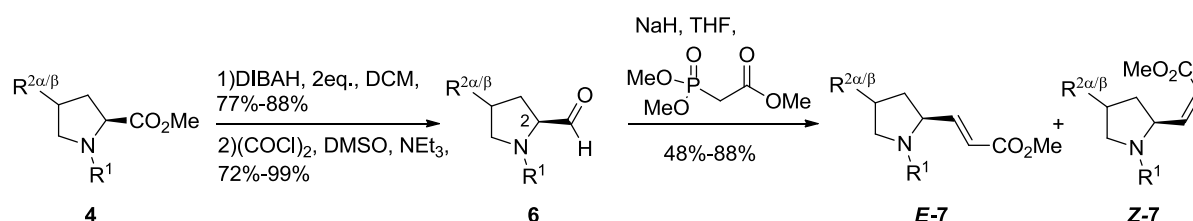


Abbildung 2.5 Synthese der Acrylester-Allylamine

Eintrag	Aldehyd	R ¹	R ² (α/β)	Ausbeute	Verhältnis trans/cis
1	4a	Bn	OTBS (α)	88%	10:1 (E-7a / Z-7a)
2	4b	Bn	OPh (α)	49%	5:1 (E-7b / Z-7b)
3	4c	Bn	OTBS (β)	48%	6:1 (E-7c / Z-7c)
4	4d	Bn	OPh (β)	70%	13:1 (E-7d / Z-7d)
5	4e	Bn	H	55%	10:1 (E-7e / Z-7e)
6	4f	CH ₃	OTBS (α)	73%	6:1 (E-7f / Z-7f)

Tabelle 2 Ergebnisse der Horner-Reaktion

Die zweistufige Variante über Reduktion und Oxidation zum Aldehyd wurde gewählt, um sich eventuell bildende Mischungen von Aldehyd, Alkohol und Carbonsäure auszuschließen. Die dargestellten Aldehyde wurden immer sofort nach der Aufarbeitung in der Horner-Reaktion umgesetzt (Abbildung 2.5), da zum einen die Gefahr einer Epimerisierung in der 2-Position besteht und sie außerdem sehr zersetzungsempfindlich sind. Die Horner-Reaktion wurde mit Trimethylphosphonoacetat und NaH als Base in THF durchgeführt. Die Ausbeuten sowie die Diastereoselektivitäten der Reaktion sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Reaktion verlief in guten (**7b**) bis hervorragenden (**7a**) Ausbeuten und mit akzeptabler (**7b**) bis hin zu sehr guter (**7d**) Diastereoselektivität.

2.1.4. Synthese der Benzyloxyethenyl-pyrrolidine

Zur Synthese der Swainsoninderivate wurden ausgehend von (2*S*,4*R*)-trans-4-Hydroxyprolin verschiedene Benzyloxyethenyl-pyrrolidine aufgebaut, die entweder eine Hydroxylgruppe in der 4-Position tragen oder schon direkt eine Methylgruppe in dieser Position aufweisen. Die 2,4-*anti*-Allylamine **E-14a** und **Z-14a** konnten ausgehend vom Aldehyd **6a** über eine

Wittig-Reaktion¹³² mit Benzyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **13** und NaHMDS als Base mit einer Ausbeute von 73% und einem Diastereomerenverhältnis von $E/Z = 1.3:1$ dargestellt werden (Abbildung 2.6). Das Wittigsalz wurde zuvor durch nukleophile Substitution aus Benzyloxymethylchlorid **12** und PPh_3 in Toluol unter Rückfluss hergestellt.¹³³

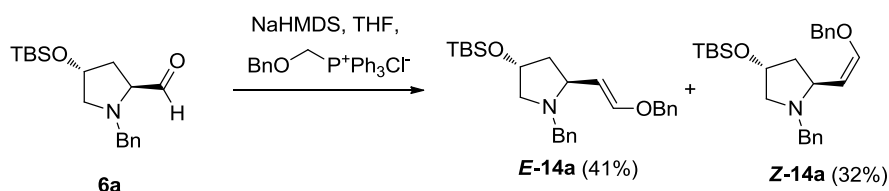


Abbildung 2.6 Darstellung der 2,4-*anti*-Allylamine **E-14a** und **Z-14a**

Die Synthese des (2*S*,4*R*)-4-Methyl-pyrrolidins **18** basiert im Wesentlichen auf den Arbeiten von C. Heindl¹³⁴. Der Schlüsselschritt dieser Synthese ist die Grignard-Reaktion des Tosylats **17** mit MeMgBr . Die Reaktion des Esters **9** mit TsCl und NEt_3 in Gegenwart einer katalytischen Menge DMAP lieferte das Tosylat **15** mit 82% Ausbeute.¹³⁵ Anschließend wurde der Ester mit LiAlH_4 zum Prolinol¹³⁶ reduziert und der entstandene primäre Alkohol in den Silylether überführt.¹³⁷ Die Grignard-Reaktion des Tosylats **17** mit MeMgBr in Et_2O lieferte neben dem gewünschten Produkt **18** noch die beiden Bromderivate **19** und **20**. Die Entstehung des 2,4-*anti*-Bromderivats **19** ist durch eine einfache Substitution von Tosylat gegen Bromid zu erklären. Die Bildung des 2,4-*syn*-Derivats **20** ist hingegen

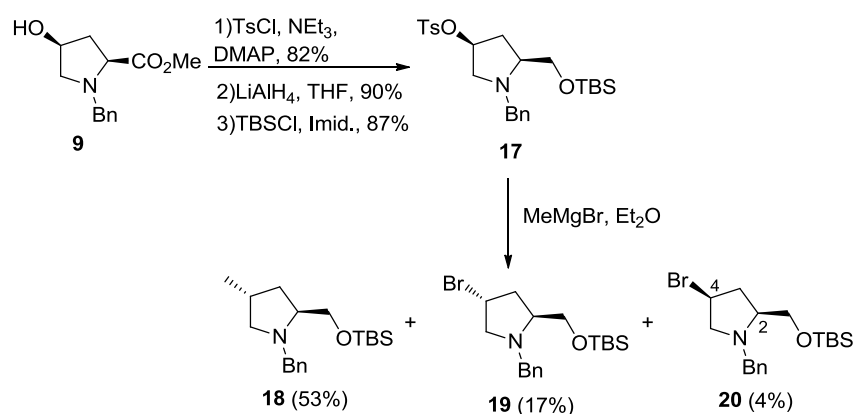


Abbildung 2.7 Darstellung des 4-Methylprolinols **18**

nur durch eine erneute Reaktion der *anti*-Verbindung **19** mit MeMgBr zu erklären. Um die Ausbeute des gewünschten Produkts zu steigern wurde das 2,4-*syn*-Bromderivat **20** erneut mit MeMgBr umgesetzt. Hierbei kam es trotz Variation der Reaktionsbedingungen (Überschuss MeMgBr , verlängerte Laufzeit und erhöhte Temperatur) zu keinem Umsatz. Die Methylgruppe der Grignard-Verbindung scheint somit ein zu schwaches Nukleophil für die Substitution des Bromids zu sein.

Die abschließende Sequenz zur Darstellung der Allylamine **E-14b** und **Z-14b** erforderte nun die Entschützung des Alkohols, sowie dessen Oxidation zum Aldehyd. Die Abspaltung des Silylethers

wurde mit 1M HCl in MeOH¹³⁸ durchgeführt und verlief mit 88% Ausbeute zufriedenstellend. Die Oxidation des primären Alkohols gestaltete sich hingegen schwieriger als erwartet. Mit DMP¹³⁹ kam es zu keinem Umsatz, die Swern-Reaktion¹⁴⁰ mit Oxalylchlorid, DMSO und NEt₃ lieferte nur Zersetzungsprodukte und bei der Oxidation mit TPAP und NMO¹⁴¹ konnte der Aldehyd **22** nur mit geringer Ausbeute gewonnen werden. Mittels der Doering-Variante¹⁴² der Swern-Reaktion konnte der Alkohol letztlich mit einer akzeptablen Ausbeute von 74% zum Aldehyd **22** oxidiert werden. Durch eine Wittig-Reaktion mit Benzyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **13** konnte der Aldehyd nun in die Allylamine **E-14b** und **Z-14b** in einem Verhältnis von *E/Z* = 3:1 überführt werden (Abbildung 2.8).

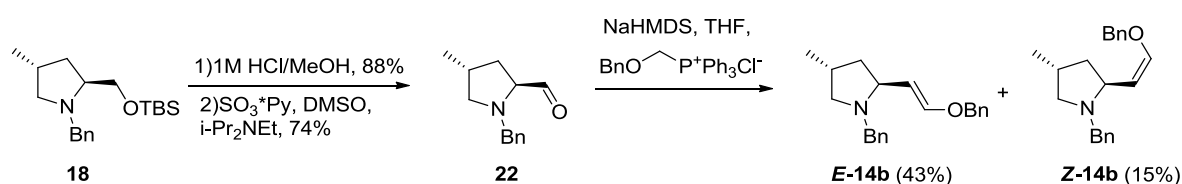


Abbildung 2.8 Darstellung der Allylamine **E-14b** und **Z-14b**

Die Darstellung des (2*S*,4*S*)-Diastereomers zu **18** gelang auf analogem Wege über eine Grignard-Reaktion des 2,4-*anti*-Tosylat **25** mit MeMgBr nicht. Die Tosylierung des Alkohols **3** in das Tosylat **23** erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 87%, die Reduktion mit LiAlH₄ verlief auch in akzeptabler Ausbeute und der anschließende TBS-Schutz der primären Alkohol verlief ebenfalls mit guter Ausbeute. Die Grignard-Reaktion lieferte als Hauptprodukt jedoch das *syn*-Bromderivat **20** und als Nebenprodukt das *anti*-Methylderivat **18**, das *syn*-Methylderivat konnte nur in Spuren gefunden werden (Abbildung 2.9). Versuche das *syn*-Bromderivat **20** über eine Substitutionsreaktion mit MeMgBr vollständig in das *anti*-Methylderivat **18** zu überführen gelangen erneut nicht.

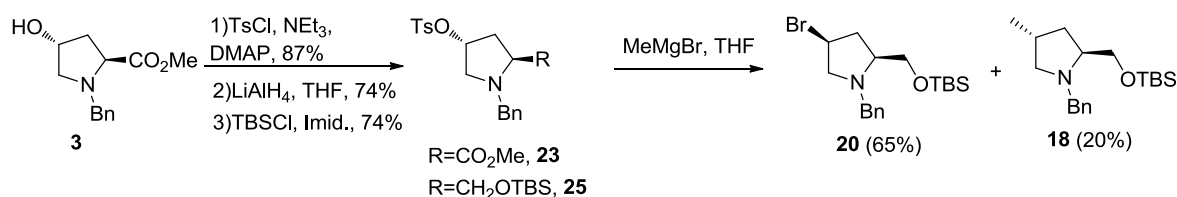


Abbildung 2.9 Darstellungsversuche von (2*S*,4*S*)-4-Methylprolinol **30**

Somit war es nötig einen neuen Syntheseweg zur Darstellung des *syn*-Methylderivats **30** zu finden. Es wurde sich dafür entschieden, die Methylgruppe nun über eine Olefinierung mit anschließender Reduktion in das Molekül einzubauen. Hierzu wurde der Ester **3** mit LiAlH₄ zum Diol reduziert und anschließend mit einem Äquivalent TBSCl zum einfach geschützten Alkohol **27** weiter umgesetzt. Eine Swern-Oxidation des Alkohols lieferte das Keton **28**. Die nachfolgende Wittig-Reaktion¹⁴³ mit MePPh₃Br und *n*-BuLi als Base lieferte schließlich das Olefin **29** in einer sehr guten Ausbeute mit 88%. Abschließend wurde die Methylengruppe mit Pd/C und H₂ zur Methylgruppe reduziert. Hierbei

konnte mit 69%iger Ausbeute das *syn*-Methylderivat **30** isoliert werden, die Antiverbindung **18** wurde nur in Spuren im Roh-NMR-Spektrum identifiziert, konnte jedoch nicht isoliert werden.

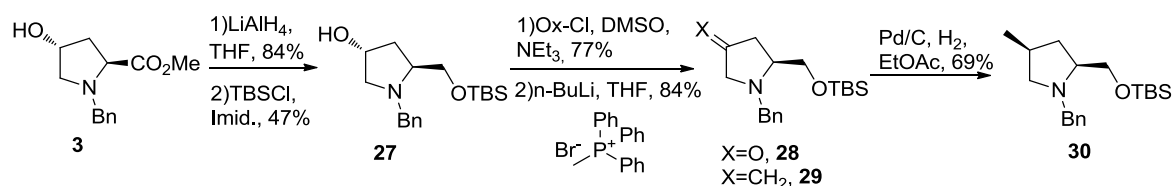


Abbildung 2.10 Darstellung von (2S,4S)-4-Methylprolinol **30**

Die gerade beschriebene Sequenz basiert im Wesentlichen auf den Arbeiten von M. Goodman¹⁴⁴ der verschiedene *Boc*-geschützte 4-Alkylprolinole über diesen Weg aufgebaut hat. In seinem Artikel beschreibt er, wie beide Diastereomere **B** und **C** mit jeweils hoher Diastereoselektivität aufgebaut werden können (Abbildung 2.11). Die *syn*-Verbindungen **C** lassen sich über eine heterogenkatalysierte Hydrierung mit *Ra*-Ni mit einer Diastereoselektivität von bis zu 22:1 darstellen. Für die *anti*-Verbindungen **B** sind Diastereoselektivitäten von über 40:1 mittels alkoholdirigierter homogener Katalyse mit dem Crabtree-Katalysator zu erreichen. Dieser Syntheseweg liefert somit ausgehend von einem Olefin **A** die Möglichkeit, durch Wahl des Reduktionsmittels die beiden gewünschten 4-Methylderivate zu erhalten. Diese Variante stellt somit eine sehr interessante Alternative zur Darstellung der beiden 4-Methylpyrrolidine dar.

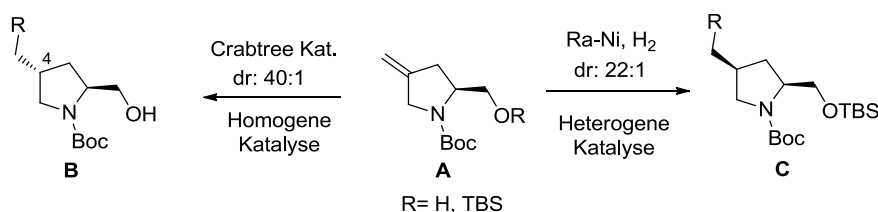


Abbildung 2.11 4-Alkylprolinole nach M. Goodman

Zur Darstellung der Castanosperminderivate war es nötig, ein zu **E-14a** analoges Allylamin darzustellen. Ausgehend von (2S,3S)-*trans*-3-Hydroxyprolin konnte das Allylamin **E-14c** über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 24% synthetisiert werden (Abbildung 2.12). Bei der abschließenden Wittig-Reaktion konnte das *trans*-Produkt sogar diastereoselektiv aufgebaut werden.

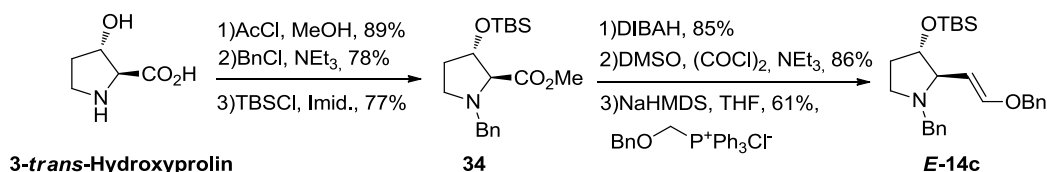


Abbildung 2.12 Synthese des Allylamins **E-14c**

AZA-CLAISEN-UMLAGERUNG

2.1.5. Synthese der Carbonsäurefluoride

Die in dieser Arbeit synthetisierten Allylamine wurden mit drei verschiedenen Säurefluoriden in der Aza-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Die meisten Reaktionen wurden mit Chloracetylfluorid **38** durchgeführt, welches über eine Stufe aus Chloracetylchlorid **37** erhalten wurde. Die Reaktion wurde mit NaF und katalytischen Mengen SnCl₄ als Lewis-Säure in Sulfolan bei einer Temperatur von ca. 170 °C durchgeführt. Das Besondere der Reaktion ist, dass die Reaktionstemperatur oberhalb der Siedepunkte der einzelnen Komponenten liegt und somit eine spezielle Variante der Reaktionsführung angewendet werden musste. Diese geht auf M. Perscheid¹⁴⁵ zurück, hierbei wird die Reaktionsmischung immer wieder kurzzeitig auf über 170 °C erhitzt und anschließend das Ölbad sofort entfernt. Dieser Vorgang wird einige Male wiederholt bis schließlich das Produkt abdestilliert werden kann.

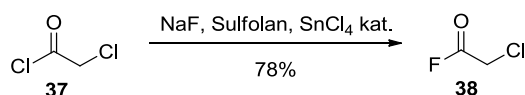


Abbildung 2.13 Synthese von Chloracetylfluorid

Als Fluorierungsreagenz zur Darstellung der beiden anderen Säurefluoride wurde Cyanurfluorid **40** gewählt, welches durch die Reaktion von Cyanurchlorid **39** mit NaF darstellbar ist (Abbildung 2.14).¹⁴⁶ Schwefelsäure wird hierbei katalytisch eingesetzt, um die nach einer Weile abklingende Reaktion wieder erneut in Gang zu bringen.

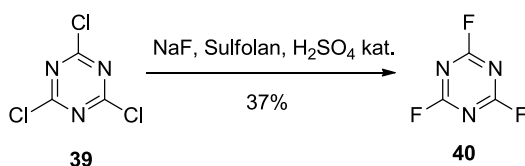


Abbildung 2.14 Synthese von Cyanurfluorid

Die Carbonsäure **46** ist über eine dreistufige Synthese aus Benzoesäure **43** darstellbar. Als erstes wurde die Säure mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt und anschließend direkt weiter zu dem entsprechenden Allylester **44** umgesetzt.¹⁴⁷ Der Aldehyd **45** konnte durch eine Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung erzeugt werden.¹⁴⁸ Eine anschließende Oxidation mit Oxon liefert die Carbonsäure **47**.¹⁴⁹ Hierbei entsteht als Nebenprodukt in kleineren Mengen Benzoesäure, welche mittels Sublimation jedoch leicht abzutrennen ist. Die direkte Oxidation des Allylesters **44** mit KMnO₄ liefert hingegen überwiegend Benzoesäure als Produkt und ist somit nicht zu empfehlen.¹⁵⁰

Alternativ kann die Benzoyloxyessigsäure **46** auch über eine zweistufige Synthese nach B. Barrat¹⁵¹ aufgebaut werden. Hierbei wird ausgehend von Benzoesäure und Bromessigsäurebenzylester unter

nukleophiler Substitution der entsprechenden Benzoyloxyessigsäurebenzylester synthetisiert. Anschließend wird der Benzylschutz reduktiv abgespalten und die Benzoyloxyessigsäure **46** erhalten.

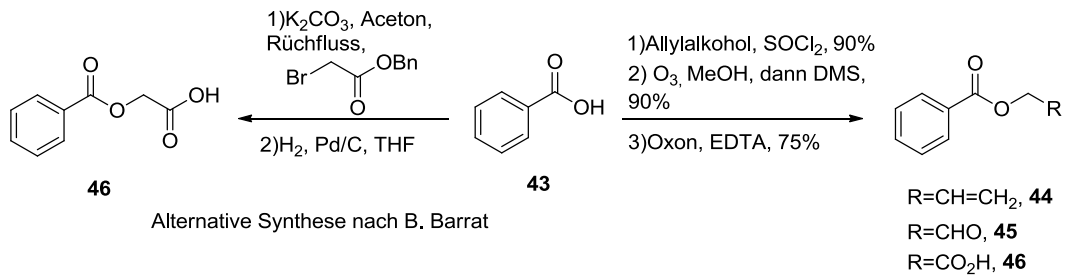


Abbildung 2.15 Synthese von Benzoyloxyessigsäure

Die Säurefluoride **42** und **47** konnten anschließend durch die Umsetzung der entsprechenden Carbonsäuren **41** und **46** mit Pyridin und Cyanurfluorid **40** erhalten werden (Abbildung 2.16).



Abbildung 2.16 Synthese von Säurefluoride

2.1.6. Resultate der Aza-Claisen-Umlagerung

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Aza-Claisen-Umlagerung der verschiedenen Carboxymethylethenyl-pyrrolidine **7a-7f** zusammengefasst.

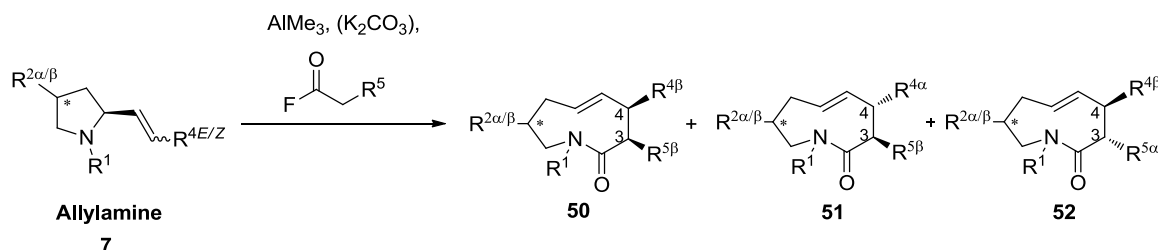


Tabelle 3 Resultate der Aza-Claisen-Umlagerung der Carboxymethylethenyl-pyrrolidine

Eintrag (Allylamin)	Variante	R ¹	R ² (α/β)	R ⁴	R ⁵	Ausbeute	Verhältnis <i>syn/anti</i>
1 (E-7a)	A	Bn	OTBS (α)	CO ₂ Me	Cl	68%	> 10:1* (<i>pS</i> -50a)
2 (Z-7a)	A	Bn	OTBS (α)	CO ₂ Me	Cl	58%	> 10:1* (<i>pS</i> -51a)
3 (E-7b)	A	Bn	OPh (α)	CO ₂ Me	Cl	64%	> 10:1* (<i>pS</i> -50b)
4 (E-7c)	A	Bn	OTBS (β)	CO ₂ Me	Cl	56%	1:1.3 (<i>pS</i> -50c/ <i>pS</i> -52c)
	B**	Bn	OTBS (β)	CO ₂ Me	Cl	94%	1:6 (<i>pS</i> -50c/ <i>pS</i> -52c)
5 (E-7d)	A	Bn	OPh (β)	CO ₂ Me	Cl	68%	2:1 (<i>pS</i> -50d/ <i>pS</i> -52d)
	B**	Bn	OPh (β)	CO ₂ Me	Cl	89%	1:10 (<i>pS</i> -50d/ <i>pS</i> -52d)
6 (E-7e)	A	Bn	H	CO ₂ Me	Cl	83%	2:1 (<i>pS</i> -50e/ <i>pS</i> -52e)
	B**	Bn	H	CO ₂ Me	Cl	84%	1.3:1 (<i>pS</i> -50e/ <i>pS</i> -52e)
7 (E-7f)	A	CH ₃	OTBS (α)	CO ₂ Me	Ph	81%	> 10:1* (<i>pS</i> -50f)

es konnte nur ein Diastereomer isoliert werden, ** ohne Base.

Die Umlagerung wurde jeweils mit 5 Äquivalenten Säurefluorid sowie 5 Äquivalenten AlMe₃ als Lewisäure durchgeführt. Dieser große Überschuss an Keten war nötig, da bei einer geringeren Anzahl an Äquivalenten oft kein vollständiger Umsatz zu beobachten war. Es konnten die verschiedenen Azoninone (Eintrag **1-7**, Tabelle 3) in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Im Einklang mit den Ergebnissen von A. Sudau verlief die Reaktion im Falle der 2,4-*anti*-Allylaminen (Eintrag **1-3**, Tabelle 3) mit sehr hoher Diastereoselektivität. Die Umlagerung verläuft hierbei über einen bootsförmigen Übergangszustand (vgl. 2.1.8) und man erhält ausschließlich die 3,4-*syn*-Azoninone **50** als Produkte der Umlagerung. Es spielt hierbei offenbar keine Rolle ob es sich um einen großen Substituenten (OTBS, Eintrag **1**, Tabelle 3) oder um einen kleineren Substituenten (OPh, Eintrag **3**) in der 4-Position des Allylamins (R²) handelt.

Bei den 2,4-*syn*-Allylamine **7c** und **7d** (Variante A) wurden nach der Umlagerung beide möglichen Diastereomere in einem annähernden Verhältnis von 1:1 gefunden. Hierfür gibt es prinzipiell zwei mögliche Ursachen: entweder die Umlagerung verlief über beide möglichen Übergangszustände (Sessel sowie Boot) oder es fand nach der Umlagerung durch die vorhandene Base K₂CO₃ eine Epimerisierung am C3-Atom statt. Als die Umlagerung ohne Base durchgeführt wurde, konnten die

2,4-*syn*-Allylamine (**7c** und **7d**) mit hoher Diastereoselektivität zu den 3,4-*anti*-Diastereomeren **52** umgesetzt werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass es nach der eigentlichen Umlagerung zu einer Epimerisierung durch die Base gekommen ist. Im Falle der 2,4-*syn*-Allylamine scheint somit die Umlagerung ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand zu verlaufen. Die Resultate von I. Erlin,¹⁵² die die Umlagerung mit Phenyllessigsäurefluorid mit ähnlichen Allylaminen durchgeführt hat sprechen ebenfalls für diese Hypothese. Die Umlagerung der 2,4-*syn*-Allylamine mit diesem Säurefluorid lieferte ausschließlich die entsprechenden 3,4-*anti*-Azoninone und es fand keine Epimerisierung statt. Dass es hingegen bei den 3,4-*anti*-Azoninonen **52c-52e** auch ohne Base zu einem geringen Teil zu Epimerisierung kommt liegt daran, dass die Azoninone mit einem Chlorsubstituenten in der 3-Position deutlich CH-acider sind als die entsprechenden Azoninone mit einem Phenylsubstituenten in dieser Position. Dass bei den 2,4-*syn*-Allylaminen die Umlagerung deutlich bevorzugt über einen sesselförmigen Übergangszustand zu verlaufen scheint, zeigt auch der Vergleich mit den Resultaten der Umlagerung des Allylamins **7e** (Eintrag **6**, Tabelle 3). Bei diesem, in der 4-Position nicht substituierten Allylamin, spielt es für den stereochemischen Verlauf der Umlagerung nahezu keine Rolle ob die Reaktionsvariante A (mit Base) oder B (ohne Base) gewählt wird. Unter beiden Reaktionsführungen verläuft die Umlagerung nur mit einer niedrigen Diastereoselektivität zu Gunsten der 3,4-*anti*-Azoninone (Sesselübergangszustand), ab.

Es ist somit möglich über die Wahl des Allylamins diastereoselektiv sowohl die 3,4-*syn*-Azoninone **50** als auch die entsprechenden 3,4-*anti*-Azoninone **52** aufzubauen (vgl. Abbildung 2.31).

Die Resultate der Aza-Claisen-Umlagerung der Benzyloxymethylethenyl-pyrrolidine **14** sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Ausbeuten hierbei waren akzeptabel bis sehr gut und die Reaktion verlief in allen Fällen mit hoher Diastereoselektivität, es konnten nur die (3 β)-Azoninone isoliert werden.

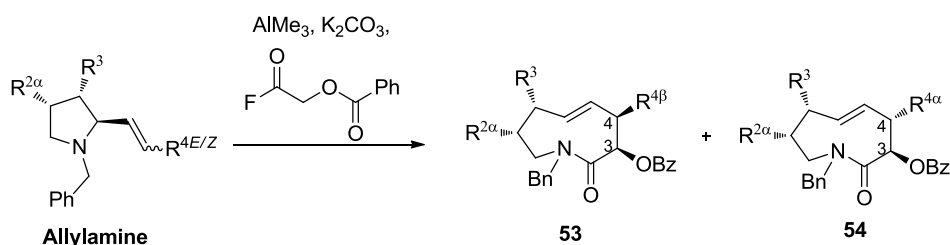


Tabelle 4 Resultate der Aza-Claisen-Umlagerung der Benzyloxymethylethenyl-pyrrolidine

Eintrag	Allylamin	R ^{2α}	R ³	R ⁴ (α/β)	Ausbeute
1	<i>E</i> -14a	OTBS	H	OBn (α)	70% (<i>pS</i> -53a)
2	<i>Z</i> -14a	OTBS	H	OBn (β)	60% (<i>pS</i> -54a)
3	<i>E</i> -14b	CH ₃	H	OBn (α)	41% (<i>pS</i> -53b)
4	<i>E</i> -14c	H	OTBS	OBn (α)	94% (<i>pS</i> -53c)

Mit diesen Benzyloxymethylethenyl-pyrrolidinen scheint die Umlagerung ausschließlich über einen bootsförmigen Übergangszustand verlaufen zu sein. Der Substituent R^{3α} bei dem 2,3-*anti*-Allylamin **E-14c** scheint außerdem denselben Effekt auf den stereochemischen Verlauf der Umlagerung zu haben wie der Substituenten R^{2α} bei den 2,4-*anti*-Allylaminen. Die Umlagerung des 2,3-*anti*-

Allylamins **E-14c** verlief ausschließlich über einen bootsförmigen Übergangszustand und als einziges Produkt wurde das 3,4-*syn*-Azoninon **pS-53c** erhalten.

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit die planare Chiralität einiger Azoninone etwas genauer untersucht. Es stellte sich hierbei die Frage ob es immer möglich ist, die direkt nach der Umlagerung erhaltenen *pS*-Azoninone in die entsprechenden *pR*-Azoninone umzuwandeln (siehe A. Sudau) oder nicht. Zur Klärung dieser Frage wurden einige ausgewählte Azoninone für 12 Stunden auf 65°C erhitzt. Die Resultate dieser Isomerisierungsversuche sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Das *pS*-Azoninone **53a** konnte vollständig in das thermodynamisch stabilere *pR*-Azoninon **pR-53a** (Eintrag 5, Tabelle 5) überführt werden. Bei den Azoninonen **51a** und **50f** ist das *pS/pR*-Verhältnis im thermodynamischen Gleichgewicht hingegen deutlich ausgeglichener (Eintrag 3 und 4, Tabelle 5). Dies spricht dafür, dass der Energieunterschied, der beiden Konformere in diesen Fällen nicht so groß ist. Die *pS*-Azoninone **50a** und **50b** (Eintrag 1 und 2, Tabelle 5) scheinen sogar die thermodynamisch stabileren Verbindungen zu sein, da das *pS/pR*-Verhältnis in diesen Fällen auf Seiten der *pS*-Isomere liegt.

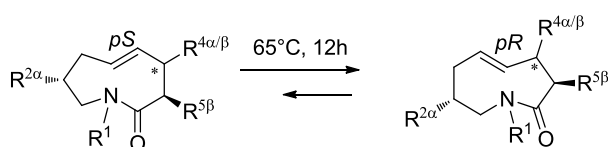


Tabelle 5: Umwandlung der *pS*-Konformere der Azoninone zu den *pR*-Konformeren

Eintrag (Azoninon)	R ¹	R ²	R ⁴ (α/β)	R ⁵	Verhältnis: <i>pS/pR</i>
1 (<i>pS</i> -50a)	Bn	OTBS	CO ₂ Me (β)	Cl	1:0.7
2 (<i>pS</i> -50b)	Bn	OPh	CO ₂ Me (β)	Cl	1:0.5
3 (<i>pS</i> -51a)	Bn	OTBS	CO ₂ Me (α)	Cl	1:3
4 (<i>pS</i> -50f)	CH ₃	OTBS	CO ₂ Me (β)	Ph	1:2
5 (<i>pS</i> -53a)	Bn	OTBS	OBn (β)	OBz	<1:10

In der Diplomarbeit von M. Schröder konnte an vergleichbaren Azoninonen, die für die Umwandlung benötigte Aktivierungsenergie ermittelt werden.¹⁵³ Diese lagen im Bereich von knapp 80 KJ/mol bei Verbindungen mit einem Phenylsubstituenten in der 3-Position und bei circa 110 KJ/mol bei Verbindungen mit einem Chlorsubstituenten in dieser Position. Dass Verbindungen mit einem Phenylsubstituenten in der 3-Position (R⁵) sehr leicht umwandelbar sind, zeigte sich auch bei dem *pS*-Azoninon **50f**. In diesem Fall waren sogar schon bei Raumtemperatur direkt nach der Umlagerung die beiden Konformere in einem Verhältnis von 7:1 (*pS:pR*) vorhanden.

2.1.7. Strukturaufklärung und Konformationsbetrachtung der Azoninone

Die Konformationen der *pS*-Azoninone wurden mittels NOE-Spektroskopie genauer betrachtet und konnten so weitestgehend aufgeklärt werden. Die Resultate sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Es konnten drei verschiedene Konformationen im Hinblick auf die Amidmesomerie beobachtet werden, wobei alle Konformationen eine *E*-Konfiguration der Doppelbindung aufweisen. Dies lässt sich durch die große Kopplungskonstante von H-5 und H-6 von rund 15 Hz eindeutig erkennen.

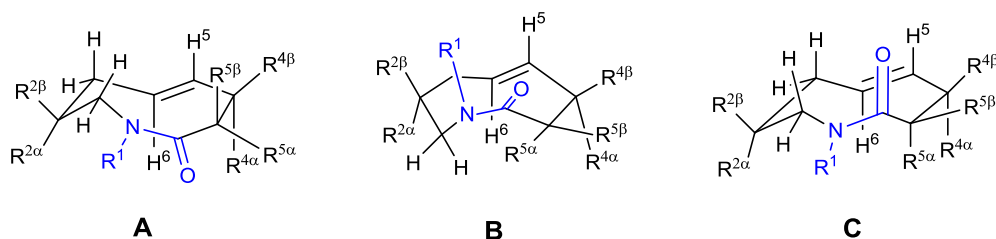


Tabelle 6 Spektroskopische Betrachtungen der Amidkonformere

Eintrag (Azoninon)	R ¹	R ² (α/β)	R ⁴ (α/β)	R ⁵ (α/β)	Verhältnis der Konformere	Haupt-/(Neben)- konformation
1 (pS-50a)	Bn	OTBS (α)	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	66:34	A (B)
2 (pS-51a)	Bn	OTBS (α)	CO ₂ Me (α)	Cl (β)	>99:1	B
3 (pS-50b)	Bn	OPh (α)	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	80:20	A (B)
4 (pS-50c)	Bn	OTBS (β)	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	>99:1	A
5 (pS-52c)	Bn	OTBS (β)	CO ₂ Me (β)	Cl (α)	>99:1	A
6 (pS-50d)	Bn	OPh (β)	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	>99:1	A
7 (pS-52d)	Bn	OPh (β)	CO ₂ Me (β)	Cl (α)	>99:1	A
8 (pS-50e)	Bn	H	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	>99:1	A
9 (pS-52e)	Bn	H	CO ₂ Me (β)	Cl (α)	>99:1	A
10 (pS-50f)	CH ₃	OTBS (α)	CO ₂ Me (β)	Ph (β)	66:34	B (C)
11 (pS-53a)	Bn	OTBS (α)	OBn (β)	OBz (β)	73:27	B (C)

Zwei dieser Strukturen **A** und **B** weisen eine *syn*-Anordnung des Amids vor, bei der die Benzylgruppe und der Amidsauerstoff cis bezüglich einer partiellen Doppelbindung zwischen Amidstickstoff und Amidkohlenstoff angeordnet sind. Die dritte Konformation **C** weist hingegen eine *anti*-Anordnung des Amids (trans Anordnung von Amidsauerstoff und Benzylgruppe) vor. Aus Tabelle 6 ist außerdem ersichtlich, dass in den Fällen in denen R^{2β} ungleich Wasserstoff ist nur eine einzige Amidkonformation (**A**) zu beobachten ist. Ansonsten liegen fast immer zwei Amidkonformationen nebeneinander vor. Besonders charakteristisch für die Konformation **A** sind die kleine Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 (ungefähr 3Hz), was dafür spricht, dass diese beiden Protonen *syn* und in einem Winkel nahe 90° zueinander stehen. Ebenfalls zu sehen sind starke NOE-Zuwächse zwischen den Protonen H-3, H-4 und H-6 (linke Seite, Abbildung 2.17), hieraus kann eindeutig die *pS*-Konfiguration der Doppelbindung, sowie die nahe Distanz dieser Protonen zueinander abgelesen werden. Außerdem findet man in dieser Konformation NOE-Zuwächse

zwischen den Protonen H-5 und H-9o, sowie für die Einträge **1** und **3** in Tabelle 6 zwischen den Protonen H-8, H-7o und H-9o (rechte Seite, Abbildung 2.17). Die Protonen der CH₂-Gruppen H-7 und H-9 wurden hierbei mit o (oben) und u (unten) entsprechend ihrer relativen Anordnung bzgl. des Ringsystems gekennzeichnet, H-7o und H-9o konnten dabei durch das Vorhandensein eines intensiven Kreuzpeaks zum Proton H-8 eindeutig zugewiesen werden.

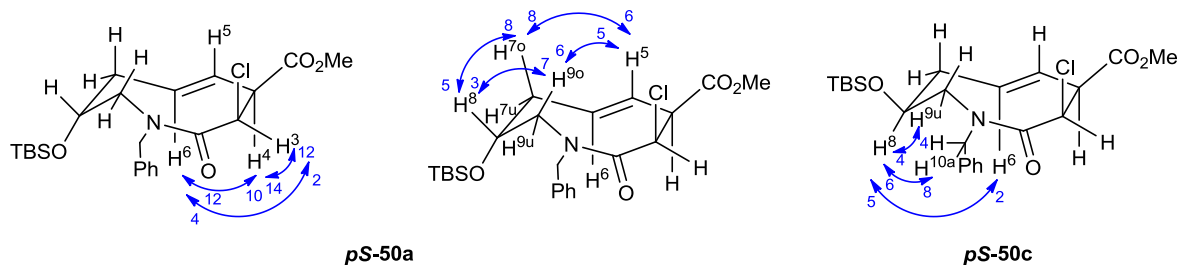


Abbildung 2.17 NOE-Zuwächse bei der Amidkonformation A der Azoninone *pS-50a* (links und mittig) und *pS-50c* (rechts)

Des Weiteren konnte das Azoninon *pS-50a* kristallisiert werden und mittels Röntgenstrukturanalyse konnte dessen Struktur entsprechend Abbildung 2.18 aufgeklärt werden.

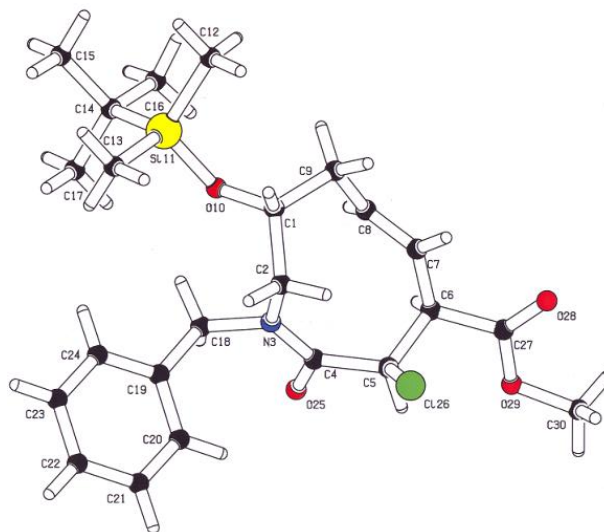


Abbildung 2.18 Röntgenkristallstruktur des Azoninons *pS-50a*

Bei den Einträgen **4** und **6** findet man hingegen NOE-Zuwächse für Protonen H-8, H-6, H-9u und H-10 (rechts, Abbildung 2.17), dies steht genau im Einklang mit der umgekehrten Konfiguration am Kohlenstoffatom C-8. Eine weitere Besonderheit bei dieser Konformation ist die deutliche Tieffeldverschiebung des Protons H-9o (4.54 ppm, im Vergleich zu 3.50 ppm bei Konformation **B**), sowie eine etwas schwächere Tieffeldverschiebung des Protons H-5 (6.10 ppm, im Vergleich zu 5.80 ppm bei Konformation **B**). Diese lässt sich dadurch erklären, dass diese Protonen parallel zum

Chlorsubstituenten in der 3-Position ausgerichtet sind und so deren Elektronendichte durch diesen verringert wird.¹⁵⁴

Für die Azoninone **52c-52e** (Einträge **5**, **7** und **9**, Tabelle 6) lässt sich mittels der NOE-Zuwächse ebenfalls die Konformation **A** identifizieren, jedoch sind kleine strukturelle Veränderungen aufgrund der am Kohlenstoff C-3 umgekehrten Konfiguration zu sehen. Wie erwartet, weisen die beiden pseudoaxial ständigen Protonen H-3 und H-4 in diesem Fall eine große Kopplungskonstante (ungefähr 11 Hz) auf. Besonders starke NOE-Zuwächse sind zwischen den Protonen H-3 und H-9_o zu sehen (links, Abbildung 2.19). Die *pS*-Konfiguration der Doppelbindung lässt sich durch Kreuzpeaks der Protonen H-4 und H-6 erneut eindeutig zuordnen (rechts, Abbildung 2.19). Die deutliche Tieffeldverschiebung des Protons H-9_o und die Tieffeldverschiebung der Protons H-5 sind in dieser Konformation nicht mehr vorhanden, sie spüren den Elektronenzug des Chlorsubstituenten (nun weggedreht) offenbar nicht mehr so deutlich.

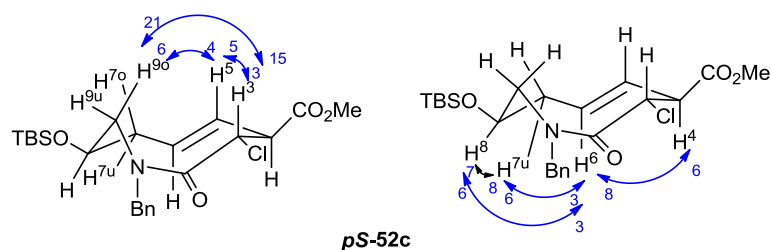


Abbildung 2.19 NOE-Zuwächse der Amidkonformation **A** des Azoninons *pS*-52c

Bei der Konformation **B** sind intensive Kreuzpeaks zwischen den Protonen H-3, H-6 und H-9_u (Abbildung 2.20) und zwischen den Protonen H-8 und H-10 zu erkennen (Abbildung 2.20). Außerdem ist eine Hochfeldverschiebung des Protons H-5, im Vergleich zu der Konformation **A** durch den wegfallenden Elektronenzug des Chlorsubstituenten in der 3-Position zu sehen. Des Weiteren weisen die Protonen H-3 und H-4, welche in einem Winkel nahe 0° zueinander stehen, zumeist eine große Kopplungskonstante (> 6 Hz) auf.

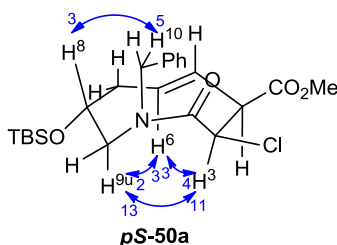


Abbildung 2.20 NOE-Zuwächse der Amidkonformation **B** des Azoninons *pS*-50a

Die Konformation **C** weist starke NOE-Zuwächse für die Protonen H-3 und H-10 (Abbildung 2.21) auf, dies spricht eindeutig für eine *anti*-Anordnung des Amids. Die Kreuzpeaks der Protonen H-3 und H-6 (Abbildung 2.21) deuten zudem auf eine *pS*-Anordnung der Doppelbindung hin. Außerdem ist in diesem Fall das Proton H-9o tieffeldig verschoben (4.23 ppm, im Vergleich zu 3.69 ppm bei Konformation **B**), da es bei dieser Anordnung parallel zum Amidsauerstoff ausgerichtet ist.

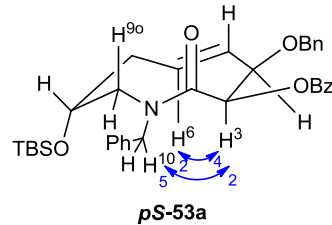


Abbildung 2.21 NOE-Zuwächse der Amidkonformation **C** des Azoninons *pS*-53a

Mittels NOE-Spektroskopie konnte auch die Struktur der *pR*-Azoninone weitestgehend aufgeklärt werden, sie entspricht der in Abbildung 2.22 dargestellte Konformation. Besonders charakteristisch für die *pR*-Konfiguration sind hierbei intensive NOE-Zuwächse zwischen den Protonen H-3, H-5 und H-9u sowie zwischen den Protonen H-6, H-7o und H-8.

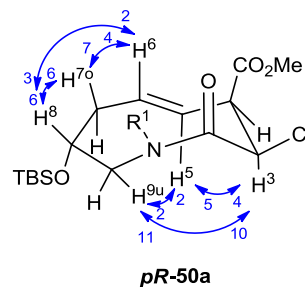


Abbildung 2.22 NOE-Zuwächse des Azoninons *pR*-50a

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lässt sich die Umwandlung der *pS*-Konfiguration in die *pR*-Konfiguration ebenfalls sehr gut beobachten. In Abbildung 2.23 sind Ausschnitte der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Azoninone ***pS*-51a** und ***pR*-51a** (unten und oben) sowie das Spektrum der beiden im thermodynamischen Gleichgewicht dargestellt.

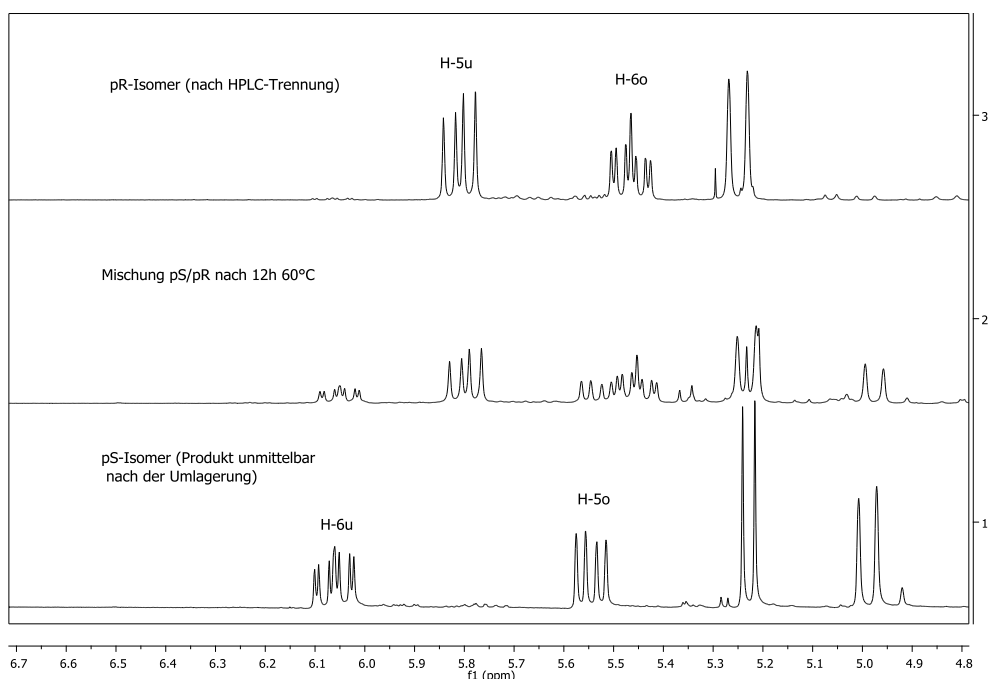


Abbildung 2.23 Vergleich der Konformere am Beispiel der Azoninone ***pS*-51a** und ***pR*-51a**

Besonders auffällig ist hierbei, dass die Umwandlung der beiden Konformere mit einer deutlichen Änderung der chemischen Verschiebung der beiden olefinischen Protonen (H-5 und H-6) einhergeht. Bei der *pR*-Konfiguration besitzt das Proton H-5 einen geringen Abstand zur Carbonylgruppe (des Amids) und befindet sich parallel zu ihrem π -System und ist deshalb hochfeldverschoben. Bei der *pS*-Konformation gilt dasselbe für das Proton H-6 (vgl. Abbildung 2.24).

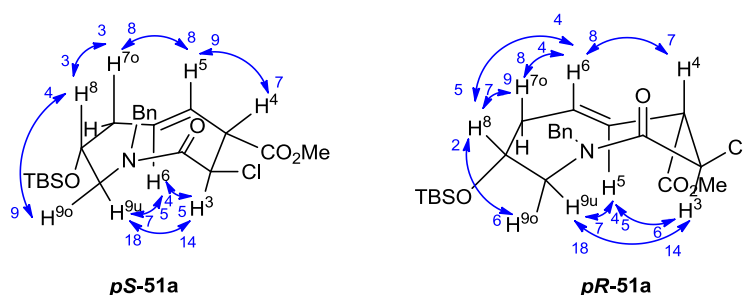


Abbildung 2.24 NOE-Zuwächse der beiden Azoninone ***pS*-51a** (links) und ***pR*-51a** (rechts)

2.1.8. Mechanistische Aspekte der Aza-Claisen-Umlagerung

Um den stereochemischen Verlauf der Umlagerung besser verstehen zu können, müssen die folgenden Faktoren berücksichtigt werden:

- Diastereoselektivität der Bildung des Acylammoniumsalzes (Acylierung von der *Re*-/*Si*-Seites, *S*- oder *R*-konfigurierter Stickstoff)
- Geometrie des Amidlenolats (*E*-/*Z*-Enolat)
- Anordnung der Ethenylgruppe (Allylspannung)/sowie Konfiguration des Olefins im reagierenden Pyrrolidin (*E*-/*Z*-konfiguriertes Olefin)
- Konformation des während der Reaktion gebildeten Übergangszustands (Sessel-/Bootskonformation)
- Konfiguration des Prolins und daraus resultierende planare Chiralität

Einen der wichtigsten Faktoren für den stereochemischen Verlauf der Umlagerung stellt die Bildung des Acylammoniumions dar. Um den Angriff des Elektrophils (hier Keten) besser verstehen zu können muss man die möglichen Konformationen des Allylamins betrachten. Es kann davon ausgegangen werden, dass im Bezug auf das freie Elektronenpaar am Stickstoff die beiden Hauptkonformationen **A** und **B** (Abbildung 2.25) vorliegen. Diese beiden stehen über Inversion am Stickstoff miteinander im Gleichgewicht.¹¹³ Der Angriff des Elektrophils kann somit von beiden diastereotopen Seiten des Stickstoffs erfolgen und als Resultat wird ein neues Stereozentrum am Stickstoff erhalten. Welche der beiden Konformationen begünstigt ist, ist offenbar von der relativen Konfiguration des Substituenten in der 4-Position des Pyrrolidins (R^2) und der Geometrie des Olefins (R^4) abhängig. Es empfiehlt somit bei den weiteren Betrachtungen eine Unterscheidung zwischen den *E*- (oben, Abbildung 2.26) und den *Z*-Allylaminen (unten, Abbildung 2.26) vorzunehmen.

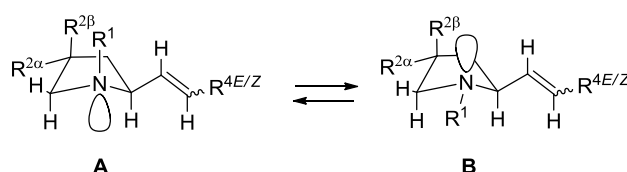


Abbildung 2.25 Inversion der Konfiguration am Stickstoff des Allylamins

Handelt sich es bei $R^{2\alpha}$ um einen Substituenten ungleich Wasserstoff (2,4-*anti*-*E*-Allylamine) so scheint die *Si*-Seite des Pyrrolidins sterisch sehr gut abgeschirmt zu sein und somit der Angriff des Elektrophils von der *Re*-Seite statt zu finden. In diesem Fall findet diastereoselektiv eine 1,2-*syn*-Acylierung zum *S*-konfigurierten Acylammoniumion **D1** statt und die Umlagerung verläuft über einen bootsförmigen Übergangszustand (Abbildung 2.26, oben rechts).¹⁵⁵ Bei den 2,4-*syn*-*E*-Allylaminen ist dagegen durch den Substituenten in 4-Position ($R^{2\beta}$) die *Re*-Seite des Pyrrolidins stark abgeschirmt und somit der Angriff durch das Elektrophil von der *Si*-Seite begünstigt. In diesem Fall kommt es offenbar ausschließlich zu einer 1,2-*anti*-Acylierung zum *R*-konfigurierten Acylammoniumion **C1**. Es

werden nämlich fast ausnahmslos die 3,4-*anti*-Azoninone als Produkt erhalten und somit muss die Umlagerung über einen sesselförmigen Übergangszustand (Abbildung 2.26, oben links) verlaufen sein.

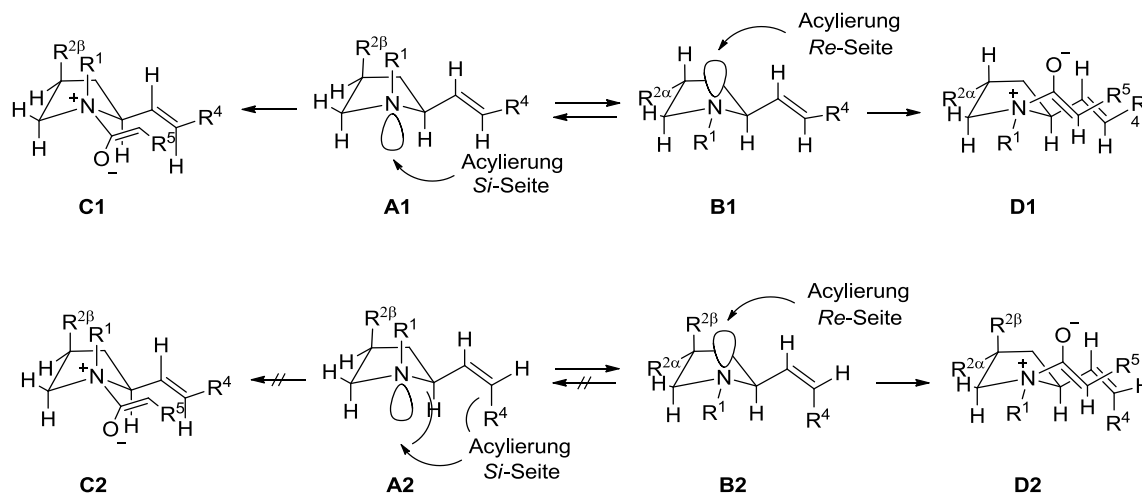


Abbildung 2.26 Diastereoselektive Bildung der Acylammoniumionen während der Aza-Claisen-Umlagerung

Bei den 2,4-*anti-Z*-Allylaminen ($R^{2\alpha}$ ungleich Wasserstoff) verhält es sich analog zu den entsprechenden 2,4-*anti-E*-Allylaminen. Auch in diesem Fall scheint die *Si*-Seite des Pyrrolidins sterisch sehr gut abgeschirmt zu sein und somit der Angriff des Elektrophils von der *Re*-Seite stattzufinden. Es findet eine diastereoselektive 1,2-*syn*-Acylierung zum *S*-konfigurierten Acylammoniumion **D2** statt und die Umlagerung verläuft über einen bootsförmigen Übergangszustand (Abbildung 2.26, unten rechts). Bei den 2,4-*syn-Z*-Allylamine ($R^{2\beta}$ ungleich Wasserstoff) findet jedoch nicht wie zu erwarten eine 1,2-*anti*-Acylierung statt, sondern es kommt ebenfalls überwiegend zu einer 1,2-*syn*-Acylierung (vgl. L. Platte). In diesem Fall scheint eine sterische Hinderung durch den Rest R^4 stattzufinden (vgl. N. Friedemann), durch welche die *Si*-Seite des Pyrrolidins stärker abgeschirmt ist als die *Re*-Seite durch den Rest $R^{2\beta}$ (siehe, **A2** Abbildung 2.26, unten links). Der Angriff des Elektrophils findet somit von der *Re*-Seite statt, es wird ebenfalls das *S*-konfigurierte Acylammoniumion **D2** gebildet und die Umlagerung verläuft über einen bootsförmigen Übergangszustand.

Die Betrachtung der Enolat-Geometrie zeigt, dass die Bildung des *Z*-Amidenolats sowohl wegen der geringeren sterischen Abstoßung als auch aufgrund der minimierten 1,3-diaxialen Wechselwirkung deutlich bevorzugt ist (Abbildung 2.27, vgl. auch Abbildung 1.38).¹⁵⁶

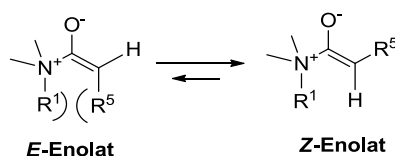


Abbildung 2.27 Enolat-Geometrie des Acylammoniumions

Des Weiteren gilt es die möglichen Anordnungen der Ethenylgruppe des Pyrrolidins etwas genauer zu betrachten, wobei prinzipiell die beiden Konformationen **A** und **B** (Abbildung 2.28) denkbar sind.

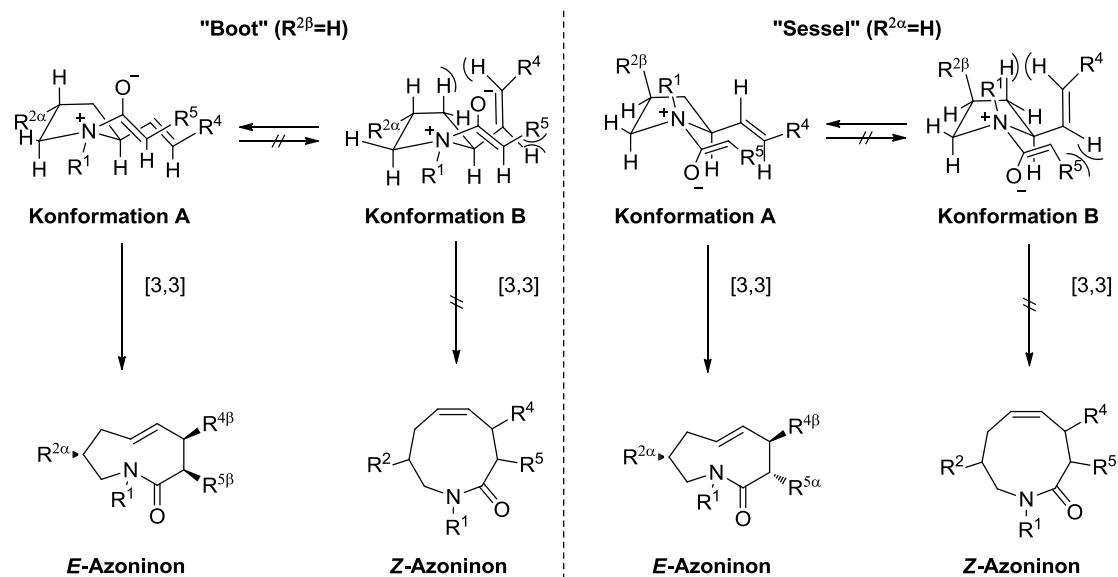


Abbildung 2.28 Doppelbindungskonfiguration der Azoninone

Da bei der Umlagerung im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich *E*-Azoninone isoliert werden konnten, lässt sich der Rückschluss ziehen, dass die Konformation **A** bezüglich der Ethenylgruppe durch die Minimierung der 1,3-Allylspannung im Übergangszustand ein energetisches Minimum darstellt.¹⁵⁷ In Abbildung 2.28 sind jeweils die beiden möglichen Anordnungen der Ethenylgruppe (sowohl für die Umlagerung über einen bootsförmigen (links), als auch für jene über einen sesselförmigen Übergangszustand (rechts)) dargestellt.¹⁵⁸ Es ist deutlich zu erkennen, dass die Übergangszustände mit der Konformation **B** der Ethenylgruppe aufgrund von sterischer Hinderung deutlich ungünstiger sein sollten (Abbildung 2.28).

Die Konfiguration des Olefins spielt zudem eine Rolle, da durch sie die relative Anordnung des Substituenten in 4-Position des Azoninones bestimmt werden kann (1,3-Chiralitätstransfer, vgl. Abbildung 1.31).

Das *E*-Olefin liefert das 3,4-*syn*-Azoninon, wenn die Umlagerung der Allylamine über einen bootsförmigen Übergangszustand (2,4-*anti*-Allylamine) läuft, während das *Z*-Olefin in diesem Fall das 3,4-*anti*-Azoninon ergibt (Abbildung 2.29).

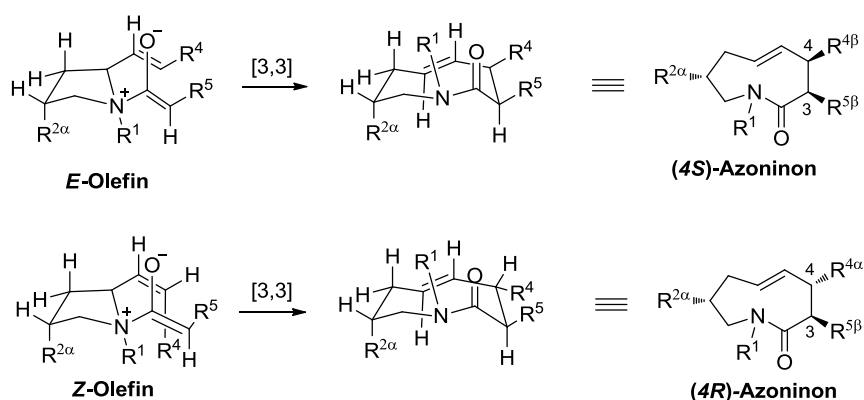


Abbildung 2.29 Auswirkung der Olefingeometrie der 2,4-*anti*-Allylamine auf die relative Konfiguration der Azoninone

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Aza-Claisen-Umlagerung ist, dass induziert durch die Minimierung der Allylspannung, eine definierte Olefingeometrie der Ethenylpyrrolidine zu einem Chiralitätstransfer vom stereogenen Zentrum (*2S/2R*, zentrale Chiralität) zur planar chiralen Information in den Produkten (*pS/pR*) führt. Die *2S*-Allylamine liefern somit unmittelbar nach der Umlagerung die *pS*-konfigurierten Azoninone, während hingegen die *2R*-Allylamine zu den *pR*-Azoninonen führen (Abbildung 2.30).

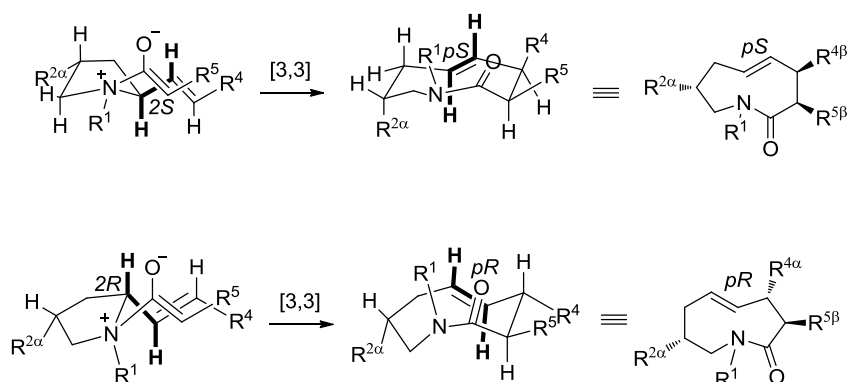


Abbildung 2.30 Chiralitätstransfer von zentraler Chiralität in planare Chiralität

Abschließend lässt sich festhalten, dass die 2,4-*anti*-*E*-Allylamine diastereoselektiv über eine 1,2-*syn*-Acylierung zum *S*-konfigurierten Acylammoniumion reagieren und die Umlagerung anschließend über einen bootsförmigen Übergangszustand zu den *pS*-3,4-*syn*-Azoninonen verläuft (links, Abbildung 2.31). Diese sind hierbei thermodynamisch instabil und lassen sich in die entsprechenden *pR*-konfigurierten Azoninone umwandeln. Die 2,4-*syn*-*E*-Allylamine hingegen reagieren diastereoselektiv über eine 1,2-*anti*-Acylierung zum *R*-konfigurierten Acylammoniumion und die Umlagerung verläuft anschließend über einen sesselförmigen Übergangszustand zu den *pS*-3,4-*anti*-Azoninonen (rechts, Abbildung 2.31). Die Produkte hierbei scheinen thermodynamisch stabil zu sein und lassen sich somit nicht in die entsprechenden *pR*-konfigurierten Azoninone umwandeln.

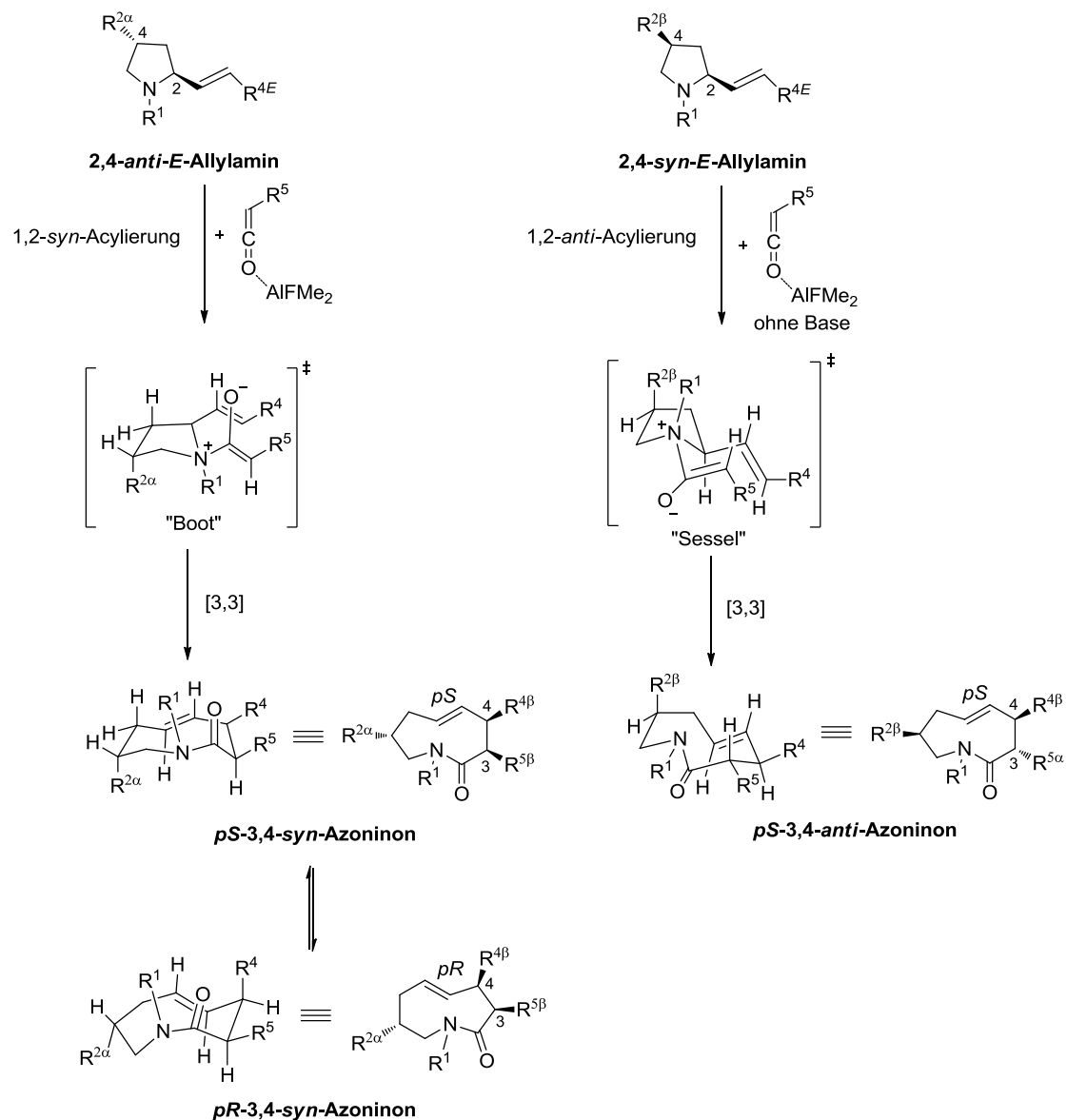
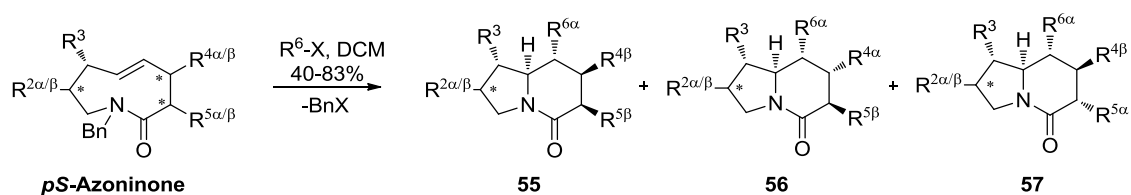


Abbildung 2.31 Abschließende mechanistische Betrachtung zur Aza-Claisen-Umlagerung

TRANSANNUALER RINGSCHLUSS

Durch eine geeignete Ringschlussreaktion lässt sich die definierte planare Chiralität der Azoninone auf Indolizidinone mit definierter zentraler Chiralität übertragen.¹⁵⁹ Die Ergebnisse der Zyklisierungsreaktionen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die verschiedenen Azoninone wurden mit einem Äquivalent Iod in Dichlormethan (Eintrag **1-11**, Tabelle 7) in einer quasi Titration (solange Iodzugabe bis keine Entfärbung mehr statt findet) bei Raumtemperatur umgesetzt. Der Mechanismus der Zyklisierung ist in Abbildung 2.36 dargestellt. Die einzige Ausnahme in Tabelle 7 stellt das Azoninon **53d** (Eintrag **12**) dar, welches im Hinblick auf die weitere Synthese mit Phenylthiobromid umgesetzt wurde.

Tabelle 7: Resultate der transannularen Ringschlussreaktionen der *pS*-Azoninone

Eintrag (Azoninon)	R ² (α/β)	R ³	R ⁴ (α/β)	R ⁵ (α/β)	R ⁶	Ausbeute (Indolizidinon)
1 (pS-50a)	OTBS (α)	H	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	I	68% (55a)
2 (pS-51a)	OTBS (α)	H	CO ₂ Me (α)	Cl (β)	I	83% (56a)
3 (pS-50b)	OPh (α)	H	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	I	52% (55b)
4 (pS-50c)	OTBS (β)	H	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	I	40% (55c)
5 (pS-52c)	OTBS (β)	H	CO ₂ Me (β)	Cl (α)	I	68% (57c)
6 (pS-50d)	OPh (β)	H	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	I	68% (55d)
7 (pS-52d)	OPh (β)	H	CO ₂ Me (β)	Cl (α)	I	49% (57d)
8 (pS-50e)	H	H	CO ₂ Me (β)	Cl (β)	I	60% (55e)
9 (pS-52e)	H	H	CO ₂ Me (β)	Cl (α)	I	51% (57e)
10 (pS-53a)	OTBS (α)	H	OBn (β)	OBz (β)	I	73% (55f)
11 (pS-53b)	CH ₃ (α)	H	OBn (β)	OBz (β)	I	87% (55g)
12 (pS-53c)	H	OTBS	OBn (β)	OBz (β)	SPh/ Br	56% (55h)/ 14% (55i)

Ausgehend von den *pS*-Azoninonen konnten in akzeptablen bis sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Indolizidinone **55** synthetisiert werden. Hierbei sind regioselektiv unter den Standardreaktionsbedingungen nur die δ -Lactame gebildet worden. Die ausschließliche Bildung der δ -Lactame konnte mittels IR-Spektroskopie ($\nu = 1640\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$) sowie den HMBC-NMR-Spektren (starke ³J-Kopplung zwischen H-3 und C-5) eindeutig geklärt werden. Die Versuche über veränderte Reaktionsbedingungen (niedrigere Temperatur, Zugabe der Azoninone zu einer Lösung des Elektrophils) auch die γ -Lactame aufzubauen, blieben ohne Erfolg.

Die Struktur der Indolizidinone konnte mithilfe der Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie mittels der NOE-Spektren aufgeklärt werden. Exemplarisch ist die Struktur des Indolizidions **55a** in Abbildung 2.32 dargestellt. Es sind hierbei intensive Kreuzpeaks zwischen den Protonen H-3, H-4 und H-6 sowie zwischen den Protonen H-5 und H-7o zu beobachten.

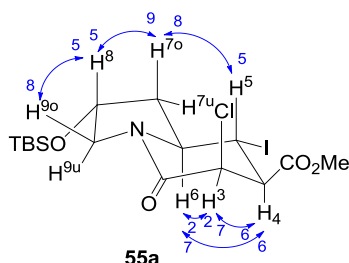


Abbildung 2.32 NOE-Zuwächse des Indolizidions **55a**

Das Indolizidinon **55a** konnte zudem kristallisiert werden und mittels Röntgenstrukturanalyse konnte die Struktur entsprechend Abbildung 2.33 aufgeklärt werden.

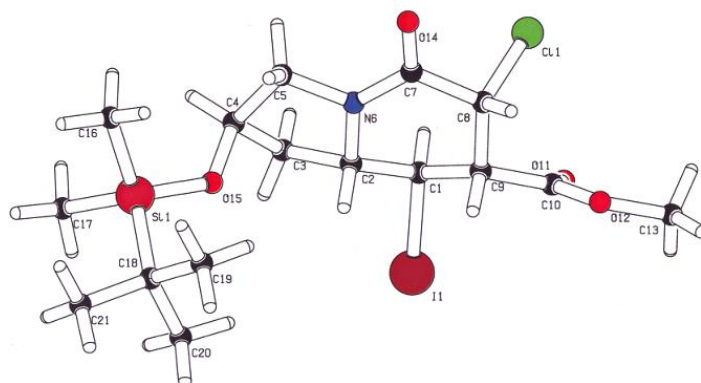
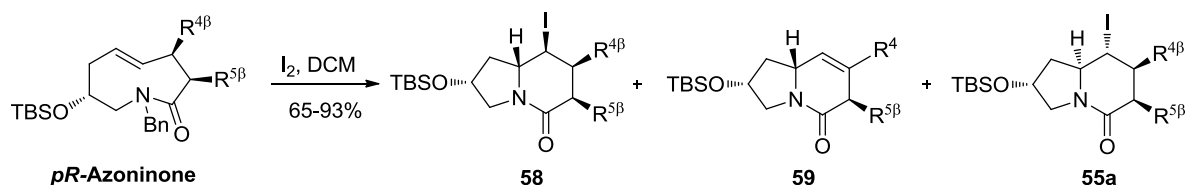


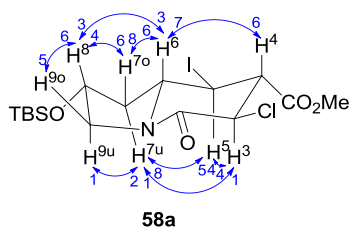
Abbildung 2.33 Röntgenkristallstruktur des Indolizidions **55a**

Die Umsetzung der *pR*-Azoninone sollte entsprechend den Erwartungen, die Indolizidinone **58** mit der entgegengesetzten Konfiguration der Stereozentren in C-5- und C-6-Position liefern. Die Ergebnisse dieser Zyklisierungsversuche sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Im Fall der beiden Azoninone ***pR*-51a** und ***pR*-53a** verlief die Zyklisierung wie gewünscht und es konnten stereo- und regioselektiv die beiden Indolizidinone **58a** und **58b** aufgebaut werden (Einträge **2** und **3**, Tabelle 8).

Tabelle 8 Ergebnisse der Zyklisierung der *pR*-Azoninone

Eintrag (Azoninon)	R ⁴	R ⁵	Ausbeute (Indolizidinon)
1 (<i>pR</i>-50a)	CO ₂ Me	Cl	42% (55a)/51% (59)
2 (<i>pR</i>-51a)	CO ₂ Me	Cl	65% (58a)
3 (<i>pR</i>-53a)	OBn	OBz	78% (58b)

Die Struktur der Indolizidinone **58** konnte mithilfe der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum sowie NOE-Spektroskopie aufgeklärt werden. Exemplarisch ist von dem Indolizidinon **58a** die Struktur in Abbildung 2.34 dargestellt. Es sind hierbei intensive Kreuzpeaks zwischen den Protonen H-3, H-5 und H-7u sowie zwischen den Protonen H-5, H-7o und H-8 zu beobachten.

Abbildung 2.34 NOE-Zuwächse des Indolizidinons **58a**

Die Umsetzung des *pR*-Azoninons ***pR*-51a** lieferte nicht das gewünschte Indolizidinon **58**. Bei dieser Reaktion konnte nur das Indolizidinon **55a** und das Eliminierungsprodukt **59** isoliert werden. Der energetische Unterschied zwischen den beiden Diastereomeren scheint so gering zu sein, dass sich während der Reaktion bei Raumtemperatur das *pR*-Azoninon wieder in das *pS*-Azoninon umgewandelt haben muss. Dies erklärt zumindest die Bildung des Indolizidinons **55a**. Die Entstehung des Eliminierungsprodukts lässt sich durch die Bildung des Indolizidinons **58** sowie eine anschließende Eliminierung des Iodids erklären. Die Eliminierung ist in diesem Fall durch die antiperiplanare Anordnung des Iodids und des α -Protons H-4 erleichtert. Bei allen anderen Indolizidinonen stehen diese beiden Substituenten *syn* zueinander, daher ist die Eliminierung deutlich erschwert und findet folglich nicht statt. Die relative Anordnung des Protons H-6 konnte über NOE-Analyse eindeutig aufgeklärt werden. Es sind intensive NOE-Zuwächse zwischen den Protonen H-6, H-9o und H-7o zu beobachten, was eindeutig für eine *R*-Konfiguration des Stereozentrums C-5 spricht.

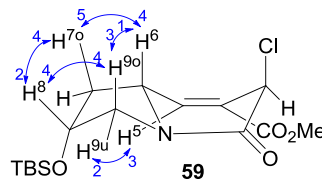


Abbildung 2.35 NOE-Zuwächse des Indolizidinons 59

Um die Ergebnisse der Zyklisierung besser nachvollziehen zu können, ist es hilfreich sich den Mechanismus, sowie den stereochemischen Verlauf der Ringschlussreaktion etwas genauer anzuschauen. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um einen dreistufigen Prozess. Im ersten Schritt findet eine diastereoselektive Addition des Elektrophils an die Doppelbindung statt, wobei die planare Chiralität des Edukts eine entscheidende Rolle spielt. Bei den *pS*-Azoninonen greift das Elektrophil ausschließlich von der *Re*-Seite an, da die *Si*-Seite durch den Ring zu stark abgeschirmt ist (Abbildung 2.36). Das hierbei entstandene zyklische Kation wird nun im zweiten Schritt durch den Stickstoff des Lactams intramolekular geöffnet. Der Angriff erfolgt ebenfalls diastereoselektiv, nur in diesem Fall von der *Si*-Seite aus. Der Angriff des Stickstoffs verläuft außerdem unter vollständiger Regioselektivität, es wurden unter den Standardreaktionsbedingungen nur die δ -Lactame gebildet. Im dritten und letzten Schritt der Zyklisierung wird nun das intermediär gebildete *N*-Benzylacylammoniumion durch einen von-Braun-Abbau in das entsprechende Indolizidinon überführt. Hierbei wird die Benzylgruppe durch das Gegenion des Elektrophils abgebaut. Das Resultat der Zyklisierung entspricht somit einer *anti*-Addition vom Elektrophil und Lactam-Stickstoff an die Doppelbindung des Azoninons.

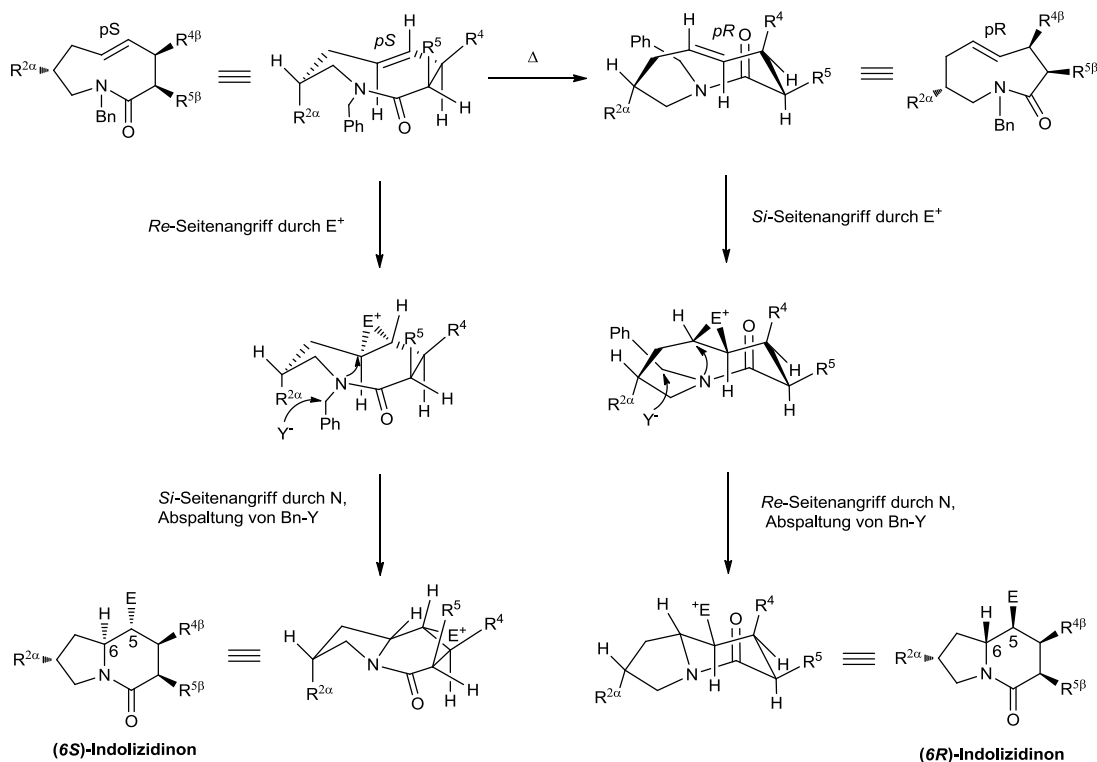


Abbildung 2.36 Stereochemischer Verlauf des transannularen Ringschlusses

WEITERFÜHRENDE SYNTHESEN ZUR DARSTELLUNG DER SCAFFOLDS

Zum Aufbau der Indolizidinon-Scaffolds wurde die Synthese ausgehend vom Iodlactam **55a** durchgeführt. Zuerst wurden die Halogenatome aus dem Molekül mittels radikalischer Dehalogenierung entfernt. Diese konnte auf zwei verschiedenen Wegen erfolgreich durchgeführt werden, wobei die Variante mit NaOAc, Zn und AcOH¹⁶⁰ zum einen wegen der höheren Ausbeute und zum anderen wegen der einfacheren Aufarbeitung und der besseren Abtrennung der Nebenprodukte zu bevorzugen ist. Die anschließende Spaltung des Silylethers verlief mit TBAF in THF unter AcOH-Katalyse¹⁶¹ mit 82% Ausbeute zufriedenstellend (Abbildung 2.37).

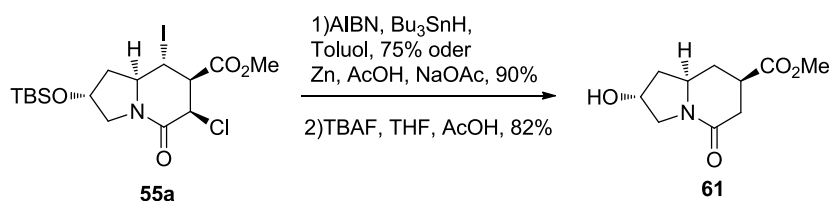


Abbildung 2.37 Darstellung des Alkohols **61**

Die Derivatisierung des so aufgebauten Alkohols **61** konnte nicht im gewünschten Maße durchgeführt werden. Es ließ sich lediglich unter neutralen Bedingungen eine Methylgruppe einführen. Bei der Reaktion mit Silber-(I)-oxid und Methyljodid in Acetonitril¹⁶² konnte der Methylether **62** mit 79%iger Ausbeute synthetisiert werden. Sämtliche Versuche, eine Phenylgruppe am Sauerstoff einzuführen, schlugen fehl. Unter anderem wurde dies mit einer Mitsunobu-Reaktion¹⁶³ sowie einer Buchwald-Kupplung¹⁶⁴ versucht zu erreichen, beide Varianten führten jedoch nur zu Zersetzungsprodukten, die nicht genauer identifiziert werden konnten. Alternativ hierzu wurde versucht die Hydroxylgruppe in eine gute Fluchtgruppe umzuwandeln, um anschließend über eine nukleophile Substitution weitere Substituenten ins Molekül einführen zu können. Hierbei wurde versucht den Alkohol in verschiedene Sulfonate zu überführen. Die Umsetzungen mit MsCl, NEt₃, DMAP¹⁶⁵ sowie mit Tf₂O, Pyridin¹⁶⁶ lieferten jedoch nicht das gewünschte Produkt. Die Reaktion des Alkohols **61** mit TsCl, NEt₃ und DMAP¹⁶⁷ konnte jedoch mit akzeptabler Ausbeute abgeschlossen werden. Das Tosylat **63** ließ sich allerdings in einer späteren Reaktion nicht durch ein Nukleophil ersetzen¹⁶⁸. Des Weiteren wurde versucht, den Alkohol in ein Halogenid zu überführen, aber weder mit einer Appel-Halogenierung¹⁶⁹ noch mit einer Horner-Halogenierung¹⁷⁰ konnte diese Transformation erfolgreich abgeschlossen werden (Abbildung 2.38). Offenbar ist die *endo*-Seite des Alkohols **61** gut abgeschirmt und somit schwer zugänglich, (Substitutionen von dieser Seite aus sind nicht möglich), während Transformationen am *exo*-ständigen Alkohol (Methylierung **62**, Tosylierung **63**) problemlos möglich sind. Als abschließende Erklärung, warum all diese Transformationen schwer realisierbar sind, könnte man die starke Substratkontrolle, der die Reaktionen an diesem Molekül unterliegen, heranziehen. Wie auch später noch zu sehen ist, ist es für diese kleinen Moleküle mit relativ vielen Stereozentren bei entsprechender Größe, immer sehr schwierig verlässliche Prognosen für verschiedene Reaktionen abzugeben. Die kleinste Änderung im Molekül kann zu einem völlig

neuen Reaktionsverhalten führen und somit bleibt einem nur die Möglichkeit verschiedene Reaktionstypen durchzuführen und zu sehen welche Variante eventuell zum Erfolg führt.

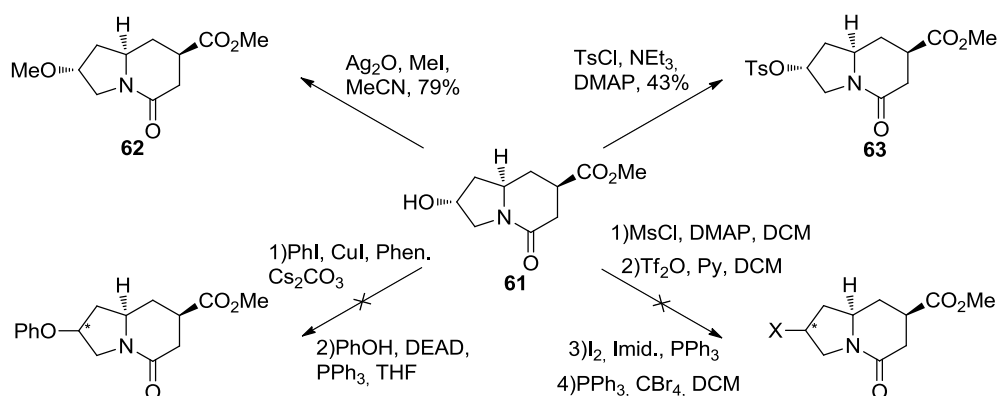


Abbildung 2.38 Derivatisierungsversuche des Alkohols 61

Der Methylether **62** wurde anschließend einer Verseifung unterzogen. Diese lieferte mit LiOH in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH/H₂O/THF (10:1:1)¹⁷¹ zwar die gewünschte Carbonsäure **64**, die Ausbeute lag allerdings nur bei knapp 30%. Mit 1M NaOH in MeOH konnte jedoch die Ausbeute auf 96% gesteigert werden.¹⁷² Um das Amid **65** zu synthetisieren, wurden nun verschiedene klassische Kupplungsreagenzien aus der Peptidchemie sowie die Variante über ein Carbonsäurechlorid ausgetestet. Als Kupplungsreagenzien kamen zum Einsatz: TBTU, HOBt, CDI, EDC, DCC. Das Säurechlorid wurde versucht mit Oxalylchlorid und Thionylchlorid, sowie über die schonende Variante mit Hilfe des Ghosez-Reagenzes,¹⁷³ darzustellen. Diese Versuche blieben jedoch alle ohne Erfolg und es wurde entweder das Edukt wiedergewonnen oder undefinierte Zersetzungsprodukte wurden isoliert. Die Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester¹⁷⁴ und Anilin lieferte jedoch schließlich das gewünschte Produkt mit 38%iger Ausbeute (Abbildung 2.39).

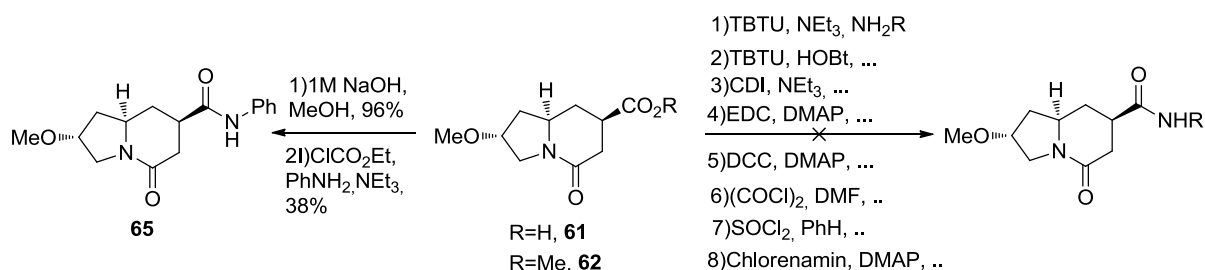


Abbildung 2.39 Darstellung des Amids 65

Auch die direkte Umsetzung des Esters mit AlMe₃¹⁷⁵ oder i-PrMgCl¹⁷⁶ und verschiedenen Aminen lieferte nicht die entsprechenden Amide, hier wurde zumeist der Ester **62** unumgesetzt wieder gefunden. Ein Problem bei diesen Reaktionen könnte die Basenlabilität des Wasserstoffs in α -Position zum Ester darstellen. Eventuell kam es bei diesen Versuchen zur Enolisierung des Esters,

der daraufhin nicht mehr die gewünschte Reaktivität besaß und abschließend einfach nur wieder reprotoniert wurde.

Da die Versuche der Einführung eines Arylsubstituenten auf dem Sauerstoff in der 8-Position nach der Umlagerung nicht gelangen, wurde auf die Indolizidinone mit schon vorhandenem Phenylsubstituent in dieser Position zurückgegriffen. Hierbei konnten die beiden Diastereomere **50d** und **52d** gleichermaßen in der radikalischen Dehalogenierung mit Zink und AcOH eingesetzt werden, da beide dasselbe Produkt **66** in sehr guter Ausbeute lieferten. Die anschließende Verseifung und die Amidierung über die Bildung des Aktivesters mittels Chlorameisensäureethylester verliefen ebenfalls zufriedenstellend. Die Amidierung wurde hierbei mit Methylamin bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt und das Amid **68** konnte in 55%iger Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 2.40). In diesem Fall verlief die Amidierung ohne Probleme ab, es scheint somit günstig zu sein, dass kein Substituent *exo* steht (PhO und CO_2H stehen beide *endo*). Im Vergleich hierzu scheint ein *exo*-ständiger Substituent (vgl. Abbildung 2.38 und Abbildung 2.39) für die weiteren Transformationen hinderlich zu sein.

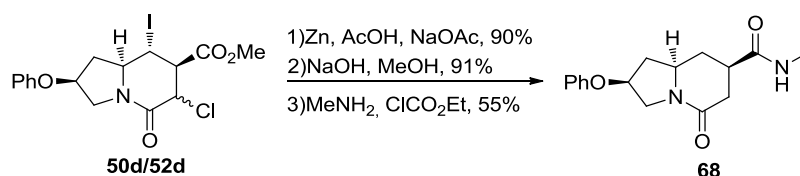


Abbildung 2.40 Darstellung des Amids **68**

Zur Darstellung der Azonan-Scaffolds war es von Nöten zuerst die Doppelbindung des Azoninons **pS-50f** zu reduzieren, dies gelang in sechs Stunden bei 5 bar Wasserstoff-Druck in EtOAc glatt mit einer Ausbeute von 92%. Die darauffolgende Spaltung des Silylethers mit TBAF, sowie die Methylierung unter neutralen Bedingungen verliefen ebenfalls in guten Ausbeuten, sodass der Methylether **71** erhalten werden konnte. Die Transformation des Alkohols **70** in einen Arylsubstituenten gelang hier ebenfalls nicht, es ist somit zu empfehlen auch hier den Phenylsubstituenten vor der Umlagerung einzuführen. Dies wurde auch mit Erfolg in der Examensarbeit von D. Espenschied¹²⁹ durchgeführt. Auch die direkte Darstellung der Amide aus dem Methylester **71** konnten in diesem Fall erneut nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Die Verseifung hingegen verlief in sehr guter Ausbeute und lieferte die Säure **72**, welche durch Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester und Anilin in das Amid **73** überführt werden konnte. Die Umsetzung mit Methylamin lieferte hingegen das Amid **74** nur in 14%iger Ausbeute, daher

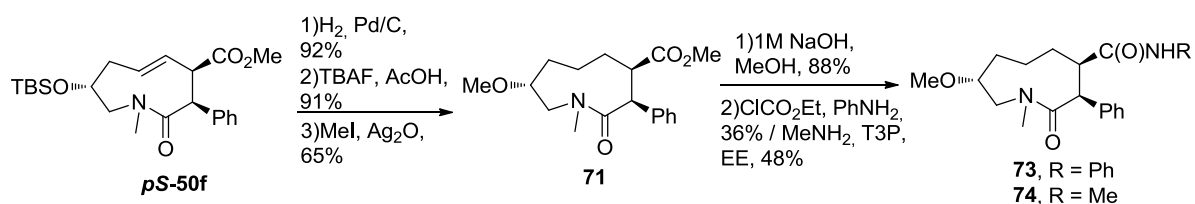


Abbildung 2.41 Darstellung der Azonan-Scaffolds **73** und **74**

wurde nach einer Alternative hierzu gesucht. Diese wurde schließlich in der Variante der Amidierung mit dem zyklischen Phosphonsäureester T3P¹⁷⁷ gefunden und das Amid **74** konnte mit 48%iger Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 2.41). Der Vorteil dieser Variante liegt unter anderem in der einfachen Aufarbeitung der Reaktion, bei der nur wasserlösliche Nebenprodukte entstehen.

WEITERFÜHRENDE VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG DER SWAINSONINDERIVATE

2.1.9. Weiterführende Versuche zur Darstellung des 6-Methylswainsonins

Die Darstellung der Derivate aus Swainsoninserie erforderte zunächst die Gerüstumlagerung des Indolizidnons vom 6-Ring- zum 5-Ring-Lactam. Ausgehend vom Indolizidinon **58b** wurde daher versucht das entsprechende 6-Hydroxy-Indolizidin darzustellen. Die Reaktion wurde mit verschiedenen Silbersalzen (AgNO_3 ,¹⁷⁸ AgOAc ,¹⁷⁹ AgOTf ¹⁸⁰) und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Reaktionstemperatur) durchgeführt. Es konnte jedoch in keinem der Fälle das gewünschte Produkt erhalten werden (Abbildung 2.42). Bei zu niedriger Temperatur fand keine Umsetzung statt und unter harscheren Reaktionsbedingungen konnten nur undefinierte Zersetzungsprodukte isoliert werden. Es lässt sich mutmaßen, dass es eventuell zur Eliminierung vom HI gekommen ist und das so gebildete Allylbenzoat (eventuell über ein intermediär gebildetes Aziridiniumion) anschließend Folgereaktionen (Eliminierung, $\text{S}_{\text{N}}2$ oder $\text{S}_{\text{N}}2'$) eingegangen ist. Die Eliminierung von HI ist bei dem Iodlactam **58b** durch die antiperiplanare Anordnung des Iodids und des α -Protons H-4 erleichtert.

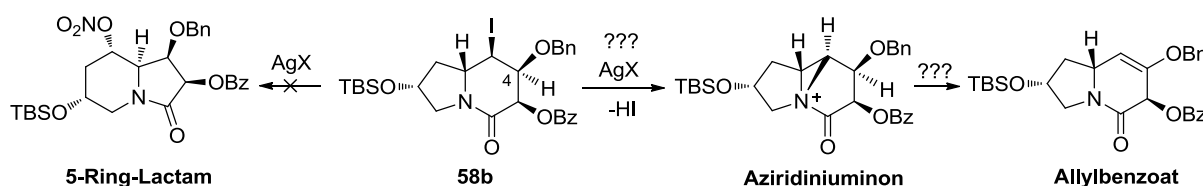


Abbildung 2.42 Darstellungsversuche des Iodlactams

Die Vorderseite des Moleküls scheint durch die beiden Substituenten in 3- und 4-Position für einen Angriff des Silberions zu stark abgeschirmt zu sein. Die genauere Betrachtung der Struktur mittels NOE-Spektroskopie stützt diese Vermutung zusätzlich. Die in Abbildung 2.43 dargestellte Struktur kann durch Kreuzpeaks zwischen den Protonen H-3, H-4 und H-5 sowie zwischen den Protonen H-6 und H-7_o und zwischen H-7_o und H-8 bestätigt werden. E. Hofacker konnte vermutlich an einem ähnlichen Molekül, nur mit einem Methylether in der 4-Position, eine Ringinversion durchführen, jedoch verlief diese äußerst schlecht und es ist noch zu prüfen ob dieses Ergebnis reproduzierbar ist.¹⁴⁹

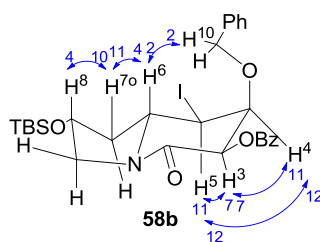


Abbildung 2.43 NOE-Zuwächse des Indolizidinons **58b**

Das Indolizidinon **55f** lieferte hingegen durch Umsatz mit AgNO_3 unter Ringinversion das erwartete 6-Hydroxy-Indolizidinon **75**. Die Betrachtung der Struktur mittels NOE-Spektroskopie zeigt für das Indolizidinon **55f** deutlich, dass die Unterseite frei zugänglich ist und somit der Angriff des Silberions ohne sterische Hinderung vonstattengehen kann. Die NOE-Zuwächse zwischen den Protonen H-4, H-6 und H-9u sowie zwischen den Protonen H-5 und H-7o sprechen für die in Abbildung 2.44 gezeigte Struktur.

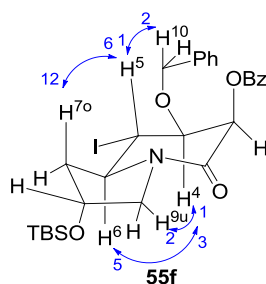


Abbildung 2.44 NOE-Zuwächse des Indolizidions **55f**

Es scheint sich bei dieser Reaktion um eine $\text{S}_{\text{N}}2$ ähnliche Reaktion zu handeln, bei der ein Angriff des Ag^+ -Ions auf den Iodidsubstituenten zur Spaltung der C-5-Iod-Bindung führt. Anschließend kommt es durch einen Rückseitenangriff des nukleophilen Stickstoffs des Lactams zur Bildung eines Acylaziridiniumions. Dieses wird nun durch das schwache Nitrat-Nukleophil regioselektiv unter Ausbildung des Fünfring-Lactams geöffnet und es entsteht das Nitrat **75** (Abbildung 2.45).

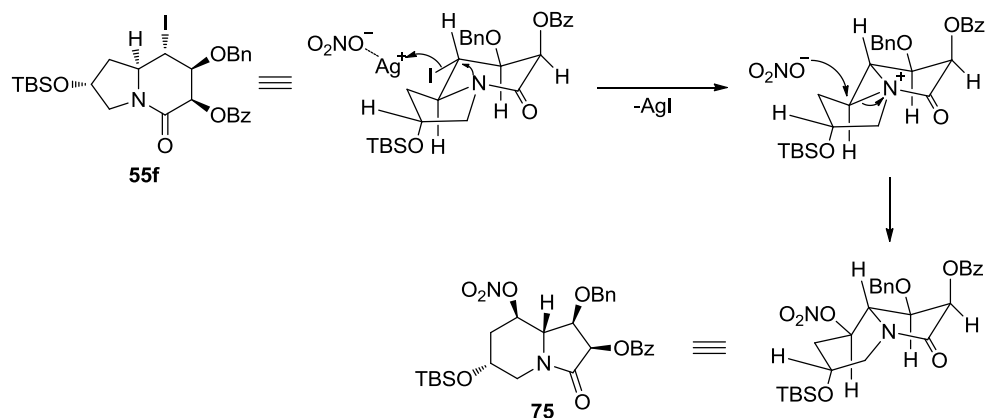


Abbildung 2.45 Mechanismus der AgNO_3 induzierten Ringinversion

Im Folgenden sollte die Hydroxylgruppe in der 8-Position in eine Methylgruppe überführt werden. Dies sollte entweder über eine nukleophile Substitution oder über eine Reaktionssequenz aus Oxidation, Olefinierung und Reduktion realisiert werden.

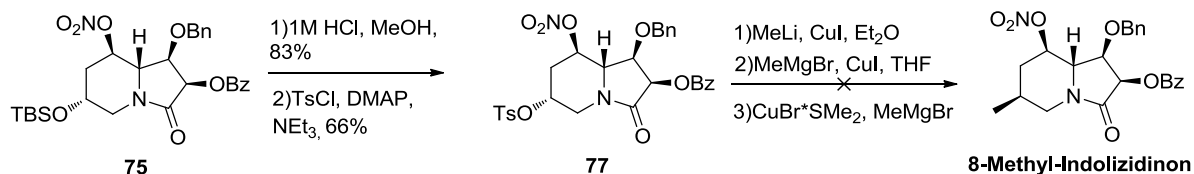


Abbildung 2.46 Darstellungsversuche des 8-Methyl-Indolizidinons

Die Spaltung des Silylethers wurde mit 1M HCl in MeOH durchgeführt und lieferte den entsprechenden Alkohol **76** mit 83% Ausbeute. Die Transformation in eine gute Abgangsgruppe gelang mit 66% Ausbeute durch Umsetzung mit TsCl, DMAP und NEt₃ als Base zum Tosylat **77** ebenfalls zufriedenstellend. Die Substitution des Tosylats gegen ein Methyl-Nukleophil wurde mit verschiedenen Cupraten getestet konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden (Abbildung 2.46). Die *endo*-Seite des Moleküls scheint für Nukleophile durch die Nitratgruppe auf dieser Seite schwer zugänglich zu sein.

Es wurde somit versucht die Methylgruppe mittels der zweiten Reaktionssequenz ins Molekül einzuführen. Der Alkohol **76** wurde daher unter Swern-Bedingungen¹³¹ oxidiert. Hierbei kam es allerdings auch zu einer Eliminierung der Nitratgruppe und somit wurde als Produkt das α,β -ungesättigte Keton erhalten. Die basenfreie Oxidation mit DMP¹⁸¹ lieferte jedoch das gewünschte Keton **79** mit einer Ausbeute von 87%. Eine anschließende Wittig-Olefinierung mit MePPh₃Br und *n*-BuLi¹⁴³ lieferte jedoch nicht das gewünschte Produkt mit einer Methylengruppe im Molekül. Alternativ hierzu wurde versucht über eine Grignard-Reaktion die Methylgruppe einzuführen, aber auch dies gelang nicht. Es wurde lediglich die Benzoatgruppe (eigentlich deutlich unreaktiver als das Keton) abgespalten und die Nitratgruppe eliminiert, sodass das α,β -ungesättigte Keton **80** erhalten wurde. Dieses könnte über die in Abbildung 2.47 skizzierte Reaktionssequenz in das gewünschte Methyl-Indolizidinon überführt werden.

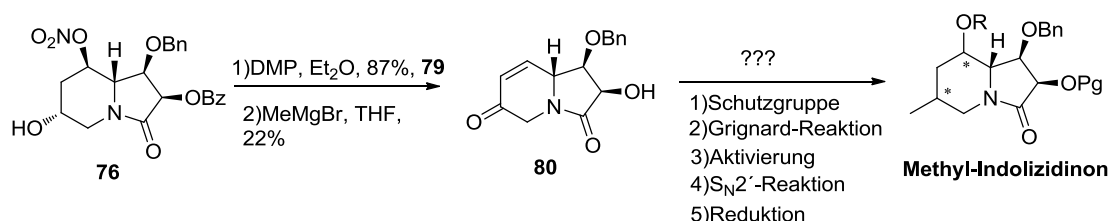


Abbildung 2.47 Darstellung des Ketons **80**

Die Umsetzung mit Hydroxylamin lieferte das gewünschte Produkt **81** mit 48% Ausbeute, aber auch hier wurde die basenlabile Nitratgruppe eliminiert (Abbildung 2.48). Das so erhaltene Oxim sollte anschließend in einer Grignard-Reaktion mit einem Methyl-Nukleophil umgesetzt, die

Hydroxylgruppe in eine gute Abgangsgruppe überführt und anschließend unter Stickstoffeliminierung zur Methylengruppe umgesetzt werden. Diese Reaktionssequenz wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiterverfolgt.

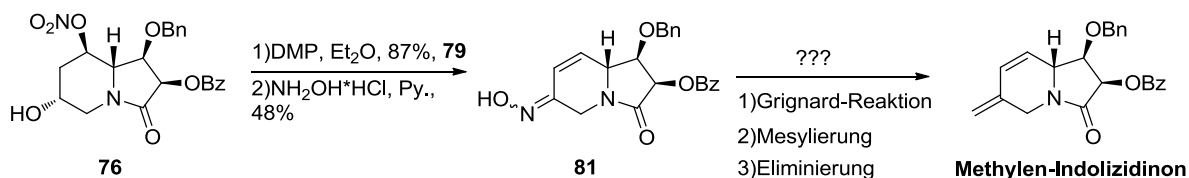


Abbildung 2.48 Darstellung des des Oxims 81

Aufgrund der hohen Basenlabilität der Nitratgruppe wurde diese für die weiteren Reaktionen zuerst in eine stabilere Schutzgruppe überführt. Es wurde sich hierbei für eine Benzoylschutzgruppe entschieden, da diese ebenfalls schon in der 3-Position vorhanden ist und somit zur Entschützung am Ende der Synthese keine weitere Stufe hinzukommt. Die Nitratgruppe wurde daher selektiv mit Zn und AcOH in MeOH mit 80% Ausbeute zum Alkohol **82** reduziert und dieser anschließend mit BzCl, DMAP und NEt_3 quantitativ in das 3,6-Dibenzoat **83** überführt. Daraufhin sollte erneut über die oben beschriebene Methode, mit der nun basenstabileren Benzoylschutzgruppe die Methylgruppe eingeführt werden. Die Spaltung des Silylether mit 1M HCl in MeOH zum sekundären Alkohol **84** verlief mit 75% Ausbeute gut und das Tosylat **85** konnte sogar quantitativ synthetisiert werden. Das Tosylat wurde erneut mit verschiedenen Methyl-Nukleophilen umgesetzt, aber auch in diesem Fall konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Daher wurde auch hier versucht mittels der Olefinierung die Methylgruppe einzuführen. Hierzu wurde der Alkohol **82** mit DMP in Et_2O oxidiert und es wurde das Keton **84** mit 93% Ausbeute erhalten.

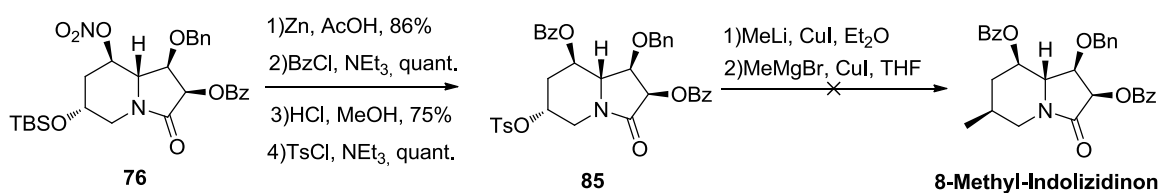


Abbildung 2.49 Darstellungsversuche des 8-Methyl-Indolizidinons

Das Keton wurde mit verschiedenen Olefinierungsreagenzien (Wittig,¹⁸² Peterson,¹⁸³ Lombardo,¹⁸⁴ Tebbe¹⁸⁵) umgesetzt, doch auch hier konnte die Methylengruppe nicht eingeführt werden. Es kam entweder zu keinem Umsatz des Edukts oder es wurden ausschließlich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte isoliert. Da sich das Einführen der Methylgruppe auf diesem Wege als nicht realisierbar erwies (hohe Substratkontrolle), wurde sich dafür entschieden die Einführung dieser Gruppe schon vor der Umlagerung (geringere Substratkontrolle) durchzuführen. Die Syntheseversuche hierzu sind in Kapitel 2.1.11 beschrieben.

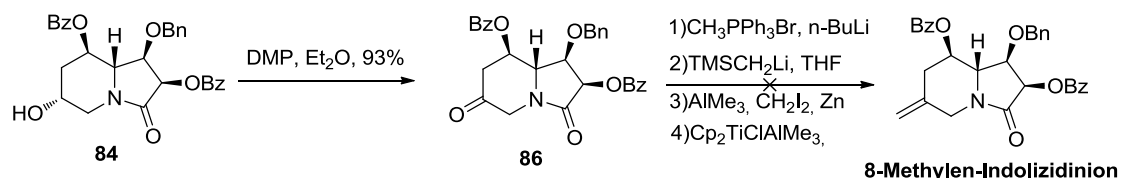


Abbildung 2.50 Versuche zur Darstellung des 8-Methylen-Indolizidinons

2.1.10. Syntheseveruche zur Darstellung von 6-(2-hydroxyethyl)octahydroindolizin-1,2,8-triol

Die weiterführende Synthesesequenz zum Aufbau des Octahydroindolizin-1,2,8-triols wurde zuerst von dem Keton **79** gestartet. Die Horner-Olefinierung konnte im Vergleich zu den oben genannten Olefinierungsmethoden erfolgreich durchgeführt werden. Bei der Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat und NaH konnten die beiden Produkte **Z-90** und **E-90** mit 79% Gesamtausbeute synthetisiert werden (Abbildung 2.51). Das Verhältnis der beiden Stereoisomere lag bei annähernd eins zu eins. Allerdings kam es auch hier, wie schon bei den im vorherigen Kapitel beschriebenen Reaktionen, unter den basischen Bedingungen zur Eliminierung der Nitratgruppe.

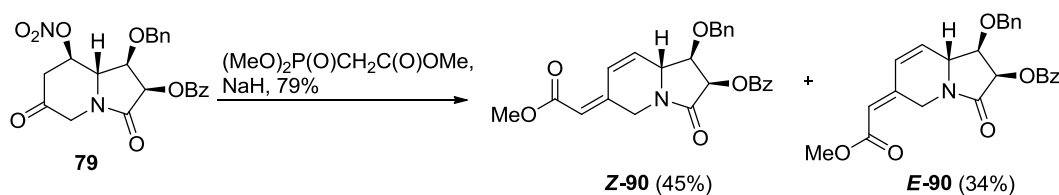
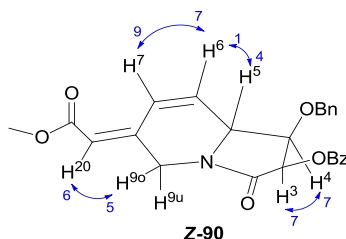


Abbildung 2.51 Darstellung der Olefine Z-90 und E-90

Die NOE-Analyse des Olefins **Z-90** zeigt keinen Kreuzpeak zwischen den Protonen H-7 und H-20 und spricht somit eindeutig für das *cis*-konfigurierte Olefin. NOE-Zuwächse sind hingegen zwischen den Protonen H-9_o und H-20 sowie zwischen H-6 und H-5 zu finden und dies entspricht der in Abbildung 2.52 dargestellten Struktur.

Abbildung 2.52 NOE-Zuwächse des *cis*-Olefins Z-90

Die nachfolgenden Reaktionen wurden daher mit dem gegenüber Basen stabileren Keton **86** durchgeführt. Hier gelang die Horner-Reaktion ebenfalls mit sehr guter Gesamtausbeute von 72% und es wurde keine Eliminierung beobachtet (Abbildung 2.53). Die beiden Stereoisomere entstanden hierbei in einem Verhältnis von sieben zu eins (*trans* zu *cis*, bzw. **E-91** zu **Z-91**).

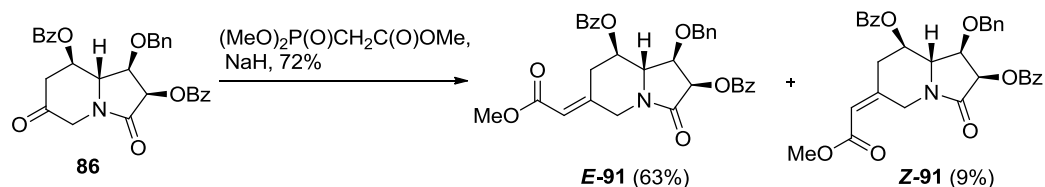


Abbildung 2.53 Darstellung der Olefine **E-91** und **Z-91**

Die Struktur der beiden Olefine konnte über NOE-Messungen aufgeklärt werden. Die NOE-Analyse des Olefins **E-91** (links, Abbildung 2.54) zeigt keinen Kreuzpeak zwischen den Protonen H-7 und H-25 und spricht somit eindeutig für das *trans*-konfigurierte Olefin. NOE-Zuwächse sind hingegen zwischen den Protonen H-9u und H-25 sowie zwischen H-5, H-7o und H-9o zu finden. Für das Olefin **Z-91** ist der NOE-Effekt zwischen den Protonen H-9u und H-25 deutlich schwächer und außerdem ist ein Kreuzpeak der beiden Protonen H-7u und H-25 zu finden. Dies entspricht eindeutig dem *cis*-konfigurierten Olefin (rechts, Abbildung 2.54).

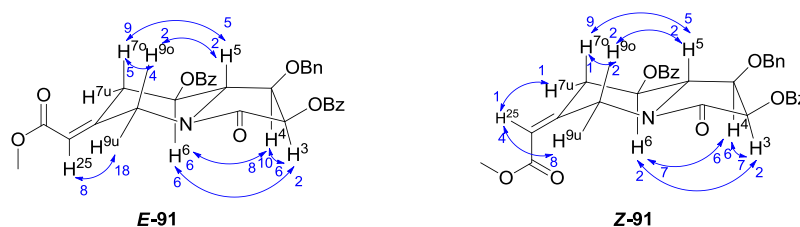
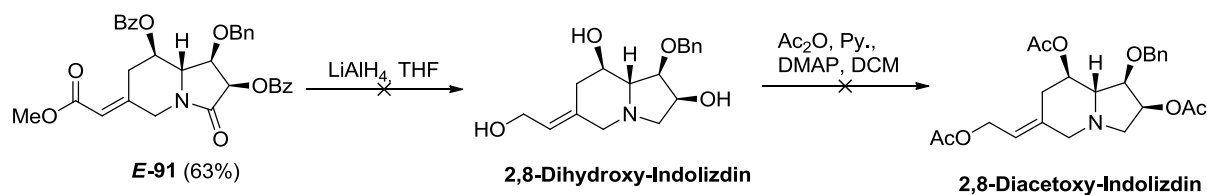
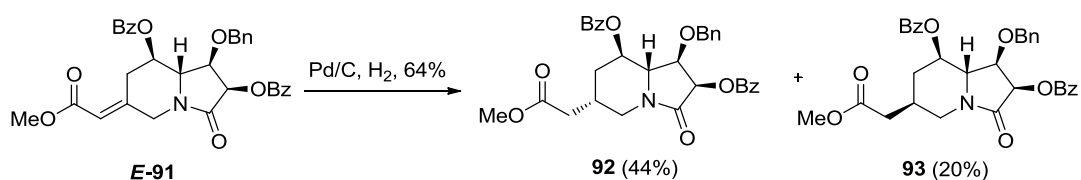


Abbildung 2.54 NOE-Zuwächse der Olefine **E-91** und **Z-91**

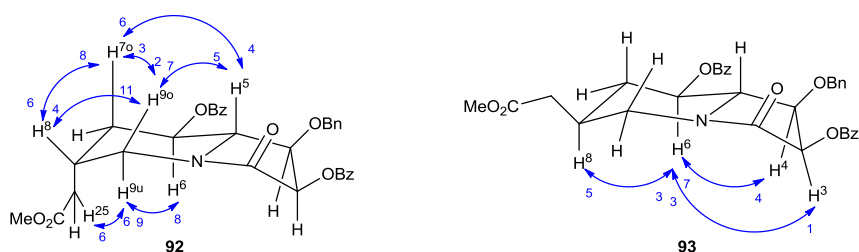
Das Olefin **91** sollte nun über zwei Stufen in das Octahydroindolizin-1,2,8-triol überführt werden. Dabei standen zwei verschiedene Reaktionsreihenfolgen zur Verfügung: entweder zuerst die Reduktion aller Ester und des Amids und dann die Reduktion der Doppelbindung unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzylschutzgruppe oder umgekehrt. Bei den Versuchen nach der Variante eins wurde die Reduktion mit LiAlH_4 in THF als erstes durchgeführt.¹⁸⁶ Hierbei konnte jedoch das gewünschte Produkt nicht sauber isoliert werden, es konnte nur in Spuren im Roh-NMR-Spektrum sowie massenspektroskopisch nachgewiesen werden. Wahrscheinlich spielt die hohe Polarität des Produkts bei der Isolierung eine entscheidende Rolle. Daher wurde versucht das Rohprodukt in das Triacetat zu überführen, aber dies gelang mit Ac_2O und Pyridin in Dichlormethan nicht. Da diese Reaktionsreihenfolge nicht ganz zum gewünschten Ergebnis führte wurde die alternative Variante ebenfalls getestet.



Hierzu wurde zuerst eine Pd-katalysierte Reduktion mit Wasserstoff durchgeführt, bei der sowohl die Doppelbindung reduziert, als auch der Benzylschutz abgespalten werden sollte. Die Reaktion wurde bei 1 atm Wasserstoffdruck durchgeführt und lieferte die beiden Methylester **92** und **93** (Abbildung 2.56). Die beiden Diastereomere entstanden in einem Verhältnis von zwei zu eins, wobei das gewünschte Produkt hinsichtlich der weiteren Synthese das Mindermengen-Diastereomer **93** war. Die beiden Diastereomere konnten anschließend mittels HPLC getrennt werden und die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums konnte durch NOE-Messungen aufgeklärt werden.



Die NOE-Analyse zeigt bei dem Methylester **92** starke Kreuzpeaks zwischen den Protonen H-9o, H-7o und H-8 was eindeutig für die linke Darstellung in Abbildung 2.57 spricht. Die Protonen der beiden CH_2 -Gruppen H-7 und H-9 wurden hierbei mit o (oben) und u (unten) entsprechend ihrer relativen Anordnung bzgl. des Ringsystems gekennzeichnet. H-7o und H-9o konnten dabei durch das Vorhandensein intensiver Kreuzpeaks zum Proton H-5 eindeutig zugewiesen werden. Bei dem Methylester **93** wurde hingegen ein starker Kreuzpeak zwischen dem Proton H-8 und dem Proton H-6 gefunden, was eindeutig für die in Abbildung 2.57 rechts dargestellte Struktur spricht.



Da bei der Reduktion mit Pd/C nicht wie gewünscht auch der Benzylschutz abgespalten wurde, wurde die Reaktion ebenfalls mit dem reaktiveren PdCl₂ durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte der Alkohol **94** mit 72% Ausbeute dargestellt werden.

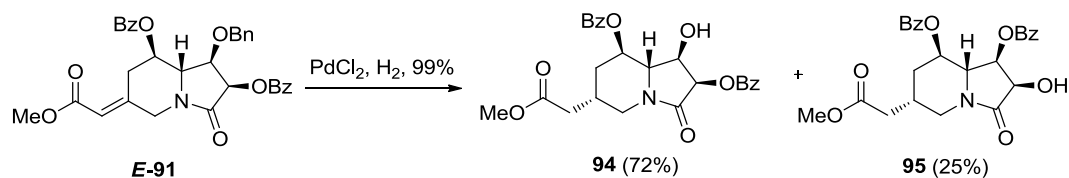


Abbildung 2.58 Reduktion mit PdCl₂

Unter den sauren Bedingungen dieser Reaktion kam es jedoch zum geringen Teil auch zu einer Umesterung und somit wurde mit 25% Ausbeute auch noch der Alkohol **95** isoliert. Dies entspricht daher einer Gesamtausbeute von sehr guten 99% für die Reaktion in Gegenwart von PdCl₂. Hierbei scheint zuerst der Benzylschutz abgespalten zu werden und anschließend unter homogener Katalyse die Hydrierung von der *endo*-Seite aus stattzufinden.

Die Unterscheidung der beiden Isomere gelang mittels ¹H-NMR-Spektroskopie, da die beiden Protonen H-3 und H-4 sich sowohl in der chemischen Verschiebung als auch bei der Multiziplität unterscheiden. Bei dem Hauptisomer **94** erhält man für das Proton H-3 ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 6.5 Hz bei 5.50 ppm. Für das Proton H-4 erhält man ein Dublett vom Triplet mit Kopplungskonstanten von 6.4 Hz und 3.4 Hz bei 4.64 ppm. Entsprechend umgekehrt verhält es sich bei dem Methylester **95**, hier erhält man für das Proton H-3 Dublett bei 4.66 ppm und für das Proton H-4 ein tieffeldig verschobenes Dublett vom Dublett bei 5.58 ppm. Die Konfiguration des neu gebildeten Stereozentrums konnte auch hier mittels NOE-Messung aufgeklärt werden. Es zeigte sich, dass die Reduktion der Doppelbindung in diesem Fall diastereoselektiv verlaufen ist. Die in Abbildung 2.59 dargestellte Struktur konnte durch intensive Kreuzpeaks im NOE-Spektrum der Protonen H-7o, H-9o und H-8 bestätigt werden.

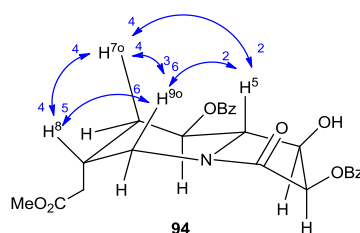


Abbildung 2.59 NOE-Analyse der Methylester **94**

Die nun noch fehlenden Reduktionen des Amids und der Ester sollten in zwei Stufen durchgeführt werden. Zuerst sollte selektiv das Amid mit BH₃*DMS in THF reduziert und anschließend die Ester mit LiAlH₄ zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden. Das Dibenzoyloxy-Amin konnte auch massenspektroskopisch und im Roh-NMR-spektrum in Spuren identifiziert werden, es gelang jedoch

nicht das Produkt sauber zu isolieren. Dass die Isolierung nicht gelungen ist, ist sicherlich auf die Ansatzgröße sowie auf die hohe Polarität des Produkts zurückzuführen.

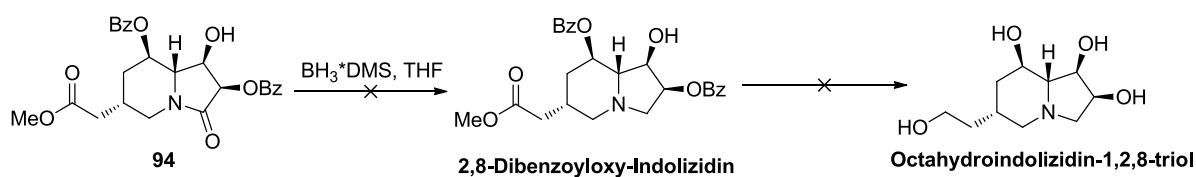


Abbildung 2.60 Versuch zur Reduktion der Amidgruppe

2.1.11. Alternative Syntheseveruche zur Darstellung des 6-Methylswainsonins

Die alternative Synthesesequenz wurde mit dem Iodlactam **55g** gestartet. Auch hier konnte die Ringinversion mittels AgNO_3 mit 57% Ausbeute regioselektiv durchgeführt werden. Nach der Synthese des Nitrats **87** standen nun nur noch die Abspaltung der Schutzgruppen sowie die Reduktion des Amids zum erfolgreichen Abschluss der Synthese an. Die reduktive Spaltung des

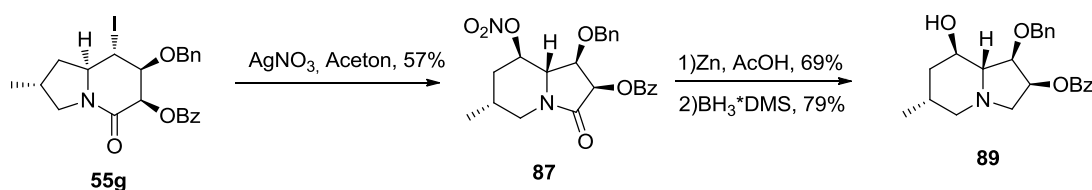


Abbildung 2.61 Darstellung des tertiären Amins **89**

Nitrats gelang mit Zn und AcOH mit 69% Ausbeute zufriedenstellend und auch die Reduktion des Lactams zum tertiären Amin **89** verlief mit 79% Ausbeute ausgezeichnet (Abbildung 2.61). Die Verseifung des Benzoats, sowie die reduktive Spaltung des Benzylethers konnten im Rahmen dieser Arbeit aufgrund von Zeit- und Substanzmangel jedoch nicht mehr erfolgreich abgeschlossen werden.

Der einzige Versuch der mit dem noch vorhandenen Alkohol **89** durchgeführt wurde, war die Umsetzung mit Pd/C und einigen Tropfen konz. HCl in MeOH bei 1 atm H_2 -Druck. Diese Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von Amberlite 402 (IRA-OH) zum Entfernen der überschüssigen HCl aufgereinigt. Das Methylswainsonin-Derivat konnte in Spuren im Massespektrum sowie im Roh-NMR-Spektrum nachgewiesen werden, die Isolierung des sauberen Produkts gelang jedoch noch nicht.

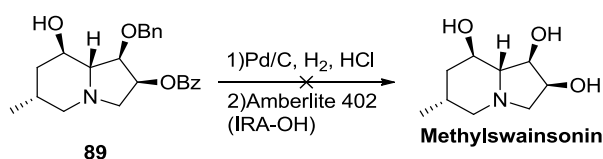


Abbildung 2.62 Darstellungsversuch Methylswainsonin

TOTALSYNTHESE VON 1,6-DI-EPI-L-CASTANOSPERMIN

Ausgehend vom Azoninon **pS-53c** wurden verschiedene Ringschlussvarianten zur Darstellung des entsprechenden Indolizidinons durchgeführt. Bei dem ersten Syntheseweg sollte der Ringschluss über einen transannularen Ringschluss mit einem Schwefelelektrophil durchgeführt werden und anschließend sollte über eine Pummer-Reaktion ein Keton in der 5-Position aufgebaut werden.

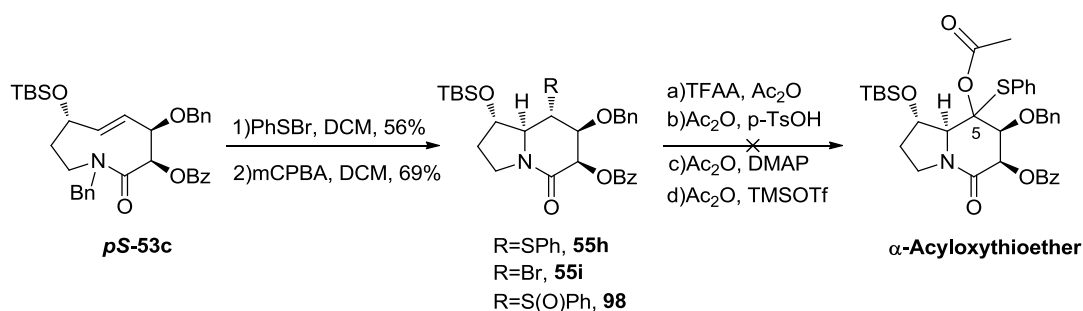


Abbildung 2.63 Darstellung des Sulfoxids 98

Der transannulare Ringschluss mit Phenylthiobromid gelang mit 56% Ausbeute zufriedenstellend und lieferte den Thiophenylether **55h**. Als Nebenprodukt dieser Reaktion wurde das entsprechende Bromid **55i** gefunden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Phenylthiobromid *in situ* aus je einem Äquivalent Brom und Diphenyldisulfid dargestellt wurde¹⁸⁷ und wahrscheinlich noch etwas Brom in der Reaktionsmischung verblieben war. Die Oxidation des Thioethers gelang mit einem Äquivalent *m*CPBA bei -78 °C mit 69% Ausbeute.¹⁸⁸ Es ist hierbei entscheidend, genau ein Äquivalent des Oxidationsmittels einzusetzen und die Reaktion auf jeden Fall bei tiefer Temperatur durchzuführen, da es sonst zu einer Über-Oxidation des Schwefels zum Sulfon kommen kann. Die anschließende Pummerer-Umlagerung wurde unter verschiedenen Bedingungen^{189,190,191} getestet, es konnte jedoch in keinem Fall der gewünschte α -Acyloxythioether erhalten werden.

Der zweite Syntheseweg basiert auf den Zyklisierungsversuchen von A. Sudau.¹²² Dabei sollte der Ringschluss nach Bildung des Epoxids durch eine Lewis-Säure katalysierte Epoxidöffnung vollzogen werden. Hierzu wurde das Azoninon **pS-53c** mit *m*CPBA in CHCl_3 unter Zugabe von Phosphatpuffer umgesetzt, es wurde mit 79% Ausbeute das Epoxid **96** erhalten. Das Epoxid wurde anschließend mit TMSI und LiI umgesetzt und das Indolizidinon **97** konnte mit 35% Ausbeute synthetisiert werden.

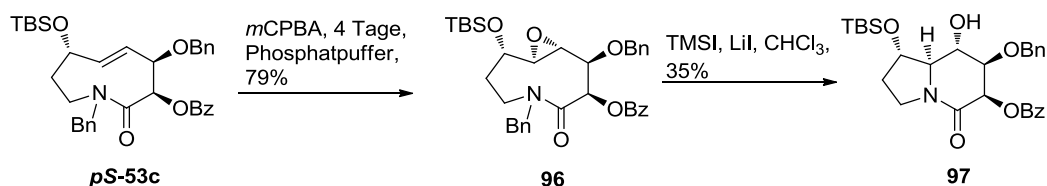


Abbildung 2.64 Darstellung des Indolizidinons 97

TMSI dient hierbei durch Bildung eines Oxoniumions zur Erhöhung der Elektrophilie des Epoxids, so dass das Stickstoffatom intramolekular eine Epoxidöffnung unter Bildung eines *N*-Benzylacylammonium-Intermediats eingehen kann. Durch das Gegenion Iodid kann anschließend die Abspaltung der *N*-Benzylgruppe vonstattengehen, das Lil dient hierbei als zusätzliche Iodidquelle. Diese Reaktion war jedoch nicht reproduzierbar und bei allen späteren Versuchen wurde das gewünschte Produkt nicht mehr oder in sehr geringen Ausbeuten erhalten.

In der Arbeit von A. Sudau wurde als eine der Nebenreaktionen die Amidspaltung mit anschließender Lactonbildung (Abbildung 2.65) beschrieben, dieses Nebenprodukt wurde jedoch nicht gefunden.

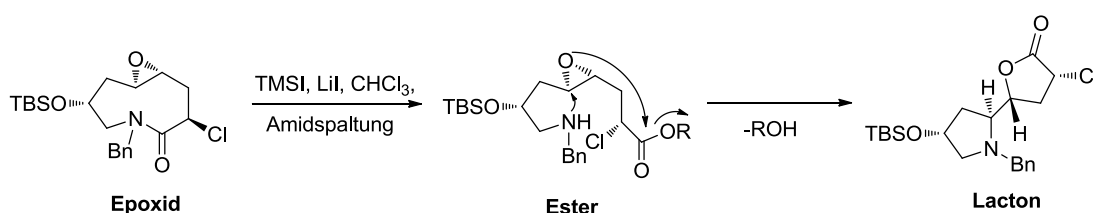


Abbildung 2.65 Nebenreaktion der Lactonbildung bei A. Sudau

Da auch dieser Syntheseweg nicht zum gewünschten Ergebnis führte wurde auf die Alternative über eine reduktive Öffnung des Epoxids unter gleichzeitigem Ringschluss zurückgegriffen. A. Sudau gelang dieser Ringschluss mit dem Pearlman-Katalysator und anschließender Reamidierung.¹²² Die Versuche hierzu mit dem Epoxid **96** blieben jedoch erfolglos, es wurde entweder kein Umsatz beobachtet oder es wurden nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte gefunden. Die Reaktion mit Pd/C und Wasserstoff, sowie einigen Tropfen konz. HCl lieferte nach anschließender Acylierung der gebildeten Alkohole das gewünschte Produkt mit einer Gesamtausbeute von 13% über beide Stufen.

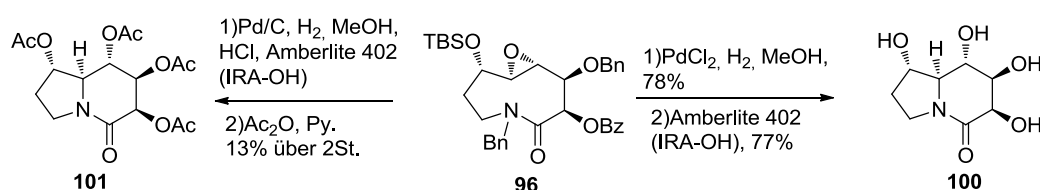


Abbildung 2.66 Darstellung der Indolizidinone **100** und **101**

Da die Ausbeute dieser Reaktionssequenz nicht zufriedenstellend war und die Reproduzierbarkeit ebenfalls zu wünschen übrig ließ (wahrscheinlich aufgrund der harschen Reaktionsbedingungen mit konz. HCl) wurde eine weitere Reaktionsvariante getestet. Die etwas mildere Variante mit PdCl₂ und Wasserstoff in MeOH lieferte schließlich das einfach benzoylgeschützte Triol **99**. Bei dieser Variante finden vier Schritte gleichzeitig statt. Einerseits wird der *N*-Benzylschutz abgespalten was zur Folge hat, dass das Epoxid durch den nukleophilen Amin-Stickstoff geöffnet wird und somit der Ringschluss erfolgt. Des Weiteren wird die *O*-Benzylschutzgruppe unter diesen sauren reduktiven Bedingungen

genauso wie die Silylschutzgruppe abgespalten. Das so gebildete Triol **99** wurde daraufhin mit dem Ionenaustauscher Amberlite 402 (IRA-OH) mit 77% Ausbeute zum Indolizidinon **100** verseift.

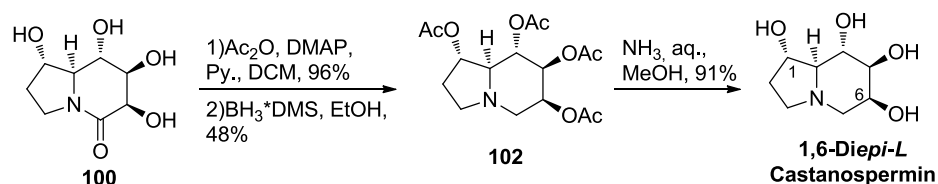
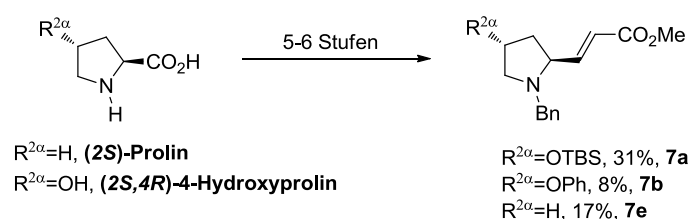


Abbildung 2.67 Darstellung des Di-*epi*-L-Castanospermins

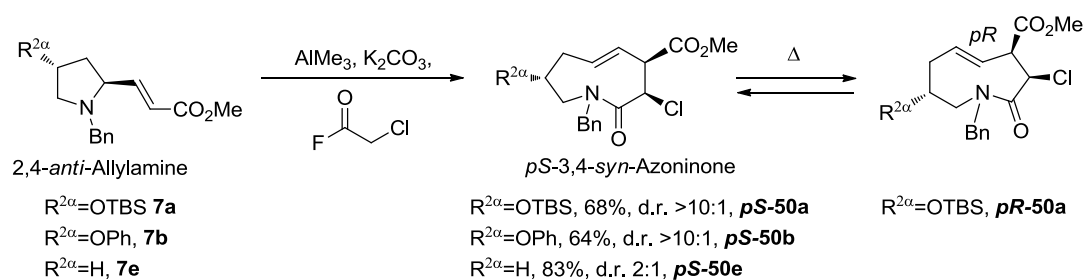
Zur Vervollständigung der Totalsynthese des 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermins fehlte somit nun nur noch die Reduktion des Lactams zum tertiären Amin. Aufgrund der hohen Polarität des Indolizidinons **100** wurde dieses zuerst in das Tetraacetat **101** überführt, die Reaktion mit Ac_2O in Pyridin lieferte das Tetraacetat **101** hierbei mit 96% Ausbeute. Durch die anschließende Reduktion mit $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ in EtOH konnte das Indolizidin **102** mit einer akzeptablen Ausbeute von 48% dargestellt werden. Die abschließende Verseifung mit wässrigem Ammoniak in MeOH verlief ebenfalls glatt mit 91% Ausbeute und die Totalsynthese des 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermins **103** konnte somit erfolgreich abgeschlossen werden. Durch den Abgleich mit den Literaturdaten konnte das Produkt eindeutig als 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermin identifiziert werden.⁸⁰

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Einer der Hauptaugenmerke dieser Arbeit war die Untersuchung des stereochemischen Verlaufs der Aza-Claisen-Umlagerung im Hinblick auf verschiedene 2,4-disubstituierte Pyrrolidine. Hierzu wurden fünf noch nicht in der Literatur beschriebene, Allylamine ausgehend von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin, bzw. (2*S*)-Prolin in fünf bis acht Stufen mit guten Gesamtausbeuten synthetisiert. Es wurden die beiden 2,4-*anti*-Allylamine **7a** (großer Substituent $R^{2\alpha}=\text{OTBS}$) und **7b** (kleinerer Substituent $R^{2\alpha}=\text{OPh}$) sowie das Allylamin **7e** ($R^{2\alpha}$ gleich Wasserstoff) als Vergleichssubstanz erfolgreich dargestellt (Abbildung 2.68).

Abbildung 2.68 Synthese der 2,4-*anti*-*E*-Allylamine

Anschließend konnten die 2,4-*anti*-Allylamine erfolgreich in der Aza-Claisen-Umlagerung zu den entsprechenden *pS*-Azoninonen **pS-50** umgesetzt werden. Die Größe des Restes $R^{2\alpha}$ scheint hierbei eine untergeordnete Rolle zu spielen, da die Reaktion mit beiden 2,4-*anti*-Allylaminen diastereoselektiv zu den 3,4-*syn*-Azoninonen verlief. Die hierbei erhaltenen *pS*-Azoninone waren zudem thermodynamisch labil und konnten in die *pR*-Azoninone **pR-50** umgewandelt werden.

Abbildung 2.69 Aza-Claisen-Umlagerung der 2,4-*anti*-*E*-Allylamine

Es konnten außerdem die beiden 2,4-*syn*-Allylamine **7c** (großer Substituent $R^{2\beta}=\text{OTBS}$) und **7d** (kleinerer Substituent $R^{2\beta}=\text{OPh}$) mit akzeptablen Gesamtausbeuten aufgebaut werden. Die Umlagerung der 2,4-*syn*-Allylamine lieferte mit hoher Diastereoselektivität die 3,4-*anti*-Azoninone **pS-52**, sofern sie ohne Base durchgeführt wurde. Bei der Reaktion mit Base kam zur Epimerisierung des C-3-Zentrums und die beiden Diastereomere wurden in einem Verhältnis nahe 1:1 erhalten. Durch die Umkehr der Konfiguration in der 4-Position des Pyrrolidins ließ sich somit die Diastereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung im Bezug auf das neu gebildete Stereozentrum in

Position 3 des Azoninons nahezu vollständig umkehren. Die hierbei erhaltenen *pS*-Azoninone scheinen jedoch thermodynamisch stabil zu sein, da sie sich nicht in die entsprechenden *pR*-Azoninone überführen ließen.

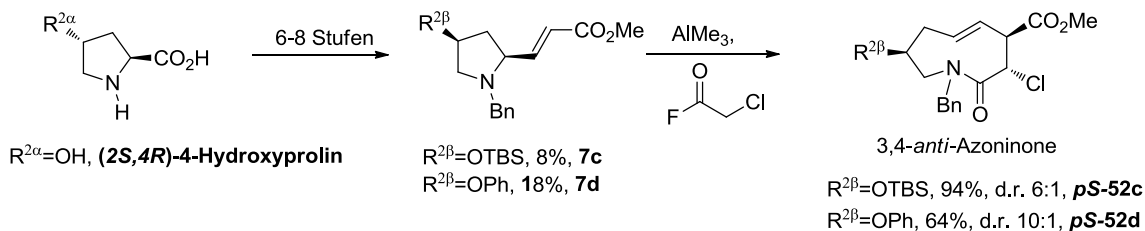


Abbildung 2.70 Synthese sowie Aza-Claisen-Umlagerung der 2,4-*syn-E*-Allylamine

Es ist nun somit möglich über die Wahl des Allylamins diastereoselektiv sowohl diverse 3,4-*syn*-Azoninone als auch verschiedene 3,4-*anti*-Azoninone aufzubauen.

Die Eignung der Aza-Claisen-Umlagerung sowohl zum Aufbau von Grundkörper für Screening-Bibliotheken als auch als Schlüsselschritt bei der Totalsynthese von Naturstoffen, konnte ebenfalls in Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden. So konnten zum einem die beiden Amide **63** und **66** mittels der Schlüsselschritte: Aza-Claisen-Umlagerung und transannularer Ringschluss, mit akzeptablen Ausbeuten dargestellt werden.

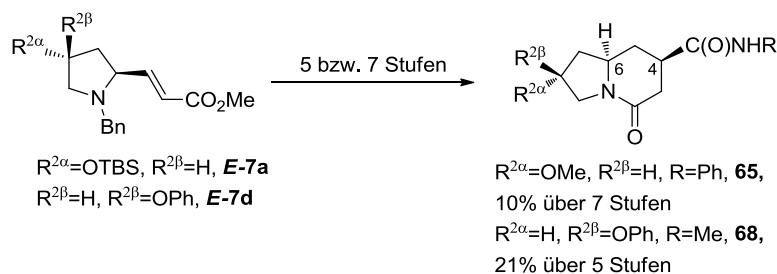


Abbildung 2.71 Synthese der Indolizidinon-Scaffolds **65** und **66**

Zum anderen konnten die beiden Neunringlactame **73** und **74** mit sehr guter Diastereoselektivität bei der Aza-Claisen-Umlagerung ebenfalls in guten Ausbeuten aufgebaut werden.

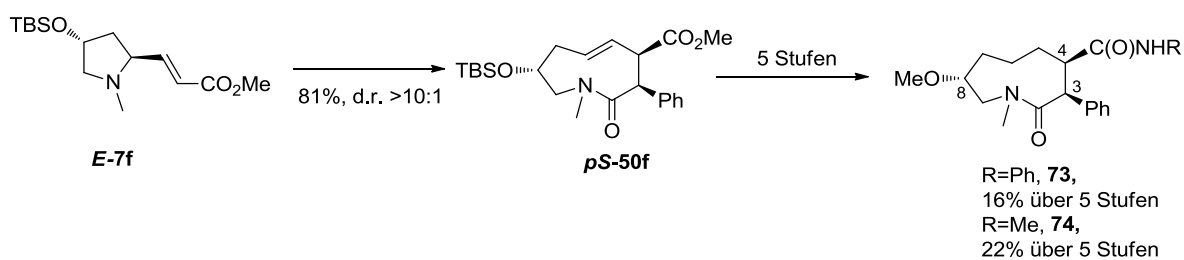


Abbildung 2.72 Synthese der Azonan-Scaffolds **73** und **74**

Mit diesen Synthesen konnte somit der Grundstein für den Aufbau einer naturstofforientierten Screening-Bibliothek gelegt werden. Die Flexibilität dieser Synthesen bietet zudem noch viel Spielraum für Variationen der Grundkörper. Durch die planare Chiralität der Azoninone bietet sich z. B. die Chance die Indolizidinone **65** und **68** mit entsprechend umgekehrter Konfiguration in der 6-Position aufzubauen. Außerdem besteht die Möglichkeit die absolute Konfiguration der 4-Position durch das Ersetzen der *E*-Allylamine durch die entsprechenden *Z*-Isomere umzudrehen. Darüber hinaus könnten weitere Amine in der Amidierungsreaktion eingesetzt und so die Eigenschaften der Moleküle dem jeweiligen Zweck weiter angepasst werden. Im Bereich der Azonan-Scaffolds empfiehlt es sich zudem die Umlagerung der 2,4-*syn*-Allylamine durchzuführen, da dies zu einer Änderung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums in der 3-Position führen würde.

Das Grundgerüst des Trihydroxy-indolizidins **104** konnte erfolgreich aufgebaut werden (Abbildung 2.73). Die Aza-Claisen-Umlagerung des 2,4-*anti*-Allylamins **E-14a** verlief diastereoselektiv zum *pS*-3,4-*syn*-Azoninon **pS-53a**, welches über einen transannularen Ringschluss mit I₂ selektiv zum Indolizidion **55f** weiter umgesetzt werden konnte. Die Ringinversion konnte mit AgNO₃ in guter Ausbeute durchgeführt werden. Anschließend wurde die basenlabile Nitratgruppe über zwei Stufen mit sehr guter Gesamtausbeute in einen Benzoesäureester überführt. Die Spaltung des Silylethers gelang unter sauren Bedingungen und die Oxidation des Alkohols **84** zum Keton konnte mit sehr guter Ausbeute durch eine Dess-Martin-Oxidation verwirklicht werden. Durch eine Horner-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat konnte mit guter Ausbeute das entsprechende Olefin aufgebaut werden, das anschließend unter saurer Hydrogenolyse diastereoselektiv zu dem Methylester **94**

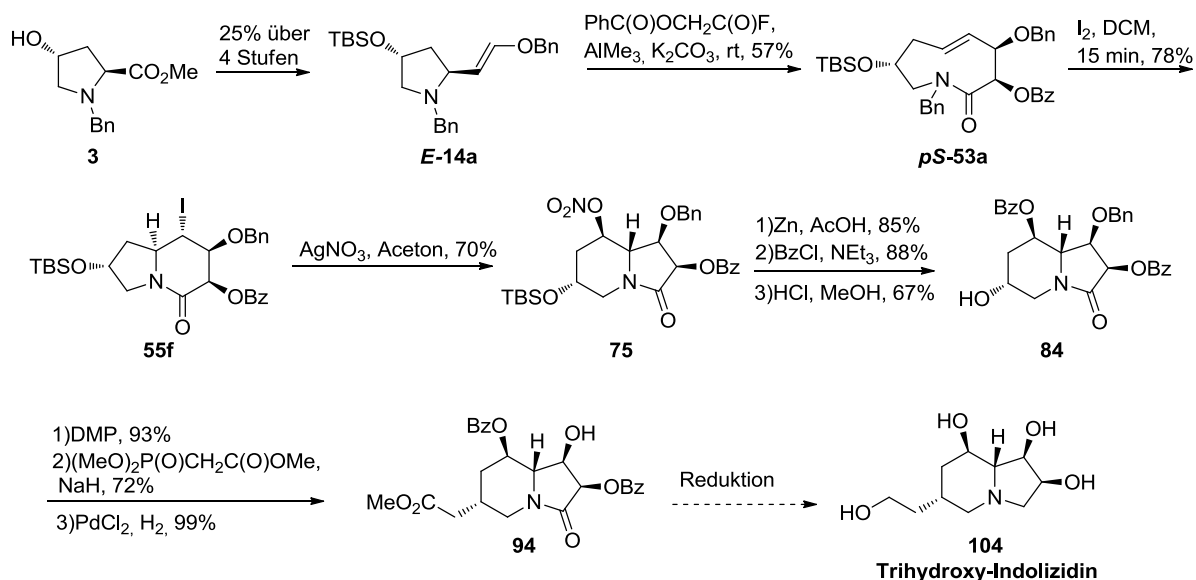


Abbildung 2.73 Synthese des Methylesters **94**

weiter umgesetzt werden konnte. Der so synthetisierte Methylester **94** stellt eine sehr vielversprechende Vorstufe des gewünschten Indolizidins **104** dar, in das er über wenige Stufen überführbar sein sollte. Die einfachste Variante wäre eine vollständige Reduktion aller Estergruppen und des Amids in einem Schritt. Bei den bisher hierzu durchgeführten Reaktionen konnte jedoch das

Indolizidin noch nicht isoliert werden. Vielleicht wäre es sinnvoller die Sequenz in zwei Stufen aufzuteilen, über deren Reihenfolge noch zu diskutieren wäre. Es könnte zuerst das Lactam mittels des Lawesson-Reagenzes in das reaktivere Thiolactam überführt und anschließend mit einem Äquivalent Red-Al zu dem entsprechenden Amin reduziert werden. Anschließend könnte man mit einem geeigneten Reduktionsmittel die verbleibenden Ester in die entsprechenden Alkohole überführen.

Des Weiteren war es möglich das *pS*-Azoninon **pS-53a** durch Erhitzen in das entsprechende *pR*-Azoninon **pR-53a** umzuwandeln, die Ringinversion zum Fünfring-Lactam wurde mit verschiedenen Silbersalzen durchgeführt, konnte jedoch nicht erfolgreich abgeschlossen werden (Abbildung 2.74). Vielleicht ist es möglich durch Variation der Schutzgruppen diese Ringinversion doch noch erfolgreich abzuschließen (vgl. E. Hofacker)? Diese würde die Möglichkeit zum Aufbau verschiedener Derivate der *L*-Swainsoninserie bieten.

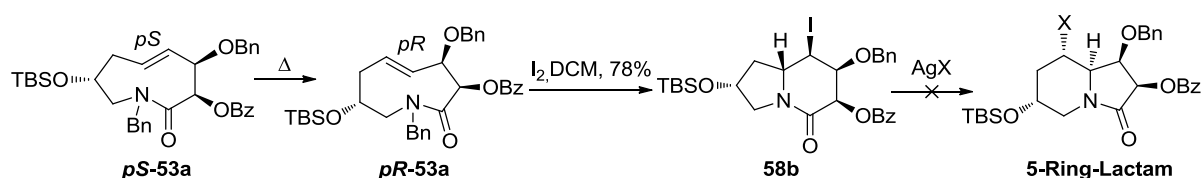


Abbildung 2.74 Versuche zur Darstellung des Fünfring-Lactams

Eine Epoxidierung des Azoninons **pR-53a** mit anschließender Ringschlussreaktion bietet zudem die Möglichkeit verschiedene Derivate der *D*-Castanosperminserie aufzubauen. Interessante Zielmoleküle könnten hierbei z. B. die beiden biologisch aktiven 1-Deoxy-Castanospermininderivate **105** und **106** (Abbildung 2.75) sein.

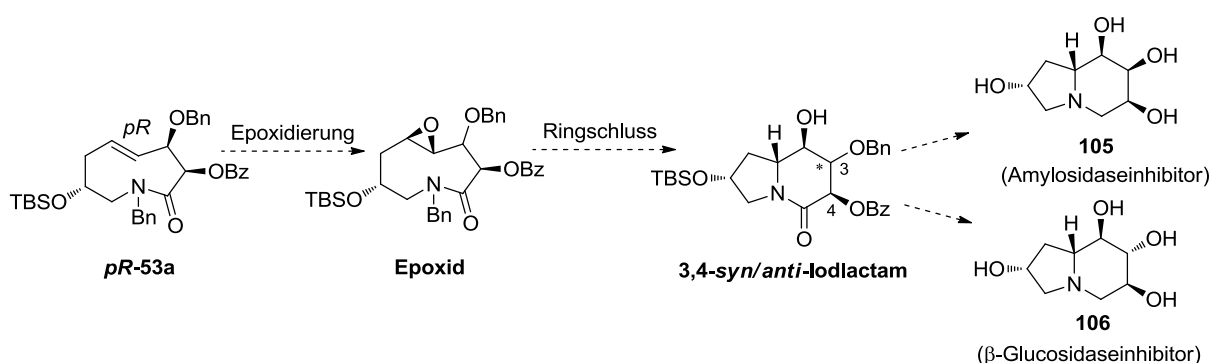


Abbildung 2.75 Mögliche Castanosperminanaloga

Ebenfalls stereoselektiv konnte das zweifach geschützte Methylswainsonin-Derivat **89** aufgebaut werden. Ausgehend von dem Alkohol **3** konnte über sechs Stufen der Silylether **18** mit guten Gesamtausbeuten generiert werden. Dieser konnte nach der Spaltung des Silylethers, über eine Doering-Oxidation mit anschließender Wittig-Reaktion in das Allylamin **E-14b** überführt werden. In der Aza-Claisen-Umlagerung konnte das 3,4-*syn*-Azoninon **pS-53b**, mit einer *pS*-konfigurierten *trans*-Doppelbindung mit hoher Diastereoselektivität aufgebaut werden. Der transannulare Ringschluss wurde mit I₂ durchgeführt und lieferte diastereospezifisch das Indolizidinon **55g**. Über eine durch AgNO₃ initiierte Ringumlagerung konnte das Nitrat **87** in guter Ausbeute mit hoher Selektivität synthetisiert werden. Durch die reduktive Spaltung der Nitratgruppe mit Zn und AcOH sowie die Reduktion des Lactams mit BH₃*Me₂S konnte schließlich das zweifach geschützte Methyl-Swainsonin-Derivat **89** aufgebaut werden (Abbildung 2.76). Es konnten somit die wesentlichen Transformationen zum Aufbau verschiedener Methyl-swainsonin-Derivate erfolgreich durchgeführt werden. Um die Totalsynthese abzuschließen bedarf es nun nur noch der Abspaltung der beiden Schutzgruppen in der 1- und der 2-Position.

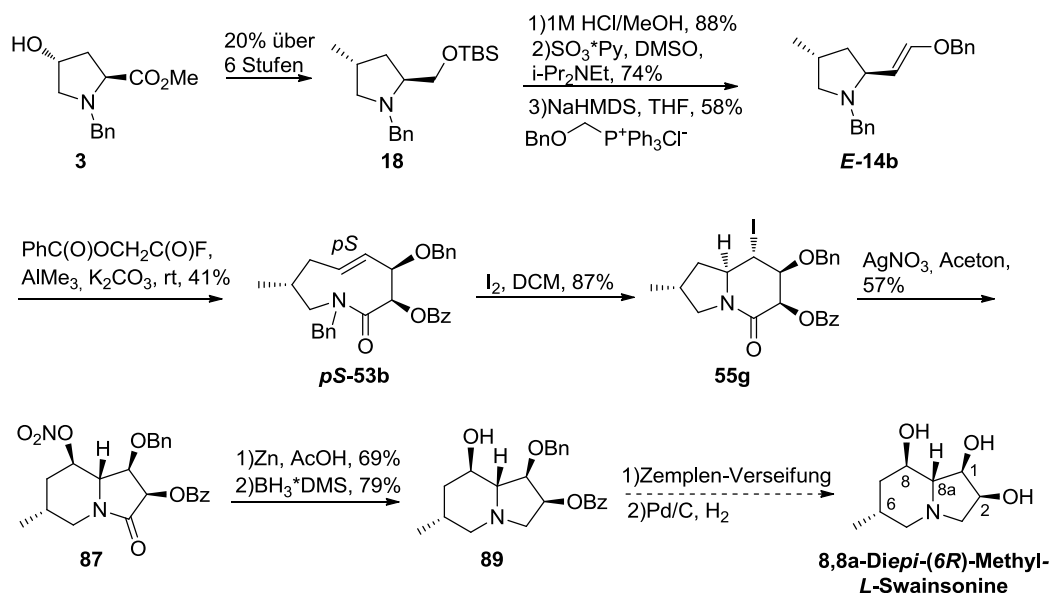


Abbildung 2.76 Synthese des zweifach geschützten Methyl-Swainsonin-Derivats **89**

Als abschließende Reaktionssequenz zur Fertigstellung der Totalsynthese bietet es sich an einen zweistufigen Prozess über erstens die Verseifung des Benzylesters (z. B. Zemplen, K₂CO₃ in MeOH) und zweitens eine hydrogenolytische Abspaltung des Benzylethers zu wählen. Alternativ hierzu könnte die Hydrogenolyse unter sauren Bedingungen (Pd/C und HCl oder PdCl₂) mit anschließender basischer Aufarbeitung (z. B. Amberlite 402 (IRA-OH)) durchgeführt und so das entsprechende Methyl-swainsonin-Derivat direkt aufgebaut werden.

Die Totalsynthese des 1,6-Di-*epi-L*-Castanospermin **103** konnte in insgesamt 13 linearen Stufen mit sehr guten Ausbeuten zu Ende geführt werden. Ausgehend von (2*S*,3*R*)-3-Hydroxyprolin wurde das Allylamin **E-14c** mit guten Ausbeuten dargestellt. Dieses konnte anschließend erfolgreich in der Aza-Claisen-Umlagerung zu dem 3,4-*syn*-Azoninon **pS-53c** umgesetzt werden. Über eine Epoxidierung mit *m*CPBA wurde anschließend das Epoxid **96** mit zufriedenstellender Ausbeute dargestellt. Der Ringschluss konnte mit mäßiger Ausbeute (37%) und schlechter Reproduzierbarkeit mit TMSI und Lil in einer Lewis-Säure geförderten Epoxidöffnung durchgeführt werden. Die Ringschlussvariante mittels eines Thioethers gelang ebenfalls, die anschließende Einführung eines Sauerstoffatoms in der 5-Position über eine Pummerer-Reaktion blieb jedoch ohne Erfolg. In sehr guter Ausbeute gelang schließlich der Ringschluss mittels Hydrogenolyse. In diesem Schritt konnte sowohl erfolgreich die *N*-Benzylgruppe abgespalten werden, also auch die Epoxidöffnung verwirklicht werden. Da diese Reaktion unter leicht sauren Bedingungen durchgeführt wurde, kam es ebenfalls zur Abspaltung des *O*-Benzylschutzes und der Spaltung des Silylethers, sodass nach basischer Aufarbeitung das Indolizidion **101** erhalten wurde. Dieses wurde aufgrund seiner Polarität in das entsprechende Tetraacetat überführt, das Lactam mit $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ reduziert und abschließend alle Schutzgruppen im Basischen entfernt, so dass das 1,6-Di-*epi-L*-Castanospermin **103** mit 91% Ausbeute dargestellt werden konnte.

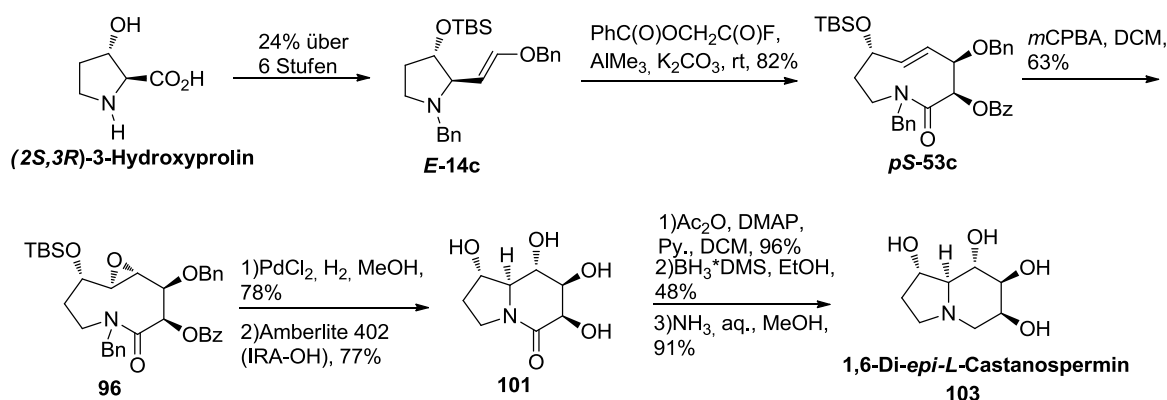


Abbildung 2.77 Totalsynthese von 1,6-Di-*epi-L*-Castanospermin **103**

Die Umlagerung des Allylamins **E-14c** war die erste ihrer Art, da es das erste Mal war, dass ein 2,3-*anti*-Allylamin in einer Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt wurde. Aus mechanistischer Sicht heraus wäre es nun interessant zu untersuchen ob die 2,3-substituierten Pyrrolidine (2,3-*syn/anti*-Allyamine) die gleichen Ergebnisse bei der Aza-Claisen-Umlagerung liefern oder ob diese sich, was den stereochemischen Verlauf angeht, anders verhalten.

Im Hinblick auf die Synthese weiterer Castanospermin-Derivate wäre es ebenfalls interessant zu untersuchen ob die *pS*-konfigurierten Azoninone in die entsprechenden *pR*-Azoninone zu überführen sind und zu erforschen wie anschließend verschiedene Ringschlussreaktionen sowie deren Stereochemie ablaufen, oder auch die Umlagerung mit dem *Z*-konfigurierten Allylamin durchzuführen und so das Stereozentrum in der 4-Position mit umgekehrter Stereochemie

aufzubauen. Außerdem wäre es in Hinblick auf die Synthese polyhydroxylierter Indolizidine ferner interessant 2,5-substituierte Pyrrolidine in einer Aza-Claisen-Umlagerung einzusetzen.

Alles in allem konnte in dieser Arbeit erneut gezeigt werden, dass die Aza-Claisen-Umlagerung ein sehr fähiges Werkzeug zur Synthese von polyhydroxylierten Indolizidinen darstellt und darüber hinaus als diastereoselektive [3,3]-sigmatrope Umlagerung zum Aufbau von C-C-Verknüpfungen in besonderem Maße geeignet ist.

3. Experimenteller Teil

MATERIAL UND METHODEN

3.1.1. Analytik

3.1.1.1. NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an Geräten der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren wurden die Geräte AC 300 (300 MHz) und ARX 400 (400 MHz) sowie AV 400 (400 MHz) und AV 600 (600 MHz) verwendet. Bei komplexeren Molekülen wurde zur sicheren Zuordnung gegebenenfalls zusätzlich ein COSY- und/oder ein NOESY-Spektrum an den Geräten AV 400 oder AV 600 aufgenommen. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden an den Geräten AC 300 (75 MHz) und ARX 400 (100 MHz), sowie AV 400 (100 MHz) und AV 600 (125 MHz) aufgenommen. Die Spektren sind hierbei alle ^1H -breitbandentkoppelt und zur eindeutigen Zuordnung wurden zusätzlich DEPT-, HSQC- und/oder HMBC-Spektren aufgenommen. Das verwendete deuterierte Lösungsmittel ist mit dem jeweiligen Spektrum in Klammern angegeben. Die chemische Verschiebung (δ) ist eine dimensionslose, charakteristische Größe, die sich auf das Resonanzsignal des Lösungsmittels ($\text{CDCl}_3 = 7.26$ ppm, $\text{D}_2\text{O} = 4.79$ ppm oder $\text{CD}_3\text{OD} = 4.84$ ppm für ^1H -NMR-Spektren und $\text{CDCl}_3, (t) = 77.0$ ppm oder $\text{CD}_3\text{OD} (\text{sept}) = 49.0$ ppm für ^{13}C -NMR-Spektren) bezieht und in ppm angegeben wird. Zur weiteren Beschreibung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qui = Quintett, m = Multiplett, dd = Dublett vom Dublett und dt = Dublett vom Triplett. Die Kopplungskonstanten $^nJ_{\text{xx}}$ wurden in Hertz (Hz) angegeben. Sofern der Index $_{\text{xx}}$ nicht mit angegeben ist handelt es sich stets um HH-Kopplungen, andernfalls beschreibt er zwischen welchen Atomkernen die jeweilige Kopplung auftritt. Die Variable n beschreibt jeweils die Anzahl der zwischen den Kernen liegenden Bindungen (n = 2, geminale Kopplung, n = 3 vincinale Kopplung und n = 4 Fernkopplung). Die Zuordnung der Signale erfolgte durch die Nummerierung des Moleküls und ist bei den jeweiligen Spektren mit angegeben.

3.1.1.2. Massenspektrometrie

Die Massenspektren wurden an den Geräten MAT 95 der Firma Finnigan (FD-Modus) und QTOF Ultima 3 der Firma Waters Micromasses (ESI-Modus) durchgeführt. Angegeben sind jeweils die physikalischen Masse/Ladungsverteilungen (m/z-Werte) der Molekülkationen. Der Molekülpeak ist mit M^+ gekennzeichnet. Die Bedingungen der Messungen, wie Temperatur und Art der Ionisierung, ist den analytischen Daten zu entnehmen.

3.1.1.3. Infrarotspektren

Die Infrarot-Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarotspektrometer (FT/IR-400plus) mit der „single reflection horizontal ATR“ (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen und mit

dem Programm Jasco Spectra Manager für Windows ausgewertet. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$) mit der Einheit cm^{-1} . Die Signale wurden mittels deren Intensität, die in Klammern dahinter angegeben ist, beschrieben. Hierbei wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = stark (strong), m = mittel (medium) und w = schwach (weak).

3.1.1.4. Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mit dem Gerät varioEl der Firma Foss-Heraeus durchgeführt und dienen zur Bestimmung des Gehalts an Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff.

3.1.1.5. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Elektrothermal Schmelzpunktbestimmungsgerät IA 9100 gemessen. Literaturwerte sind, falls bekannt, mit den jeweiligen Schmelzpunkten angegeben. Die Angabe des Literaturzitats erfolgt als Nummer in eckigen Klammern [] und verweist auf die Zitatnummer im Literaturverzeichnis.

3.1.1.6. Polarimetrie

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs 241 der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Als Lösungsmittel wurde Uvasol-Methylenchlorid verwendet. Für die gewünschte Konzentration wurde eine exakte Einwaage von etwa 20 mg Substanz mit 2.0 mL Uvasol aufgefüllt. Die genauen Konzentrationen (in g/100 ml) und die Messtemperatur sind mit den Drehwerten in Klammern angegeben. In Einzelfällen wurde auch mit einer geringeren Konzentration und in einem anderen Lösungsmittel gemessen, dies ist dann jeweils bei den entsprechenden Drehwerten vermerkt. Die Drehwerte wurden mit einer Halogenlampe bei den Wellenlängen $\lambda = 578 \text{ nm}$ und $\lambda = 546 \text{ nm}$ bestimmt und mit Hilfe der Drude Gleichung auf die Natrium-D-Linie (589 nm) extrapoliert. Der spezifische Drehwert berechnet sich wie folgt:

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha[589] \cdot 100}{c \cdot d}$$

$$\alpha[589] = \frac{A \cdot \alpha[546]}{A + 1.3727}$$

$$A = \frac{\alpha[578]}{\alpha[546] - \alpha[578]}$$

$[\alpha]_D$ = spezifischer Drehwert

D = Natrium D-Linie ($\lambda = 589.3 \text{ nm}$),

$\alpha[\lambda]$ = gemessener Drehwert in $^\circ$

λ = Wellenlänge in nm

c = Konzentration in g/100 mL

d = Küvettenlänge (1 dm)

Die Literaturwerte sind, falls bekannt, mit den Drehwerten angegeben. Die Quellenangabe erfolgt als Nummer in eckigen Klammern [] und verweist auf die Zitatnummer im Literaturverzeichnis.

3.1.2. Chromatographie

3.1.2.1. Dünnschichtchromatographie

Die Verfolgung aller Reaktionen geschah, soweit dies möglich war, mittels Dünnschichtchromatographie. Hierzu wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumplatten mit dem Fluoreszenzindikator F254 der Firma Merck verwendet. Die jeweiligen Substanzen wurden durch Fluoreszenzauslöschung bei 254 nm oder 365 nm, sowie mittels Anfärben durch die folgenden Färbereagenzien detektiert:

Färbereagenz	Zusammensetzung	Anwendung
Iod	Eine verschließbare Kammer mit wenigen Kristallen Iod und Kieselgel	Sehr viele organische Verbindungen
Anisaldehyd-Lösung	1 ml Anisaldehyd, 2 ml konz. H ₂ SO ₄ , 100 ml Eisessig	Zucker, Steroide, Terpene, Phenole, halogenhaltige Verbindungen
DNP-H-Reagenz	0,4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 28 ml 25%ige HCl, 72 ml Wasser	Aldehyde, Ketone
Ninhydrin-Lösung	0,2 g Ninhydrin, 100 ml Ethanol	Amine, Aminosäuren, Aminozucker
Bromkresol	40 mg Bromkresolgrün, 100 ml Ethanol, 0.1 N NaOH zugeben, bis sich die Lösung eben violett färbt	Indikator für Säuren (gelb) und Basen (blau)
Kaliumpermanganat-Lösung	0,05%ige Lösung in Wasser	Leicht oxidierbare Substanzen, halogenierte Verbindungen
Schlitters-Reagenz	3 ml wässrige 10%ige H ₂ PtCl ₆ -Lösung, 100 ml Wasser, 100 ml 6%ige wässrige KI-Lösung	Amine, Amide

3.1.2.2. Säulenchromatographie

Bei der präparativen Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma Macherey-Nagel mit einer Korngröße von 0.040-0.063 mm (MN Kieselgel 60 M) verwendet. Die verschiedenen Lösungsmittelgemische (angegeben in Volumenprozent), die als Eluentien verwendet wurden, sind bei den jeweiligen Aufarbeitungen mit angegeben. Zur besseren Auftrennung von Aminen wurden dem Gesamtvolumen bis zu 1% Triethylamin zugesetzt. Das jeweilige Mischungsverhältnis wurde so gewählt, dass sich in der DC-Kontrolle für die zu trennenden Substanzen ein R_F-Wert von ungefähr 0.35 ergab.

3.1.2.3. HPLC

Die HPLC-Trennungen wurden mit Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) durchgeführt. Die für die analytischen und präparativen Trennungen verwendeten Säulen sind in der Tabelle angegeben. Das Säulenmaterial, Lösungsmittel, Flow, Druck sowie die Retentionszeit (t_R) sind bei den jeweiligen Trennungen mit angegeben. Dabei wurde zur analytischen Trennung ausschließlich die Säule: Nucleosil 50-5 (ID 4x250 mm) von Macherey-Nagel und zur präparativen Trennung die Säulen: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm) und Nucleosil 50-7 (ID 32x237 mm) ebenfalls von Macherey-Nagel verwendet.

3.1.3. Präparative Verfahren und Reagenzien

3.1.3.1. Lösungsmittel und verwendete Reagenzien

Die Lösungsmittel Toluol, Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran wurden mit Hilfe der Lösungsmittelrocknungsanlage (MB SPS-800) von MBraun getrocknet.

Methanol p.a., Ethanol p.a., DMSO über Molsieb und DMF über Molsieb sind in ausreichender Reinheit kommerziell erhältlich.

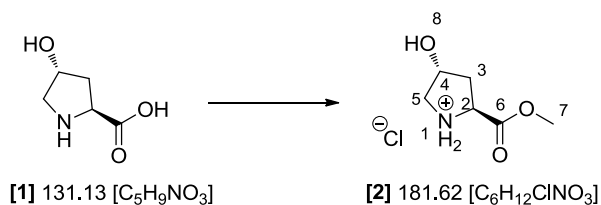
Die Substanzen wurden an der Ölpumpe oder durch azeotrope Destillation mit Dichlormethan oder Toluol getrocknet.

Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck und ABCR-Finchemikalien bezogen.

3.1.3.2. Präparative Methoden

Alle Reaktionen in nicht-wässrigem Medium wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsapparatur wurde dazu unter Vakuum mit einer Heizpistole ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon belüftet. Es wurde mit Magnetrührkern gerührt soweit nicht anders angegeben

SYNTHESEVORSCHRIFTEN

3.1.4. Synthese von (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(*E*/*Z*-methoxycarbonylphenyl)-pyrrolidin**3.1.4.1. (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolinmethylester Hydrochlorid **2****

10.0 g (0.08 mmol, 1.0 eq.) 4-Hydroxyprolin **1** wurden in 60 ml abs. Methanol aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren 8.10 ml (0.11 mol, 1.5 eq.) Acetylchlorid zugegeben und über Nacht bei 75 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel auf die Hälfte eingeeengt und die Mischung mit 60 ml Diethylether versetzt. Nach kühlen der Reaktionslösung für mehrere Stunden im Kühlschrank, wurde der Feststoff abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 13.3 g (96%) des Methylesters **2** als farblose Kristalle.

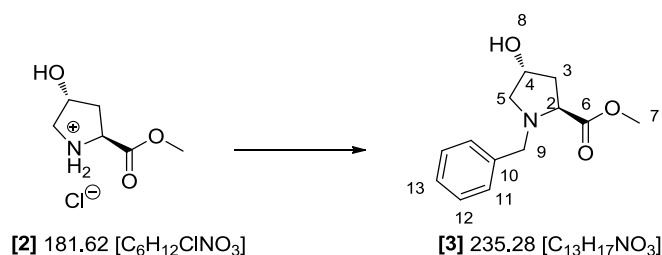
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.14 (ddd, 1H, ²J=13.8 Hz, ³J=10.7 Hz, ³J=4.2 Hz, H-3a), 2.34-2.40 (m, 1H, H-3b), 3.22-3.24 (m, 1H, H-5a), 3.37 (dd, 1H, ²J=12.1 Hz, ³J=3.6 Hz, H-5b), 3.81 (s, 3H, H-7), 4.52-4.57 (m, 2H, H-2 und H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 38.5 (C-3), 54.0 (C-7), 55.0 (C-5), 59.5 (C-2), 70.6 (C-4), 170.6 (C-6).

$[\alpha]_D^{25} = -24.5^\circ$ (1.10 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -25.3^\circ$ (4.00 g/100ml, CH₂Cl₂).¹⁹²

Smp.: 168 °C, Lit.: 160-164 °C.¹⁹²

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [192].

3.1.4.2. (2S,4R)-N-Benzyl-4-hydroxyprolinmethylester 3

Zu einer Suspension aus 13.3 g (0.07 mol, 1 eq.) Methylester **2** in 50 ml abs. Dichlormethan wurden unter Argon 20.3 ml (0.15 mol, 2 eq.) Triethylamin und 16.8 ml (0.15 mol, 2 eq.) Benzylchlorid langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 55 °C erhitzt, dann auf 0 °C im Eisbad gekühlt und vorsichtig mit 5M Natronlauge auf einen pH-Wert von 13 eingestellt. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase, wurde diese zweimal mit jeweils 40 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, mit 2M wässriger HCl neutralisiert und weitere zweimal mit 20 ml 2M wässriger HCl gewaschen. Nun wurde die wässrige Phase mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung unter Eiskühlung neutralisiert und darauf mit festem Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert von 13 eingestellt. Die Lösung wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 12.9 g (75%) des benzylgeschützten Esters **3** als leicht gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.09 (ddd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=7.9 Hz, ³J=3.0 Hz, 1H, H-3a), 2.23-2.30 (m, 1H, H-3b), 2.48 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=3.8 Hz, H-5a), 3.34 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=5.6 Hz, H-5b), 3.62 (t, 1H, ³J=7.8 Hz, H-2), 3.66 (s, 3H, H-7), 3.67 (d, 1H, ²J=11.1 Hz, H-9a), 3.90 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-9b), 4.43-4.46 (m, 1H, H-4), 7.26-7.32 (m, 5H, H-11, H-12 und H-13).

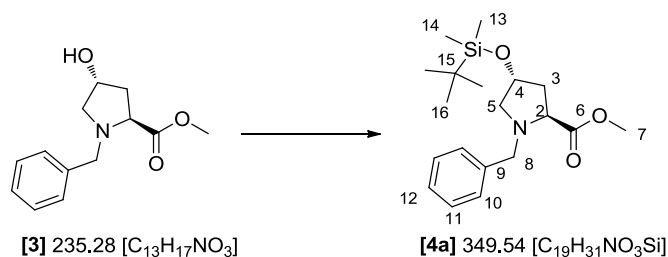
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 39.4 (C-3), 51.7 (C-7), 58.2 (C-9), 61.0 (C-5), 63.6 (C-2), 70.0 (C-4), 127.1 (C-13), 128.2 (C-11), 129.0 (C-12), 137.9 (C-10), 174.0 (C-6).

$[a]_D^{25} = -67.0^\circ$ (1.10 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[a]_D^{25} = -66.0^\circ$ (0.50 g/100ml, CH₂Cl₂).¹⁹³

R_f = 0.10 (PE/EE, 2:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [193].

3.1.4.3. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-prolinmethylester **4a**



7.20 g (30.6 mmol, 1 eq.) des Alkohols **3** wurden in 50 ml abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 3.12 g (45.9 mmol, 1.5 eq.) Imidazol versetzt. Die Suspension wurde solange gerührt bis alles gelöst war, dann wurden 5.07 g (34.0 mmol, 1.1 eq.) TBSCl in 20 ml DCM gelöst hinzugegeben. Nach rühren über Nacht unter aufwärmen auf rt, wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Methanol gequenchet und anschließend auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Danach wurde die übrige Lösung zweimal mit 20 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und einmal mit 20 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und erhalten wurden 9.41 g (88%) des Produkts **4a** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.01 und 0.02 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.86 (s, 9H, H-16), 2.02 (ddd, 1H, ²J=12.8 Hz, ³J=8.4 Hz, ³J=4.1 Hz, 1H, H-3a), 2.18 (dt, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=7.6 Hz, H-3b), 2.36 (dd, 1H, ²J=9.7 Hz, ³J=5.2 Hz, H-5a), 3.25 (dd, 1H, ²J=9.7 Hz, ³J=5.8 Hz, H-5b), 3.52 (t, 1H, ³J=8.2 Hz, H-2), 3.59 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-9a), 3.64 (s, 3H, H-7), 3.90 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-9b), 4.40 (td, 1H, ²J=11.0 Hz, ³J=5.5 Hz, H-4), 7.28-7.32 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

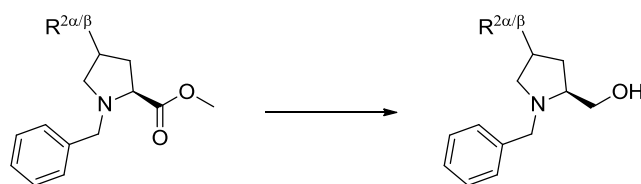
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.9 (C-13 und C-14), 17.9 (C-15), 25.7 (C-16), 39.5 (C-3), 51.7 (C-7), 59.3 (C-8), 61.6 (C-5), 64.3 (C-2), 70.4 (C-4), 127.1 (C-12), 128.1 (C-10), 129.1 (C-11), 138.0 (C-9), 174.2 (C-6).

$[\alpha]_D^{25} = -31.2^\circ$ (1.20 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = -51.9^\circ$ (3.70 g/100ml, CHCl₃).¹⁹⁴

R_f = 0.50 (PE/EE, 2:1) Schlittler.

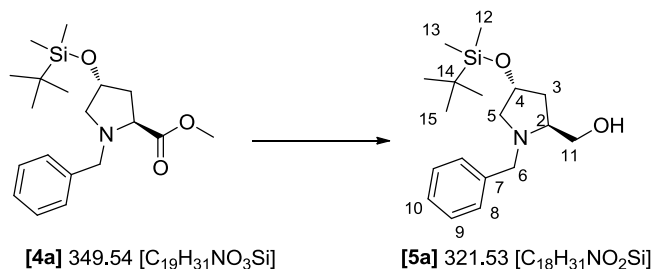
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [194].

3.1.4.4. Standarddurchführung der Reduktion mit DIBAH



Unter Ar wurde der Prolinmethylester (10 mmol) in 30 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wurde DIBAH (20 mmol, 1M in Hexan) vorsichtig zu getropft. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde mit 60 ml abs. Tetrahydrofuran verdünnt. Circa 5 ml Methanol wurden langsam zu getropft und es wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde solange gesätt. Natrium-Kaliumtartrat-Lösung zugegeben bis der ausfallende Niederschlag nicht mehr zunahm. Die Lösung wurde nun über MgSO_4 getrocknet und zusammen mit dem MgSO_4 abgesaugt. Zur Kontrolle der vollständigen Fällung wurde das Filtrat erneut mit einigen Tropfen gesätt. Natrium-Kaliumtartrat-Lösung versetzt. Sowie dabei keine weiteren Kristalle ausfielen wurde erneut über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

3.1.4.5. (2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-prolinol 5a



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 40.0 g (0.11 mol, 1 eq.) Methylester **4a** mit 229 ml (0.23 mol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 28.6 g (81%) des Produkts **5a** als leicht gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.01 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.85 (s, 9H, H-15), 1.77-1.84 (m, 1H, H-3b), 2.02-2.09 (m, 1H, H-3a), 2.33 (dd, 1H, ²J=9.7 Hz, ³J=5.8 Hz, H-5b), 3.01-3.06 (m, 1H, H-2), 3.10 (dd, 1H, ²J=9.8 Hz, ³J=5.6 Hz, H-5a), 3.35 (dd, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=10.9 Hz, H-11b), 3.43 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6b), 3.63 (dd, 1H, ²J=10.9 Hz, ³J=3.4 Hz, H-11a), 3.94 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-6a), 4.25 (m, 1H, H-4), 7.22-7.32 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

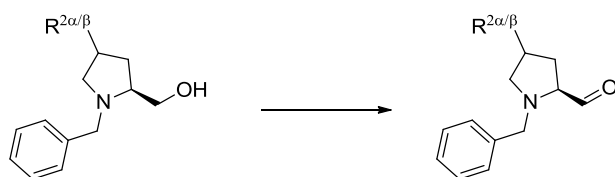
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.8 (C-12 und C-13), 17.9 (C-14), 25.7 (C-15), 37.7 (C-3), 58.7 (C-6), 61.0 (C-11), 62.1 (C-5), 63.3 (C-2), 70.6 (C-4), 127.0 (C-8), 128.3 (C-10), 129.6 (C-9), 139.0 (C-7).

$[\alpha]_D^{25} = -42.4^\circ$ (1.10 g/100ml, CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_D^{22} = -44.0^\circ$ (0.70 g/100ml, $CHCl_3$).¹⁹⁴

$R_f = 0.45$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

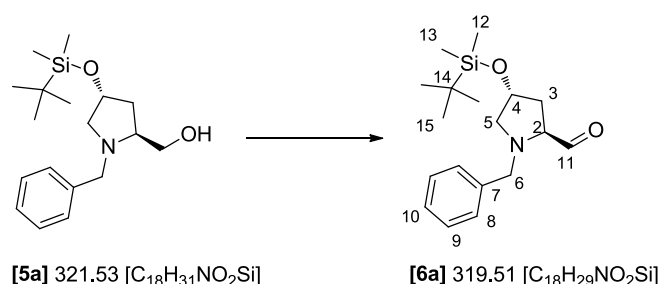
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [194].

3.1.4.6. Standardvorschrift der Swern-Oxidation



Unter Ar wurde Oxalylchlorid (10 mmol) in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf $-78^\circ C$ gekühlt. Unter Rühren wurde DMSO (10 mmol) in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, langsam zu der Reaktionslösung zu getropft und für 1 Stunde bei $-78^\circ C$ gerührt. Anschließend wurde Prolinol (5 mmol) in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst zu der Lösung zu gegeben und erneut für 1 Stunde bei $-78^\circ C$ gerührt. Danach wurde Triethylamin (100 mmol) in 20 ml abs. Dichlormethan zugegeben und für weitere 2 Stunden bei $-78^\circ C$ gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen, 50 ml Diethylether hinzugegeben, kurz bei Raumtemperatur gerührt und mit 50 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung versetzt. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit je 50 ml $NaHCO_3$ -Lösung und schließlich zweimal mit je 50 ml Brine gewaschen. Daraufhin wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

3.1.4.7. (2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-prolinal **6a**



1.50 g (5.29 mmol, 1 eq.) des Prolinols **5a** wurden mit 0.92 ml (10.6 mol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.83 ml (10.6 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 7.34 ml (52.9 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 1.27 g (85%) des Produkts **6a** als gelbes Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben den NMR-Spektren verzichtet.

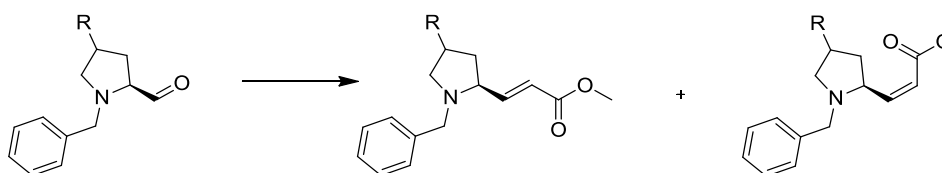
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.01 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.85 (s, 9H, H-15), 1.89 (ddd, 1H, ²J=12.3 Hz, ³J=8.2 Hz, ³J=3.8 Hz, 1H, H-3a), 2.01 (ddd, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=8.5 Hz, ³J=6.7 Hz, 1H, H-3b), 2.41 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=4.8 Hz, H-5a), 3.27 (dd, 1H, ²J=9.8 Hz, ³J=5.3 Hz, H-5b), 3.32 (dt, 1H, ³J=8.3 Hz, ³J=4.0 Hz, H-2), 3.69 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6a), 3.76 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6b), 4.35 (m, 1H, H-4), 7.27-7.30 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10), 9.25 (d, 1H, ³J=4.0 Hz, H-11).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.9 (C-12 und C-13), 18.0 (C-14), 25.7 (C-15), 36.7 (C-3), 60.1 (C-5), 62.4 (C-6), 70.6 (C-2), 70.9 (C-4), 127.4 (C-10), 128.4 (C-8), 129.1 (C-9), 138.3 (C-7), 202.5 (C-11).

R_f = 0.75 (PE/EE, 4:1) DNPH.

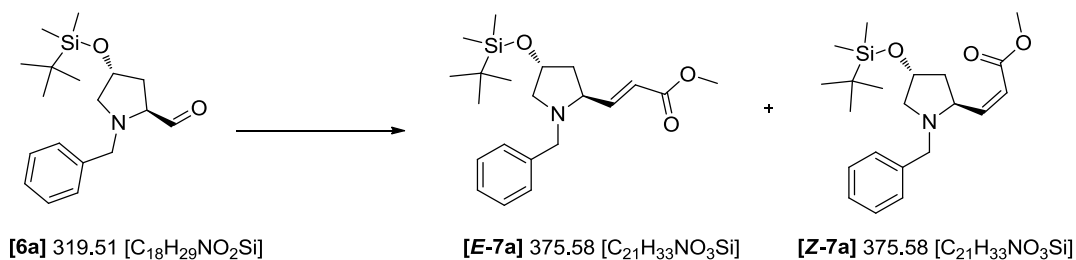
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [194].

3.1.4.8. Standardvorschrift der Horner-Reaktion



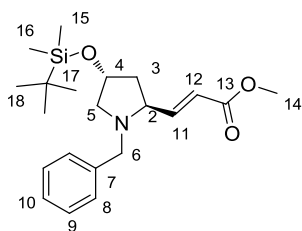
Zu einer Suspension von NaH (11 mmol, Dispersion, 60% in Mineralöl) in 50 ml abs. THF wurde langsam bei 0 °C Trimethylphosphonoacetat (11 mmol) in 5 ml abs. DCM gelöst, zugeben. Die resultierende Mischung wurde für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wurden 5 mmol des Aldehyds in 10 ml abs. THF gelöst, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen und dann mit 70 ml Wasser gequench und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend zweimal mit je 50 ml Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

3.1.4.9. (2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin **E-7a** und **Z-7a**



12.0 g (37.6 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **6a** wurden mit 3.02 g (72.5 mmol, 2 eq.) NaH und 11.5 ml (75.8 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 9.98 g (71%) des *trans*-Produkts **E-7a** als weißer Feststoff und 1.20 g (8%) des *cis*-Produkts **Z-7a** als gelbes Öl.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-E-(methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin **E-7a**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.00 und 0.01 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.86 (s, 9H, H-18), 1.89 (dd, 2H, ²J=8.2 Hz, ³J=5.2 Hz, H-3), 2.20 (dd, 1H, ²J=9.9 Hz, ³J=5.1 Hz, H-5a), 3.21 (dd, 1H, ²J=9.9 Hz, ³J=6.0 Hz, H-5b), 3.27 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-6a), 3.40 (q, 1H, ³J=8.1 Hz, H-2), 3.74 (s, 3H, H-14), 3.91 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-6b), 4.30-4.35 (m, 1H, H-4), 6.03 (d, 1H, ³J=15.6 Hz, H-12), 6.86 (dd, 1H, ³J=15.7 Hz, ³J=7.8 Hz, H-11), 7.22-7.33 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.8 (C-15 und C-16), 18.1 (C-17), 25.8 (C-18), 42.2 (C-3), 51.6 (C-14), 58.6 (C-5), 62.3 (C-6), 64.2 (C-2), 73.3 (C-4), 121.6 (C-12), 127.0 (C-10), 128.3 (C-8), 128.7 (C-9), 139.0 (C-7), 150.5 (C-11), 166.9 (C-13).

IR (v/cm⁻¹):

3028 (w), 2952 (w), 1727 (s), 1495 (w), 1435 (w), 1257 (s), 1090 (m), 986 (w), 911 (w), 836 (s), 776 (m), 661 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₁H₃₄NO₃Si [M⁺]:

Ber.: 376.2308

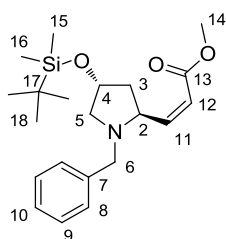
Gef.: 376.2320

$[\alpha]_D^{25} = -77.2^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 46 °C.

$R_f = 0.24$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-Z-(methoxycarbonyl)ethenyl-pyrrolidin Z-7a



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.00 und 0.02 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.86 (s, 9H, H-18), 1.81 (dt, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=8.4 Hz H-3a), 2.03 (ddd, 1H, ²J=12.9 Hz, ²J=7.8 Hz, ³J=3.4 Hz, H-3b), 2.20 (dd, 1H, ²J=9.6 Hz, ³J=6.0 Hz, H-5a), 3.18 (dd, 1H, ²J=9.6 Hz, ³J=6.3 Hz, H-5b), 3.33 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6a), 3.73 (s, 3H, H-14), 3.85 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6b), 4.32-4.36 (m, 1H, H-4), 4.39 (dd, 1H, ³J=17.4 Hz, ³J=8.9 Hz, H-2), 5.80 (d, 1H, ³J=11.7 Hz, H-12), 6.17 (dd, 1H, ³J=11.6 Hz, ³J=8.6 Hz, H-11), 7.22-7.29 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.8 (C-15 und C-16), 18.0 (C-17), 25.8 (C-18), 41.4 (C-3), 51.2 (C-14), 59.1 (C-5), 60.8 (C-2), 62.2 (C-6), 70.5 (C-4), 120.3 (C-12), 126.9 (C-10), 128.2 (C-8), 128.9 (C-9), 139.2 (C-7), 152.3 (C-11), 166.5 (C-13).

IR (ν/cm⁻¹):

3029 (w), 2928 (w), 1725 (s), 1495 (w), 1438 (w), 1256 (s), 1097 (m), 908 (w), 836 (s), 776 (m), 700 (m), 667 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₁H₃₄NO₃Si [M⁺]:

Ber.: 376.2308

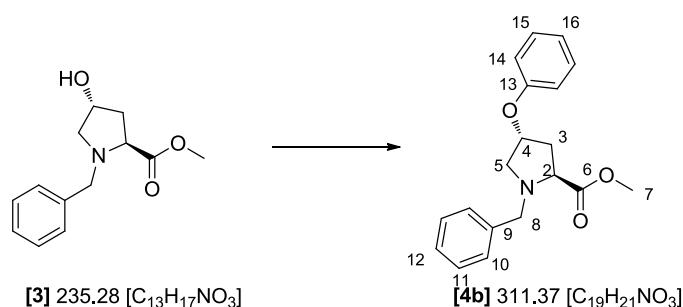
Gef.: 376.2307

$[\alpha]_D^{25} = -34.8^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2)

$R_f = 0.21$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.5. Synthese von (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E/Z*-(methoxycarbonyl-ethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin

3.1.5.1. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-phenoxy-prolinmethylester **4b**



0.20 g (0.85 mmol, 1.0 eq.) des Alkohols **3** wurden in 5 ml abs. Toluol gelöst, 0.19 ml (1.70 mmol, 2.0 eq.) Iodbenzol, sowie 20.0 mg (0.09 mmol, 0,1 eq.) CuI, 0.55 g (1.70 mmol, 2 eq.) Cs₂CO₃ und 31.0 mg (0.17 mmol, 0.2 eq.) 1,10-Phenanthrolin wurden hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 125 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde über SiO₂ abfiltriert, mit 20 ml EtOAc nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 100 mg (38%) des Produkts **9** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.30-2.44 (m, 2H, H-3), 2.66 (dd, 1H, ²J=10.5 Hz, ³J=4.0 Hz, H-5a), 3.52 (dd, 1H, ²J=10.5 Hz, ³J=6.1 Hz, H-5b), 3.62 (t, 1H, ³J=7.9 Hz, H-2), 3.63 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-8a), 3.68 (s, 3H, H-7), 3.95 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-8b), 4.88 (ddd, 1H, ³J=10.2 Hz, ³J=6.9 Hz, ³J=3.7Hz, H-4), 6.81 (dd, 2H, ³J=8.7 Hz, ⁴J=0.9 Hz, H-14), 6.93 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-16), 7.24-7.35 (m, 7H, H-10, H-11, H-12 und H-15).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 36.9 (C-3), 51.9 (C-7), 58.6 (C-8), 58.9 (C-5), 64.2 (C-2), 75.0 (C-4), 115.2 (C-14), 120.9 (C-16), 127.3 (C-12), 128.3 (C-10), 129.1 (C-11), 129.5 (C-15), 137.8 (C-9), 157.3 (C-13), 173.6 (C-6).

IR (ν/cm⁻¹):

3027 (w), 2947 (w), 1737 (m), 1599 (m), 1495 (m), 1455 (m), 1374 (w), 1241 (s), 1173 (m), 1087 (w), 913 (m), 750 (s), 692 (m), 667 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 311.6 (100) [M⁺], 312.6 (30) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₉H₂₂NO₃ [M⁺]:

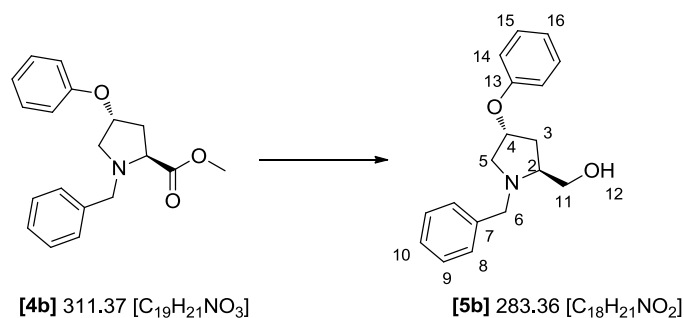
Ber.: 312.1600

Gef.: 312.1595

[α]_D²⁵ = -58.2° (1.00 g/100ml, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.17$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.5.2. (2S,4R)-N-Benzyl-4-phenoxy-prolinol 5b



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 0.50 g (1.61 mmol, 1 eq.) Methylester **4b** mit 3.21 ml (3.21 mmol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 0.35 g (77%) des Produkts **5b** als leicht gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.10 (ddd, 1H, ²J=13.6 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=3.0 Hz, 1H, H-3a), 2.31 (ddd, 1H, ²J=13.6 Hz, ³J=8.8 Hz, ³J=7.0 Hz, H-3b), 2.64 (dd, 1H, ²J=10.7 Hz, ³J=4.5 Hz, H-5a), 3.10-3.15 (m, 1H, H-2), 3.44 (dd, 1H, ²J=11.7 Hz, ³J=6.7 Hz, H-5b), 3.47 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6a), 3.48 (d, 1H, ²J=11.2 Hz, H-11a), 3.76 (dd, 1H, ²J=11.2 Hz, ³J=3.3 Hz, H-11b), 4.05 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6b), 4.73-4.78 (m, 1H, H-4), 6.83 (dd, 2H, ³J=8.7 Hz, ⁴J=0.9 Hz, H-14), 6.93 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-16), 7.24-7.33 (m, 7H, H-8, H-9, H-10 und H-15).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 34.6 (C-3), 58.3 (C-6), 59.7 (C-5), 60.3 (C-11), 63.3 (C-2), 75.1 (C-4), 115.2 (C-14), 120.8 (C-16), 127.2 (C-10), 128.4 (C-8), 128.6 (C-9), 129.5 (C-15), 138.6 (C-7), 157.4 (C-13).

IR (ν/cm⁻¹):

3427 (w), 3027 (w), 2923 (w), 1598 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1374 (w), 1239 (s), 1173 (w), 1071 (w), 913 (w), 750 (s), 692 (s), 662 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 283.5 (100) [M⁺], 284.5 (76) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₈H₂₂NO₂ [M⁺]:

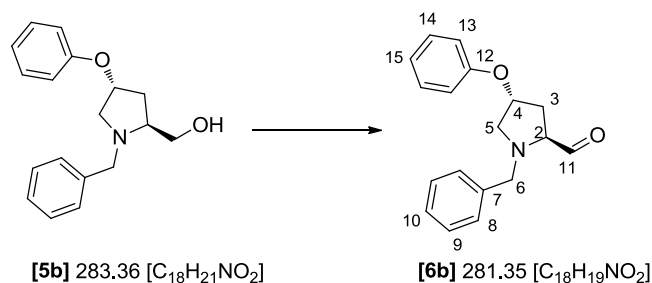
Ber.: 284.1651

Gef.: 284.1649

$[\alpha]_D^{25} = -80.8^\circ$ (1.00 g/100ml, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.15$ (PE/EE, 2:1) Schlittler.

3.1.5.3. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-phenoxy-prolinal **6**

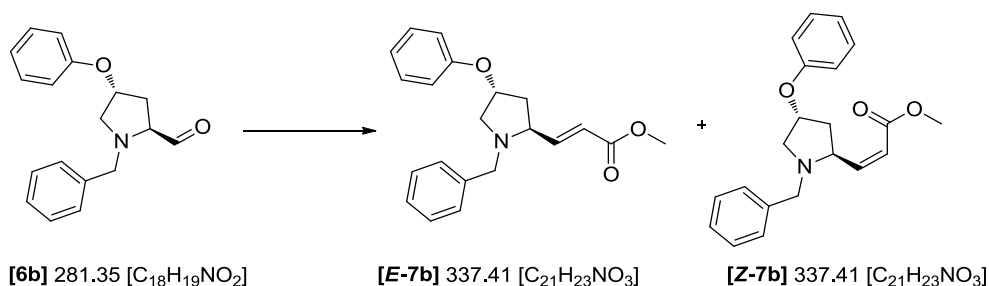


0.33 g (1.17 mmol, 1 eq.) des Prolinols **5b** wurden mit 0.20 ml (2.34 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.17 ml (2.34 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 1.62 ml (11.7 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 0.29 g (88%) des Produkts **6b** als braunes Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem ¹H-NMR-Spektrum verzichtet.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.21-2.24 (m, 2H, H-3), 2.69 (dd, 1H, ²J=10.8 Hz, ³J=4.0 Hz, H-5a), 3.42 (td, 1H, ³J=8.3 Hz, ³J=3.9 Hz, H-2), 3.57 (dd, 1H, ²J=10.8 Hz, ³J=5.7 Hz, H-5b), 3.73 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6a), 3.85 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6b), 4.86 (ddd, 1H, ³J=9.4 Hz, ³J=5.4 Hz, ³J=3.9 Hz, H-4), 6.82 (d, 2H, ³J=7.8 Hz, H-13), 6.95 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-15), 7.25-7.33 (m, 8H, H-8, H-9, H-10 und H-14).

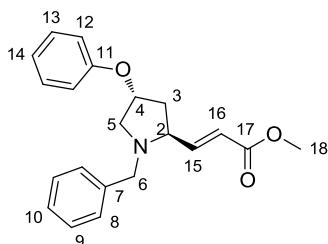
$R_f = 0.70$ (PE/EE, 4:1) DNPH.

3.1.5.4. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E/Z*-(methoxycarbonyl-ethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin **E-7b** und **Z-7b**



0.28 g (1.00 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **6b** wurden mit 80.0 mg (1.99 mmol, 2 eq.) NaH und 0.30 ml (2.08 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.14 g (41%) des *trans*-Produkts **E-7b** als gelbes Öl und 27.0 mg (8%) des *cis*-Produkts **Z-7b** ebenfalls als gelbes Öl.

(2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E*-(methoxycarbonyl-ethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin **E-7b**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.08 (ddd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=7.1 Hz, H-3a), 2.21 (ddd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=6.4 Hz, ³J=1.9 Hz, H-3b), 2.45 (dd, 1H, ²J=10.7 Hz, ³J=4.3 Hz, H-5a), 3.29 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-6a), 3.46 (dd, 1H, ³J=13.1 Hz, ³J=5.7 Hz, H-2), 3.51 (dd, 1H, ²J=10.8 Hz, ³J=6.3 Hz, H-5b), 3.76 (s, 3H, H-18), 3.98 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-6b), 4.80 (tdd, 1H, ³J=6.4 Hz, ³J=4.3 Hz, ³J=1.8 Hz, H-4), 6.08 (dd, 1H, ³J=15.7 Hz, ⁴J=0.6 Hz, H-16), 6.79 (dd, 2H, ³J=8.7 Hz, ⁴J=0.9 Hz, H-12), 6.90 (dd, 1H, ³J=16.3 Hz, ³J=8.5 Hz, H-15), 6.93 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-14), 7.24-7.31 (m, 7H, H-8, H-9, H-10 und H-13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 39.4 (C-3), 51.6 (C-18), 58.3 (C-6), 59.7 (C-5), 64.2 (C-2), 74.8 (C-4), 115.1 (C-12), 120.8 (C-14), 122.5 (C-16), 127.1 (C-10), 128.3 (C-8), 128.7 (C-9), 129.5 (C-13), 138.5 (C-7), 149.5 (C-15), 157.3 (C-11), 166.7 (C-17).

IR (ν/cm⁻¹):

3025 (w), 2946 (w), 1724 (s), 1599 (m), 1495 (m), 1454 (w), 1362 (w), 1240 (s), 1169 (m), 1085 (w), 889 (w), 770 (s), 775 (s), 693 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 337.6 (100) [M⁺], 338.6 (18) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₁H₂₄NO₃ [M⁺]:

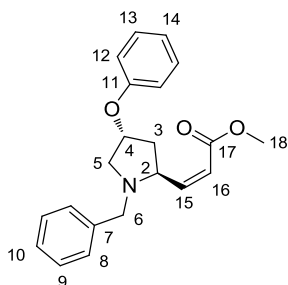
Ber.: 338.1756

Gef.: 338.1759

$[\alpha]_D^{25} = -71.9^\circ$ (1.10 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.37 (PE/EE, 6:1) Schlittler.

(2S,4R)-N-Benzyl-2-Z-(methoxycarbonyl-ethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin Z-7b



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.94-2.02 (m, 1H, H-3a), 2.18-2.24 (m, 1H, H-3b), 2.42-2.49 (m, 1H, H-5a), 3.35 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6a), 3.45-3.52 (m, 1H, H-5b), 3.73 (s, 3H, H-18), 3.92 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6b), 4.77-4.82 (m, 1H, H-2), 4.88 (ddd, 1H, ³J=9.2 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=7.9 Hz, H-4), 5.88 (d, 1H, ³J=11.6 Hz, H-16), 6.21 (dd, 1H, ³J=11.5 Hz, ⁴J=8.6 Hz, H-15), 6.80 (t, 2H, ³J=7.5 Hz, H-13), 6.86-6.91 (m, 1H, H-14), 7.22-7.31 (m, 7H, H-8, H-9, H-10 und H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 38.6 (C-3), 51.3 (C-18), 58.3 (C-6), 59.7 (C-5), 64.2 (C-2), 75.0 (C-4), 115.2 (C-12), 120.6 (C-14), 122.2 (C-16), 127.1 (C-10), 128.2 (C-8), 128.7 (C-9), 129.4 (C-13), 138.5 (C-7), 149.5 (C-15), 157.5 (C-11), 166.3 (C-17).

IR (ν/cm⁻¹):

3027 (w), 2948 (w), 1723 (s), 1599 (m), 1495 (m), 1455 (w), 1373 (w), 1240 (s), 1169 (m), 1085 (w), 884 (w), 754 (s), 700 (m), 669 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 337.6 (100) [M⁺], 338.6 (16) [MH⁺]. .

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₁H₂₄NO₃ [M⁺]:

Ber.: 338.1756

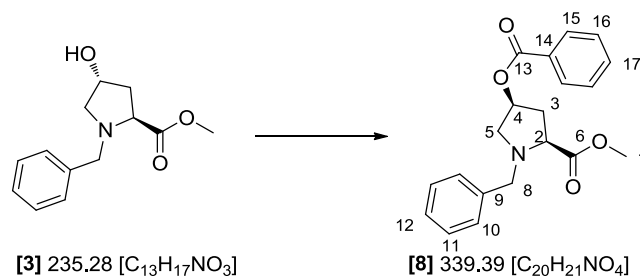
Gef.: 338.1763

$$[\alpha]_D^{25} = -66.8^\circ \text{ (1.20 g/100ml, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$R_f = 0.32$ (PE/EE, 6:1) Schlittler.

3.1.6. Synthese von (2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-*E/Z*-(methoxycarbonyl)ethenyl-pyrrolidin

3.1.6.1. (2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-4-benzoyloxy-prolinmethylester **8**



0.55 g (2.34 mmol, 1eq.) des Alkohols **3** wurden in 10 ml abs. THF gelöst, 0.43 g (3.50 mmol, 1.5 eq.) Benzoesäure und 0.92 g (3.50 mmol, 1.5 eq.) Triphenylphosphin wurden hinzugegeben. Bei 0 °C wurden anschließend 0.54 ml (3.50 mmol, 1.5 eq.) DEAD langsam hinzutropft und über Nacht auf rt aufwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 100 ml EE/PE (4:1) gelöst, für 30 Minuten gerührt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das so erhaltene Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch (EE/PE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.66 g (83%) des Produkts **8** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.27 (dddd, 1H, ²J=14.1 Hz, ³J=7.0 Hz, ³J=3.5 Hz, ³J=0.7 Hz, H-3a), 2.68 (ddd, 1H, ²J=14.1 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=7.6 Hz, H-3b), 2.88 (dd, 1H, ²J=11.1 Hz, ³J=6.3 Hz, H-5a), 3.23 (dd, 1H, ²J=10.9 Hz, ³J=1.7 Hz, H-5b), 3.41 (dd, 1H, ³J=8.3 Hz, ³J=7.1 Hz, H-2), 3.64 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-8a), 3.71 (s, 3H, H-7), 4.04 (d, 1H, ²J=13.2 Hz, H-8b), 5.40 (dddd, 1H, ³J=7.5 Hz, ³J=6.2 Hz, ³J=3.5 Hz, ³J=2.1 Hz, H-4), 7.27-7.34 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12), 7.39-7.45 (m, 2H, H-16), 7.52-7.58 (m, 1H, H-17), 8.03 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.4 Hz, H-15).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 36.5 (C-3), 51.9 (C-7), 57.6 (C-8), 58.3 (C-5), 63.8 (C-2), 73.0 (C-4), 127.3 (C-12), 128.3 (C-10), 128.3 (C-16), 129.1 (C-11), 129.7 (C-15), 130.0 (C-14), 137.4 (C-9), 133.0 (C-17), 166.4 (C-13), 173.3 (C-6).

IR (ν/cm⁻¹):

3031 (w), 2951 (m), 1747 (m), 1714 (s), 1602 (w), 1451 (m), 1273 (s), 1111 (m), 1070 (m), 915 (w), 711 (s), 701 (s), 616 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 339.5 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₀H₂₂NO₄ [M⁺]:

Ber.: 340.1549

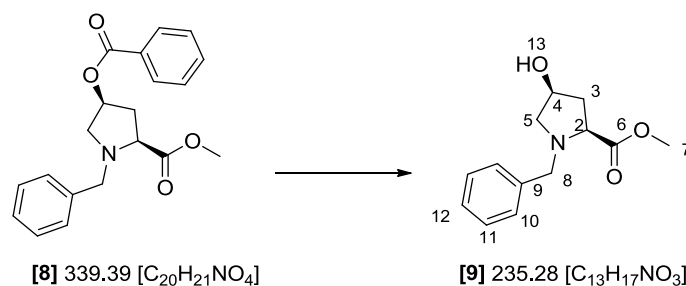
Gef.: 340.1554

$[\alpha]_D^{25} = -15.8^\circ$ (0.85 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$ (1.00 g/100ml, CHCl₃).¹⁹⁵

R_f = 0.20 (PE/EE, 10:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [195].

3.1.6.2. (2S,4S)-N-Benzyl-4-hydroxyprolinmethylester **10**



0.65 g (1.92 mmol, 1 eq.) des Esters **8** wurden in 10 ml MeOH p.a. gelöst, 0.26 g (1.92 mmol, 1eq.) K₂CO₃ zugegeben und für drei Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 15 ml EtOAc verdünnt und mit 10 ml H₂O gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die Organische mit 10 ml Brine gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaCl gesättigt und zweimal mit je 10 ml CHCl₃ ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden abschließend einmal mit 10 ml Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/PE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.32 g (70%) des Produkts **9** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.93 (ddt, 1H, ²J=14.2 Hz, ³J=3.7 Hz, ³J=1.4 Hz, H-3a), 2.38 (ddd, 1H, ²J=14.2 Hz, ³J=10.0 Hz, ³J=5.8 Hz, H-3b), 2.61 (dd, 1H, ²J=9.9 Hz, ³J=4.1 Hz, H-5a), 3.00 (d, 1H, ²J=10.0 Hz, H-5b), 3.19 (s, 1H, H-13), 3.33 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=4.0 Hz, H-2), 3.62 (s, 3H, H-7), 3.67 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-8a), 3.85 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-8b), 4.24 (dd, 1H, ³J=5.3 Hz, ³J=4.4 Hz, H-4), 7.24-7.31 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 39.1 (C-3), 52.0 (C-7), 58.0 (C-8), 61.7 (C-5), 63.3 (C-2), 70.7 (C-4), 127.2 (C-12), 128.2 (C-10), 128.9 (C-11), 137.8(C-9), 175.4 (C-6).

IR (ν/cm^{-1}):

3430 (w), 3026 (w), 2951 (w), 1733 (s), 1604 (w), 1454 (m), 1436 (m), 1278 (w), 1200 (s), 1175 (s), 916 (w), 747 (m), 700 (s), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 235.4 (100) [M^+], 236.4 (20) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{13}H_{17}NO_3Na$ [M^+]:

Ber.: 258.1106

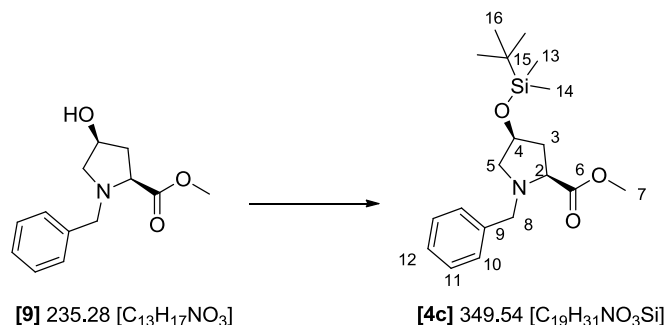
Gef.: 258.1096

$[\alpha]_D^{25} = -62.1^\circ$ (1.35 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.30$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [195].

3.1.6.3. (2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-prolinmethylester **4c**



0.94 g (4.00 mmol, 1 eq.) des Alkohols **9** wurden in 40 ml abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 0.41 g (45.9 mmol, 1.5 eq.) Imidazol versetzt. Die Suspension wurde solange gerührt bis alles gelöst war, dann wurden 0.66 g (4.40 mmol, 1.1 eq.) TBSCl in 10 ml DCM gelöst hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht und aufwärmen auf rt, wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Methanol gequencht und anschließend auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Danach wurde die übrige Lösung zweimal mit 10 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und einmal mit 10 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und erhalten wurden 0.98 g (70%) des Produkts **4c** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): -0.01 und 0.01 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.85 (s, 9H, H-16), 1.98 (ddd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, $^3J=4.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.39 (dt, 1H, $^2J=13.0$ Hz, $^3J=7.5$ Hz, H-3b), 2.70 (dd, 1H,

$^2J=9.9$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, H-5a), 2.94 (d, 1H, $^2J=9.9$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-5b), 3.35 (t, 1H, $^3J=7.7$ Hz, H-2), 3.62 (d, 1H, $^2J=13.4$ Hz, H-8a), 3.69 (s, 3H, H-7), 3.95 (d, 1H, $^2J=13.3$ Hz, H-8b), 4.34 (ddd, 1H, $^3J=11.3$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, H-4), 7.24-7.33 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): -4.8 (C-13 und C-14), 18.0 (C-15), 25.8 (C-16), 40.0 (C-3), 51.7 (C-7), 57.7 (C-8), 60.8 (C-5), 63.9 (C-2), 70.3 (C-4), 127.1 (C-12), 128.2 (C-10), 129.0 (C-11), 138.0 (C-9), 173.9 (C-6).

IR (v/cm^{-1}):

3040 (w), 2950 (w), 1744 (s), 1495 (w), 1454 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1199 (m), 1097 (m), 907 (w), 836 (s), 776 (m), 700 (m), 625 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 349.6 (100) [M^+], 350.5 (36) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Si}$ [M^+]:

Ber.: 350.2151

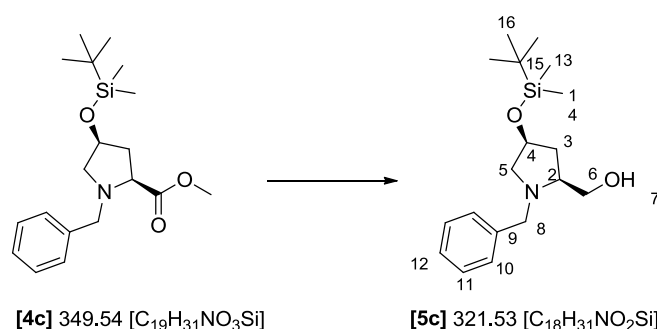
Gef.: 350.2166

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.3^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.0^\circ$ (0.50 g/100ml, CHCl_3).¹⁹⁵

$R_f = 0.26$ (PE/EE, 1:20) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [195].

3.1.6.4. (2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-prolinol 5c



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 0.50 g (1.43 mmol, 1 eq.) Methyl ester **4c** mit 2.86 ml (2.86 mmol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 0.37 g (80%) des Produkts **5c** als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): -0.01 und 0.03 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.87 (s, 9H, H-16), 1.86 (ddt, 1H, ²J=13.6 Hz, ³J=5.1 Hz, ³J=1.9 Hz, 1H, H-3a), 2.20 (ddd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=9.6 Hz, ³J=5.9 Hz, H-3b), 2.42 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=4.3 Hz, H-5a), 2.84-2.87 (m, 1H, H-5b), 2.90 (ddd, 1H, ³J=9.6 Hz, ³J=5.0 Hz, ³J=2.4 Hz, H-2), 3.40 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-8a), 3.45 (d, 1H, ²J=10.7 Hz, H-6a), 3.71 (d, 1H, ²J=10.8 Hz, H-6b), 4.02 (d, 1H, ²J=13.5 Hz, H-8b), 4.25 (qd, 1H, ³J=3.9 Hz, ³J=1.8 Hz, H-4), 7.28-7.34 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.9 (C-13 und C-14), 18.0 (C-15), 25.7 (C-16), 37.7 (C-3), 57.6 (C-8), 61.3 (C-6), 62.0 (C-5), 63.2 (C-2), 70.6 (C-4), 126.9 (C-12), 128.2 (C-11), 128.4 (C-10), 139.1 (C-9).

IR (ν/cm⁻¹):

3349 (w), 3026 (w), 2928 (w), 1495 (w), 1453 (w), 1361 (w), 1257 (m), 1100 (m), 1037 (m), 909 (w), 834 (s), 776 (m), 736 (s), 699 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 321.5 (100) [M⁺], 322.5 (59) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₈H₃₂NO₂Si [M⁺]:

Ber.: 322.2202

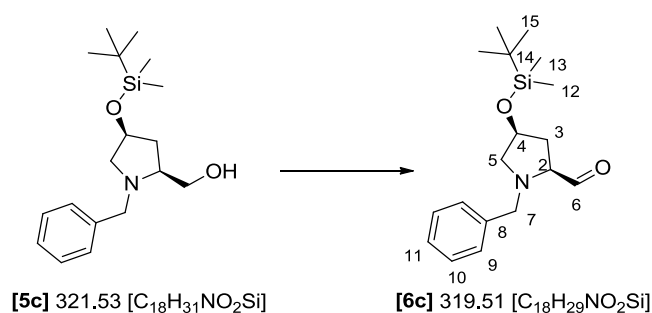
Gef.: 322.2206

$[\alpha]_D^{25} = -39.9^\circ$ (0.55 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$ (0.50 g/100ml, CHCl₃).¹⁹⁵

R_f = 0.48 (PE/EE, 2:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [195].

3.1.6.5. (2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butylidimethylsilyloxy)-prolinal **6c**



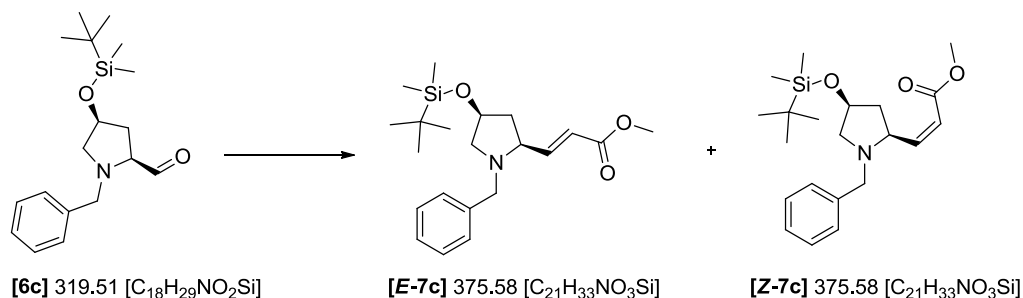
0.37 g (1.15 mmol, 1 eq.) des Prolinols **5c** wurden mit 0.20 ml (2.30 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.18 ml (2.30 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 1.60 ml (11.5 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 0.31 g (84%) des Produkts **6c** als braunes Öl,

welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verzichtet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 0.02 und 0.03 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.86 (s, 9H, H-15), 1.86 (ddd, 1H, $^2\text{J}=13.4$ Hz, $^3\text{J}=5.4$ Hz, $^3\text{J}=2.8$ Hz, $^3\text{J}=1.1$ Hz, 1H, H-3a), 2.25 (ddd, 1H, $^2\text{J}=13.1$ Hz, $^3\text{J}=9.2$ Hz, $^3\text{J}=5.5$ Hz, H-3b), 2.62 (dd, 1H, $^2\text{J}=10.0$ Hz, $^3\text{J}=4.9$ Hz, H-5a), 3.02-3.05 (m, 1H, H-5b), 3.09 (ddd, 1H, $^3\text{J}=9.2$ Hz, $^3\text{J}=5.5$ Hz, $^3\text{J}=3.8$ Hz, H-2), 3.74 (d, 1H, $^2\text{J}=13.2$ Hz, H-7a), 3.79 (d, 1H, $^2\text{J}=13.3$ Hz, H-7b), 4.36-4.40 (m, 1H, H-4), 7.29-7.36 (m, 5H, H-9, H-10 und H-11).

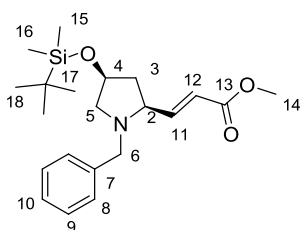
$R_f = 0.78$ (PE/EE, 4:1) DNPH.

3.1.6.6. (2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-E/Z-(methoxycarbonyl-ethenyl)-pyrrolidin **E-7c** und **Z-7c**



0.31 g (0.97 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **6c** wurden mit 78.0 mg (1.94 mmol, 2 eq.) NaH und 0.29 ml (2.04 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.15 g (41%) des *trans*-Produkts **E-7c** als gelbes Öl und 26.0 mg (7%) des *cis*-Produkts **Z-7c** ebenfalls als gelbes Öl.

(2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-E-(methoxycarbonyl-ethenyl)-pyrrolidin **E-7c**



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): -0.01 und 0.01 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.85 (s, 9H, H-18), 1.71 (ddd, 1H, $^2\text{J}=13.1$ Hz, $^3\text{J}=8.7$ Hz, $^3\text{J}=4.6$ Hz, H-3a), 2.31 (td, 1H, $^2\text{J}=13.2$ Hz, $^3\text{J}=7.1$ Hz, H-3b), 2.45 (dd, 1H, $^2\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=6.5$ Hz, H-5a), 2.87 (dd, 1H, $^2\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=2.4$ Hz, H-5b), 3.10 (dd, 1H, $^3\text{J}=15.8$ Hz, $^3\text{J}=8.1$ Hz, H-2), 3.25 (d, 1H, $^2\text{J}=13.5$ Hz, H-6a), 3.74 (s, 3H, H-14), 3.90 (d, 1H, $^2\text{J}=13.5$ Hz, H-6b), 4.34

(tdd, 1H, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=4.7$ Hz, $^3J=2.5$ Hz, H-4), 5.98 (dd, 1H, $^3J=15.7$ Hz, $^4J=0.6$ Hz, H-12), 7.00 (dd, 1H, $^3J=15.7$ Hz, $^3J=8.1$ Hz, H-11), 7.28-7.31 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -4.8 und -4.7 (C-15 und C-16), 18.1 (C-17), 25.8 (C-18), 42.6 (C-3), 51.5 (C-14), 57.8 (C-6), 62.0 (C-5), 64.7 (C-2), 70.5 (C-4), 121.6 (C-12), 126.8 (C-10), 128.1 (C-9), 128.6 (C-8), 138.7 (C-7), 150.4 (C-11), 166.8 (C-13).

IR (v/cm^{-1}):

3028 (w), 2951 (w), 1726 (s), 1660 (w), 1495 (w), 1435 (m), 1361 (w), 1257 (m), 1162 (m), 1096 (m), 912 (w), 836 (s), 776 (m), 697 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 375.6 (100) [M^+], 376.6 (32) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$ [M^+]:

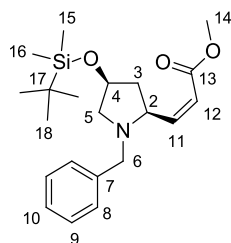
Ber.: 376.2308

Gef.: 376.2309

$[\alpha]_D^{25} = -60.8^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.48$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

(2S,4S)-N-Benzyl-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-Z-(methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin Z-7c



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): -0.01 und 0.01 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.85 (s, 9H, H-18), 1.56-1.63 (m, 1H, H-3a), 2.42-2.49 (m, 2H, H-3b und H-5a), 2.87 (dd, 1H, $^2J=10.2$ Hz, $^3J=1.8$ Hz, H-5b), 3.31 (d, 1H, $^2J=13.4$ Hz, H-6a), 3.71 (s, 3H, H-14), 3.86 (d, 1H, $^2J=13.4$ Hz, H-6b), 4.17 (dd, 1H, $^3J=17.1$ Hz, $^3J=9.2$ Hz, H-2), 4.38 (tdd, 1H, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=4.8$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H-4), 5.81 (dd, 1H, $^3J=11.6$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H-12), 6.39 (dd, 1H, $^3J=11.6$ Hz, $^3J=8.6$ Hz, H-11), 7.27-7.33 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): -4.8 und -4.7 (C-15 und C-16), 18.1 (C-17), 25.9 (C-18), 42.0 (C-3), 51.2 (C-14), 58.6 (C-6), 61.2 (C-5), 62.3 (C-2), 70.9 (C-4), 120.0 (C-12), 126.8 (C-10), 128.1 (C-9), 128.7 (C-8), 139.1 (C-7), 153.0 (C-11), 166.7 (C-13).

IR (ν/cm^{-1}):

3028 (w), 2956 (w), 1724 (s), 1645 (w), 1495 (w), 1437 (m), 1361 (w), 1257 (m), 1199 (s), 1095 (m), 913 (s), 836 (s), 775 (m), 698 (m), 670 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 375.7 (100) [M^+], 376.7 (36) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{21}H_{34}NO_3Si$ [M^+]:

Ber.: 376.2308

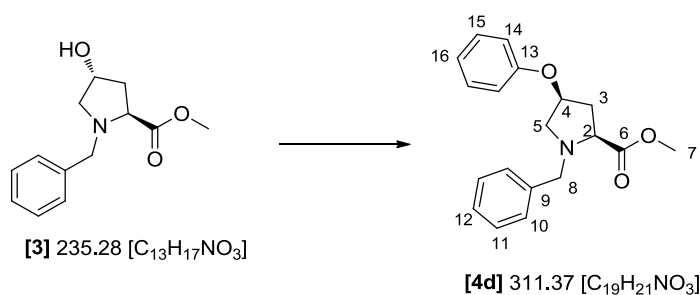
Gef.: 376.2315

$[\alpha]_D^{25} = -30.2^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.52$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.7. Synthese von (2S,4S)-N-Benzyl-2-E/Z-(methoxycarbonyl-ethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin

3.1.7.1. (2S,4S)-N-Benzyl-4-phenoxy-prolinmethylester 4d



10.0 g (42.5 mmol, 1 eq.) des Alkohols **3** wurden unter Ar in 150 ml trockenem THF gelöst. Zu dieser Lösung wurden 12.3 g (46.8 mmol, 1.1 eq.) Triphenylphosphin, 4.40 g (46.8 mmol, 1.1 eq.) Phenol und 9.20 ml (46.8 mmol, 1.1 eq.) DIAD hinzugegeben. Die resultierende gelbe Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand anschließend in 200 ml einer Petrolether-/Essigester Mischung 4:1 gelöst und für ca. eine halbe Stunde gerührt. Das dabei ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abgesaugt und der übriggebliebene Rest wurde säulenchromatographisch (PE/EE 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 7.40 g (56%) des Produkts **4d** als weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 2.29 (ddd, 1H, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, $^3J=3.2$ Hz, H-3a), 2.64-2.72 (m, 1H, H-3b), 2.83 (dd, 1H, $^2J=10.6$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-5a), 3.30 (dd, 1H, $^2J=10.6$ Hz, $^3J=1.7$ Hz, H-5b), 3.41 (t, 1H, $^3J=7.9$ Hz, H-2), 3.69 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-8a), 3.75 (s, 3H, H-7), 4.07 (d, 1H, $^2J=13.2$ Hz,

H-8b), 4.79-4.84 (m, 1H, H-4), 6.96 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-16), 6.85 (dd, 2H, $^3J=8.7$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, H-14), 7.28-7.40 (m, 7H, H-10, H-11, H-12 und H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 36.9 (C-3), 51.8 (C-7), 57.5 (C-8), 58.4 (C-5), 64.0 (C-2), 74.7 (C-4), 115.3 (C-14), 120.6 (C-16), 127.2 (C-12), 128.2 (C-10), 129.2 (C-11), 129.3 (C-15), 137.1 (C-9), 157.5 (C-13), 173.2 (C-6).

IR (v/cm^{-1}):

3027 (w), 2949 (m), 1744 (s), 1599 (m), 1495 (m), 1240 (s), 1081 (w), 914 (w), 753 (s), 692 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 311.2 (100) [M^+], 312.2 (23) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ [M^+]:

Ber.: 334.1419

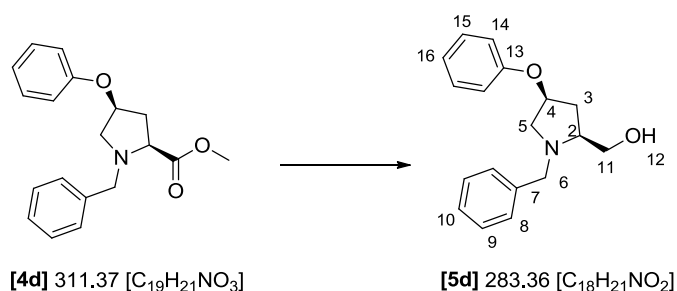
Gef.: 334.1421

$[\alpha]_D^{25} = -48.3^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 51 °C.

$R_f = 0.40$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.7.2. (2S,4S)-N-Benzyl-4-phenoxy-prolinol 5d



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 2.00 g (6.42 mmol, 1 eq.) Methylester **4d** mit 12.9 ml (12.85 mmol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 1.50 g (82%) des Produkts **5d** als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 2.11-2.18 (m, 1H, H-3a), 2.43 (ddd, 1H, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=8.9$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, H-3b), 2.62 (dd, 1H, $^2J=10.9$ Hz, $^3J=5.1$ Hz, H-5a), 2.88 (m, 1H, H-2), 3.24 (d, 1H, $^2J=10.9$ Hz, H-5b), 3.40 (d, 1H, $^2J=13.3$ Hz, H-6a), 3.52 (dd, 1H, $^2J=11.0$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H-11a), 3.78 (dd, 1H, $^2J=10.9$

Hz, $^3J=3.3$ Hz, H-11b), 4.05 (d, 1H, $^2J=13.3$ Hz, H-6b), 4.72-4.75, (m, 1H, H-4), 6.82-6.86 (m, 2H, H-14), 6.90-6.94 (m, 1H, H-16), 7.25-7.28 (m, 3H, H-10 und H-15), 7.32-7.33 (m, 7H, H-8 und H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 34.7 (C-3), 57.6 (C-6), 59.6 (C-5), 60.6 (C-11), 63.5 (C-2), 75.0 (C-4), 115.5 (C-14), 120.7 (C-16), 127.1 (C-10), 128.3 (C-8), 128.6 (C-9), 129.4 (C-15), 138.1 (C-7), 157.4 (C-13).

IR (v/cm^{-1}):

3395 (w), 3028 (w), 2936 (w), 1599 (m), 1494(m), 1239 (s), 1029 (w), 913 (w), 752 (s), 693 (s), 618 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 283.1 (100) [M^+], 284.2 (61) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ [M^+]:

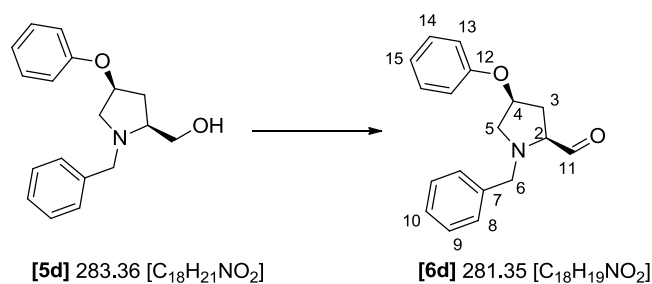
Ber.: 306.1470

Gef.: 306.1477

$[\alpha]_D^{25} = +7.1^\circ$ (1.35 g/100ml, CH_2Cl_2).

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

3.1.7.3. (2S,4S)-N-Benzyl-4-phenoxy-prolinal **6d**



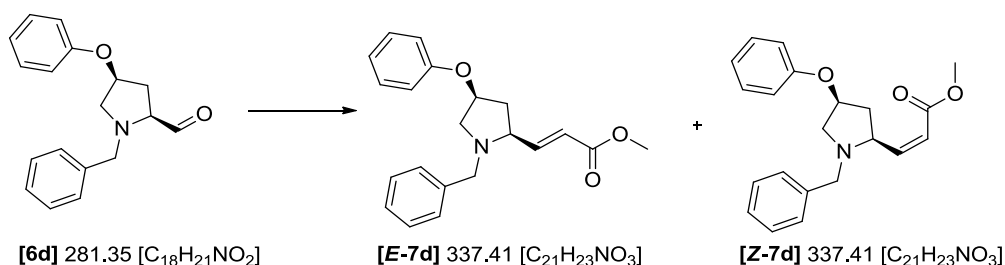
1.50 g (5.29 mmol, 1 eq.) des Prolinols **5d** wurden mit 0.92 ml (10.6 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.83 ml (10.6 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 7.34 ml (52.9 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 1.27 g (85%) des Produkts **6d** als gelbes Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verzichtet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.10-2.17 (m, 1H, H-3a), 2.49 (ddd, 1H, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=9.1$ Hz, $^3J=6.4$ Hz, H-3b), 2.76 (dd, 1H, $^2J=10.8$ Hz, $^3J=5.2$ Hz, H-5a), 3.12 (ddd, 1H, $^3J=9.1$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-2), 3.37 (d, 1H, $^2J=10.8$ Hz, H-5b), 3.75 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-6a), 3.80 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-6b), 4.84-4.87,

(m, 1H, H-4), 6.83 (d, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-13), 6.94 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-15), 7.24-7.36 (m, 7H, H-8, H-9, H-10 und H-14), 9.33 (d, 1H, $^3J=4.0$ Hz, H-11).

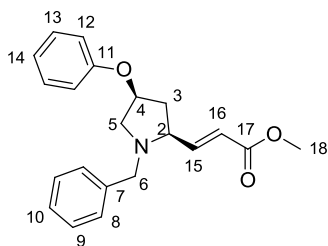
$R_f = 0.44$ (PE/EE, 1:1) DNPH.

3.1.7.4. (2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-2-*E/Z*-(methoxycarbonylethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin *E-7d* und *Z-7d*



1.30 g (4.62 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **6d** wurden mit 0.37 g (9.24 mmol, 2 eq.) NaH und 1.40 ml (9.70 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.85 g (65%) des *trans*-Produkts **E-7d** als leicht gelber Feststoff und 0.08 g (5%) des *cis*-Produkts **Z-7d** als gelbes Öl.

(2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-2-*E*-(methoxycarbonylethenyl)-4-phenoxy-pyrrolidin *E-7d*



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.96 (ddd, 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=8.8$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-3a), 2.54 (dd, 1H, $^2J=12.1$ Hz, $^3J=5.9$ Hz, H-3b), 2.56 (dd, 1H, $^2J=9.6$ Hz, $^3J=3.8$ Hz, H-5a), 3.14 (dd, 1H, $^3J=15.1$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, H-2), 3.18 (d, 1H, $^2J=10.9$ Hz, H-5b), 3.27 (d, 1H, $^2J=13.4$ Hz, H-6a), 3.74 (s, 3H, H-18), 3.97 (d, 1H, $^2J=13.4$ Hz, H-6b), 4.73-4.78, (m, 1H, H-4), 6.04 (d, 1H, $^3J=15.7$ Hz, H-16), 6.79 (d, 2H, $^3J=8.7$ Hz, H-12), 6.91 (t, 1H, $^3J=7.3$ Hz, H-14), 6.99 (dd, 1H, $^3J=15.7$ Hz, $^3J=8.2$ Hz, H-15), 7.21-7.31 (m, 7H, H-8, H-9, H-10 und H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 39.5 (C-3), 51.6 (C-18), 57.7 (C-6), 59.3 (C-5), 64.8 (C-2), 75.0 (C-4), 115.5 (C-12), 120.7 (C-14), 122.5 (C-16), 127.1 (C-10), 128.2 (C-8), 128.8 (C-9), 129.4 (C-13), 137.9 (C-7), 149.4 (C-15), 157.6 (C-11), 166.5 (C-17).

IR (ν/cm^{-1}):

3027 (w), 2923 (w), 1723 (m), 1659 (w), 1494 (w), 1240 (m), 1169 (w), 1029 (w), 913 (s), 746 (s), 694 (w), 613 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 337.2 (100) [M^+], 338.2 (31) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{18}H_{25}NO_4Na$ [M^+]:

Ber.: 360.1576

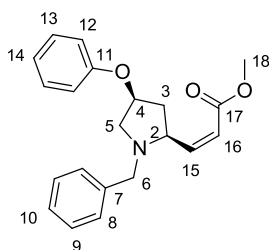
Gef.: 360.1578

$[\alpha]_D^{25} = -38.7^\circ$ (1.05 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 85 °C.

$R_f = 0.21$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

(2S,4S)-N-Benzyl-2-Z-(methoxycarbonyl-ethenyl)-4-phenoxy pyrrolidin Z-7d



$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 1.83 (ddd, 1H, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=9.3$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-3a), 2.56 (dd, 1H, $^2J=11.0$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-5a), 2.74 (dt, 1H, $^2J=13.9$ Hz, $^3J=7.5$ Hz, H-3b), 3.20 (d, 1H, $^2J=11.0$ Hz, H-5b), 3.33 (d, 1H, $^2J=13.2$ Hz, H-6a), 3.74 (s, 3H, H-18), 3.93 (d, 1H, $^2J=13.2$ Hz, H-6b), 4.23 (q, 1H, $^3J=8.4$ Hz, H-2), 4.79 (tdd, 1H, $^3J=7.4$ Hz, $^3J=3.9$ Hz, $^3J=1.1$ Hz, H-4), 5.87 (dd, 1H, $^3J=11.6$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, H-16), 6.41 (dd, 1H, $^3J=11.6$ Hz, $^3J=8.4$ Hz, H-15), 6.80 (dd, 2H, $^3J=8.7$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H-12), 6.91 (t, $^3J=7.3$ Hz, 1H, H-14), 7.22-7.34 (m, 7H, H-8 und H-9, H-10 und H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): 38.8 (C-3), 51.3 (C-18), 58.5 (C-6), 59.2 (C-5), 61.4 (C-2), 75.4 (C-4), 115.2 (C-12), 120.7 (C-14), 127.1 (C-16), 128.2 (C-8), 128.9 (C-9), 129.4 (C-13), 129.5 (C-10), 138.2 (C-7), 151.7 (C-15), 157.6 (C-11), 166.6 (C-17).

IR (ν/cm^{-1}):

3033 (w), 2950 (w), 1720 (m), 1650 (w), 1495 (m), 1240 (m), 1125 (w), 1085 (w), 824 (w), 772 (s), 695 (w), 620 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 337.5 (100) [M⁺], 338.5 (47) [MH⁺], 675.7 (2) [2M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₁H₂₄NO₃ [M⁺]:

Ber.: 338.1756

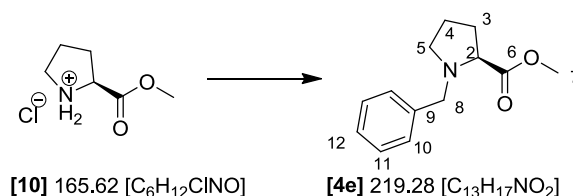
Gef.: 338.1754

$[\alpha]_D^{25} = -18.6^\circ$ (0.95 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.34 (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.8. Synthese von (2S)-N-Benzyl-2-E/Z-(methoxycarbonyl-ethenyl)-pyrrolidin

3.1.8.1. (2S)-N-Benzyl-4-hydroxyprolinmethylester **4e**



0.69 g (4.17 mmol, 1 eq.) des Methylesters **10** wurden in 50 ml abs. DCM suspendiert, 1.16 ml (8.33 mmol, 2 eq.) NEt₃ und 0.96 ml (8.33 mmol, 2 eq.) Benzylchlorid hinzugegeben und für 14 Stunden auf 55 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 20 ml H₂O gelöst und mit 20%iger HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 1-2 eingestellt. Zur Entfernung des überschüssigen Benzylchlorids wurde dreimal mit je 30 ml Et₂O extrahiert, anschließend die wässrige Phase mit 1M NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 11 eingestellt und dreimal mit 30 ml Et₂O extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 0.48 g (53%) des Produkts **4e** als farbloses Öl.

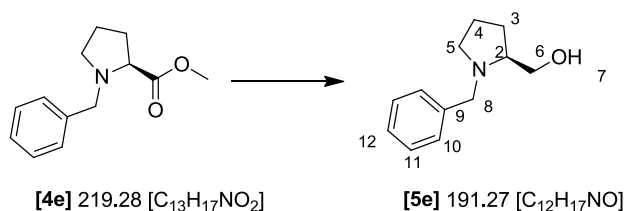
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.75-2.16 (m, 4H, H-3 und H-4), 2.39 (dd, 1H, ³J=16.8 Hz, ³J=8.4 Hz, H-5a), 3.03-3.08 (m, 1H, H-5b), 3.25 (dd, 1H, ²J=8.9 Hz, ³J=6.3 Hz, H-2), 3.57 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-8a), 3.65 (s, 3H, H-7), 3.88 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-8b), 7.28-7.35 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 22.9 (C-4), 29.3 (C-3), 51.7 (C-7), 53.2 (C-5), 58.7 (C-8), 65.3 (C-2), 127.1 (C-12), 128.1 (C-11), 129.2 (C-10), 138.2 (C-9), 174.5 (C-6).

R_f = 0.76 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [196].

3.1.8.2. (2S)-N-Benzyl-prolinol **5e**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 0.48 g (2.19 mmol, 1 eq.) Methylester **4e** mit 4.38 ml (4.38 mmol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 0.37 g (88%) des Produkts **5e** als gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.67-1.97 (m, 4H, H-3 und H-4), 2.29 (td, 1H, ³J=9.3 Hz, ³J=7.7 Hz, H-5a), 2.74 (tdd, 1H, ³J=5.8 Hz, ³J=3.2 Hz, ³J=2.2 Hz, H-2), 2.97 (ddd, 1H, ²J=9.3 Hz, ³J=6.0 Hz, ³J=3.2 Hz, H-5b), 3.36 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-8a), 3.43 (dd, 1H, ²J=10.8 Hz, ³J=2.0 Hz, H-6a), 3.66 (dd, 1H, ²J=10.7 Hz, ³J=3.5 Hz, H-6b), 3.97 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-8b), 4.71 (s, 1H, H-7), 7.28-7.35 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 23.4 (C-4), 27.7 (C-3), 54.4 (C-5), 58.5 (C-8), 61.7 (C-6), 64.3 (C-2), 127.0 (C-12), 128.3 (C-11), 128.7 (C-10), 139.2 (C-9).

R_f = 0.16 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [196].

3.1.8.3. (2S)-N-Benzyl-prolinal **6e**



0.35 g (1.83 mmol, 1 eq.) des Prolinols **5e** wurden mit 0.31 ml (3.66 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.26 ml (3.66 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 2.54 ml (18.3 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 0.25 g (72%) des Produkts **6e** als rot-gelbes Öl,

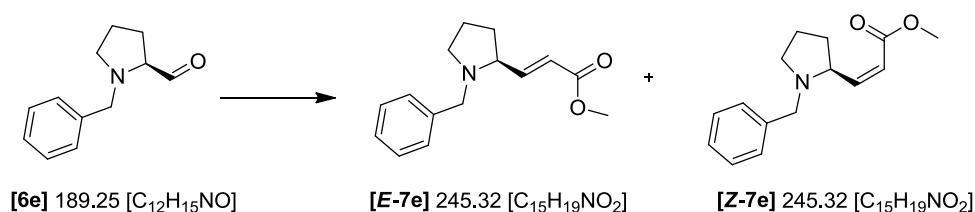
welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verzichtet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.83-2.04 (m, 4H, H-3 und H-4), 2.40 (dd, 1H, $^3\text{J}=16.9$ Hz, $^3\text{J}=8.5$ Hz, H-5a), 2.99 (ddd, 1H, $^2\text{J}=10.5$ Hz, $^3\text{J}=6.5$ Hz, $^3\text{J}=4.2$ Hz, H-2), 3.12 (ddd, 1H, $^2\text{J}=9.4$ Hz, $^3\text{J}=6.1$ Hz, $^3\text{J}=3.6$ Hz, H-5b), 3.36 (d, 1H, $^2\text{J}=12.9$ Hz, H-7a), 3.75 (d, 1H, $^2\text{J}=12.9$ Hz, H-7b), 7.27-7.32 (m, 5H, H-9, H-10 und H-11), 9.30 (d, 1H, $^3\text{J}=4.1$ Hz, H-6).

$R_f = 0.18$ (PE/EE, 4:1) Schlittler, DNPH.

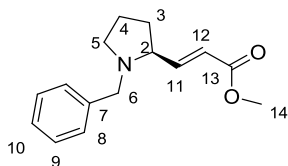
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [196].

3.1.8.4. (2S)-N-Benzyl-2-E/Z-(methoxycarbonyl-ethenyl)-pyrrolidin **E-7e** und **Z-7e**



0.25 g (1.32 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **6e** wurden mit 0.11 g (2.64 mmol, 2 eq.) NaH und 0.40 ml (2.77 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.16 g (50%) des *trans*-Produkts **E-7e** als gelbes Öl und 15.0 mg (5%) des *cis*-Produkts **Z-7e** ebenfalls als gelbes Öl.

(2S)-N-Benzyl-2-E-(methoxycarbonyl-ethenyl)-pyrrolidin **7e**



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 1.64-1.84 (m, 3H, H-3a und H-4), 1.97-2.04 (m, 1H, H-3b), 2.19 (dd, 1H, $^3\text{J}=17.4$ Hz, $^3\text{J}=8.8$ Hz, H-5a), 2.97 (ddd, 1H, $^2\text{J}=9.5$ Hz, $^3\text{J}=7.8$ Hz, $^3\text{J}=2.7$ Hz, H-5b), 3.05 (q, 1H, $^3\text{J}=7.8$ Hz, H-2), 3.19 (d, 1H, $^2\text{J}=13.0$ Hz, H-6a), 3.74 (s, 3H, H-14), 3.92 (d, 1H, $^2\text{J}=13.0$ Hz, H-6b), 6.01 (dd, 1H, $^3\text{J}=15.7$ Hz, $^4\text{J}=0.8$ Hz, H-12), 6.92 (dd, 1H, $^3\text{J}=15.7$ Hz, $^3\text{J}=7.9$ Hz, H-11), 7.22-7.31 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 22.5 (C-4), 31.4 (C-3), 51.5 (C-14), 53.4 (C-5), 58.4 (C-6), 65.7 (C-2), 121.4 (C-12), 126.9 (C-10), 128.2 (C-9), 128.8 (C-8), 139.0 (C-7), 150.9 (C-11), 166.9 (C-13).

IR (v/cm^{-1}):

3028 (w), 2952 (w), 1716 (s), 1659 (w), 1433 (m), 1362 (m), 1255 (m), 1163 (s), 1004 (m), 911 (w), 863 (w), 752 (m), 699 (s), 634 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 245.5 (100) [M^+], 246.6 (33) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [M^+]:

Ber.: 246.1494

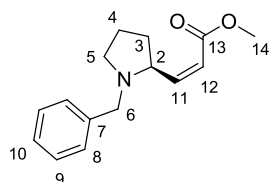
Gef.: 246.1496

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84.8^\circ$ (1.15 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 61 °C.

$R_f = 0.42$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

(2S)-N-Benzyl-2-Z-(methoxycarbonylethenyl)-pyrrolidin Z-7e



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.51-1.61 (m, 1H, H-3a), 1.75-1.82 (m, 2H, H-3b und H-4a), 2.11-2.15 (m, 1H, H-4b), 2.20 (dd, 1H, $^3J=18.2$ Hz, $^3J=9.2$ Hz, H-5a), 2.94-2.99 (m, 1H, H-5b), 3.27 (d, 1H, $^2J=12.9$ Hz, H-6a), 3.72 (s, 3H, H-14), 3.87 (d, 1H, $^2J=12.9$ Hz, H-6b), 4.09 (q, 1H, $^3J=8.4$ Hz, H-2), 5.82 (d, 1H, $^3J=11.7$ Hz, H-12), 6.27 (dd, 1H, $^3J=11.7$ Hz, $^3J=8.7$ Hz, H-11), 7.23-7.30 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 22.7 (C-4), 30.8 (C-3), 51.2 (C-14), 53.6 (C-5), 59.1 (C-6), 62.3 (C-2), 120.0 (C-12), 126.9 (C-10), 128.1 (C-9), 130.0 (C-8), 139.3 (C-7), 153.1 (C-11), 166.6 (C-13).

IR (v/cm^{-1}):

3027 (w), 2948 (w), 1722 (s), 1647 (w), 1495 (w), 1437 (m), 1197 (m), 1178 (m), 1028 (w), 913 (m), 822 (m), 743 (m), 699 (m), 667 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 245.5 (100) [M^+], 246.5 (17) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₅H₂₀NO₂ [M⁺]:

Ber.: 246.1494

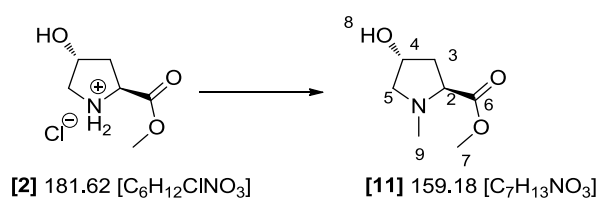
Gef.: 246.1495

$[\alpha]_D^{25} = +7.6^\circ$ (0.65 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.21 (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.9. Synthese von (2S,4R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-E/Z-(methoxycarbonylethenyl)-N-methyl pyrrolidin

3.1.9.1. (2S,4R)-N-Methyl-4-hydroxyprolinmethylester **11**



8.00 g (44.0 mmol, 1 eq.) des Methylesters **2** wurden in 100 ml MeOH p.a. gelöst, in ein 120 ml Druckgefäß eingefüllt und mit 10.0 g (0.33 mol, 8 eq.) Paraformaldehyd, 5.30 g (44.0 mmol, 1 eq.) MgSO₄, sowie 2.00 g (1.89 mmol, 0.04 eq.) Pd/C (10%) versetzt. Das verschlossene Druckgefäß wurde evakuiert bis ungefähr 400 mbar und anschließend mit Ar geflutet. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und abschließend ein viertes Mal evakuiert. Daraufhin wurde das Reaktionsgefäß an eine Wasserstoffbombe angeschlossen und bei einem Druck von 4 bar für 48 h bei rt gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 20 ml H₂O gelöst und viermal mit je 40 ml DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Erhalten wurden 2.27 g (33%) des Produkts **11** als farbloses Öl mit einem Siedepunkt von 135 °C bei 7.6*10⁻³ mbar.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.07 (ddd, 1H, ²J=13.4 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=3.0 Hz, 1H, H-3a), 2.25 (td, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=7.8 Hz, H-3b), 2.37 (dd, 1H, ²J=10.1 Hz, ³J=4.4 Hz, H-5a), 2.42 (s, 3H, H-9), 3.35 (t, 1H, ³J=8.1 Hz, H-2), 3.46 (dd, 1H, ²J=10.1 Hz, ³J=5.8 Hz, H-5b), 3.73 (s, 3H, H-7), 4.52-4.53 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 40.1 (C-9), 40.6 (C-3), 51.9 (C-7), 64.2 (C-5), 65.8 (C-2), 70.2 (C-4), 173.6 (C-6).

IR (ν/cm⁻¹):

3381 (w), 2952 (w), 1741 (s), 1438 (w), 1269 (w), 1204 (s), 1125 (w), 1020 (w), 910 (w), 838 (w), 743 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

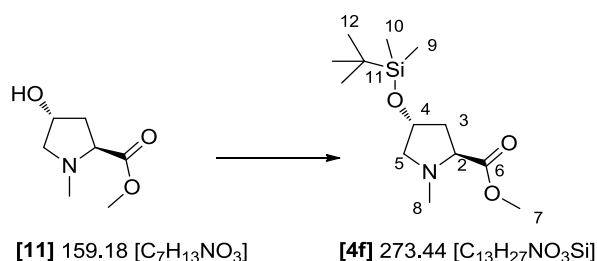
m/z (%): 159.2 (100) [M⁺].

$[\alpha]_D^{25} = -77.2^\circ$ (0.95 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.53 (EE/MeOH, 3:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [197].

3.1.9.2. (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-methyl-prolinmethylester **4f**



2.25 g (14.1 mmol, 1 eq.) des Alkohols **12** wurden in 50 ml abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 1.44 g (21.2 mmol, 1.5 eq.) Imidazol versetzt. Die Suspension wurde solange gerührt bis alles gelöst war, dann wurden 2.34 g (15.6 mmol, 1.1 eq.) TBSCl in 10 ml DCM gelöst hinzugegeben und über Nacht unter Rühren auf rt aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 ml Methanol gequenchet und anschließend wurde die Reaktionslösung auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Danach wurde die übrige Lösung zweimal mit 40 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und einmal mit 40 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und erhalten wurden 3.40 g (88%) des Produkts **4f** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.03 und 0.04 (2xs, 6H, H-9 und H-10), 0.87 (s, 9H, H-12), 2.07 (ddd, 1H, ²J=12.3 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=3.9 Hz, 1H, H-3a), 2.17 (td, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=7.9 Hz, H-3b), 2.29 (dd, 1H, ²J=9.6 Hz, ³J=5.5 Hz, H-5a), 2.40 (s, 3H, H-8), 3.26 (t, 1H, ³J=8.3 Hz, H-2), 3.37 (dd, 1H, ²J=9.6 Hz, ³J=5.9 Hz, H-5b), 3.73 (s, 3H, H-7), 4.38-4.44 (m, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.9 (C9 und C-10), 18.0 (C-11), 25.8 (C-12), 40.1 (C-8), 41.4 (C-3), 52.0 (C-7), 64.8 (C-5), 66.3 (C-2), 70.4 (C-4), 173.9 (C-6).

IR (ν/cm⁻¹):

2953 (m), 1753 (m), 1472 (w), 1362 (w), 1256 (m), 1200 (m), 1102 (m), 1024 (w), 910 (w), 836 (s), 777 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 273.5 (100) [M⁺], 274.5 (20) [MH⁺], 275.5 (14) [MH₂].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₃H₂₈NO₃Si [M⁺]:

Ber.: 274.1838

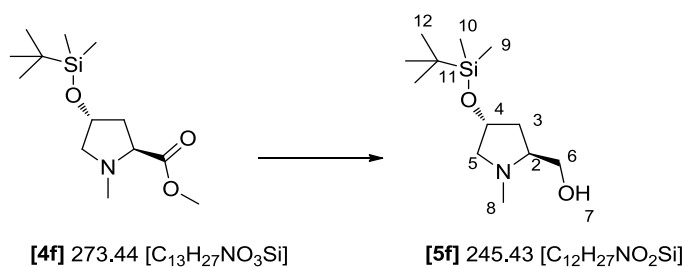
Gef.: 274.1828

$[\alpha]_D^{25} = -50.5^\circ$ (1.54 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{22} = -33.7^\circ$ (3.52 g/100ml, CHCl₃).¹⁹⁷

R_f = 0.76 (EE/MeOH, 3:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [197].

3.1.9.3. (2S,4R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-N-methyl-prolinol **5f**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 3.20 g (11.7 mmol, 1 eq.) des Methylesters **4f** mit 23.4 ml (23.4 mmol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 2.45 g (88%) des Produkts **5f** als leicht gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.04 und 0.05 (2xs, 6H, H-9 und H-10), 0.88 (s, 9H, H-15), 1.77 (ddd, 1H, ²J=13.2 Hz, ³J=8.7 Hz, ³J=4.8 Hz, 1H, H-3a), 2.07 (td, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=7.7 Hz, H-3b), 2.31 (dd, 1H, ²J=11.0 Hz, ³J=6.5 Hz, H-5a), 2.33 (s, 3H, H-8), 2.53 (s, 1H, H-7), 2.66-2.71 (m, 1H, H-2), 3.26 (dd, 1H, ²J=9.4 Hz, ³J=5.9 Hz, H-5b), 3.36 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6a), 3.64 (dd, 1H, ²J=10.9 Hz, ³J=3.3 Hz, H-6b), 4.28 (td, 1H, ²J=12.4 Hz, ³J=6.1 Hz, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.9 (C-9 und C-10), 17.9 (C-11), 25.7 (C-12), 37.7 (C-3), 40.7 (C-8), 61.1 (C-6), 65.2 (C-5), 65.4 (C-2), 70.3 (C-4).

IR (ν/cm⁻¹):

2928 (w), 1472 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1111 (m), 1065 (w), 912 (m), 835 (s), 775 (s), 668 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 246.5 (100) [MH^+], 247.5 (16) [MH_2].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{12}H_{28}NO_2Si$ [M^+]:

Ber.: 246.1889

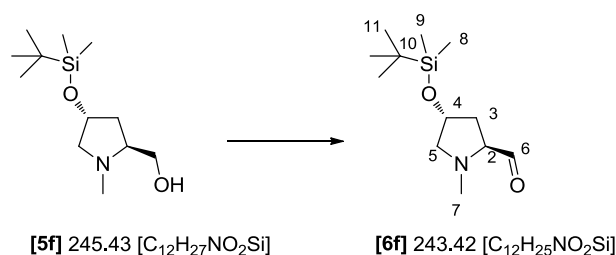
Gef.: 246.1891

$[\alpha]_D^{25} = +2.1^\circ$ (0.97 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.15$ (EE/MeOH, 3:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [194].

3.1.9.4. (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-methyl-prolinal **6f**



2.30 g (9.37 mmol, 1 eq.) des Prolinols **5f** wurden mit 1.64 ml (18.7 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 13.3 ml (18.7 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 13.0 ml (93.7 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 2.26 g (99%) des Produkts **6f** als gelbes Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem NMR verzichtet.

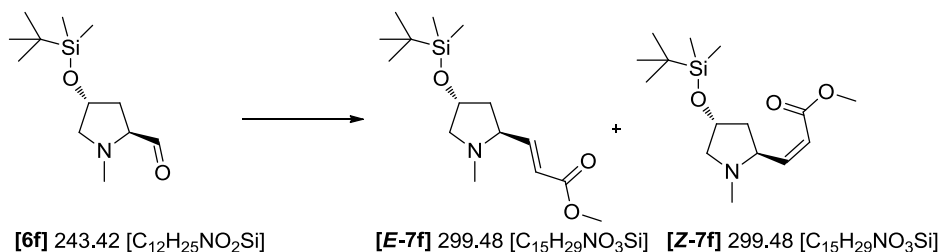
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.04 und 0.05 (2xs, 6H, H-8 und H-9), 0.87 (s, 9H, H-11), 1.91 (ddd, 1H, $^2J=12.5$ Hz, $^3J=8.3$ Hz, $^3J=3.9$ Hz, 1H, H-3a), 2.07 (ddd, 1H, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=7.3$ Hz, 1H, H-3b), 2.33 (dd, 1H, $^2J=9.6$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, H-5a), 2.40 (s, 3H, H-7), 3.07 (dt, 1H, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-2), 3.35 (dd, 1H, $^2J=9.6$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, H-5b), 4.38 (td, 1H, $^3J=9.5$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, H-4), 9.44 (d, 1H, $^3J=3.6$ Hz, H-6).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): -4.9 (C-8 und C-9), 17.9 (C-10), 25.7 (C-11), 36.9 (C-3), 41.7 (C-7), 64.9 (C-5), 70.9 (C-2), 72.1 (C-4), 202.3 (C-6).

$R_f = 0.17$ (PE/EE, 1:1) DNPH.

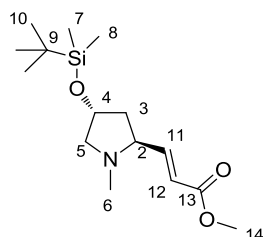
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [194].

3.1.9.5. (2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-*E*/*Z*-(methoxycarbonylethenyl)-*N*-methylpyrrolidin *E*-7*f* und *Z*-7*f*



2.24 g (9.20 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **6f** wurden mit 0.74 g (18.4 mmol, 2 eq.) NaH und 2.79 ml (19.3 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 1.70 g (62%) des *trans*-Produkts **E-7f** als gelbes Öl und 0.30 g (11%) des *cis*-Produkts **Z-7f** ebenfalls als gelbes Öl.

(2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-*E*-(methoxycarbonylethenyl)-*N*-methylpyrrolidin *E*-7*f*



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.04 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.88 (s, 9H, H-10), 1.86-1.91 (m, 2H, H-3), 2.23 (dd, 1H, ²J=9.7 Hz, ³J=5.6 Hz, H-5a), 2.26 (s, 3H, H-6), 3.07 (q, 1H, ³J=8.1 Hz, H-2), 3.37 (dd, 1H, ²J=9.7 Hz, ³J=6.2 Hz, H-5b), 3.74 (s, 3H, H-14), 4.35-4.40 (m, 1H, H-4), 5.95 (d, 1H, ³J=15.6 Hz, H-12), 6.76 (dd, 1H, ³J=15.6 Hz, ³J=8.0 Hz, H-11).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.8 (C-7 und C-8), 18.0 (C-9), 25.8 (C-10), 40.6 (C-6), 42.5 (C-3), 51.5 (C-14), 65.6 (C-5), 65.9 (C-2), 70.2 (C-4), 121.9 (C-12), 149.7 (C-11), 166.7 (C-13).

IR (ν/cm⁻¹):

2951 (w), 1731 (s), 1661 (w), 1472 (w), 1361 (w), 1257 (m), 1159 (w), 1095 (w), 912 (m), 837 (m), 777 (w), 668 (s) 620 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 299.4 (100) [M⁺], 300.4 (23) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₅H₃₀NO₃Si [M⁺]:

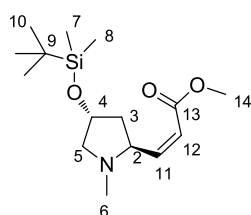
Ber.: 300.1995

Gef.: 300.1999

$[\alpha]_D^{25} = -52.3^\circ$ (0.97 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.82 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

(2*S*,4*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-*Z*-(methoxycarbonyl)ethenyl)-*N*-methyl-pyrrolidin **Z-7f**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.03 und 0.04 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.88 (s, 9H, H-10), 1.80 (dt, 2H, ²J=13.2 Hz, ³J=8.6 Hz, H-3a), 2.03 (ddd, 2H, ²J=13.2 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=3.4 Hz, H-3b), 2.24 (dd, 1H, ²J=9.5 Hz, ³J=6.3 Hz, H-5a), 2.28 (s, 3H, H-6), 3.32 (dd, 1H, ²J=9.5 Hz, ³J=6.3 Hz, H-5b), 3.72 (s, 3H, H-14), 4.10 (q, 1H, ³J=8.5 Hz, H-2), 4.37-4.43 (m, 1H, H-4), 5.84 (d, 1H, ³J=11.7 Hz, H-12), 6.09 (dd, 1H, ³J=11.6 Hz, ³J=8.6 Hz, H-11).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.9 und -4.8 (C-7 und C-8), 18.0 (C-9), 25.8 (C-10), 40.7 (C-6), 41.9 (C-3), 51.2 (C-14), 62.2 (C-5), 65.3 (C-2), 70.5 (C-4), 120.8 (C-12), 151.5 (C-11), 166.4 (C-13).

IR (ν/cm⁻¹):

2952 (m), 1726 (s), 1438 (m), 1256 (m), 1199 (s), 1097 (m), 911 (m), 837 (s), 778 (m), 743 (w) 614 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 299.4 (100) [M⁺], 300.4 (23) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₅H₃₀NO₃Si [M⁺]:

Ber.: 300.1995

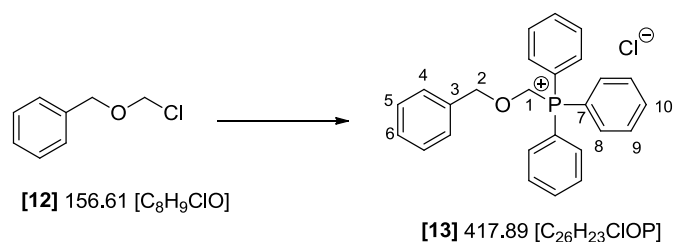
Gef.: 300.1996

$[\alpha]_D^{25} = -76.4^\circ$ (1.02 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.23 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.10. Synthese von (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E*/*Z*-(benzyloxyethenyl)-4-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-pyrrolidin

3.1.10.1. Benzyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **13**



6.75 ml (36.5 mmol, 1 eq.) Benzylchloromethylether **12** (75%ig) wurden in 100 ml abs. Toluol gelöst und unter Ar mit 9.58 g (36.5 mmol, 1 eq.) Triphenylphosphin versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 16 Stunden bei 80 °C erhitzt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit etwas Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 11.0 g (72%) des Wittig-Salzes **13** als farbloser Feststoff.

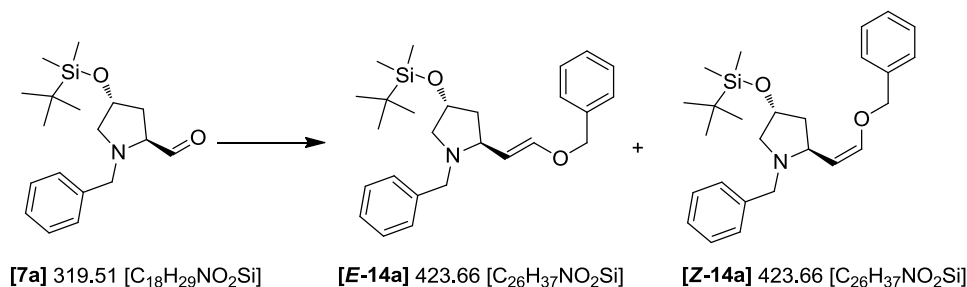
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.99 (s, 1H, H-2), 6.02 (d, 2H, ²J_{HP}=4.3 Hz, H-1), 7.25-7.29 (m, 5H, H-4, H-5 und H-6), 7.61-7.66 (m, 6H, H-9), 7.71-7.82 (m, 9H, H-8 und H-10).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 63.0 (d, ¹J_{CP}=69.5 Hz, C-1), 76.1 (d, ³J_{CP}=13.4 Hz, C-2), 116.5 (d, ¹J_{CP}=86.1 Hz, C-7), 128.2 (C-6), 128.4 (C-5), 128.8 (C-4), 130.2 (d, ³J=12.8 Hz, C-9), 134.0 (d, ²J_{CP}=10.0 Hz, C-8), 135.2 (d, ⁴J_{CP}=3.0 Hz, C-10), 135.8 (C-3).

Smp.: 158 °C, Lit.: 162 °C.¹³³

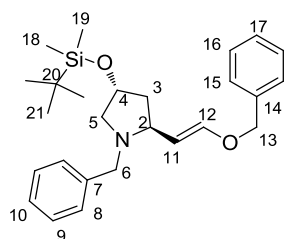
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [133].

3.1.10.2. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E*/*Z*-(benzyloxyethenyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin *E*-14*a* und *Z*-14*a*



19.3 g (46.0 mmol, 2.1 eq.) Benzyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **13** wurden in 70 ml abs. THF suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 21.9 ml (43.8 mmol, 2 eq.) NaHMDS (2M in THF) langsam zugetropft und auf -40 °C aufwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, erneut auf -78 °C abgekühlt und 7.00 g (21.9 mol, 1 eq.) Aldehyd **7a** gelöst in 20 ml THF wurden zugegeben. Es wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen und mit 70 ml 1N NaH₂PO₄-Lösung gequencht. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit je 70 ml Diethylether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 3.84 g (41%) des *trans*-Produkts **E-14a** als gelbes Öl und 3.00 g (32%) des *cis*-Produkts **Z-14a** ebenfalls als gelbes Öl.

(2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E*-(benzyloxyethenyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin *E*-14*a*



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.01 (2xs, 6H, H-18 und H-19), 0.83 (s, 9H, H-21), 1.80-1.88 (m, 2H, H-3), 2.10 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=5.8 Hz, H-5a), 3.01 (dd, 1H, ³J=8.9 Hz, ³J=16.4 Hz, H-2), 3.05 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6a), 3.17 (dd, 1H, ²J=9.7 Hz, ³J=6.4 Hz, H-5b), 4.01 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6b), 4.25-4.30 (m, 1H, H-4), 4.72 (d, 1H, ²J=14.1 Hz, H-13a), 4.73 (dd, 1H, ³J=10.0 Hz, ³J=7.7 Hz, H-11), 4.75 (d, 1H, ²J=14.1 Hz, H-13b), 6.50 (d, 1H, ³J=12.7 Hz, H-12), 7.19-7.29 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10), 7.30-7.34 (m, 5H, H-15, H-16 und H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.8 (C-18 und C-19), 18.1 (C-20), 25.8 (C-21), 43.5 (C-3), 57.6 (C-6), 62.3 (C-5), 62.6 (C-2), 69.7 (C-4), 71.0 (C-13), 106.6 (C-11), 126.7 (C-10), 127.6 (C-15), 127.9 (C-17), 128.1 (C-16), 128.5 (C-8), 128.9 (C-9), 133.8 (C-7), 136.8 (C-14), 148.3 (C-12).

IR (ν/cm^{-1}):

3029 (w), 2928 (w), 1652 (m), 1721 (w), 1453 (w), 1255 (m), 1060 (s), 913 (s), 835 (s), 743 (s), 697 (s), 620 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 423.3 (100) [M^+], 424.3 (36) [MH^+].

EA:

Ber.: C 73.71%, H 8.80%, N 3.31%

Gef.: C 73.07%, H 8.86%, N 3.09%

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{26}H_{38}NO_2Si$ [M^+]:

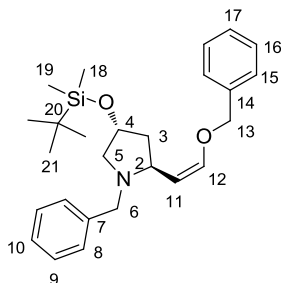
Ber.: 424.2672

Gef.: 424.2670

$[\alpha]_D^{25} = -66.2^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.50$ (PE/EE, 6:1) Schlittler.

(2S,4R)-N-Benzyl-2-Z-(benzyloxyethenyl)-4-(tert-butylidimethylsilyloxy)-pyrrolidin Z-14a



$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.01 (2xs, 6H, H-18 und H-19), 0.85 (s, 9H, H-21), 1.80-1.89 (m, 2H, H-3), 2.10 (dd, 1H, $^2J=9.6$ Hz, $^3J=5.9$ Hz, H-5b), 3.13 (dd, 1H, $^2J=9.7$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, H-5a), 3.19 (d, 1H, $^2J=12.9$ Hz, H-6a), 3.78 (dd, 1H, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=17.0$ Hz, H-2), 3.97 (d, 1H, $^2J=12.9$ Hz, H-6b), 4.24-4.30 (m, 1H, H-4), 4.43 (dd, 1H, $^3J=6.3$ Hz, $^3J=9.2$ Hz, H-11), 4.80 (d, 1H, $^2J=12.5$ Hz, H-13b), 4.84 (d, 1H, $^2J=12.5$ Hz, H-13a), 6.20 (d, 1H, $^3J=6.3$ Hz, H-12), 7.23-7.30 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10), 7.34-7.37 (m, 5H, H-15, H-16 und H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($CDCl_3$, 75 MHz): -4.8 (C-18 und C-19), 18.1 (C-20), 25.9 (C-21), 42.3 (C-3), 57.6 (C-6), 57.9 (C-5), 61.9 (C-2), 70.1 (C-4), 74.0 (C-13), 109.2 (C-11), 126.9 (C-10), 127.0 (C-8), 127.4 (C-9), 128.0 (C-17), 128.2 (C-15), 128.5 (C-16), 137.4 (C-7), 138.9 (C-14), 147.1 (C-12).

IR (ν/cm^{-1}):

3030 (w), 2928 (w), 1666 (m), 1721 (w), 1454 (w), 1256 (m), 1091 (s), 909 (m), 835 (s), 735 (s), 697 (s), 611 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 423.2 (100) [M^+], 424.3 (58) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{26}H_{38}NO_2Si$ [M^+]:

Ber.: 424.2672

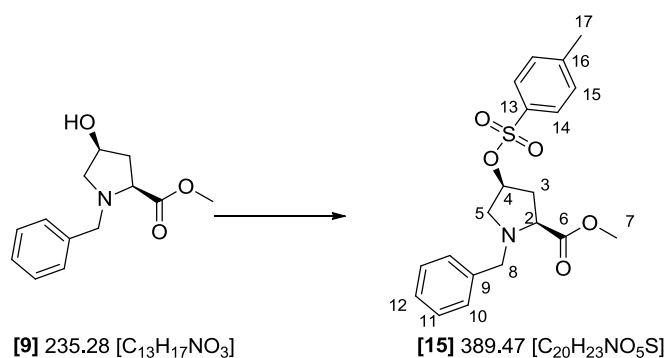
Gef.: 424.2656

$[\alpha]_D^{25} = -74.1^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.21$ (PE/EE, 6:1) Schlittler.

3.1.11. Synthese von (2S,4R)-N-Benzyl-2-E/Z-(benzyloxyethenyl)-4-methylpyrrolidin

3.1.11.1. (2S,4S)-N-Benzyl-4-(4-methylphenylsulfonyloxy)-prolinmethylester 15



5.70 g (24.2 mmol, 1 eq.) des Methylesters **9** wurden in 100 ml trockenem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Ar mit 9.24 g (48.5 mmol, 2 eq.) TsCl, 0.30 mg (2.42 mmol, 0.1 eq.) DMAP und 13.4 ml (3.40 mmol, 4 eq.) NEt_3 versetzt. Anschließend wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde zweimal mit je 100 ml 1M HCl-Lösung, sowie je einmal mit 100 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung und 100 ml Brine gewaschen. Danach wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde daraufhin säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 7.70 g (82%) des Produkts **15** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 2.21 (dddd, 1H, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=3.2$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H-3a), 2.48 (ddd, 1H, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=8.6$ Hz, $^3J=7.7$ Hz, H-3b), 2.42 (s, 3H, H-17), 2.60 (dd, 1H, $^2J=11.3$ Hz,

$^3J=5.9$ Hz, H-5a), 3.07 (dd, 1H, $^2J=11.3$ Hz, $^3J=1.2$ Hz, H-5b), 3.26 (dd, 1H, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, H-2), 3.50 (d, 1H, $^2J=13.2$ Hz, H-8a), 3.68 (s, 3H, H-7), 3.96 (d, 1H, $^2J=13.2$ Hz, H-8b), 4.97 (dddd, 1H, $^3J=7.9$ Hz, $^3J=5.6$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, $^3J=2.3$ Hz, H-4), 7.24-7.29 (m, 7H, H-10, H-11, H-12 und H-15), 7.73 (d, 2H, $^3J=8.3$ Hz, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 21.6 (C-17), 36.5 (C-3), 51.9 (C-7), 57.2 (C-8), 57.9 (C-5), 63.2 (C-2), 78.6 (C-4), 127.2 (C-12), 127.7 (C-14), 128.2 (C-10), 128.9 (C-11), 129.7 (C-15), 133.8 (C-13), 137.1 (C-9), 144.7 (C-16), 172.6 (C-6).

IR (v/cm^{-1}):

3030 (w), 2953 (w), 1746 (m), 1598 (w), 1361 (m), 1189 (m), 1173 (s), 1097 (w), 998 (w), 816 (w), 661 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 389.5 (34) [M^+], 390.5 (56) [MH^+], 779.4 (100) [M_2H^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{S}$ [M^+]:

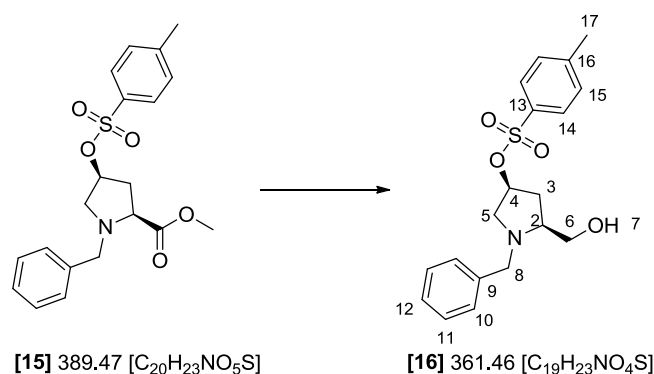
Ber.: 390.1375

Gef.: 390.1370

$[\alpha]_D^{25} = -54.9^\circ$ (1.10 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.55$ (PE/EE, 2:1) Schlittler, KMnO_4 .

3.1.11.2. (2S,4S)-N-Benzyl-4-(4-methylphenylsulfonyloxy)-prolinol **1**



2.00 g (5.14 mmol, 1 eq.) des Methylesters **15** wurden in 40 ml abs. THF gelöst und unter Ar bei 0 °C mit einer Suspension von 0.39 g (10.3 mmol, 2 eq.) LiAlH_4 in 15 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zuerst eine Stunde bei 0 °C und anschließend zur Vervollständigung der Reaktion eine halbe Stunde bei rt gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion mit ein paar Tropfen gesätt. NaHCO_3 -Lösung gequenchet, über Celite abgesaugt, dreimal mit je 40 ml DCM gewaschen und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt erhalten wurden 1.67 g (90%) des Alkohols **16** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.06 (ddd, 1H, ²J=14.9 Hz, ³J=8.9 Hz, ³J=7.2 Hz, H-3a), 2.25 (ddd, 1H, ²J=14.9 Hz, ³J=6.9 Hz, ³J=1.9 Hz, H-3b), 2.41 (s, 3H, H-17), 2.42 (dd, 1H, ²J=11.6 Hz, ³J=4.9 Hz, H-5a), 2.67-2.72 (m, 1H, H-2), 3.06 (d, 1H, ²J=11.7 Hz, H-5b), 3.24 (d, 1H, ²J=13.3 Hz, H-8a), 3.42 (dd, 1H, ²J=11.3 Hz, ³J=1.9 Hz, H-6a), 3.71 (dd, 1H, ²J=11.3 Hz, ³J=3.2 Hz, H-6b), 3.97 (d, 1H, ²J=13.3 Hz, H-8b), 4.91-4.95 (m, 1H, H-4), 7.22 (dd, 2H, ³J=7.9 Hz, ³J=1.6 Hz, H-15), 7.25-7.30 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12), 7.72 (d, 2H, ³J=8.3 Hz, H-14).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 21.6 (C-17), 34.4 (C-3), 58.1 (C-8), 59.0 (C-6), 60.2 (C-2), 62.9 (C-5), 79.7 (C-4), 127.3 (C-12), 127.7 (C-14), 128.4 (C-11), 128.5 (C-10), 129.9 (C-15), 133.6 (C-13), 138.2 (C-9), 144.8 (C-16).

IR (ν/cm⁻¹):

3458 (w), 3015 (w), 2926 (w), 1360 (m), 1174 (s), 1097 (w), 947 (w), 886 (m), 816 (w), 665 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 389.5 (34) [M⁺], 362.1 (29) [MH⁺], 723.2 (100) [M₂H⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₉H₂₃NO₄NaS [M⁺]:

Ber.: 384.1232

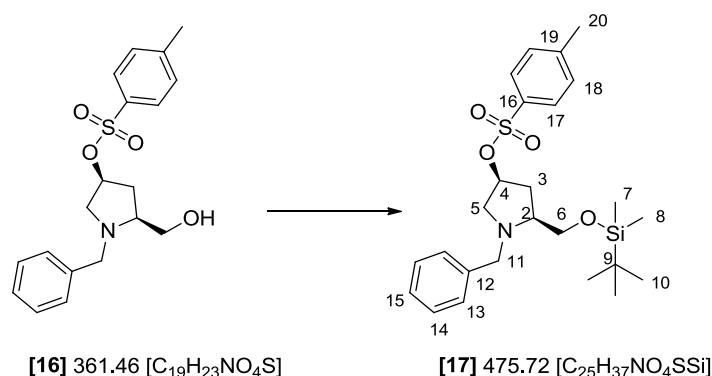
Gef.: 384.1232

[α]_D²⁵ = -54.2° (1.00 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.37 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [134].

3.1.11.3. (2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-(4-methylphenyl-sulfonyloxy)-pyrrolidin **17**



1.67 g (4.62 mmol, 1 eq.) des Alkohols **16** wurden in 250 ml DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1.26 g (18.5 mmol, 4 eq.) Imidazol sowie 1.39 g (9.24 mmol, 2 eq.) TBSCl versetzt. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung auf rt aufwärmen gelassen und zum Abbruch mit 100 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung gequenchet. Anschließend wurde dreimal mit je 100 ml Et₂O extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 1.92 g (87%) des Produkts **17** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.02 und 0.03 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.86 (s, 9H, H-10), 1.82 (dddd, 1H, ²J=14.8 Hz, ³J=6.7 Hz, ³J=2.5 Hz, ³J=1.5 Hz, H-3a), 2.27 (ddd, 1H, ²J=15.3 Hz, ³J=8.4 Hz, ³J=7.2 Hz, H-3b), 2.42 (s, 3H, H-20), 2.35 (dd, 1H, ²J=11.6 Hz, ³J=5.1 Hz, H-5a), 2.64-2.71 (m, 1H, H-2), 2.96 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-5b), 3.32 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-11a), 3.52 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=6.6 Hz, H-6a), 3.71 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=5.5 Hz, H-6b), 4.10 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-11b), 4.91-4.95 (m, 1H, H-4), 7.23-7.30 (m, 7H, H-13, H-14, H-15 und H-18), 7.73 (d, 2H, ³J=8.3 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -5.5 (C-7 und C-8), 18.2 (C-9), 21.6 (C-20), 25.8 (C-10), 35.9 (C-3), 59.0 (C-11), 59.3 (C-2), 63.3 (C-5), 65.8 (C-6), 79.9 (C-4), 127.0 (C-15), 127.8 (C-17), 128.2 (C-14), 128.6 (C-13), 129.8 (C-18), 133.9 (C-16), 139.0 (C-12), 144.7 (C-19).

IR (ν/cm⁻¹):

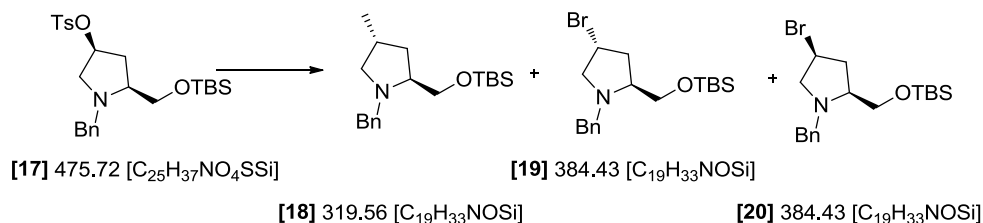
3029 (w), 2927 (w), 1599 (w), 1454 (w), 1362 (m), 1255 (w), 1097 (m), 1007 (w), 897 (m), 814 (w), 664 (w).

$[\alpha]_D^{25} = -51.7^\circ$ (1.03 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.48 (PE/EE, 6:1) Schlittler.

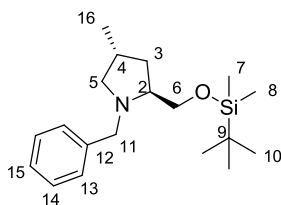
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [134].

3.1.11.4. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methyl-pyrrolidin **18, (2*S*,4*R*/*S*)-*N*-Benzyl-4-brom-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin **19** und **20****



0.90 g (1.89 mmol, 1 eq.) des Tosylats **17** wurden in 60 ml abs. Et₂O gelöst, auf 0 °C gekühlt und 1.40 ml (3.78 mmol, 2 eq.) MeMgBr (3M in Et₂O) langsam zugegeben. Anschließend wurde für 1.5 h bei 0 °C und abschließend für 4 Stunden bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit 50 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung gequenchet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt: Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 25:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.32 g (53%) des *anti*-Methylderivats **18** als farbloses Öl, 0.12 g (17%) des *anti*-Bromderivats **19** als leicht gelbes Öl sowie 28.0 mg (4%) des *syn* Bromderivats **20** ebenfalls als leicht gelbes Öl.

(2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methyl-pyrrolidin **18**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.00 und 0.02 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.87 (s, 9H, H-10), 0.94 (d, 3H, ³J=6.3 Hz, H-16), 1.36-1.41 (m, 1H, H-3a), 1.63-1.69 (m, 1H, H-5a), 1.90-2.05 (m, 2H, H-3b und H-5b), 2.96 (ddd, 1H, ³J=10.5 Hz, ³J=8.1 Hz, ³J=4.0 Hz, H-4), 3.16 (dq, 1H, ³J=9.5 Hz, ³J=6.2 Hz, ³J=3.0 Hz, H-2), 3.45 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=6.3 Hz, H-6a), 3.50 (dd, 1H, ²J=10.0 Hz, ³J=4.3 Hz, H-6b), 3.71 (d, 1H, ²J=14.1 Hz, H-11a), 3.93 (d, 1H, ²J=14.1 Hz, H-11b), 7.20 (t, 1H, ³J=7.2 Hz, H-15), 7.29 (t, 2H, ³J=7.4 Hz, H-14), 7.37 (d, 2H, ³J=7.4 Hz, H-13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -5.4 (C-7 und C-8), 16.1 (C-16), 18.2 (C-9), 25.9 (C-10), 26.4 (C-3), 31.3 (C-5), 52.5 (C-11), 56.1 (C-4), 61.5 (C-2), 65.7 (C-6), 126.4 (C-15), 128.1 (C-13), 128.3 (C-14), 141.0 (C-12).

IR (ν/cm⁻¹):

3026 (w), 2956 (w), 1471 (w), 1254 (m), 1096 (w), 836 (m), 775 (s), 698 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 319.1 (100) [M^+], 320.2 (44) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{19}H_{33}NOSi$ [M^+]:

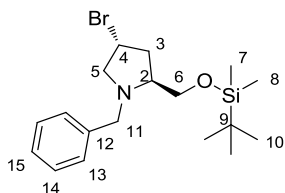
Ber.: 319.2410

Gef.: 319.2412

$[\alpha]_D^{25} = -57.3^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2)

$R_f = 0.15$ (PE/EE, 20:1) Schlittler.

(2S,4R)-N-Benzyl-4-brom-2-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin 19



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.05 und 0.06 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.89 (s, 9H, H-10), 2.15 (ddd, 1H, $^2J=14.6$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H-3a), 2.64 (ddd, 1H, $^2J=15.3$ Hz, $^3J=8.3$ Hz, $^3J=7.3$ Hz, H-3b), 2.79 (dd, 1H, $^2J=11.4$ Hz, $^3J=5.3$ Hz, H-5a), 2.88 (td, 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, H-2), 3.19 (dd, 1H, $^2J=11.4$ Hz, $^3J=2.3$ Hz, H-5b), 3.53 (d, 1H, $^2J=13.7$ Hz, H-11a), 3.67 (dd, 1H, $^2J=9.9$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, H-6a), 3.78 (dd, 1H, $^2J=10.0$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, H-6b), 4.14 (d, 1H, $^2J=13.6$ Hz, H-11b), 4.35 (dddd, 1H, $^3J=6.9$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, $^3J=3.8$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, H-4), 7.24-7.36 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): -5.4 und -5.3 (C-7 und C-8), 18.3 (C-9), 25.9 (C-10), 40.5 (C-3), 45.8 (C-4), 58.7 (C-11), 63.4 (C-5), 64.5 (C-2), 66.7 (C-6), 126.9 (C-15), 128.2 (C-13), 128.5 (C-14), 139.2 (C-12).

IR (ν/cm^{-1}):

3029 (w), 2928 (m), 1471 (w), 1256 (m), 1107 (m), 912 (w), 837 (s), 776 (m), 741 (m), 699 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 383.1 (90) [M^+], 385.1 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{18}H_{31}NOSiBr$ [M^+]:

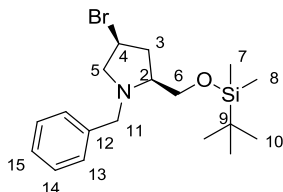
Ber.: 384.1358

Gef.: 384.1359

$[\alpha]_D^{25} = -75.6^\circ$ (1.10 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.20$ (PE/EE, 20:1) Schlittler.

(2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-4-brom-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin 20



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.02 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.86 (s, 9H, H-10), 2.24-2.36 (m, 2H, H-3), 2.76 (dd, 1H, $^2J=10.4$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, H-5a), 3.03-3.10 (m, 1H, H-2), 3.39 (dd, 1H, $^2J=10.4$ Hz, $^3J=5.8$ Hz, H-5b), 3.51 (dd, 1H, $^2J=10.1$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-6a), 3.61 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-11a), 3.57-3.69 (m, 1H, H-6b), 4.15 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-11b), 4.35 (qui, 1H, $^3J=6.5$ Hz, H-4), 7.24-7.29 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): -5.4 (C-7 und C-8), 18.2 (C-9), 25.9 (C-10), 40.2 (C-3), 44.6 (C-4), 59.6 (C-11), 63.6 (C-5), 64.3 (C-2), 66.0 (C-6), 127.0 (C-15), 128.3 (C-13), 128.7 (C-14), 139.3 (C-12).

IR (v/cm^{-1}):

3027 (w), 2928 (m), 1471 (w), 1255 (m), 1104 (m), 913 (w), 836 (s), 776 (m), 743 (m), 698 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 383.1 (92) [M^+], 385.1 (100) [M^+].

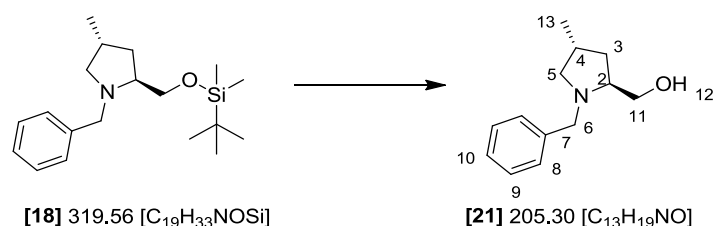
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NOSiBr}$ [M^+]:

Ber.: 384.1358

Gef.: 384.1352

$[\alpha]_D^{25} = -41.3^\circ$ (0.87 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.27$ (PE/EE, 20:1) Schlittler.

3.1.11.5. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-methyl-prolinol **21**

0.45 g (1.41 mmol, 1 eq.) des Silylethers **18** wurden in 50 ml 1M HCl-Lösung in MeOH gelöst und für 14 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde mit festem NaHCO₃ ein pH-Wert von 8 eingestellt, mit MgSO₄ getrocknet und über Celite abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der erhaltene Feststoff in 20 ml Wasser aufgenommen und viermal mit je 20 ml EtOAc extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.26 g (88%) des Alkohols **21** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.94 (d, 3H, ³J=6.5 Hz, H-13), 1.41-1.45 (m, 1H, H-3a), 1.78-1.92 (m, 2H, H-3b und H-5a), 2.07-2.13 (m, 1H, H-4), 2.94-2.97 (m, 1H, H-2), 3.28 (dt, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=6.4 Hz, H-5b), 3.41 (dd, 1H, ²J=10.7 Hz, ³J=1.1 Hz, H-11a), 3.61 (dd, 1H, ²J=10.7 Hz, ³J=3.1 Hz, H-11b), 3.63 (d, 1H, ²J=13.7 Hz, H-6a), 3.78 (d, 1H, ²J=13.6 Hz, H-6b), 7.30-7.33 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 13.3 (C-13), 26.5 (C-4), 31.4 (C-3), 51.7 (C-6), 55.5 (C-11), 61.0 (C-5), 62.0 (C-2), 126.9 (C-10), 128.3 (C-9), 128.4 (C-8), 138.5 (C-7).

IR (ν/cm⁻¹):

3403 (w), 3027 (w), 2960 (w), 1454 (w), 1370 (m), 1213 (w), 1082 (w), 911 (w), 764 (s), 734 (m), 699 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 205.5 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₃H₂₀NO [M⁺]:

Ber.: 206.1545

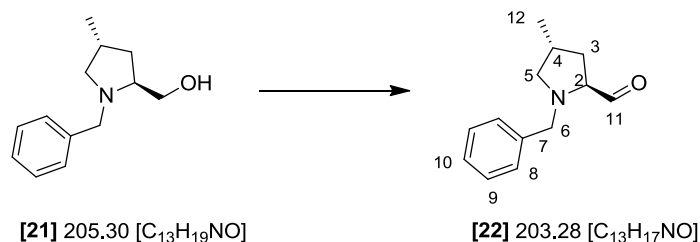
Gef.: 206.1554

[α]_D²⁵ = -35.3° (0.80 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: [α]_D²⁰ = -61.5° (0.98 g/100ml, CHCl₃).¹³⁴

R_f = 0.26 (PE/EE, 3:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [134].

3.1.11.6. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-methyl-prolinal **22**

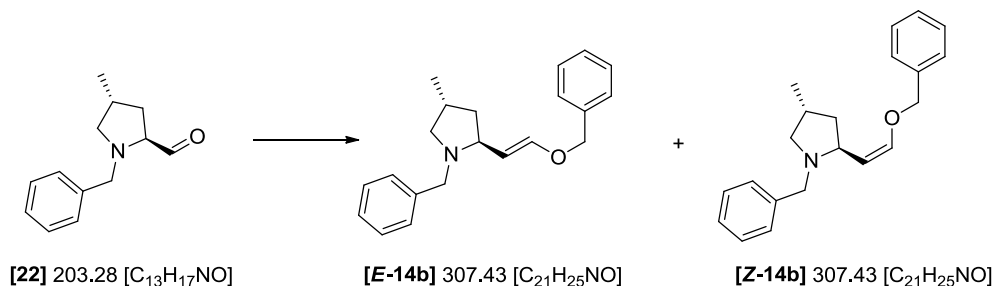


56.0 mg (0.27 mmol, 1 eq.) des Alkohols **21** wurden unter Ar in 3 ml abs. DCM gelöst, 0.60 ml DMSO hinzugegeben und es wurde mit 0.16 ml (0.81 mmol, 3 eq.) Hünig-Base versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf -30 °C gekühlt und 144 mg (0.81 mmol, 3 eq.) SO₃*Py in 0.60 ml DMSO gelöst wurden langsam zutropft. Die Reaktionslösung wurde für eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt, aufwärmen gelassen, mit 3 ml Et₂O versetzt und mit 3 ml Brine gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase nochmal mit 3 ml Et₂O gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 5 ml H₂O, mit 5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und abschließend mit 5 ml Brine gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Als Rohprodukt wurden 40.0 mg (74%) des Aldehyds **22** als gelbes Öl erhalten. Dieses war ausreichend sauber und musste nicht weiter aufgereinigt werden. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem ¹H-NMR-Spektrum verzichtet.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.01 (d, 3H, ³J=6.4 Hz, H-12), 1.50-1.57 (m, 1H, H-3a), 1.78-1.85 (m, 1H, H-3b), 2.01-2.19 (m, 2H, H-4 und H-5a), 3.26-3.31 (m, 1H, H-2), 3.42 (ddd, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=6.4 Hz, ³J=2.5 Hz, H-5b), 3.74 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-6a), 3.86 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-6b), 7.24-7.36 (m, 5H, H-8, H-9 und H-10), 9.32 (d, 1H, ³J=4.0 Hz, H-11).

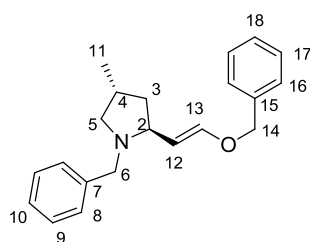
R_f = 0.60 (PE/EE, 3:1) DNPH.

3.1.11.7. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E*/*Z*-(benzyloxyethenyl)-4-methyl-pyrrolidin *E*-14b und *Z*-14b



0.37 g (0.88 mmol, 2.1 eq.) Benzyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **13** wurden in 50 ml abs. THF suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 0.42 ml (0.84 mmol, 2 eq.) NaHMDS (2M in THF) langsam zugetropft und auf -40 °C aufwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, erneut auf -78 °C abgekühlt und 85.0 mg (0.42 mmol, 1 eq.) Aldehyd gelöst in 5 ml THF zugegeben. Es wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen und mit 5 ml 1N NaH₂PO₄-Lösung gequenchet. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 55.0 mg (43%) des *trans*-Produkts **E-14b** als gelbes Öl und 20.0 mg (15%) des *cis*-Produkts **Z-14b** ebenfalls als gelbes Öl.

(2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-*E*-(benzyloxyethenyl)-4-methyl pyrrolidin *E*-14b



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.00 (d, 1H, ³J=6.3 Hz, H-11), 1.39-1.46 (m, 1H, H-3a), 1.51-1.58 (m, 1H, H-3b), 2.01-2.11 (m, 2H, H-5), 2.99-3.07 (m, 1H, H-4), 3.28 (ddd, 1H, ³J=9.7 Hz, ³J=7.2 Hz, ³J=4.5 Hz, H-2), 3.44 (d, 1H, ²J=13.8 Hz, H-6a), 3.81 (d, 1H, ²J=13.8 Hz, H-6b), 4.71 (d, 1H, ²J=10.4 Hz, H-14a), 4.74 (d, 1H, ²J=10.2 Hz, H-14b), 4.83 (dd, 1H, ³J=12.6 Hz, ³J=9.7 Hz, H-12), 6.25 (d, 1H, ³J=12.6 Hz, H-13), 7.21-7.39 (m, 10H, H-8, H-9, H-10, H-16, H-17 und H-18).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 17.2 (C-11), 30.7 (C-3), 31.0 (C-5), 51.3 (C-6), 54.6 (C-4), 59.6 (C-2), 71.1 (C-14), 105.9 (C-12), 126.3 (C-10), 126.9 (C-18), 127.6 (C-17), 127.9 (C-16), 128.4 (C-8), 128.5 (C-9), 137.0 (C-7), 140.7 (C-15), 147.5 (C-13).

IR (ν/cm⁻¹):

3030 (w), 2957 (w), 1649 (m), 1495 (w), 1454 (m), 1371 (m), 1161 (s), 1123 (s), 1027 (w), 935 (w), 738(s), 697 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 307.1 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{21}H_{26}NO$ [M^+]:

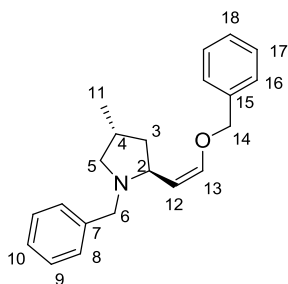
Ber.: 308.2014

Gef.: 308.2021

$[\alpha]_D^{25} = -70.5^\circ$ (0.93 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.27$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

(2S,4R)-N-Benzyl-2-Z-(benzyloxyethenyl)-4-methyl-pyrrolidin Z-14b



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.97 (d, 3H, $^3J=6.3$ Hz, H-11), 1.36-1.41 (m, 1H, H-3a), 1.47-1.53 (m, 1H, H-3b), 1.98-2.10 (m, 2H, H-5), 3.03-3.07 (m, 1H, H-4), 3.52 (d, 1H, $^2J=13.9$ Hz, H-6a), 3.77 (d, 1H, $^2J=13.9$ Hz, H-6b), 4.00 (ddd, 1H, $^3J=9.3$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, $^3J=4.8$ Hz, H-2), 4.46 (dd, 1H, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, H-12), 4.71 (d, 1H, $^2J=12.5$ Hz, H-14a), 4.75 (d, 1H, $^2J=12.5$ Hz, H-14b), 6.13 (dd, 1H, $^3J=6.4$ Hz, $^4J=0.7$ Hz, H-13), 7.19-7.36 (m, 10H, H-8, H-9, H-10, H-16, H-17 und H-18).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): 17.0 (C-11), 30.1 (C-3), 31.2 (C-5), 51.7 (C-6), 54.5 (C-4), 55.0 (C-2), 73.7 (C-14), 109.4 (C-12), 126.2 (C-10), 127.3 (C-16), 127.6 (C-17), 127.9 (C-18), 128.4 (C-8), 128.6 (C-9), 137.5 (C-7), 141.1 (C-15), 145.8 (C-13).

IR (ν/cm^{-1}):

3031 (w), 2959 (w), 1730 (m), 1656 (m), 1454 (m), 1370 (m), 1127 (m), 1028 (w), 737 (s), 697 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 307.0 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{21}H_{26}NO$ [M^+]:

Ber.: 308.2014

Gef.: 308.2017

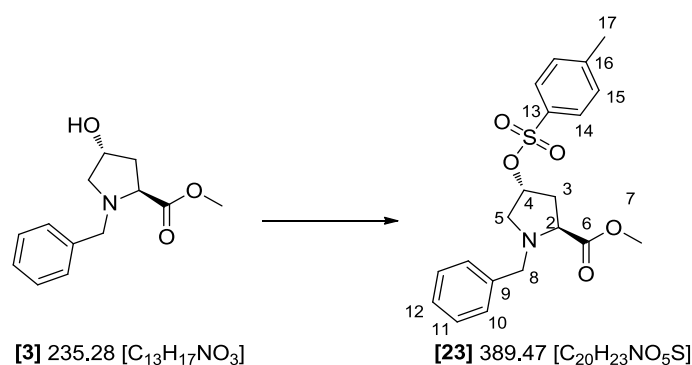
148

$[\alpha]_D^{25} = -7.1^\circ$ (0.40 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.17$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.12. Synthese von (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy-methyl)-4-methyl-pyrrolidin

3.1.12.1. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-(4-methylphenylsulfonyloxy)-prolinmethylester **23**



0.20 g (0.85 mmol, 1 eq.) des Methylesters **3** wurden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C gekühlt und unter Ar mit 0.32 g (1.70 mmol, 2 eq.) TsCl, 11.0 mg (0.09 mmol, 0.1 eq.) DMAP und 0.47 ml (3.40 mmol, 4 eq.) NEt₃ versetzt. Anschließend wurde über Nacht unter Rühren auf rt aufwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde zweimal mit je 10 ml 1M HCl-Lösung, sowie je einmal mit 10 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und 10 ml Brine gewaschen. Danach wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde daraufhin säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.29 g (87%) des Produkts **23** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.26 (dd, 1H, ³J=7.5 Hz, ³J=1.7 Hz, H-3a), 2.28 (d, 1H, ³J=7.6 Hz, H-3b), 2.45 (s, 3H, H-17), 2.64 (dd, 1H, ²J=11.2 Hz, ³J=3.9 Hz, H-5a), 3.26 (dd, 1H, ²J=11.2 Hz, ³J=6.1 Hz, H-5b), 3.57 (t, 1H, ³J=7.7 Hz, H-2), 3.61 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-8a), 3.65 (s, 3H, H-7), 3.86 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-8b), 4.99 (ddd, 1H, ³J=10.4 Hz, ³J=6.0 Hz, ³J=4.3 Hz, H-4), 7.25-7.30 (m, 5H, H-11, H-12 und H-15), 7.33 (d, 2H, ³J=8.1 Hz, H-10), 7.76 (d, 2H, ³J=8.4 Hz, H-14).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 21.6 (C-17), 36.5 (C-3), 51.9 (C-7), 57.8 (C-8), 57.9 (C-5), 63.4 (C-2), 79.3 (C-4), 127.3 (C-12), 127.8 (C-14), 128.3 (C-10), 128.9 (C-11), 129.9 (C-15), 133.4 (C-13), 137.4 (C-9), 144.9 (C-16), 173.0 (C-6).

IR (ν/cm⁻¹):

3030 (w), 2952 (w), 1734 (m), 1598 (w), 1362 (m), 1188 (m), 1173 (s), 1097 (w), 890 (s), 815 (m), 662 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 389.4 (3) [M^+], 390.4 (41) [MH^+], 779.3 (100) [M_2H^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{20}H_{24}NO_5S$ [M^+]:

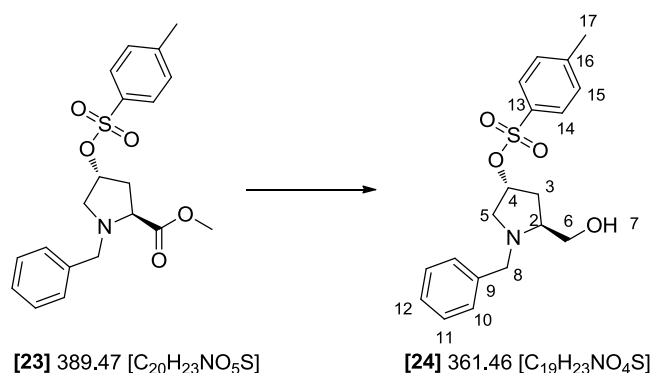
Ber.: 390.1375

Gef.: 390.1391

$[\alpha]_D^{25} = -18.8^\circ$ (1.30 g/100ml, CH_2Cl_2)

$R_f = 0.51$ (PE/EE, 2:1) Schlittler.

3.1.12.2. (2S,4R)-N-Benzyl-4-(4-methylphenylsulfonyloxy)-prolinol **24**



110 mg (0.29 mmol, 1 eq.) des Methylesters **23** wurden in 10 ml abs. THF gelöst und unter Ar bei 0 °C mit einer Suspension von 22.0 mg (0.58 mmol, 2 eq.) $LiAlH_4$ in 2 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zuerst eine Stunde bei 0 °C und anschließend zur Vervollständigung der Reaktion eine halbe Stunde bei rt gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion mit ein paar Tropfen gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet, über Celite abgesaugt, dreimal mit je 10 ml DCM gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt erhalten wurden 78.0 mg (74%) des Alkohols **24** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 2.02 (ddd, 1H, $^2J=14.1$ Hz, $^3J=7.7$ Hz, $^3J=3.4$ Hz, H-3a), 2.08-2.15 (m, 1H, H-3b), 2.44 (s, 3H, H-17), 2.60 (dd, 1H, $^2J=11.3$ Hz, $^3J=4.4$ Hz, H-5a), 3.01-3.07 (m, 1H, H-2), 3.23 (dd, 1H, $^2J=11.4$ Hz, $^3J=5.8$ Hz, H-5b), 3.37 (dd, 1H, $^2J=11.4$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, H-6a), 3.44 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-8a), 3.64 (dd, 1H, $^2J=11.3$ Hz, $^3J=3.3$ Hz, H-6b), 3.95 (d, 1H, $^2J=13.1$ Hz, H-8b), 4.81-4.86 (m, 1H, H-4), 7.22 (d, 2H, $^3J=8.1$ Hz, H-15), 7.25-7.34 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12), 7.76 (d, 2H, $^3J=8.3$ Hz, H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 21.6 (C-17), 34.4 (C-3), 58.1 (C-8), 59.0 (C-6), 60.2 (C-2), 62.9 (C-5), 79.7 (C-4), 127.3 (C-12), 127.7 (C-14), 128.4 (C-11), 128.5 (C-10), 129.9 (C-15), 133.6 (C-13), 138.2 (C-9), 144.8 (C-16).

IR (v/cm^{-1}):

3451 (w), 3028 (w), 2924 (w), 1598 (w), 1358 (m), 1173 (s), 1094 (w), 982 (w), 891 (s), 814 (m), 700 (w), 664 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 362.4 (40) [MH^+], 723.4 (100) [M_2H^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{S}$ [M^+]:

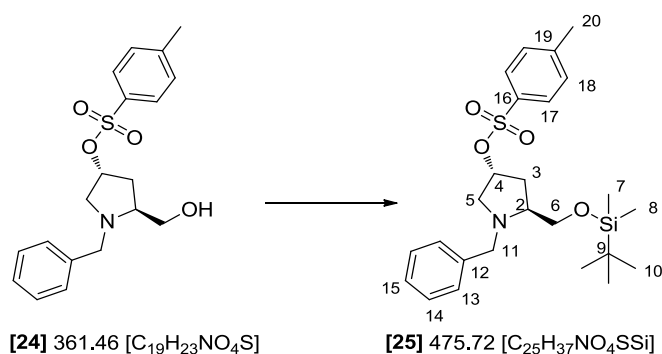
Ber.: 362.1426

Gef.: 362.1433

$[\alpha]_D^{25} = -15.9^\circ$ (1.83 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.20$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.12.3. (2S,4R)-N-Benzyl-2-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-4-(4-methylphenylsulfonyloxy)-pyrrolidin 25



50.0 mg (0.14 mmol, 1 eq.) des Alkohols **24** wurden in 5 ml DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 38.0 mg (0.55 mmol, 4 eq.) Imidazol sowie 42.0 mg (0.28 mmol, 2 eq.) TBSCl versetzt. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung unter Rühren auf rt aufwärmen gelassen und mit 5 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung gequenchet. Anschließend wurde dreimal mit je 10 ml Et_2O extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 49.0 mg (74%) des Produkts **25** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.01 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.86 (s, 9H, H-10), 1.82-1.89 (m, 1H, H-3a), 2.07 (ddd, 1H, ²J=14.0 Hz, ³J=7.5 Hz, ³J=3.6 Hz, H-3b), 2.43 (s, 3H, H-20), 2.48 (dd, 1H, ²J=11.0 Hz, ³J=4.7 Hz, H-5a), 2.92-2.99 (m, 1H, H-2), 3.14 (dd, 1H, ²J=11.0 Hz, ³J=6.0 Hz, H-5b), 3.45 (d, 1H, ²J=13.2 Hz, H-11a), 3.46 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=5.7 Hz, H-6a), 3.58 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=4.8 Hz, H-6b), 4.04 (d, 1H, ²J=13.2 Hz, H-11b), 4.85-4.90 (m, 1H, H-4), 7.22-7.28 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15), 7.31 (d, 2H, ³J=8.0 Hz, H-18), 7.76 (d, 2H, ³J=8.3 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -5.5 (C-7 und C-8), 18.2 (C-9), 21.6 (C-20), 25.8 (C-10), 35.9 (C-3), 59.0 (C-11), 59.3 (C-2), 63.3 (C-5), 65.8 (C-6), 79.9 (C-4), 127.0 (C-15), 127.8 (C-17), 128.2 (C-14), 128.6 (C-13), 129.8 (C-18), 133.9 (C-16), 139.0 (C-12), 144.7 (C-19).

IR (ν/cm⁻¹):

3027 (w), 2927 (w), 1597 (w), 1455 (w), 1363 (m), 1257 (w), 1096 (m), 1005 (w), 896 (m), 837 (s), 748 (m), 667 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 475.5 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₅H₃₈NO₄SSi [M⁺]:

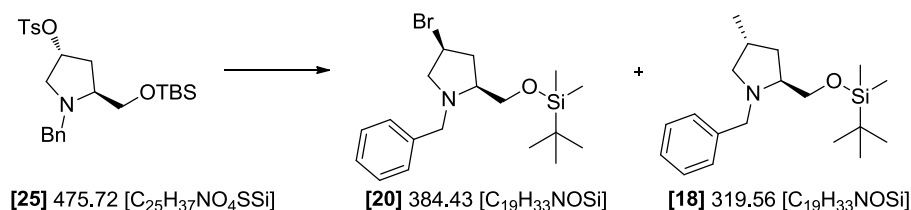
Ber.: 476.2291

Gef.: 476.2303

[α]_D²⁵ = -23.7° (0.90 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.20 (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.12.4. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methyl-pyrrolidin **18**/ (2*S*,4*S*)-*N*-Benzyl-4-brom-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin **20**

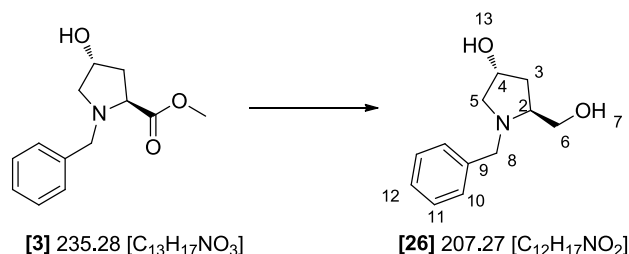


40.0 mg (0.08 mmol, 1 eq.) des Tosylats **25** wurden in 5 ml abs. Et₂O gelöst, auf 0 °C gekühlt und 0.06 ml (0.17 mmol, 2 eq.) MeMgBr (3M in Et₂O) wurden langsam zugegeben. Anschließend wurde für 1.5 h bei 0 °C und anschließend für 3.5 h bei rt gerührt. Die Reaktion wurde mit 5 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung gequencht, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch

(PE/EE, 15:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 20.0 mg (65%) des *syn*-Bromderivat **20** als leicht gelbliches Öl und 5.00 mg (20%) des *anti*-Methylderivats **18** als farbloses Öl.

Analytische Daten der beiden Produkte siehe 3.1.11.4.

3.1.12.5. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-4-hydroxy-prolinol **26**



0.50 g (2.13 mmol, 1 eq.) des Methylesters **3** wurden in 20 ml abs. THF gelöst und unter Ar bei 0 °C mit einer Suspension von 0.16 g (4.26 mmol, 2 eq.) LiAlH₄ in 2 ml THF versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zuerst eine Stunde bei 0 °C und anschließend zur Vervollständigung der Reaktion eine halbe Stunde bei rt gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion mit ein paar Tropfen gesätt. NaHCO₃-Lösung gequenchet, über Celite abgesaugt, dreimal mit je 20 ml DCM gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Als Produkt erhalten wurden 0.37 g (84%) des Alkohols **26** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.81 (ddd, 1H, ²J=15.4 Hz, ³J=7.4 Hz, ³J=3.4 Hz, H-3a), 2.11 (dd, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=7.5 Hz, H-3b), 2.35 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=5.3 Hz, H-5a), 3.05 (tdd, 1H, ³J=8.0 Hz, ³J=3.2 Hz, ³J=1.9 Hz, H-2), 3.21 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=5.7 Hz, H-5b), 3.39 (dd, 1H, ²J=11.0 Hz, ³J=1.6 Hz, H-6a), 3.45 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-8a), 3.65 (dd, 1H, ²J=11.0 Hz, ³J=3.4 Hz, H-6b), 3.96 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-8b), 4.27-4.32 (m, 1H, H-4), 7.24-7.32 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

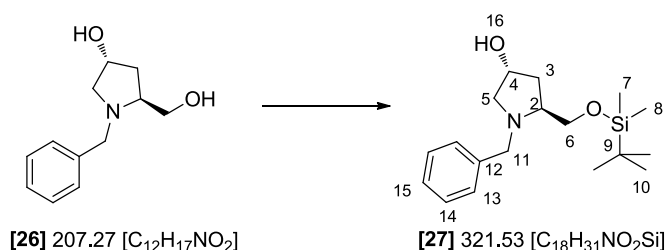
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 37.4 (C-3), 58.5 (C-8), 60.8 (C-5), 62.0 (C-6), 63.1 (C-2), 70.0 (C-4), 127.1 (C-12), 128.4 (C-10), 128.6 (C-11), 138.8 (C-9).

$[\alpha]_D^{25} = -57.8^\circ$ (1.23 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -58.4^\circ$ (1.00 g/100ml, CHCl₃).¹³⁴

R_f = 0.52 (DCM/MeOH, 9:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe Literatur [134].

3.1.12.6. (2*S*,4*R*)-*N*-Benzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-hydroxy-pyrrolidin **27**



0.32 g (1.52 mmol, 1 eq.) des Alkohols **26** wurden in 15 ml DMF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 g (6.08 mmol, 4 eq.) Imidazol sowie 0.46 g (3.04 mmol, 2 eq.) TBSCl versetzt. Es wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von 15 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung beendet. Anschließend wurde dreimal mit je 15 ml Et₂O extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.23 g (47%) des Produkts **27** als farbloses Öl.

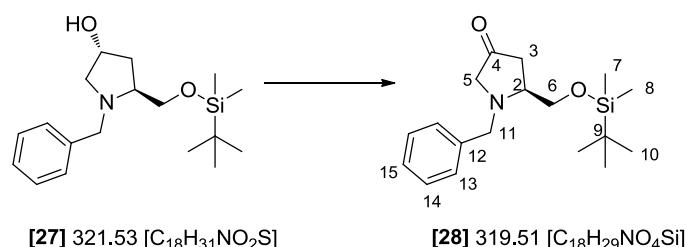
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.04 und 0.05 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.89 (s, 9H, H-10), 1.86-1.96 (m, 2H, H-3), 2.33 (dd, 1H, ²J=10.1 Hz, ³J=4.9 Hz, H-5a), 3.01-3.08 (m, 1H, H-2), 3.20 (dd, 1H, ²J=10.3 Hz, ³J=5.7 Hz, H-5b), 3.53 (dd, 1H, ²J=10.3 Hz, ³J=5.7 Hz, H-6a), 3.56 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-11a), 3.65 (dd, 1H, ²J=10.2 Hz, ³J=5.1 Hz, H-6b), 4.11 (d, 1H, ²J=13.2 Hz, H-11b), 4.31-4.36 (m, 1H, H-4), 7.24-7.33 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -5.4 (C-7 und C-8), 18.2 (C-9), 25.9 (C-10), 38.8 (C-3), 59.3 (C-11), 62.5 (C-5), 63.4 (C-6), 66.5 (C-2), 70.2 (C-4), 126.8 (C-15), 128.4 (C-13), 128.8 (C-14), 139.5 (C-12).

$[\alpha]_D^{25} = -44.0^\circ$ (1.20 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -46.0^\circ$ (1.00 g/100ml, CHCl₃).¹³⁴

R_f = 0.21 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz, weiter Daten siehe [134].

3.1.12.7. (2S)-N-Benzyl-2-(tert-butyl dimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-4-on **28**

Unter Ar wurden 0.10 ml (1.16 mmol, 1.1 eq.) Oxalylchlorid in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 0.16 ml (2.22 mmol, 2.1 eq.) DMSO in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst, langsam zu der Reaktionslösung zu getropft und für 1 Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 0.34 g (1.06 mmol, 1 eq.) Prolinol **27** in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst zu der Lösung zu gegeben und erneut für 1 Stunde bei -78 °C gerührt. Danach wurden 0.70 ml (5.08 mmol, 4.8 eq.) Triethylamin zugegeben und für weitere 2 Stunden bei -78 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen und die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Wasser beendet. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert und schließlich wurden die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml Brine gewaschen. Daraufhin wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.26 g (77%) des Ketons **28** als leicht gelbliches Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.07 und 0.09 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.90 (s, 9H, H-10), 2.29 (dd, 1H, ²J=18.2 Hz, ³J=7.2 Hz, H-3a), 2.56 (dd, 1H, ²J=18.2 Hz, ³J=7.2 Hz, H-3b), 2.85 (d, 1H, ²J=17.4 Hz, H-5a), 3.29 (d, 1H, ²J=17.4 Hz, H-5b), 3.18-3.26 (m, 1H, H-2), 3.58 (d, 1H, ²J=13.3 Hz, H-11a), 3.79 (dd, 1H, ²J=10.5 Hz, ³J=4.2 Hz, H-6a), 3.85 (dd, 1H, ²J=10.5 Hz, ³J=4.5 Hz, H-6b), 4.20 (d, 1H, ²J=13.3 Hz, H-11b), 7.26-7.33 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15).

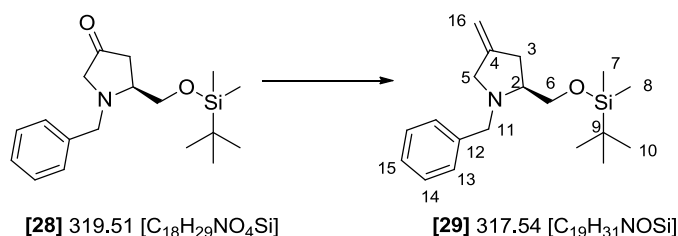
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): -5.6 und -5.5 (C-7 und C-8), 18.2 (C-9), 25.8 (C-10), 41.6 (C-3), 58.1 (C-11), 61.7 (C-5), 61.9 (C-2), 65.1 (C-6), 127.2 (C-15), 128.4 (C-13), 128.5 (C-14), 138.2 (C-12), 213.5 (C-4).

$[\alpha]_D^{25} = -58.7^\circ$ (1.04 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{19} = -43.9^\circ$ (1.02 g/100ml, MeOH).¹⁹⁸

R_f = 0.73 (PE/EE, 4:1) DNPH.

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [198].

3.1.12.8. (2S)-N-Benzyl-2-(tert-butylidimethylsilyloxymethyl)-4-methylidenpyrrolidin 29



Unter Ar wurden 0.29 g (0.81 mmol, 2.6 eq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 10 ml abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.48 ml n-BuLi (1.6 M in Hex.) versetzt. Nachdem die resultierende rötliche Lösung für 1 Stunde bei RT gerührt wurde, wurde erneut auf 0 °C gekühlt und es wurden 0.10 g (0.31 mmol, 1 eq.) des Ketons **28** in 5 ml THF gelöst, hinzugegeben und für 14 Stunden bei rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 ml Wasser beendet, die organische Phase dreimal mit je 15 ml EtOAc extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 15:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 82.0 mg (84%) des Olefins **29** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.06 und 0.07 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.90 (s, 9H, H-10), 2.28 (ddt, 1H, ²J=8.5 Hz, ³J=5.6 Hz, ³J=2.4 Hz, H-3a), 2.65 (dd, 1H, ²J=16.7 Hz, ³J=7.2 Hz, H-3b), 2.81-2.88 (m, 1H, H-2), 2.91 (dd, 1H, ²J=13.7 Hz, ⁴J=1.6 Hz, H-5a), 3.34 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-11a) 3.46 (dd, 1H, ²J=13.6 Hz, ⁴J=1.6 Hz, H-5b), 3.58 (dd, 1H, ²J=10.1 Hz, ³J=6.1 Hz, H-6a), 3.81 (dd, 1H, ²J=10.1 Hz, ³J=5.3 Hz, H-6b), 4.22 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-11b), 4.81 (d, 2H, ²J=11.2 Hz, H-16), 7.22-7.25 (m, 1H, H-15), 7.30 (t, 2H, ³J=7.4 Hz, H-14), 7.34 (dd, 2H, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.5 Hz, H-13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): -5.4 und -5.3 (C-7 und C-8), 18.3 (C-9), 25.9 (C-10), 36.1 (C-3), 59.6 (C-11), 59.9 (C-5), 65.6 (C-2), 66.6 (C-6), 104.8 (C-16), 126.8 (C-15), 128.2 (C-14), 128.8 (C-13), 139.4 (C-4), 146.7 (C-12).

IR (ν/cm⁻¹):

3028 (w), 2953 (w), 1471 (w), 1254 (m), 1106 (m), 836 (s), 776 (m), 740 (w), 698 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₉H₃₂NOSi [M⁺]:

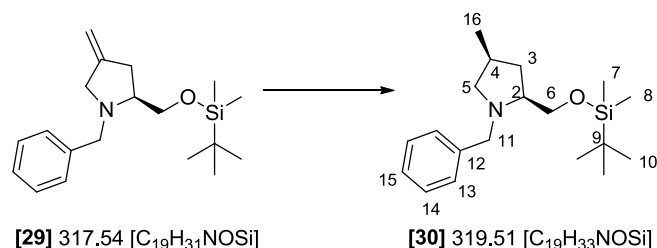
Ber.: 318.2253

Gef.: 318.2260

$[\alpha]_D^{25} = -95.9^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2)

$R_f = 0.61$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.12.9. (2S,4S)-N-Benzyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-4-methyl-pyrrolidin 30



16.0 mg (50.4 μ mol, 1 eq.) des Olefins **29** wurden in 5 ml Essigester gelöst und 5.00 mg Pd/C (10%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 1 atm H₂-Druck für 4 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde über Celite abfiltriert, mehrfach mit Essigester nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 11.0 mg (69%) des *syn*-Methylderivats **30** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.04 und 0.05 (2xs, 6H, H-7 und H-8), 0.89 (s, 9H, H-10), 0.99 (d, 3H, ³J=6.5 Hz, H-16), 1.51-1.58 (m, 1H, H-3a), 2.10-2.18 (m, 2H, H-3b und H-4), 2.43-2.49 (m, 1H, H-5a), 2.55 (dd, 1H, ²J=9.6 Hz, ³J=4.5 Hz, H-5b), 2.72-2.78 (m, 1H, H-2), 3.40 (d, 1H, ²J=13.6 Hz, H-11a), 3.54 (dd, 1H, ²J=9.9 Hz, ³J=6.2 Hz, H-6a), 3.72 (dd, 1H, ²J=9.9 Hz, ³J=5.3 Hz, H-6b), 4.11 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-11b), 7.22 (t, 1H, ³J=7.1 Hz, H-15), 7.29 (t, 2H, ³J=7.4 Hz, H-14), 7.34 (d, 2H, ³J=7.1 Hz, H-13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): -5.4 und -5.3 (C-7 und C-8), 18.3 (C-9), 20.7 (C-16), 26.0 (C-10), 30.6 (C-4), 38.1 (C-3), 59.6 (C-11), 61.6 (C-5), 66.1 (C-2), 67.5 (C-6), 126.5 (C-15), 128.1 (C-14), 128.6 (C-13), 140.4 (C-12).

IR (ν/cm⁻¹):

3029 (w), 2954 (w), 1456 (w), 1256 (m), 1096 (m), 837 (s), 775 (s), 698 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₉H₃₄NOSi [M⁺]:

Ber.: 320.2410

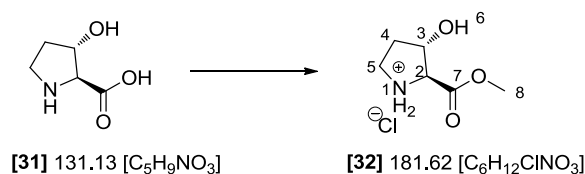
Gef.: 320.2415

$[\alpha]_D^{25} = -24.8^\circ$ (1.10 g/100ml, CH_2Cl_2)

$R_f = 0.13$ (PE/EE, 15:1) Schlittler.

3.1.13. (2*S*,3*S*)-*N*-Benzyl-2-*E*-(benzyloxyethenyl)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-pyrrolidin

3.1.13.1. (2*S*,3*S*)-3-Hydroxyprolinmethylester Hydrochlorid **32**



1.00 g (7.63 mmol, 1.0 eq.) 3-Hydroxyprolin **31** wurden in 20 ml abs. Methanol aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren 0.81 ml (11.4 mmol, 1.5 eq.) Acetylchlorid zugegeben und über Nacht bei 75 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel auf die Hälfte eingengt und die Mischung mit 20 ml Diethylether versetzt. Nachdem die Reaktionslösung für mehrere Stunden im Kühlschrank gekühlt wurde, wurde der Feststoff abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Erhalten wurden 1.24 g (89%) des Methylesters **32** als farblose Kristalle.

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): 1.99-2.06 (m, 2H, H-4), 3.46-3.51 (m, 2H, H-5), 3.82 (s, 3H, H-8), 4.25 (d, 1H, ³J=1.8 Hz, H-2), 4.62 (dt, 1H, ³J=3.4 Hz, ³J=1.8 Hz, H-3).

¹³C-NMR (MeOD, 75 MHz): 33.1 (C-4), 45.6 (C-5), 54.2 (C-8), 68.5 (C-2), 74.5 (C-3), 88.5 (C-2), 169.1 (C-7).

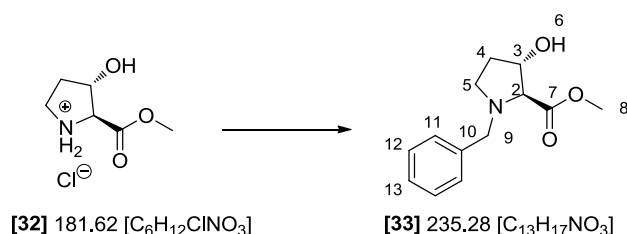
IR (ν/cm⁻¹):

3487 (m), 3014 (m), 2939 (m), 1415 (w), 1306 (w), 1200 (m), 1011 (m), 720 (m), 668 (m).

$[\alpha]_D^{25} = +14.0^\circ$ (1.15 g/100ml, MeOH), Lit.: $[\alpha]_D^{25} = +11.0^\circ$ (1.02 g/100ml, MeOH).¹⁹⁹

Smp.: 172 °C, Lit.: 170 °C.¹⁹⁹

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [199].

3.1.13.2. (2*S*,3*S*)-*N*-Benzyl-3-hydroxyprolinmethylester **33**

Zu einer Suspension aus 1.00 g (5.51 mmol, 1 eq.) Methylester **32** in 15ml abs. Dichlormethan wurden unter Argon 1.53 ml (11.0 mmol, 2 eq.) Triethylamin und 1.27 ml (11.0 mmol, 2 eq.) Benzylchlorid langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 55 °C erhitzt, dann auf 0 °C im Eisbad gekühlt und vorsichtig mit 5M Natronlauge auf einen pH-Wert von 13 eingestellt. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase, wurde diese zweimal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen auf die Hälfte des Volumens eingengt, mit 2M wässriger HCl neutralisiert und weitere zweimal mit je 10 ml 2M wässriger HCl gewaschen. Nun wurde die wässrige Phase mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung unter Eiskühlung neutralisiert und darauf mit festem Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert von 13 eingestellt. Die Lösung wurde für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 1.01 g (78%) des benzylgeschützten Esters **33** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.76 (dtd, 1H, ²J=13.2 Hz, ³J=7.5 Hz, ³J=2.6 Hz, H-4a), 2.20 (ddd, 1H, ²J=13.6 Hz, ³J=16.1 Hz, ³J=8.6 Hz, H-4b), 2.69 (dd, 1H, ²J=9.1 Hz, ³J=16.8 Hz, H-5a), 3.00 (dt, 1H, ²J=8.6 Hz, ³J=2.7 Hz, H-5b), 3.24 (d, 1H, ³J=3.7 Hz, H-2), 3.64 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-9a), 3.70 (s, 3H, H-8), 3.90 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-9b), 4.43 (dt, 1H, ³J=6.6 Hz, ³J=3.6 Hz, H-3), 7.25-7.32 (m, 5H, H-11, H-12 und H-13).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 33.2 (C-4), 50.9 (C-8), 51.9 (C-5), 58.4 (C-9), 74.1 (C-2), 75.5 (C-3), 127.2 (C-13), 128.2 (C-11), 129.1 (C-12), 137.9 (C-10), 172.9 (C-7).

IR (ν/cm⁻¹):

3443 (m), 3027 (w), 2950 (w), 1733 (s), 1437 (m), 1277 (m), 1203 (s), 1174 (m), 1095 (w), 913 (w), 748 (s), 700 (s), 662 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 235.0 (100) [M⁺], 236.0 (23) [MH⁺].

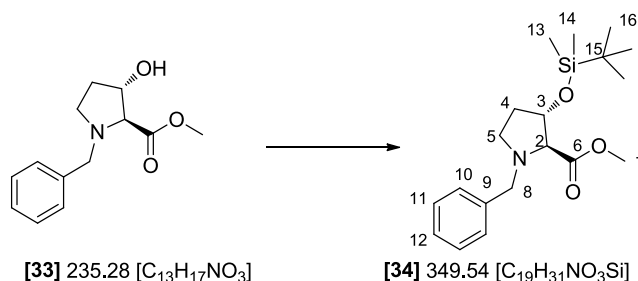
HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₃H₁₈NO₃ [M⁺]:

Ber.: 236.1287

Gef.: 236.1295

 $[a]_D^{25} = -57.7^\circ$ (0.80 g/100ml, CH_2Cl_2), Lit.: $[a]_D^{20} = -52.2^\circ$ (1.00 g/100ml, $CHCl_3$).¹⁹³
 $R_f = 0.28$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [193].

3.1.13.3. (2S,3S)-N-Benzyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-prolinmethylester **34**

1.00 g (4.25 mmol, 1 eq.) des Alkohols **33** wurden in 40 ml abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 0.43 g (6.38 mmol, 1.5 eq.) Imidazol versetzt. Die Suspension wurde solange gerührt bis alles gelöst war, dann wurden 0.70 g (4.68 mmol, 1.1 eq.) TBSCl in 10 ml DCM gelöst, hinzugegeben und über Nacht unter Rühren auf rt aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 ml Methanol gequench und anschließend wurde die Reaktionslösung auf die Hälfte des Volumens eingeeengt. Danach wurde die übrige Lösung zweimal mit 20 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung und einmal mit 20 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und erhalten wurden 1.15 g (77%) des Produkts **34** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.02 und 0.03 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.87 (s, 9H, H-16), 1.64-1.70 (m, 1H, H-4a), 2.08-2.13 (m, 1H, H-4b), 2.64 (dt, 1H, ²J=9.3 Hz, ³J=7.5 Hz, H-5a), 3.01 (ddd, 1H, ²J=8.7 Hz, ³J=7.9 Hz, ³J=2.3 Hz, H-5b), 3.15 (d, 1H, ³J=4.1 Hz, H-2), 3.61 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-8a), 3.63 (s, 3H, H-7), 3.85 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-8b), 4.41 (ddd, 1H, ³J=7.0 Hz, ³J=3.8 Hz, ³J=3.2 Hz, H-3), 7.27-7.31 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -5.0 (C-13 und C-14), 17.9 (C-15), 25.7 (C-16), 34.3 (C-4), 51.6 (C-7), 51.7 (C-5), 59.3 (C-8), 74.9 (C-2), 76.4 (C-3), 127.1 (C-12), 128.1 (C-10), 129.2 (C-11), 138.0 (C-9), 173.5 (C-6).

IR (ν/cm⁻¹):

3027 (w), 2928 (w), 1746 (m), 1418 (w), 1256 (m), 1201 (m), 1171 (m), 1102 (m), 913 (w), 836 (s), 777 (m), 699 (m), 667 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 349.1 (100) [M^+], 350.2 (33) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{19}H_{32}NO_3Si$ [M^+]:

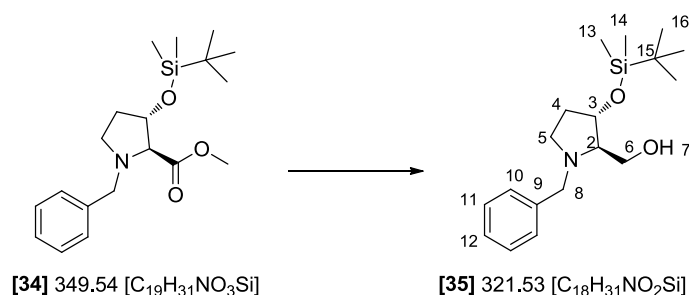
Ber.: 350.2151

Gef.: 350.2148

$[\alpha]_D^{25} = -9.4^\circ$ (1.30 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.45$ (PE/EE, 2:1) Schlittler.

3.1.13.4. (2S,3S)-N-Benzyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-prolinol **35**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 1.00 g (2.86 mmol, 1 eq.) des Methylesters **34** mit 5.72 ml (5.72 mmol, 2 eq.) DIBAH umgesetzt und 0.78 g (85%) des Produkts **35** als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt war ausreichend sauber und wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.06 und 0.07 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.89 (s, 9H, H-16), 1.61-1.67 (m, 1H, H-4a), 1.82-1.91 (m, 1H, H-4b), 2.58-2.65 (m, 2H, H-5), 2.93 (t, 1H, $^3J=7.8$ Hz, H-2), 3.47 (d, 1H, $^2J=13.0$ Hz, H-8a), 3.54-3.64 (m, 2H, H-6), 3.61 (d, 1H, $^2J=13.0$ Hz, H-8b), 4.24 (ddd, 1H, $^3J=6.3$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, H-3), 7.28-7.35 (m, 5H, H-10, H-11 und H-12).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): -4.7 und -4.6 (C-13 und C-14), 18.0 (C-15), 25.8 (C-16), 34.2 (C-4), 52.0 (C-5), 58.8 (C-8), 59.8 (C-6), 73.9 (C-2), 75.0 (C-3), 127.2 (C-12), 128.4 (C-10), 128.7 (C-11), 138.9 (C-9).

IR (ν/cm^{-1}):

3473 (w), 3025 (w), 2929 (w), 1472 (w), 1257 (m), 1216 (w), 1105 (m), 1046 (s), 873 (m), 835 (s), 776 (s), 701 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 321.6 (100) [M⁺], 322.6 (60) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₈H₃₂NO₂Si [M⁺]:

Ber.: 322.2202

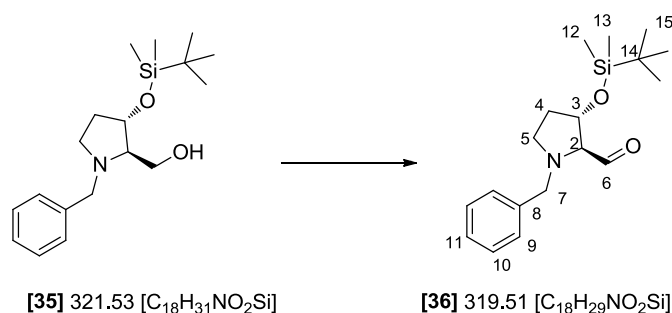
Gef.: 322.2193

$[\alpha]_D^{25} = -14.5^\circ$ (0.85 g/100ml, CH₂Cl₂), Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -9.3^\circ$ (1.00 g/100ml, CHCl₃).²⁰⁰

R_f=0.42 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [200].

3.1.13.5. (2*S*,3*S*)-*N*-Benzyl-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-prolinal **36**

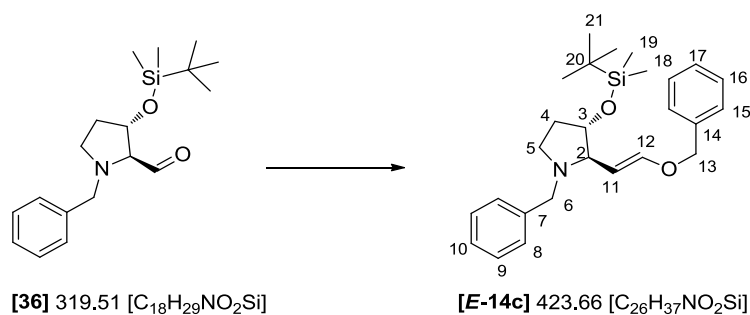


0.78 g (2.43 mmol, 1 eq.) des Prolinols **35** wurden mit 0.42 ml (4.85 mol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.34 ml (4.85 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 3.36 ml (24.3 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 0.67 g (86%) des Produkts **36** als gelbes Öl, welches direkt weiter umgesetzt wurde. Aufgrund der Epimerisierungsgefahr am C2-Atom wurde auf weitere Analytik neben dem ¹H-NMR-Spektrum verzichtet.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.04 und 0.05 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.88 (s, 9H, H-15), 1.72-1.79 (m, 1H, H-4a), 1.93-2.02 (m, 1H, H-4b), 2.68-2.74 (m, 1H, H-5a), 3.01 (t, 1H, ³J=3.5 Hz, H-2), 3.06 (ddd, 1H, ²J=9.4 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=2.1 Hz, H-5b), 3.71 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-7a), 3.79 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-7b), 4.36 (dt, 1H, ³J=6.4 Hz, ³J=3.2 Hz, H-3), 7.27-7.32 (m, 5H, H-9, H-10 und H-11), 9.36 (d, 1H, ³J=3.3 Hz, H-6).

R_f = 0.66 (PE/EE, 4:1) DNPH.

3.1.13.6. (2S,3S)-N-Benzyl-2-E-(benzyloxyethenyl)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-pyrrolidin E-14c



8.48 g (20.2 mmol, 2.1 eq.) Benzyloxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **13** wurden in 100 ml abs. THF suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurden 9.46 ml (19.3 mmol, 2 eq.) NaHMDS (2M in THF) langsam zugetropft und auf -40 °C aufwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde 40 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, erneut auf -78 °C abgekühlt und 3.08 g (9.64 mol, 1 eq.) Aldehyd **36** gelöst in 30 ml THF zugegeben. Es wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen und mit 150 ml 1N NaH₂PO₄-Lösung gequenchet. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 2.50 g (61%) des *trans*-Produkts **E-14c** als gelbes Öl, das *cis*-Produkt wurde nicht erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.02 und 0.03 (2xs, 6H, H-18 und H-19), 0.87 (s, 9H, H-21), 1.53-1.63 (m, 1H, H-4a), 2.04-2.08 (m, 1H, H-4b), 2.33 (dd, 1H, ²J=9.1 Hz, ³J=9.1 Hz, H-5a), 2.53 (dd, 1H, ²J=9.1 Hz, ³J=6.5 Hz, H-5b), 2.33 (td, 1H, ³J=8.9 Hz, ⁴J=2.6 Hz, H-2), 3.04 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-6a), 3.94-3.99 (m, 1H, H-3), 3.99 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-6b), 4.74- 4.79 (m, 1H, H-11), 4.76 (d, 1H, ²J=13.0 Hz, H-13a), 4.79 (d, 1H, ²J=12.6 Hz, H-13b), 6.55 (d, 1H, ³J=12.6 Hz, H-12), 7.22-7.37 (m, 10H, H-8, H-9, H-10 und H-15, H-16, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.7 und -4.6 (C-18 und C-19), 18.2 (C-20), 25.8 (C-21), 32.4 (C-4), 50.1 (C-6), 57.8 (C-5), 71.1 (C-2), 72.3 (C-3), 77.6 (C-13), 106.1 (C-11), 126.7 (C-10), 127.6 (C-15), 127.9 (C-17), 128.1 (C-16), 128.5 (C-8), 129.0 (C-9), 136.9 (C-14), 139.1 (C-7), 149.2 (C-12).

IR (ν/cm⁻¹):

3035 (w), 2929 (m), 1635 (m), 1453 (m), 1250 (m), 1122 (s), 936 (m), 837 (s), 777 (s), 737 (s), 698 (s), 649 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 423.3 (100) [M⁺], 424.3 (45) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₆H₃₈NO₂Si [M⁺]:

Ber.: 424.2672

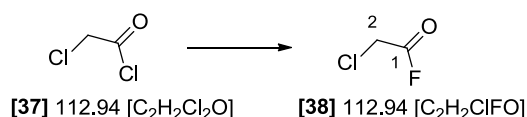
Gef.: 424.2676

$[\alpha]_D^{25} = -10.9^\circ$ (1.20 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.60 (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.14. Synthese der Säurefluoride

3.1.14.1. Chloracetylfluorid **38**



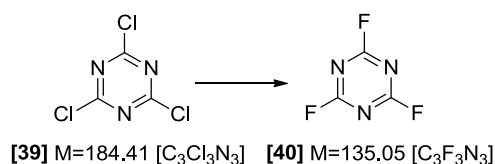
In einem 100 ml Rundkolben mit Vigreuxkolonne, Claisenaufsatz, Liebigkühler und CaCl₂-Trockenrohr wurden 19.0 g (0.45 mol, 2.5 eq.) Natriumfluorid mit ca. 40.0 ml Sulfolan intensiv vermischt. Zu dieser Suspension wurden 14.0 ml (0.18 mol, 1 eq.) Chloracetylchlorid **37** und ca. 3 ml (26.0 mmol, 0.15 eq.) Zinntetrachlorid zugegeben. Anschließend wurde das Ölbad auf 170 °C vorgeheizt und bei Erreichen der Temperatur wurde das Ölbad unter den Reaktionskolben angehoben. Als ein starker Rückfluss in der Vigreuxkolonne erkennbar war, wurde das Ölbad wieder abgesenkt. Nach 30 min wurde das Ölbad erneut angehoben, bis wieder ein starker Rückfluss zu sehen war. Dieses Vorgehen wurde fünfmal wiederholt. Anschließend wurde das Chloracetylfluorid bei Normaldruck destilliert. Es wurden 13.6 g (78%) des Säurefluorids **38** als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.25 (d, 2H, ³J_{HF}=0.9 Hz, H-2).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 38.6 (d, ²J_{CF}=76.9 Hz, C-2), 160.1 (d, ¹J_{CF}=365.5 Hz, C-1).

Sdp.: 77 °C, Lit.: 75-78 °C.¹⁹⁶

Literaturbekannte Substanz [196].

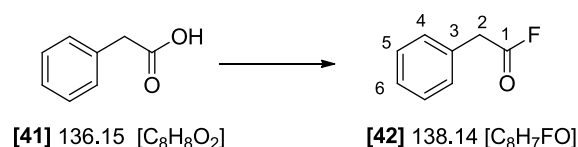
3.1.14.2. Cyanurfluorid 40

In einem 250 ml Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Claisenaufsatz und einem Tropftrichter (befüllt mit 10 ml konz. H₂SO₄) wurden 220 g (5.22 mol, 12.1 eq.) NaF und 70 ml Sulfolan gründlich miteinander vermischt. Es wurden langsam 1 ml H₂SO₄ zugetropft sowie 80.0 g (0.43 mol, 1 eq.) Cyanurchlorid **39** zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung mittels eines Heizpilzes langsam auf 200 °C aufgeheizt. Nach zirka 10 Minuten bei dieser Temperatur begann ein Destillat überzugehen. Nach einer Stunde Destillation war nur noch ein schwacher Übergang an Destillat zu beobachten, sodass durch Zugabe einiger Tropfen H₂SO₄ die Reaktion wieder angeheizt werden musste. Dies wurde noch einige Male wiederholt bis die Destillation nahezu vollständig zum Erliegen kam. Das so erhalten Rohprodukt wurde anschließend zur weiteren Reinigung nochmals über eine Vigreuxkolonne bei Normaldruck und einer Siedetemperatur von 70 °C destilliert. Erhalten wurde 21.8 g (37%) des Säurefluorids **40** als farblose Flüssigkeit.

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): 38.6 (d, ²J_{CF}=76.9 Hz, C-2), 160.1 (d, ¹J_{CF}=365.5 Hz, C-1).

Sdp.: 70 °C, Lit.: 72-73 °C.¹⁴⁶

Literaturbekannte Substanz [146].

3.1.14.3. Phenyllessigsäurefluorid 42

2.00 g (14.7 mmol, 1 eq.) Phenyllessigsäure **41** wurden in 20 ml abs. DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.60 ml (7.49 mmol, 0.5 eq.) Pyridin 5 ml DCM versetzt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur 0.63 ml (7.49 mmol, 0.5 eq.) Cyanurfluorid zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 20 ml Hexan bei 0 °C hinzugegeben, für 30

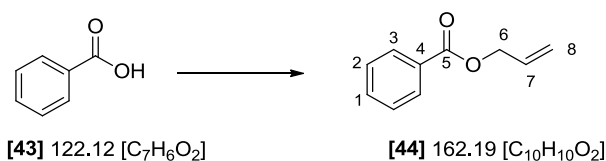
Minuten gerührt und die ausgefallenen Pyridiniumsalze abgesaugt. Es wurde mit etwas Hexan nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 1.50 g (74%) des Säurefluorids **42** als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.82 (d, 2H, $^2J_{\text{HF}}=2.4$ Hz, H-2), 7.29-7.31 (m, 2H, H-4), 7.38-7.40 (m, 3H, H-5 und H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 38.9 (d, $^2J=54.7$ Hz, C-2), 127.9 (C-6), 128.9 (C-5), 129.2 (C-4), 129.3 (C-3), 161.4 (d, $^1J_{\text{CF}}=361.6$ Hz, C-1).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [146].

3.1.14.4. Benzoessäureallylester **44**

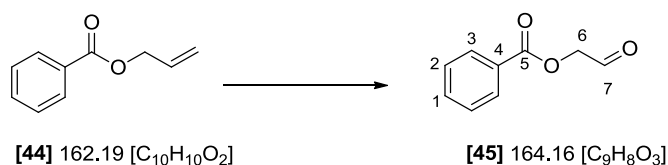


5.00 g (40.9 mmol, 1 eq.) Benzoessäure **43** wurden bei 0 °C in 50 ml Allylalkohol gelöst und langsam 7.10 ml (98.0 mmol, 2.4 eq.) SOCl_2 langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 200 ml DCM aufgenommen, mit 200 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung sowie 100 ml Brine gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Erhalten wurden 5.96 g (90%) des Produkts **44** als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 4.81 (dt, 2H, $^3J=5.6$ Hz, $^4J=1.4$ Hz, H-6), 5.27 (ddd, 1H, $^2J=10.4$ Hz, $^3J=2.5$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-8a), 5.27 (qd, 1H, $^2J=17.2$ Hz, $^3J=1.5$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-8b), 6.03 (ddt, 1H, $^3J=17.1$ Hz, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=5.6$ Hz, H-7), 7.55 (t, 2H, $^3J=7.7$ Hz, H-2), 7.63 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-1), 8.05 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 65.4 (C-6), 118.1 (C-8), 128.2 (C-2), 129.5 (C-3), 130.0 (C-4), 132.1 (C-1), 132.9 (C-7), 166.1 (C-5).

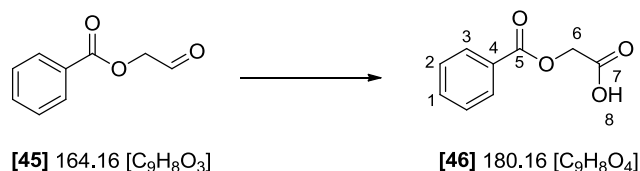
Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [201].

3.1.14.5. Benzoyloxyacetaldehyd 45

16.0 g (98.7 mmol, 1eq.) Benzoessäureallylester **44** wurden in 300 ml abs. MeOH gelöst, die Reaktionslösung wurde auf -78 °C gekühlt und es wurde solange Ozon eingeleitet bis eine Blaufärbung zu erkennen war. Nach dem Reaktionsende wurde solange Argon durch die Lösung geleitet bis die Blaufärbung verschwunden war und der Iod-Stärke-Test negativ ausfiel. Anschließend wurden 7.93 ml (108 mmol, 1.1 eq.) DMS langsam zugegeben und über Nacht unter Rühren auf RT aufwärmen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand zweimal in je 200 ml Toluol aufgenommen und erneut das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 14.5 g (90%) des Aldehyds **45**, der ausreichend sauber war und daher als Rohprodukt weiter umgesetzt werden konnte.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.90 (d, 2H, ³J=0.6 Hz, H-6), 7.48 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-2), 7.61 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-1), 8.11 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-3), 9.73 (d, 1H, ³J=0.5 Hz, H-7).

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [202].

3.1.14.6. Benzoylglykolsäure 46

14.5 g (88.3 mmol, 1 eq.) des Aldehyds **45** wurde in 150 ml Aceton gelöst und mit 59.1 g (0.70 mol, 8 eq.) NaHCO₃ in 500 ml Wasser gelöst, versetzt. Anschließend wurden 147 g (0.24 mol, 2.7 eq.) Oxon in 320 ml EDTA-Lösung (4x10⁻⁴M) gelöst und langsam zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Diese wurde anschließend zur Vervollständigung der Reaktion für 2 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 62.0 g (0.60 mol, 7 eq.) NaHSO₃ in 500 ml Wasser gelöst, mit 1M HCl-Lösung auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und zur Reaktionslösung zugegeben. Anschließend wurde dreimal

mit je 300 ml Chloroform extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden einmal mit 500 ml Brine gewaschen. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Sublimation (6 Stunden, 50 °C, 10 mbar) weiter aufgereinigt. Erhalten wurden 12.0 g (75%) des Produkts **46** als farbloser Feststoff.

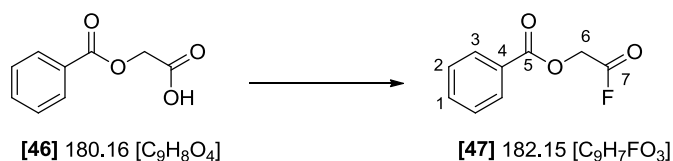
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 4.92 (s, 2H, H-6), 7.47 (t, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-2), 7.60 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-1), 8.10 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 60.6 (C-6), 128.5 (C-2), 128.8 (C-4), 129.9 (C-3), 133.6 (C-1), 165.9 (C-5), 173.9 (C-7).

Smp.: 110 °C, Lit.: 112 °C.²⁰³

Literaturbekannte Substanz, weitere Daten siehe [203].

3.1.14.7. Benzoyloxyessigsäurefluorid **47**



4.00 g (22.3 mmol, 1 eq.) Benzoyl glycolic acid **46** wurden in 40 ml abs. DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.90 ml (11.2 mmol, 0.5 eq.) Pyridin in 10 ml DCM versetzt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur 0.96 ml (11.2 mmol, 0.5 eq.) Cyanurfluorid zugegeben und der Reaktionsmischung für 2 Stunden bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 100 ml Pentan bei 0 °C hinzugegeben, für 30 Minuten gerührt und die ausgefallenen Pyridiniumsalze abgesaugt. Es wurde mit etwas Hexan nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Erhalten wurden 3.51 g (86%) des Säurefluorids **47** als farbloses Öl.

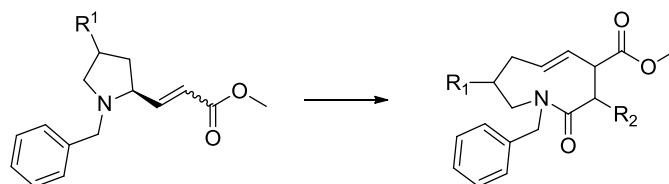
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5.02 (d, 2H, $^2J_{\text{HF}}=3.5$ Hz, H-6), 7.49 (t, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-2), 7.63 (t, 1H, $^3J=7.5$ Hz, H-1), 8.10 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 59.5 (d, $^2J_{\text{CF}}=77.0$ Hz, C-6), 128.2 (C-4), 128.6 (C-2), 130.0 (C-3), 134.0 (C-1), 158.1 (d, $^1J_{\text{CF}}=360.6$ Hz, C-7), 165.4 (C-5).

Literaturbekannte Substanz [149].

3.1.15. Aza-Claisen -Umlagerung

3.1.15.1. Standardvorschrift für die Aza-Claisen-Umlagerung



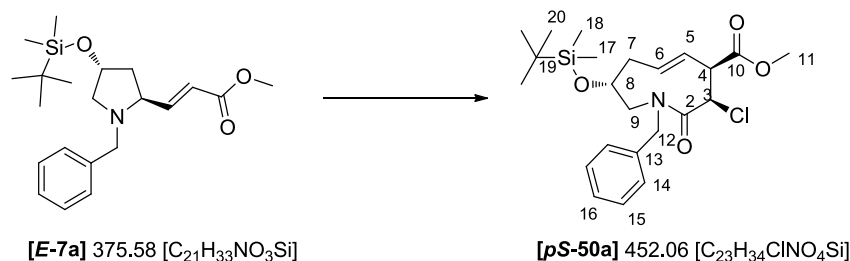
Varainte A:

Das Allylamin (10 mmol) wurde unter Ar in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst, Kaliumcarbonat (40 mmol) wurde zugegeben und es wurde auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde das Säurefluorid (50 mmol) in 75 ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Zu dieser Suspension wurde langsam Trimethylaluminium (50 mmol, 2M in Heptan) zu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf rt kommen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Dichlormethan versetzt und mit Wasser vorsichtig gequenchet bis keine Gasentwicklung mehr erfolgte. Anschließend wurde mittels MgSO_4 getrocknet und über eine mit MgSO_4 beschichtete Fritte angesaugt. Der Filterkuchen wurde mit ein wenig Dichlormethan und Diethylether nach gewaschen. Das Filtrat wurde zweimal mit je 100 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit 100 ml Brine gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit Diethylether gegengewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Varainte B:

Durchführung analog Variante A, allerdings ohne Base (K_2CO_3) um eine Epimerisierung am C3-Atom zu vermeiden.

3.1.15.2. (*pS*) *E*-(3*R*,4*S*,8*R*)-*N*-Benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester *pS*-50a

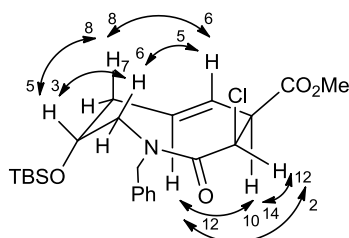


0.12 g (0.32 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7a** wurden mit 0.11 ml (1.60 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid, 0.80 ml (1.60 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 0.18 g (1.28 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 95.0 mg (68%) des Azoninons **pS-50a** als gelber Feststoff.

Hauptkonformer:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.10 und 0.12 (2xs, 6H, H-17 und H-18), 0.95 (s, 9H, H-20), 2.46-2.49 (m, 2H, H-7), 3.34 (dd, 1H, ²J=15.2 Hz, ³J=4.8 Hz, H-9a), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.81-3.82 (m, 1H, H-4), 4.36-4.39 (m, 1H, H-8), 4.50 (d, 1H, ²J=15.4 Hz, H-12a), 4.54 (d, 1H, ²J=13.1 Hz, H-9b), 5.31 (d, 1H, ²J=15.6 Hz, H-12b), 5.36 (d, 1H, ³J=2.3 Hz, H-3), 5.91-5.99 (m, 1H, H-6), 6.05 (dd, 1H, ³J=16.0 Hz, ³J=9.4 Hz, H-5), 7.15 (d, 2H, ³J=7.2 Hz, H-14), 7.30-7.34 (m, 3H, H-15 und H-16).

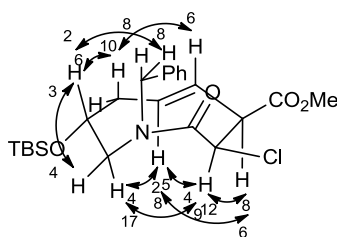
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.8 und -4.6 (C-17 und C-18), 17.9 (C-19), 25.9 (C-20), 43.0 (C-7), 50.0 (C-4), 50.5 (C-9), 52.6 (C-11), 53.3 (C-12), 66.5 (C-3), 75.2 (C-8), 126.5 (C-14), 126.8 (C-5), 127.5 (C-16), 128.5 (C-15), 133.8 (C-6), 137.6 (C-13), 169.0 (C-2), 169.9 (C-10).



Nebenkonomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.02 (2xs, 6H, H-17 und H-18), 0.84 (s, 9H, H-20), 2.33 (dd, 1H, ²J=9.8 Hz, ³J=5.8 Hz, H-7a), 2.30-2.33 (m, 1H, H-7b), 3.05 (dd, 1H, ²J=15.2 Hz, ³J=4.7 Hz, H-9a), 3.50 (dd, 1H, ²J=15.7 Hz, ³J=9.0 Hz, H-9b), 3.83 (s, 3H, H-11), 3.84-3.86 (m, 1H, H-4), 4.07-4.10 (m, 1H, H-8), 4.21 (d, 1H, ²J=14.4 Hz, H-12a), 5.04 (d, 1H, ³J=8.1 Hz, H-3), 5.06 (d, 1H, ²J=14.3 Hz, H-12b), 5.79-5.83 (m, 2H, H-5 und H-6), 6.21 (d, 2H, ³J=7.3 Hz, H-14), 7.28-7.30 (m, 3H, H-15 und H-16).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -5.0 und -4.8 (C-17 und C-18), 17.9 (C-19), 25.6 (C-20), 39.9 (C-7), 49.6 (C-12), 50.4 (C-11), 52.2 (C-4), 52.3 (C-9), 55.6 (C-3), 66.3 (C-8), 127.9 (C-16), 128.7 (C-15), 128.7 (C-14), 129.8 (C-5), 130.8 (C-6), 136.9 (C-13), 166.7 (C-2), 169.0 (C-10).



IR (ν/cm⁻¹):

3026 (w), 2953 (w), 1747 (s), 1716 (w), 1507 (w), 1436 (m), 1256 (m), 1082 (w), 913 (w), 837 (s), 777 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 451.2 (100) [M], 452.3 (25) [MH⁺].

EA:

Ber.: C 61.11%, H 7.58%, N 3.10%

Gef.: C 60.10%, H 7.34%, N 2.95%

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₃₄NO₄NaSiCl [M⁺]:

Ber.: 474.1843

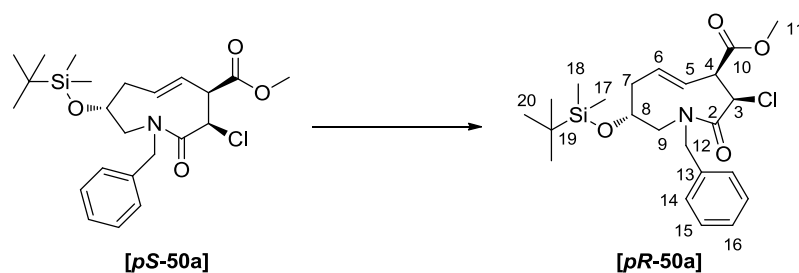
Gef.: 474.1845

$[\alpha]_D^{25} = -33.5^\circ$ (1.11 g/100ml, CH₂Cl₂).

Smp.: 52°C.

R_f = 0.15 (PE/EE, 10:1) Schlittler.

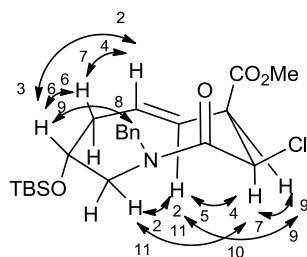
3.1.15.3. (*pR*) *E*-(3*R*,4*S*,8*R*)-*N*-Benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester *pR*-50a



Zur Umwandlung des *pS*-Produkts in das *pR*-Produkt wurde etwas in Aceton gelöst und für 12 Stunden bei 65 °C erhitzt. Erhalten wurden die beiden Diastereomere in einer 1.5:1 Mischung von *pS*/*pR*. Die beiden Diastereomere wurden anschließend mittels HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (Hex/EE 5.7:1), 100 ml/min, 132 bar voneinander getrennt, $t_R = 3.8$ min. (*pS*), $t_R = 2.3$ min. (*pR*).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 0.04 (s, 6H, H-17 und H-18), 0.84 (s, 9H, H-20), 2.03 (dd, 1H, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=8.7$ Hz, H-7a), 2.83 (dd, 1H, $^2J=11.0$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, H-7b), 3.04 (dd, 1H, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=0.7$ Hz, H-9a), 3.66 (dd, 1H, $^2J=14.7$ Hz, $^3J=9.6$ Hz, H-9b), 3.71 (dd, 1H, $^3J=6.2$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, H-11), 4.06 (dd, 1H, $^3J=16.0$ Hz, $^3J=7.5$ Hz, H-8), 4.31 (d, 1H, $^2J=14.9$ Hz, H-12a), 4.80 (d, 1H, $^3J=3.6$ Hz, H-3), 5.06 (d, 1H, $^2J=15.0$ Hz, H-12b), 5.66 (dd, 1H, $^3J=16.1$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-5), 6.25 (ddd, 1H, $^3J=16.0$ Hz, $^3J=12.3$ Hz, $^3J=3.7$ Hz, H-6), 7.28-7.34 (m, 5H, H-14, H-15 und H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.4 (C-17 und C-18), 17.8 (C-19), 25.6 (C-20), 43.3 (C-7), 50.4 (C-12), 50.8 (C-4), 52.2 (C-11), 55.6 (C-9), 57.1 (C-3), 69.4 (C-8), 126.4 (C-5), 127.5 (C-16), 128.1 (C-14), 128.6 (C-15), 133.5 (C-6), 137.1 (C-13), 168.5 (C-2), 165.7 (C-10).



IR (v/cm^{-1}):

172

3029 (w), 2952 (w), 1743 (s), 1651 (s), 1495 (w), 1436 (m), 1256 (m), 1086 (s), 939 (w), 837 (s), 776 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 451.1 (100) [M].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₃₄NO₄NaSiCl [M⁺]:

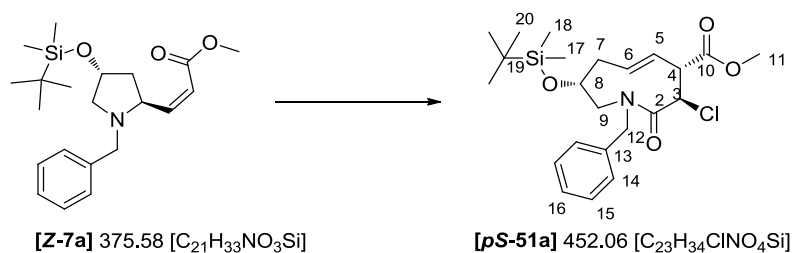
Ber.: 474.1843

Gef.: 474.1842

$[\alpha]_D^{25} = -139.2^\circ$ (0.75 g/100ml, CH₂Cl₂)

R_f = 0.71 (PE/EE, 3:1) Schlittler.

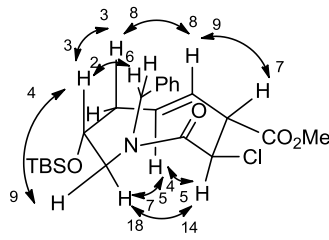
3.1.15.4. (pS) E-(3R,4R,8R)-N-Benzyl-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester pS-51a



0.10 g (0.27 mmol, 1 eq.) des Allylamins **Z-7a** wurden mit 0.09 ml (1.33 mmol, 5 eq.) Chloroacetylfluorid, 0.67 ml (1.33 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 0.15 g (53.2 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 71.0 mg (58%) des Azoninons **pS-51a** als gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): -0.07 und -0.02 (2xs, 6H, H-17 und H-18), 0.82 (s, 9H, H-20), 2.05 (dd, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=3.2 Hz, H-7a), 2.30 (dd, 1H, ²J=13.4 Hz, ³J=5.8 Hz, H-7b), 3.04 (dd, 1H, ²J=15.1 Hz, ³J=5.3 Hz, H-9a), 3.59 (dd, 1H, ³J=9.9 Hz, ³J=7.6 Hz, H-4), 3.62 (dd, 1H, ²J=15.2 Hz, ³J=9.9 Hz, H-9b), 3.79 (s, 3H, H-11), 4.05 (dt, 1H, ³J=9.7 Hz, ³J=5.0 Hz, H-8), 4.23 (d, 1H, ²J=14.5 Hz, H-12a), 4.97 (d, 1H, ²J=14.5 Hz, H-12b), 5.22 (d, 1H, ³J=9.9 Hz, H-3), 5.53 (dd, 1H, ³J=16.6 Hz, ³J=7.4 Hz, H-5), 6.01 (m, 1H, H-6), 7.28-7.34 (m, 5H, H-14, H-15 und H-16).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -5.1 und -5.0 (C-17 und C-18), 17.9 (C-19), 25.6 (C-20), 39.0 (C-7), 49.7 (C-12), 50.8 (C-4), 51.5 (C-9), 52.6 (C-11), 56.8 (C-3), 65.2 (C-8), 127.9 (C-5), 128.3 (C-16), 128.5 (C-15), 128.7 (C-14), 131.3 (C-6), 136.7 (C-13), 168.4 (C-2), 170.3 (C-10).



IR (v/cm^{-1}):

3030 (w), 2952 (w), 1739 (s), 1654 (s), 1436 (m), 1255 (m), 1081 (w), 942 (w), 837 (s), 778 (m), 683 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 451.2 (100) [M].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SiCl}$ [MH^+]:

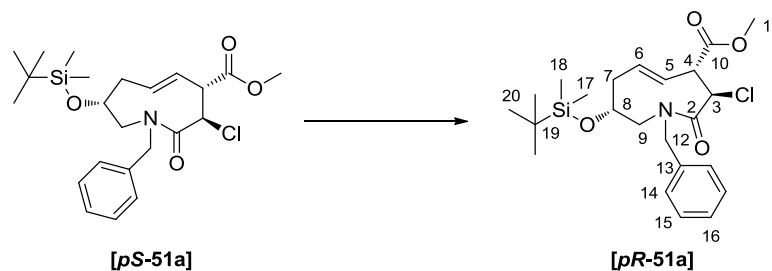
Ber.: 452.2024

Gef.: 452.2039

$[\alpha]_D^{25} = -24.3^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.22$ (PE/EE, 10:1) Schlittler.

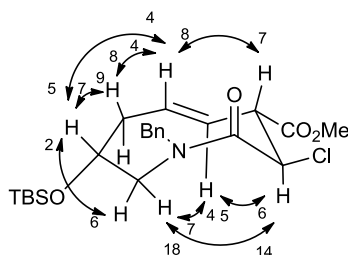
3.1.15.5. (pR) E-(3R,4R,8R)-N-Benzyl-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester pR-51a



Zur Umwandlung des *pS*-Produkts in das *pR*-Produkt wurde etwas in Aceton gelöst und für 12 Stunden bei 65 °C erhitzt. Erhalten wurden die beiden Diastereomere in einer 1:3 Mischung von *pS/pR*. Die beiden Diastereomere wurden anschließend mittels HPLC: Nucleosil 50-7 (ID 32x237 mm), (Hex/EE 19:1), 50 ml/min, 270 bar voneinander getrennt, $t_R = 22.3$ min. (*pS*), $t_R = 23.1$ min. (*pR*).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.01 und 0.04 (2xs, 6H, H-17 und H-18), 0.83 (s, 9H, H-20), 2.09 (dt, 1H, ²J=11.9 Hz, ³J=8.2 Hz, H-7a), 2.79 (ddd, 1H, ²J=11.5 Hz, ³J=7.1 Hz, ³J=4.1 Hz, H-7b), 3.03 (dd, 1H, ²J=14.4 Hz, ³J=1.4 Hz, H-9a), 3.60-3.67 (m, 1H, H-4), 3.71 (dd, 1H, ²J=14.6 Hz, ³J=9.5 Hz, H-9b), 3.80 (s, 3H, H-11), 4.03-4.07 (m, 1H, H-8), 4.08 (d, 1H, ²J=14.9 Hz, H-12a), 4.71 (d, 1H, ³J=11.1 Hz, H-3), 5.25 (d, 1H, ²J=14.9 Hz, H-12b), 5.47 (ddd, 1H, ³J=15.8 Hz, ³J=11.7 Hz, ³J=4.0 Hz, H-6), 5.81 (dd, 1H, ³J=15.9 Hz, ³J=9.7 Hz, H-5), 7.22 (d, 2H, ³J=8.2 Hz, H-14), 7.29-7.32 (m, 3H, H-15 und H-16).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.5 (C-17 und C-18), 17.8 (C-19), 25.6 (C-20), 42.4 (C-7), 49.9 (C-12), 52.4 (C-11), 53.8 (C-9), 54.0 (C-4), 57.8 (C-3), 68.8 (C-8), 127.7 (C-16), 127.9 (C-14), 128.7 (C-15), 129.6 (C-5), 131.5 (C-6), 136.5 (C-13), 168.3 (C-2), 171.1 (C-10).



IR (ν/cm⁻¹):

3026 (w), 2952 (w), 1741 (s), 1654 (s), 1436 (m), 1259 (m), 1090 (s), 942 (w), 836 (s), 777 (m), 670 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₃₅NO₄NaSiCl [MH⁺]:

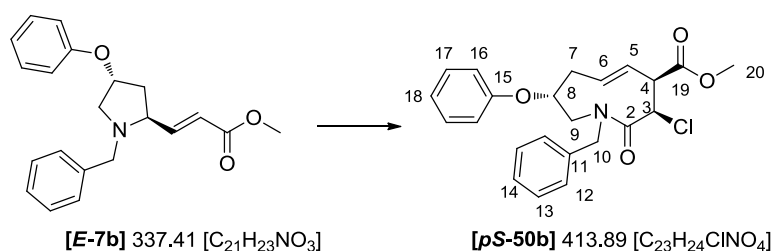
Ber.: 474.1843

Gef.: 474.1835

[α]_D²⁵ = -122.5° (0.85 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.22 (PE/EE, 10:1) Schlittler.

3.1.15.6. (*pS*) *E*-(3*R*,4*S*,8*R*)-*N*-Benzyl-3-chlor-2-oxo-8-phenoxy-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester

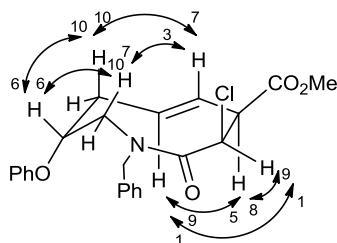


0.11 g (0.33 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7b** wurden mit 0.12 ml (1.63 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid, 0.82 ml (1.63 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 0.18 g (1.32 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 88.0 mg (64%) des Azoninons **pS-50b** als gelbes Öl.

Hauptkonformer:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.51 (dd, 1H, ²J=11.4 Hz, ³J=6.0 Hz, H-7a), 2.77 (dd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=4.1 Hz, H-7b), 3.59 (dd, 1H, ²J=15.4 Hz, ³J=5.0 Hz, H-9a), 3.81 (s, 3H, H-20), 3.89 (dd, 1H, ³J=9.5 Hz, ³J=2.3 Hz, H-4), 4.50 (d, 1H, ²J=15.4 Hz, H-10a), 4.69 (d, 1H, ²J=15.4 Hz, H-9b), 4.88 (t, 1H, ³J=5.3 Hz, H-8), 5.43 (d, 1H, ³J=2.5 Hz, H-3), 5.46 (d, 1H, ²J=15.6 Hz, H-10b), 5.99 (ddd, 1H, ³J=15.8 Hz, ³J=11.2 Hz, ³J=4.2 Hz, H-6), 6.15 (dd, 1H, ³J=16.0 Hz, ³J=9.6 Hz, H-5), 6.90 (d, 2H, ³J=7.9 Hz, H-16), 7.01 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-18), 7.13 (d, 2H, ³J=7.0 Hz, H-17), 7.28-7.35 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): 38.0 (C-7), 48.2 (C-9), 50.0 (C-4), 52.7 (C-20), 53.4 (C-10), 66.5 (C-3), 79.4 (C-8), 115.6 (C-16), 121.6 (C-18), 127.2 (C-17), 128.3 (C-13), 128.5 (C-5), 129.5 (C-12), 129.5 (C-14), 133.3 (C-6), 137.4 (C-11), 156.5 (C-15), 169.3 (C-2), 169.7 (C-19).

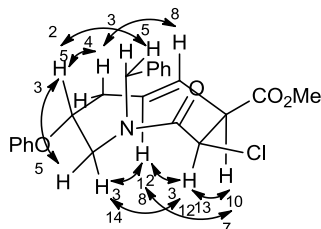


Nebenkonformer:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.32-2.33 (m, 1H, H-7a), 2.47 (dd, 1H, ²J=11.4 Hz, ³J=6.2 Hz, H-7b), 3.38 (dd, 1H, ²J=15.2 Hz, ³J=4.1 Hz, H-9a), 3.79-3.80 (m, 1H, H-9b), 3.83-3.85 (m, 1H, H-4), 3.85 (s, 3H, H-20), 4.45 (d, 1H, ²J=14.6 Hz, H-10a), 4.61-4.65 (m, 1H, H-8), 4.94 (d, 1H, ²J=15.1 Hz, H-10b), 5.08

(d, 1H, $^3J=7.9$ Hz, H-3), 5.87-5.90 (m, 2H, H-5 und H-6), 6.76 (d, 2H, $^3J=7.9$ Hz, H-16), 6.99 (t, 1H, $^3J=7.1$ Hz, H-18), 7.22 (d, 2H, $^3J=7.1$ Hz, H-17), 7.29-7.32 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC, HMBC): 34.1 (C-7), 50.1 (C-10), 50.5 (C-4), 50.6 (C-9), 52.3 (C-20), 56.1 (C-3), 71.9 (C-8), 115.8 (C-16), 121.8 (C-18), 127.0 (C-17), 127.9 (C-13), 128.7 (C-12), 128.8 (C-14), 129.4 (C-5), 131.5 (C-6), 136.8 (C-11), 156.5 (C-15), 166.7 (C-2), 168.9 (C-19).



IR (v/cm^{-1}):

3031 (w), 2953 (w), 1739 (m), 1657 (w), 1621 (m), 1597 (m), 1494 (m), 1231 (s), 1169 (m), 1028 (w), 913 (m), 750 (m), 695 (m), 640 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 413.5 (100) [M^+], 414.5 (30) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{NaCl}$ [M^+]:

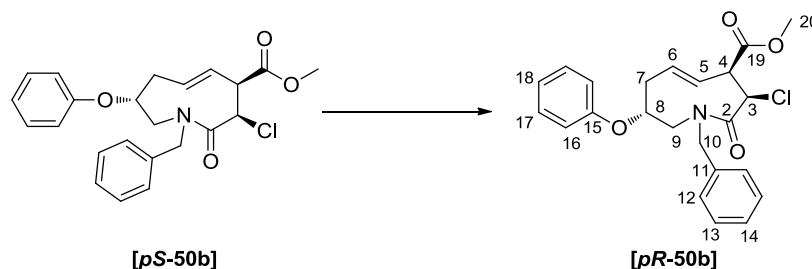
Ber.: 436.1292

Gef.: 436.1290

$[\alpha]_D^{25} = -45.3^\circ$ (0.85 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.38$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

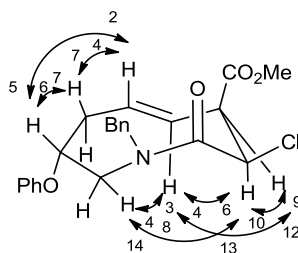
3.1.15.7. (*pR*) *E*-(3*R*,4*S*,8*R*)-*N*-Benzyl-3-chlor-2-oxo-8-phenoxy-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester



Zur Umwandlung des *pS*-Produkts in das *pR*-Produkt wurde etwas in Aceton gelöst und für 12 Stunden bei 65 °C erhitzt. Erhalten wurden die beiden Diastereomere in einer 2:1 Mischung von *pS*/*pR*. Die beiden Diastereomere wurden anschließend mittels HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (Hex/EE 4:1), 40 ml/min, 40 bar voneinander getrennt, $t_R = 9.2$ min. (*pS*), $t_R = 12.4$ min. (*pR*).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 2.19 (dt, 1H, $^2J=11.8$ Hz, $^3J=9.3$ Hz, H-7a), 3.07-3.14 (m, 1H, H-7b), 3.30 (d, 1H, $^2J=14.4$ Hz, H-9a), 3.72-3.77 (m, 2H, H-4 und H-9b), 3.82 (s, 3H, H-20), 4.27 (d, 1H, $^2J=14.8$ Hz, H-10a), 4.56 (ddd, 1H, $^3J=8.3$ Hz, $^3J=8.0$ Hz, $^3J=8.0$ Hz, H-8), 4.81 (d, 1H, $^3J=3.6$ Hz, H-3), 5.02 (d, 1H, $^2J=14.7$ Hz, H-10b), 5.74 (dd, 1H, $^3J=16.1$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-5), 6.31 (ddd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=12.3$ Hz, $^3J=3.7$ Hz, H-6), 6.85 (dd, 2H, $^3J=8.6$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H-16), 7.05 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-18), 7.08-7.12 (m, 2H, H-17), 7.24-7.26 (m, 3H, H-12 und H-14), 7.29-7.33 (m, 2H, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC, HMBC): 39.6 (C-7), 50.4 (C-10), 50.8 (C-4), 52.3 (C-20), 52.3 (C-9), 57.2 (C-3), 75.1 (C-8), 117.2 (C-16), 122.5 (C-18), 127.4 (C-5), 127.6 (C-12), 128.4 (C-17), 128.6 (C-14), 129.8 (C-13), 132.5 (C-6), 137.0 (C-11), 156.9 (C-15), 165.8 (C-2), 168.4 (C-19).



IR (v/cm^{-1}):

3029 (w), 2930 (w), 1742 (m), 1650 (m), 1598 (w), 1492 (m), 1217 (m), 1170 (s), 1043 (w), 938 (w), 754 (w), 695 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{NaCl}$ [M^+]:

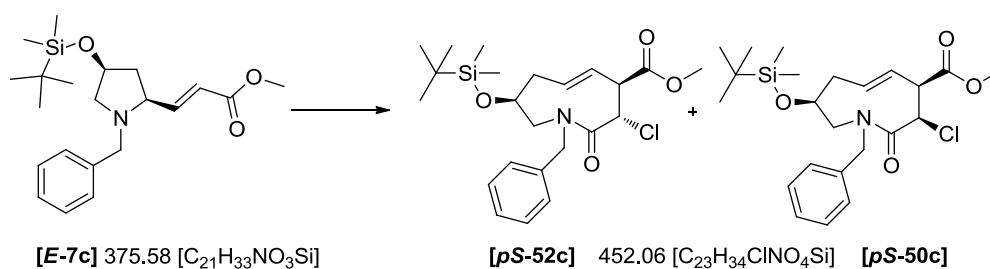
Ber.: 436.1292

Gef.: 436.1300

$[\alpha]_D^{25} = -88.8^\circ$ (1.09 g/100ml, $CHCl_3$).

$R_f = 0.30$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.15.8. (*pS*) *E*-(3*R/S*,4*S*,8*S*)-*N*-Benzyl-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester



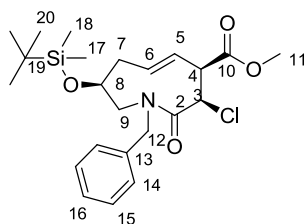
Umlagerung mit Base:

0.12 g (0.32 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7c** wurden mit 0.11 ml (1.60 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid, 0.80 ml (1.60 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 0.18 g (1.28 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.12 g einer Produktmischung der beiden Diastereomere als gelbes Öl. Die beiden Diastereomere wurden mittels HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (Hex/EE 5.7:1), 64 ml/min, 70 bar voneinander getrennt. Erhalten wurden 46.0 mg (32%) des *anti*-Azoninons **pS-52c** als farbloses Öl, $t_R = 5.6$ min. sowie 34.0 mg (24%) des *syn*-Azoninons **pS-50c** ebenfalls als farbloses Öl, $t_R = 6.6$ min.

Umlagerung ohne Base:

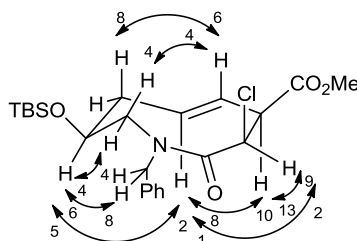
0.40 g (0.11 mmol, 1 eq.) des Allylamins wurden mit 0.04 ml (0.53 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid und 0.27 ml (0.53 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium entsprechend der Variante B der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 40.0 mg (80%) des *anti*-Azoninons **pS-52c** als gelbes Öl und 7.00 mg (14%) des *syn*-Azoninons **pS-50c** ebenfalls als gelbes Öl.

(pS) E-(3R,4S,8S)-N-Benzyl-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester pS-50c



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.02 und 0.05 (2xs, 6H, H-17 und H-18), 0.83 (s, 9H, H-20), 2.18 (td, 1H, ³J=11.7 Hz, ³J=9.1 Hz, H-7a), 2.80 (ddd, 1H, ²J=10.8 Hz, ³J=6.4 Hz, ³J=3.9 Hz, H-7b), 2.99 (d, 1H, ²J=14.7 Hz, H-9a), 3.77 (dd, 1H, ³J=10.0 Hz, ³J=2.1 Hz, H-4), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.93 (dt, 1H, ³J=8.6 Hz, ³J=7.0 Hz, H-8), 4.05 (d, 1H, ²J=15.2 Hz, H-12a), 4.62 (ddd, 1H, ²J=14.6 Hz, ³J=8.8 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-9b), 5.16 (d, 1H, ²J=15.2 Hz, H-12b), 5.36 (d, 1H, ³J=2.5 Hz, H-3), 5.48 (ddd, 1H, ³J=15.8 Hz, ³J=11.9 Hz, ²J=3.8 Hz, H-6), 6.14 (dd, 1H, ³J=15.9 Hz, ³J=9.9 Hz, H-5), 7.18 (d, 2H, ³J=7.2 Hz, H-14), 7.27-7.34 (m, 3H, H-15 und H-16).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): -4.5 und -4.4 (C-17 und C-18), 17.8 (C-19), 25.6 (C-20), 43.0 (C-7), 50.7 (C-12), 51.0 (C-4), 52.7 (C-11), 55.6 (C-9), 65.5 (C-3), 70.5 (C-8), 127.1 (C-14), 127.7 (C-16), 128.2 (C-5), 128.7 (C-15), 131.5 (C-6), 136.6 (C-13), 168.3 (C-2), 169.7 (C-10).



IR (v/cm⁻¹):

3031 (w), 2928 (w), 1741 (m), 1625 (s), 1496 (w), 1435 (m), 1362 (w), 1257 (m), 1102 (s), 1028 (w), 947 (w), 836 (s), 776 (s), 698 (m), 667 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 451.6 (100) [M⁺], 452.6 (49) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₃₄NO₄NaSiCl [M⁺]:

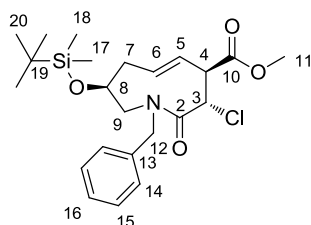
Ber.: 474.1843

Gef.: 474.1852

[α]_D²⁵ = +29.8° (0.85 g/100ml, CH₂Cl₂).

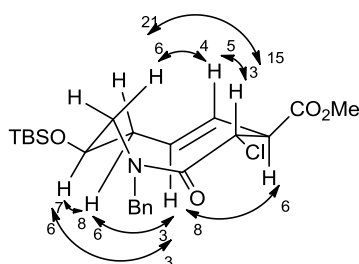
$R_f = 0.36$ (PE/EE, 6:1) Schlittler.

(pS) E-(3S,4S,8S)-N-Benzyl-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester pS-52c



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 0.01 und 0.04 (2xs, 6H, H-17 und H-18), 0.83 (s, 9H, H-20), 2.08 (td, 1H, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=8.4$ Hz, H-7a), 2.79 (ddd, 1H, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=7.1$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, H-7b), 3.03 (dd, 1H, $^2J=14.4$ Hz, $^4J=1.4$ Hz, H-9a), 3.64 (t, 1H, $^3J=11.3$ Hz, H-4), 3.71 (dd, 1H, $^2J=14.3$ Hz, $^3J=9.4$ Hz, H-9b), 3.80 (s, 3H, H-11), 4.03-4.07 (m, 1H, H-8), 4.08 (d, 1H, $^2J=14.9$ Hz, H-12a), 4.71 (d, 1H, $^3J=11.1$ Hz, H-3), 5.25 (d, 1H, $^2J=14.9$ Hz, H-12b), 5.46 (ddd, 1H, $^3J=15.8$ Hz, $^3J=11.8$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-6), 5.81 (dd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=9.7$ Hz, H-5), 7.22 (d, 2H, $^3J=6.7$ Hz, H-14), 7.27-7.34 (m, 3H, H-15 und H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.8 (C-17 und C-18), 17.8 (C-19), 25.6 (C-20), 42.4 (C-7), 49.9 (C-12), 52.4 (C-11), 53.8 (C-9), 54.0 (C-4), 57.8 (C-3), 68.8 (C-8), 127.9 (C-14), 128.2 (C-16), 128.7 (C-15), 129.5 (C-5), 132.0 (C-6), 136.5 (C-13), 168.1 (C-2), 171.1 (C-10).



IR (v/cm^{-1}):

3030 (w), 2952 (w), 1741 (m), 1652 (s), 1495 (w), 1435 (m), 1361 (w), 1258 (m), 1165 (m), 1088 (s), 933 (w), 835 (s), 777 (s), 699 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 451.7 (100) [M^+], 452.7 (33) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{NaSiCl}$ [M^+]:

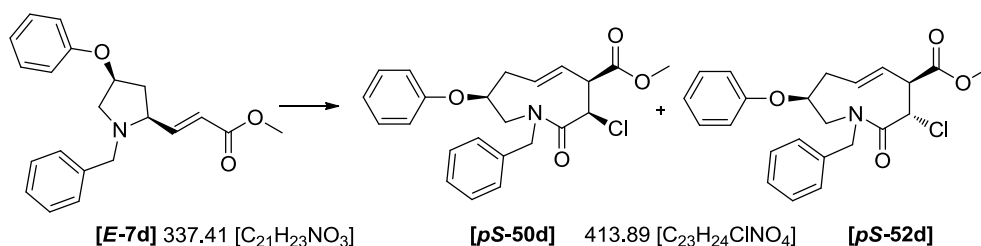
Ber.: 474.1843

Gef.: 474.1830

$[\alpha]_D^{25} = +123.1^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.30$ (PE/EE, 6:1) Schlittler.

3.1.15.9. (*pS*) *E*-(3*R/S*,4*S*,8*S*)-*N*-Benzyl-3-chlor-2-oxo-8-phenoxy-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester



Umlagerung mit Base:

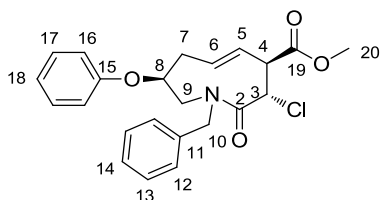
0.70 g (2.07 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7d** wurden mit 0.72 ml (10.4 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid, 5.20 ml (10.4 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 1.14 g (8.28 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 5:1) aufgereinigt. Erhalten wurde 0.58 g einer Mischung aus *syn*- und *anti*-Azoninon als gelbes Öl. Die beiden Diastereomere wurden mittels HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (Hex/EE 4:1), 100 ml/min, 125 bar voneinander getrennt. Erhalten wurden 0.38 g (46%) des *syn*-Azoninons **pS-50d** als leicht gelbes Öl, $t_R = 5.4$ min. und 0.19 g (22%) des *anti*-Azoninons **pS-52d** ebenfalls als gelbes Öl, $t_R = 4.8$ min.

Umlagerung ohne Base:

0.10 g (0.30 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7d** wurden mit 0.10 ml (1.48 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid und 0.74 ml (1.48 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium entsprechend der Variante B der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.10 g (81%) des *anti*-Azoninons **pS-52d** als gelbes Öl und 10.0 mg (8%) des *syn*-Azoninons **pS-50d** ebenfalls als gelbes Öl.

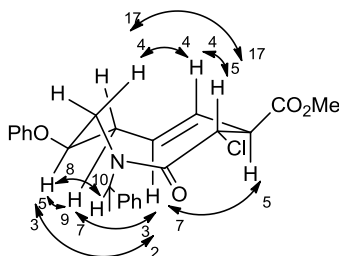
$R_f = 0.18$ (PE/EE, 5:1) Schlittler.

(pS) *E*-(3*S*,4*S*,8*S*)-*N*-Benzyl-3-chlor-2-oxo-8-phenoxy-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester pS-52d



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 2.25 (dt, 1H, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=8.6$ Hz, H-7a), 3.01-3.06 (m, 1H, H-7b), 3.29 (dd, 1H, $^2J=14.5$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, H-9a), 3.69 (t, 1H, $^3J=10.3$ Hz, H-4), 3.81 (dd, 1H, $^2J=16.0$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, H-9b), 3.81 (s, 3H, H-20), 4.08 (d, 1H, $^2J=14.7$ Hz, H-10a), 4.56 (dd, 1H, $^3J=16.8$ Hz, $^3J=8.1$ Hz, H-8), 4.73 (d, 1H, $^3J=11.0$ Hz, H-3), 5.19 (d, 1H, $^2J=14.7$ Hz, H-10b), 5.51 (ddd, 1H, $^3J=15.8$ Hz, $^3J=11.6$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, H-6), 5.89 (dd, 1H, $^3J=16.0$ Hz, $^3J=9.8$ Hz, H-5), 6.83-6.87 (m, 2H, H-16), 6.99-7.07 (m, 3H, H-18 und H-13), 7.23-7.32 (m, 5H, H-12, H-14 und H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC, HMBC): 38.7 (C-7), 49.9 (C-10), 50.6 (C-9), 52.4 (C-20), 54.0 (C-4), 57.9 (C-3), 74.5 (C-8), 117.0 (C-16), 122.4 (C-18), 127.8 (C-14), 128.2 (C-13), 128.7 (C-12), 129.8 (C-17), 130.5 (C-5), 130.7 (C-6), 136.4 (C-11), 156.9 (C-15), 168.5 (C-2), 171.1 (C-19).



IR (v/cm^{-1}):

3028 (w), 2925 (w), 1739 (m), 1652 (s), 1492 (m), 1222 (s), 1165 (s), 1038 (m), 994 (m), 754 (m), 694 (m), 647 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 413.2 (100) [M^+], 414.3 (35) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{NaCl}$ [M^+]:

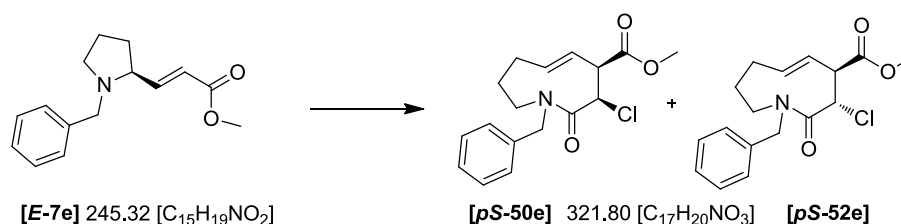
Ber.: 436.1292

Gef.: 436.1272

$[\alpha]_D^{25} = -105.82^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.18$ (PE/EE, 5:1) Schlittler.

3.1.15.10. (*pS*) *E*-(3*R/S*,4*S*)-*N*-Benzyl-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester



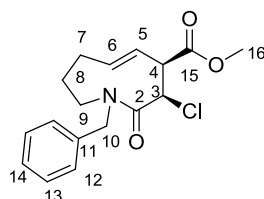
Umlagerung mit Base:

0.13 g (0.53 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7e** wurden mit 0.19 ml (2.65 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid, 1.33 ml (2.65 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 0.29 g (2.12 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 94.0 mg (55%) des *syn*-Azoninons **pS-50e** als gelbes Öl und 47.0 mg (28%) des *anti*-Azoninons **pS-52e** ebenfalls als gelbes Öl.

Umlagerung ohne Base:

22.0 mg (0.09 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7e** wurden mit 0.03 ml (0.45 mmol, 5 eq.) Chloracetylfluorid und 0.23 ml (0.45 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium entsprechend der Variante B der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 14.0 mg (48%) des *syn*-Azoninons **pS-50e** als gelbes Öl und 10.4 mg (36%) des *anti*-Azoninons **pS-52e** ebenfalls als gelbes Öl.

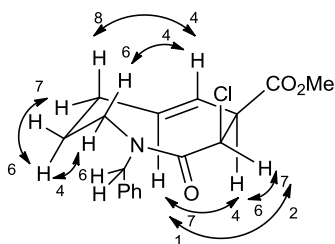
(*pS*) *E*-(3*R*,4*S*)-*N*-Benzyl-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester **pS-50e**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.75-1.83 (m, 2H, H-8), 2.16 (ddd, 1H, ³J=19.5 Hz, ²J=11.4 Hz, ³J=8.5 Hz, H-7a), 2.44-2.49 (m, 1H, H-7b), 3.07 (ddd, 1H, ²J=14.5 Hz, ³J=5.1 Hz, ³J=1.5 Hz, H-9a), 3.79

(dd, 1H, $^3J=9.7$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, H-16), 3.90 (d, 1H, $^2J=15.2$ Hz, H-10a), 4.27-4.34 (m, 1H, H-9b), 5.23 (d, 1H, $^2J=15.2$ Hz, H-10b), 5.36 (d, 1H, $^3J=2.5$ Hz, H-3), 5.60 (ddd, 1H, $^3J=15.6$ Hz, $^3J=11.4$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-6), 6.01 (dd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=9.9$ Hz, H-5), 7.17 (d, 2H, $^3J=7.0$ Hz, H-12), 7.24 (t, 1H, $^3J=7.5$ Hz, H-14), 7.31 (t, 2H, $^3J=2.5$ Hz, H-13).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 27.2 (C-8), 32.2 (C-7), 45.8 (C-9), 49.3 (C-10), 50.1 (C-4), 52.6 (C-16), 65.6 (C-3), 126.0 (C-5), 127.3 (C-14), 127.3 (C-12), 128.6 (C-13), 135.7 (C-6), 136.6 (C-11), 168.2 (C-2), 169.9 (C-15).



IR (v/cm^{-1}):

3029 (w), 2947 (w), 1739 (s), 1618 (s), 1496 (w), 1435 (m), 1360 (w), 1241 (s), 1171 (m), 1074 (w), 983 (m), 845 (w), 752 (w), 701 (m), 649 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 321.5 (100) [M^+], 322.5 (22) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{NaCl}$ [M^+]:

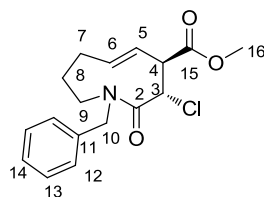
Ber.: 344.1029

Gef.: 344.1014

$[\alpha]_D^{25} = -6.5^\circ$ (1.05 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.35$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

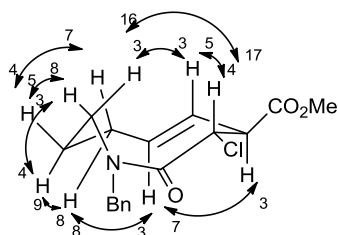
(pS) E-(3S,4S)-N-Benzyl-3-chlor-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester
pS-52e



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.72 (ddd, 1H, $^2J=11.4$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-8a), 1.92-2.01 (m, 1H, H-8b), 2.09-2.14 (m, 1H, H-7a), 2.44 (ddd, 1H, $^2J=11.4$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-7b), 3.10 (dd, 1H,

$^2J=14.8$ Hz, $^3J=4.5$ Hz, H-9a), 3.47 (dd, 1H, $^2J=14.7$ Hz, $^3J=10.7$ Hz, H-9b), 3.66 (dd, 1H, $^3J=11.1$ Hz, $^3J=9.2$ Hz, H-4), 3.79 (s, 3H, H-16), 3.91 (d, 1H, $^2J=14.9$ Hz, H-10a), 4.76 (d, 1H, $^3J=11.1$ Hz, H-3), 5.40 (d, 1H, $^2J=14.9$ Hz, H-10b), 5.59 (ddd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=3.9$ Hz, H-6), 5.69 (dd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=9.2$ Hz, H-5), 7.21 (d, 2H, $^3J=7.4$ Hz, H-12), 7.27-7.34 (m, 3H, H-13 und H-14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 25.5 (C-8), 31.3 (C-7), 44.7 (C-9), 48.0 (C-10), 52.4 (C-4), 53.4 (C-16), 57.9 (C-3), 127.7 (C-5), 127.9 (C-14), 128.3 (C-12), 128.7 (C-13), 135.2 (C-6), 136.4 (C-11), 168.3 (C-2), 171.5 (C-15).



IR (v/cm^{-1}):

3029 (w), 2936 (w), 1740 (s), 1645 (s), 1495 (w), 1435 (m), 1361 (w), 1272 (m), 1165 (m), 1030 (m), 991 (m), 838 (w), 746 (m), 701 (m), 684 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 321.5 (100) [M^+], 322.5 (12) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{NaCl}$ [M^+]:

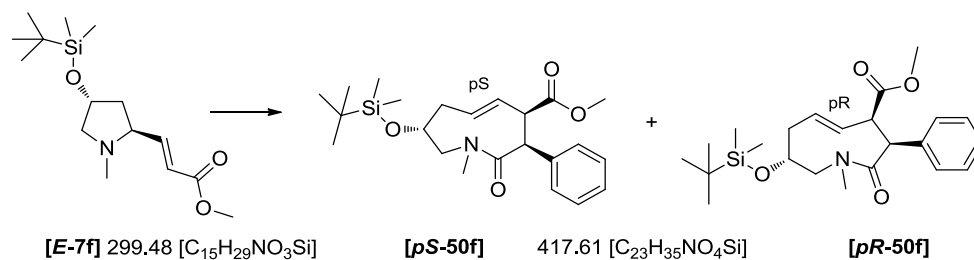
Ber.: 344.1029

Gef.: 344.1025

$[\alpha]_D^{25} = +54.8^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

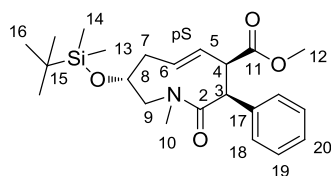
$R_f = 0.25$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.15.11. (*pS/pR*) *E*-(3*S*,4*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-methyl-2-oxo-3-phenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester



1.50 g (5.01 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-7f** wurden mit 3.46 g (25.0 mmol, 5 eq.) Phenylacetylfluorid, 12.5 ml (25.0 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 2.77 g (20.0 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 2.21 g einer Produktmischung der beiden Isomere als gelbes Öl. Diese wurden mittels HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (Hex/EE 4:1), 40 ml/min, 40 bar getrennt. Erhalten wurden 1.47 g (70%) des *pS*-Isomers **pS-50f** als farbloser Feststoff, $t_R = 13.8$ min. sowie 0.22 g (11%) des *pR*-Isomers **pR-50f** ebenfalls als farbloser Feststoff, $t_R = 18.2$ min.

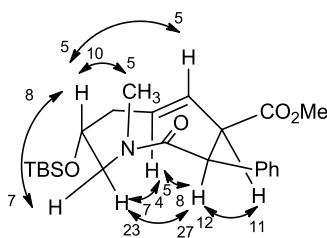
(*pS*) *E*-(3*S*,4*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-methyl-2-oxo-3-phenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1*H*-azonin-4-carbonsäuremethylester **pS-50f**



Hauptkonformer:

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.90 (s, 9H, H-16), 2.42-2.48 (m, 2H, H-7), 2.92 (s, 3H, H-10), 3.04 (dd, 1H, $^2J=14.7$ Hz, $^3J=4.7$ Hz, H-9a), 3.46 (s, 3H, H-12), 3.65-3.70 (m, 1H, H-4), 3.86 (dd, 1H, $^2J=14.7$ Hz, $^3J=9.5$ Hz, H-9b), 4.91-4.25 (m, 1H, H-8), 4.37 (d, 1H, $^3J=8.0$ Hz, H-3), 5.85-5.87 (m, 1H, H-5), 5.88-5.89 (m, 1H, H-6), 7.21-7.25 (m, 3H, H-18 und H-20), 7.56-7.58 (m, 2H, H-19).

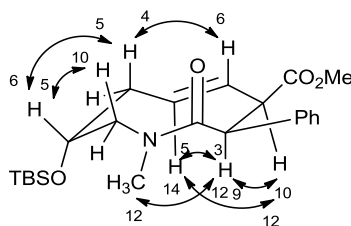
^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): -5.0 (C-13, C-14), 18.0 (C-15), 25.7 (C-16), 33.7 (C-10), 39.2 (C-7), 51.1 (C-4), 51.3 (C-12), 54.1 (C-3), 55.1 (C-9), 67.9 (C-8), 127.4 (C-5), 127.5 (C-20), 127.9 (C-18), 129.6 (C-19), 133.2 (C-6) 136.4 (C-17), 170.2 (C-2), 170.7 (C-11).



Nebenkonformer:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.90 (s, 9H, H-16), 2.33 (ddd, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=11.0 Hz, ³J=2.3 Hz, H-7a), 2.48-2.51 (m, 1H, H-7b), 2.71-2.75 (m, 1H, H-9a), 3.10 (s, 3H, H-12), 3.20 (s, 3H, H-10), 3.71 (t, 1H, ³J=10.3 Hz, H-4), 4.11-4.12 (m, 1H, H-8), 4.52 (d, 1H, ³J=10.6 Hz, H-3), 4.62 (dd, 1H, ²J=14.5 Hz, ³J=2.0 Hz, H-9b), 5.73-5.81 (m, 1H, H-6), 5.92-5.95 (m, 1H, H-5), 7.17-7.23 (m, 3H, H-18 und H-20), 7.36-7.39 (m, 2H, H-19).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.8 (C-13, C-14), 17.9 (C-15), 25.7 (C-16), 38.3 (C-10), 40.4 (C-7), 48.6 (C-3), 49.1 (C-4), 51.2 (C-12), 53.1 (C-9), 74.6 (C-8), 125.9 (C-5), 127.1 (C-20), 127.5 (C-18), 130.3 (C-19), 130.5 (C-6) 136.5 (C-17), 171.3 (C-2), 172.6 (C-11).



IR (ν/cm⁻¹):

3025 (w), 2952 (m), 1739 (s), 1647 (s), 1434 (w), 1254 (m), 1160 (m), 1074 (s), 994 (m), 835 (s), 776 (m), 700 (m), 618 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 417.5 (100) [M⁺], 418.6 (25) [MH⁺], 836.0 (9) [M₂H₂⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₃₅NO₄NaSi [M⁺]:

Ber.: 440.2233

Gef.: 440.2221

EA:

Ber.: C 66.15%, H 8.45%, N 3.35%

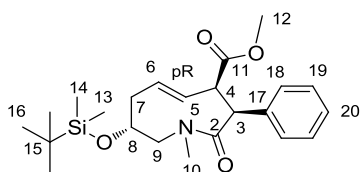
Gef.: C 66.18%, H 8.70%, N 3.34%

$[\alpha]_D^{25} = -82.1^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 91°C.

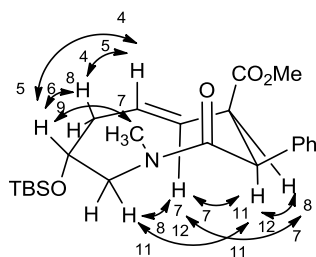
$R_f = 0.21$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

(pR) E-(3S,4R,8R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-N-methyl-2-oxo-3-phenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin-4-carbonsäuremethylester pR-50f



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 0.13 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.91 (s, 9H, H-16), 2.12 (dt, 1H, $^2J=11.8$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, H-7a), 2.87-2.92 (m, 1H, H-7b), 2.95 (s, 3H, H-10), 3.00 (d, 1H, $^2J=13.8$ Hz, H-9a), 3.50 (dd, 1H, $^3J=5.7$ Hz, $^3J=3.2$ Hz, H-4), 3.70 (s, 3H, H-12), 4.01 (d, 1H, $^3J=2.9$ Hz, H-3), 4.03-4.10 (m, 1H, H-9b), 4.10-4.14 (m, 1H, H-8), 5.82 (dd, 1H, $^3J=16.0$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-5), 6.07 (ddd, 1H, $^3J=15.8$ Hz, $^3J=12.0$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-6), 7.24-7.31 (m, 3H, H-19 und H-20), 7.39-7.41 (m, 2H, H-18).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): -4.7 (C-13, C-14), 17.9 (C-15), 25.6 (C-16), 35.1 (C-10), 43.1 (C-7), 49.7 (C-4), 51.6 (C-12), 53.1 (C-3), 58.1 (C-9), 70.4 (C-8), 127.2 (C-20), 128.0 (C-19), 129.3 (C-18), 129.5 (C-6), 130.1 (C-5), 138.3 (C-17), 169.1 (C-2), 170.2 (C-11).



IR (ν/cm^{-1}):

3027 (w), 2929 (w), 1742 (s), 1640 (s), 1434 (m), 1254 (m), 1160 (m), 1085 (s), 894 (w), 837 (s), 777 (m), 700 (m), 619 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 417.6 (100) [M^+], 418.6 (25) [MH^+], 836.1(9) [$M_2H_2^+$].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₃₅NO₄NaSi [M⁺]:

Ber.: 440.2233

Gef.: 440.2233

EA:

Ber.: C 66.15%, H 8.45%, N 3.35%

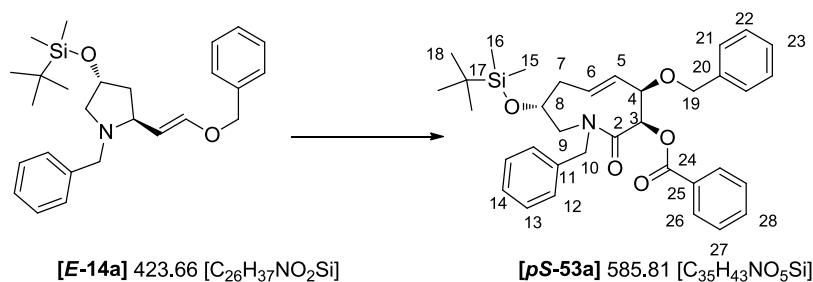
Gef.: C 66.05%, H 8.51%, N 3.34%

$[\alpha]_D^{25} = -152.0^\circ$ (1.10 g/100ml, CH₂Cl₂).

Smp.: 108°C.

R_f = 0.18 (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.15.12. (pS) E-(3R,4R,8R)-3-Benzoyloxy-N-benzyl-4-benzyloxy-8-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin pS-53a



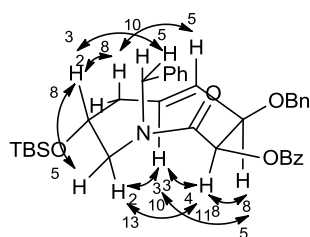
3.40 g (8.02 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-14a** wurden mit 7.30 g (40.0 mmol, 5 eq.) Benzoyloxyessigsäurefluorid, 20.0 ml (40.0 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 4.40 g (32.0 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 2.70 g (70%) des Azoninons **pS-53a** als gelbes Öl.

Hauptkonfomer:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): -0.06 und 0.00 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.83 (s, 9H, H-18), 2.24 (dd, 1H, ²J=10.8 Hz, ³J=5.7 Hz, H-7a), 2.31 (dd, 1H, ²J=12.4 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7b), 3.10 (dd, 1H, ²J=15.2 Hz, ³J=4.6 Hz, H-9a), 3.69 (dd, 1H, ²J=15.3 Hz, ³J=9.6 Hz, H-9b), 4.03-4.09 (m, 1H, H-8), 4.35 (d, 1H, ²J=14.7 Hz, H-10a), 4.68-4.70 (m, 1H, H-4), 4.70 (d, 1H, ²J=12.8 Hz, H-19a), 4.92 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-19b), 5.02 (d, 1H, ²J=14.7 Hz, H-10b), 5.53 (dd, 1H, ³J=16.7 Hz, ³J=7.8 Hz, H-5), 5.59 (d, 1H, ³J=5.8

H-3), 5.84 (ddd, 1H, $^3J=15.5$ Hz, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H-6), 7.27-7.38 (m, 12H, H-12, H-13, H-14, H-21, H-22, H-23 und H-27), 7.60 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-28), 8.17 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-26).

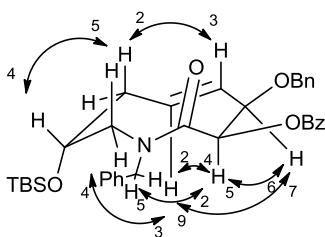
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -5.0 und -4.9 (C-15 und C-16), 17.9 (C-17), 25.7 (C-18), 39.1 (C-7), 49.1 (C-10), 52.1 (C-9), 66.3 (C-8), 71.3 (C-19), 72.9 (C-3), 75.4 (C-4), 127.3 (C-6), 127.5 (C-21), 127.6 (C-14), 127.7 (C-12), 127.9 (C-23), 128.3 (C-13), 128.4 (C-22), 128.4 (C-27), 128.6 (C-26), 130.0 (C-5), 130.0 (C-25), 133.3 (C-28), 136.7 (C-11), 138.0 (C-20), 166.4 (C-24), 167.8 (C-2).



Nebenkofomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 0.07 und 0.10 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.95 (s, 9H, H-18), 2.52-2.59 (m, 2H, H-7), 3.09 (m, 1H, H-9a), 4.23 (d, 1H, $^2J=14.9$ Hz, H-9b), 4.28-4.30 (m, 1H, H-8), 4.47 (d, 1H, $^2J=15.5$ Hz, H-10a), 4.54 (dd, 1H, $^3J=8.0$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, H-4), 4.62 (d, 1H, $^2J=12.1$ Hz, H-19a), 4.92 (d, 1H, $^2J=12.9$ Hz, H-19b), 5.44 (d, 1H, $^2J=15.5$ Hz, H-10b), 6.00-6.04 (m, 1H, H-5), 6.05-6.09 (m, 1H, H-6), 6.09 (d, 1H, $^3J=2.0$ Hz, H-3), 7.27-7.38 (m, 12H, H-12, H-13, H-14, H-21, H-22, H-23 und H-27), 7.56-7.38 (m, 1H, H-28), 8.05 (dd, 2H, $^3J=8.5$ Hz, H-26).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.8 (C-15 und C-16), 21.1 (C-17), 25.9 (C-18), 43.3 (C-7), 48.2 (C-9), 52.1 (C-10), 70.9 (C-19), 75.6 (C-8), 78.3 (C-4), 83.5 (C-3), 126.8 (C-23), 127.3 (C-21), 127.7 (C-14), 127.8 (C-12), 128.2 (C-13), 128.3 (C-22), 128.4 (C-27), 129.4 (C-25), 129.6 (C-26), 130.6 (C-6), 132.8 (C-5), 133.4 (C-28), 137.4 (C-11), 137.5 (C-20), 166.2 (C-24), 170.1 (C-2).



IR (v/cm^{-1}):

3030 (w), 2928 (s), 1719 (m), 1654 (m), 1451 (w), 1272 (s), 1105 (s), 836 (s), 711 (s), 697 (s), 611 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 585.3 (100) [M^+], 586.3 (51) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{35}H_{43}NO_5NaSi[M^+]$:

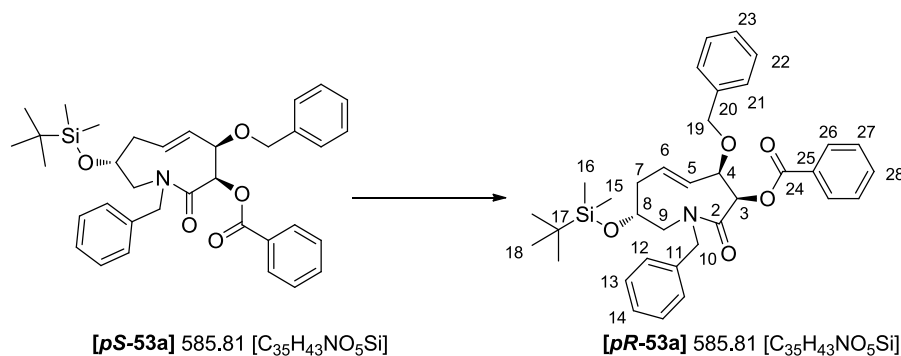
Ber.: 608.2808

Gef.: 608.2810

$[\alpha]_D^{25} = -126.6^\circ$ (1.40 g/100ml, CH_2Cl_2).

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

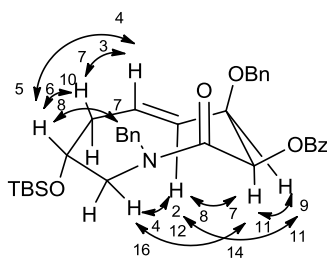
3.1.15.13. (pR) E-(3R,4R,8R)-3-Benzoyloxy-N-benzyl-4-benzyloxy-8-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin pR-53a



Zur Umwandlung des kinetischen Produkts in das thermodynamische Produkt wurde etwas in Aceton gelöst und für 12 Stunden bei 65 °C erhitzt. Hierbei konnte eine vollständige Umwandlung zum pR-Isomer erreicht werden.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 0.01 und 0.02 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.84 (s, 9H, H-18), 2.14 (ddd, 1H, $^2J=12.0$ Hz, $^3J=11.8$ Hz, $^3J=8.8$ Hz, H-7a), 2.77-2.83 (m, 1H, H-7b), 3.09 (d, 1H, $^2J=14.1$ Hz, $^3J=4.6$ Hz, H-9a), 3.84 (dd, 1H, $^2J=14.4$ Hz, $^3J=9.3$ Hz, H-9b), 4.00 (dd, 1H, $^3J=15.7$ Hz, $^3J=8.4$ Hz, H-8), 4.61 (dd, 1H, $^3J=2.9$ Hz, $^3J=1.3$ Hz, H-4), 4.64 (d, 1H, $^2J=15.5$ Hz, H-10a), 4.87 (d, 1H, $^2J=12.3$ Hz, H-19a), 4.90 (d, 1H, $^2J=14.7$ Hz, H-10b), 4.94 (d, 1H, $^2J=12.1$ Hz, H-19b), 5.51 (d, 1H, $^3J=0.8$ Hz, H-3), 5.65 (dd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=3.1$ Hz, H-5), 5.98 (dddd, 1H, $^3J=15.9$ Hz, $^3J=12.0$ Hz, $^3J=3.8$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H-6), 7.22-7.32 (m, 6H, H-13, H-14, H-21 und H-23), 7.36 (t, 2H, $^3J=7.3$ Hz, H-22), 7.46 (t, 2H, $^3J=7.7$ Hz, H-27), 7.51 (d, 2H, $^3J=7.1$ Hz, H-12), 7.58 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-28), 8.13 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, H-26).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC, HMBC): -4.9 und -4.5 (C-15 und C-16), 17.8 (C-17), 25.6 (C-18), 42.7 (C-7), 50.3 (C-10), 58.9 (C-9), 69.4 (C-8), 71.5 (C-19), 74.4 (C-3), 76.7 (C-4), 127.0 (C-14), 127.5 (C-23), 127.6 (C-21), 127.9 (C-12), 128.2 (C-13), 128.3 (C-22), 128.4 (C-27), 129.3 (C-5), 129.6 (C-25), 130.0 (C-26), 130.0 (C-6), 130.0 (C-26), 133.2 (C-28), 137.2 (C-11), 138.2 (C-20), 165.2 (C-24), 166.0 (C-2).



IR (v/cm^{-1}):

3030 (w), 2928 (s), 1721 (m), 1653 (m), 1451 (w), 1272 (s), 1105 (s), 836 (s), 711 (s), 698 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 585.3 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{NaSi}$ [M^+]:

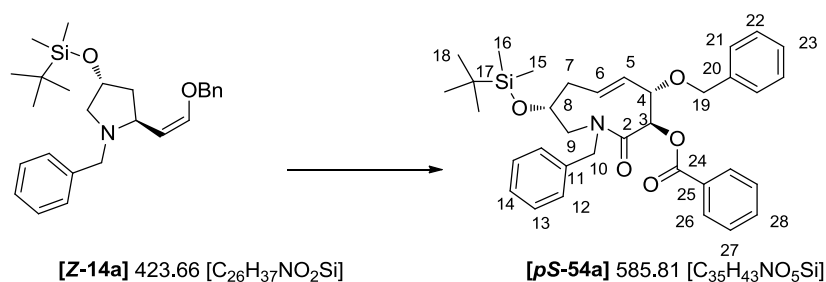
Ber.: 608.2808

Gef.: 608.2811

$[\alpha]_D^{25} = -145.0^\circ$ (1.15 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.64$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.15.14. (pS) E-(3R,4S,8R)-3-Benzoyloxy-N-benzyl-4-benzyloxy-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin pS-54a



50.0 mg (0.12 mmol, 1 eq.) des Allylamins **Z-14a** wurden mit 110 mg (0.60 mmol, 5 eq.) Benzoyloxyessigsäurefluorid, 0.30 ml (0.60 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 66.0 mg (0.48 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 8:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 42.0 mg (60%) des Azoninons **pS-54a** als gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): -0.07 und 0.00 (2xs, 6H, H-15 und H-16), 0.84 (s, 9H, H-18), 2.20 (dt, 1H, ²J=12.9 Hz, ³J=5.5 Hz, H-7a), 2.43 (dd, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=3.0 Hz, H-7b), 3.14 (dd, 1H, ²J=15.1 Hz, ³J=5.0 Hz, H-9a), 3.86 (dd, 1H, ²J=15.1 Hz, ³J=9.9 Hz, H-9b), 4.05-4.09 (m, 1H, H-8), 4.24 (d, 1H, ²J=14.8 Hz, H-10a), 4.51 (dd, 1H, ³J=7.2 Hz, ³J=4.0 Hz, H-4), 4.57 (d, 1H, ²J=12.0 Hz, H-19a), 4.79 (d, 1H, ²J=12.0 Hz, H-19b), 5.00 (d, 1H, ²J=14.8 Hz, H-10b), 5.48 (d, 1H, ³J=7.3 Hz, H-3), 5.49 (dd, 1H, ³J=11.8 Hz, ³J=3.9 Hz, H-5), 6.34 (ddd, 1H, ³J=15.8 Hz, ³J=11.8 Hz, ³J=3.4 Hz, H-6), 7.27-7.29 (m, 3H, H-22 und H-23), 7.32-7.33 (m, 2H, H-21), 7.33-7.34 (m, 1H, H-14), 7.35-7.38 (m, 2H, H-13), 7.39-7.42 (m, 2H, H-12), 7.44-7.48 (m, 2H, H-27), 7.57-7.61 (m, 1H, H-28), 8.09-8.12 (m, 2H, H-26).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -5.1 und -5.0 (C-15 und C-16), 17.9 (C-17), 25.7 (C-18), 39.4 (C-7), 49.0 (C-10), 50.9 (C-9), 64.8 (C-8), 71.1 (C-19), 75.7 (C-4), 77.0 (C-3), 127.6 (C-14), 127.8 (C-23), 127.9 (C-21), 128.3 (C-13), 128.3 (C-12), 128.4 (C-22), 128.7 (C-27), 129.5 (C-25), 129.9 (C-6), 130.0 (C-26), 131.6 (C-5), 133.2 (C-28), 136.7 (C-11), 137.8 (C-20), 166.4 (C-24), 169.0 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3031 (w), 2927 (w), 1726 (s), 1632 (m), 1452 (w), 1271 (s), 1106 (s), 913 (w), 837 (s), 711 (s).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 585.4 (100) [M⁺], 586.4 (80) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₅H₄₃NO₅NaSi[M⁺]:

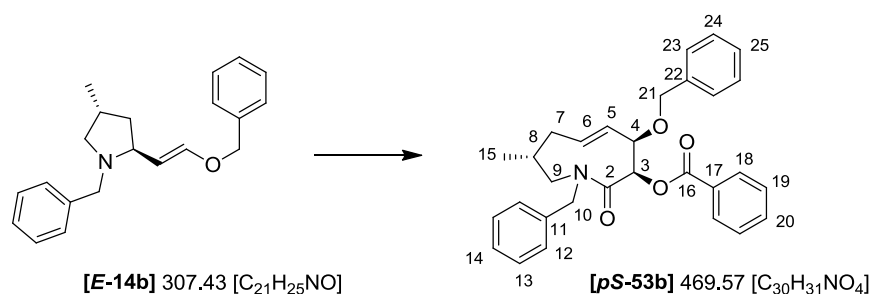
Ber.: 608.2808

Gef.: 608.2822

[α]_D²⁵ = -115.7° (0.75 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.20 (PE/EE, 8:1) Schlittler.

3.1.15.15. (pS) E-(3R,4R,8R)-3-Benzoyloxy-N-benzyl-4-benzyloxy-8-methyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin pS-53b



40.0 mg (0.13 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-14b** wurden mit 0.12 g (0.65 mmol, 5 eq.) Benzoylglykolsäurefluorid, 0.33 ml (0.65 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 70.0 mg (0.52 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das

Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 25.0 mg (41%) des Azoninons **pS-53b** als gelber Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.87 (d, 3H, ³J=7.1 Hz, H-15), 1.56 (dd, 1H, ²J=14.9 Hz, ³J=7.1 Hz, H-9a), 1.88-1.98 (m, 1H, H-9b), 2.23-2.31 (m, 1H, H-7a), 2.41-2.46 (m, 1H, H-7b), 4.06 (d, 1H, ²J=15.5 Hz, H-10a), 4.51 (dd, 1H, ³J=9.1 Hz, ³J=1.8 Hz, H-4), 4.61 (d, 1H, ²J=12.1 Hz, H-21a), 4.65-4.68 (m, 1H, H-8), 4.70 (d, 1H, ²J=12.0 Hz, H-21b), 4.80 (d, 1H, ²J=15.5 Hz, H-10b), 5.72 (ddd, 1H, ³J=15.8 Hz, ³J=11.4 Hz, ³J=4.4 Hz, H-6), 5.96 (d, 1H, ³J=2.2 Hz, H-3), 6.04 (dd, 1H, ³J=16.2 Hz, ³J=9.2 Hz, H-5), 7.18-7.36 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-18, H-19 und H-20), 7.50 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-24), 7.62 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-25), 8.13 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-23).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 21.5 (C-15), 32.3 (C-7), 34.0 (C-9), 46.5 (C-10), 52.0 (C-8), 70.8 (C-21), 78.3 (C-4), 82.7 (C-3), 126.5 (C-14), 126.7 (C-18), 127.6 (C-12), 127.7 (C-20), 128.3 (C-13), 128.4 (C-19), 128.6 (C-24), 128.7 (C-23), 129.5 (C-21), 129.7 (C-22), 131.6 (C-5), 132.7 (C-6), 133.5 (C-25), 137.6 (C-11), 138.4 (C-17), 165.4 (C-16), 169.1 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3031 (w), 2929 (w), 1722 (s), 1628 (s), 1495 (w), 1452 (m), 1269 (s), 1114 (s), 1025 (w), 990 (w), 792 (w), 697 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 469.2 (100) [M⁺], 470.2 (49) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₀H₃₁NO₄Na[M⁺]:

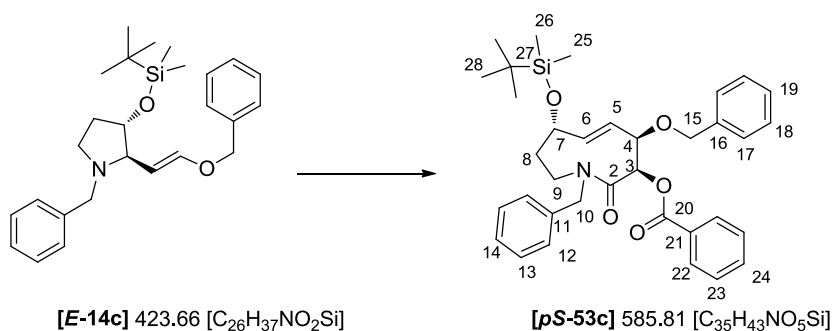
Ber.: 492.2150

Gef.: 492.2150

[α]_D²⁵ = -94.0° (0.93 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.36 (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.15.16. (pS) E-(3R,4R,7S)-3-Benzoyloxy-N-benzyl-4-benzyloxy-7-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1H-azonin pS-53c



1.53 g (3.62 mmol, 1 eq.) des Allylamins **E-14c** wurden mit 3.30 g (18.1 mmol, 5 eq.) Benzoyloxyessigsäurefluorid, 9.06 ml (18.1 mmol, 5 eq.) Trimethylaluminium und 2.00 g (14.5 mmol, 4 eq.) Kaliumcarbonat entsprechend der Variante A der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 2.00 g (94%) des Azoninons **pS-53c** als gelb-oranges Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 (s, 6H, H-25 und H-26), 0.90 (s, 9H, H-28), 1.74-1.90 (m, 2H, H-8), 2.70 (dd, 1H, ²J=15.0 Hz, ³J=5.5 Hz, H-9a), 3.78.3.85 (m, 1H, H-9b), 3.79 (d, 1H, ²J=15.1 Hz, H-10a), 4.34 (dd, 1H, ³J=16.7 Hz, ³J=9.0 Hz, H-7), 4.52 (dd, 1H, ³J=9.6 Hz, ³J=1.2 Hz, H-4), 4.64 (d, 1H, ²J=12.0 Hz, H-15a), 4.70 (d, 1H, ²J=12.0 Hz, H-15b), 5.47 (d, 1H, ²J=15.0 Hz, H-10b), 5.69 (dd, 1H, ³J=16.4 Hz, ³J=9.3 Hz, H-6), 5.97 (d, 1H, ³J=2.1 Hz, H-3), 6.01 (dd, 1H, ³J=16.5 Hz, ³J=9.2 Hz, H-5), 7.15 (d, 2H, ³J=8.4 Hz, H-17), 7.19-7.36 (m, 8H, H-12, H-13, H-14, H-18 und H-19), 7.47 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-23), 7.59 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-24), 8.04 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-22).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.7 und -4.4 (C-25 und C-26), 18.1 (C-27), 25.8 (C-28), 37.2 (C-8), 42.1 (C-9), 48.1 (C-10), 71.1 (C-15), 75.4 (C-7), 78.4 (C-4), 82.8 (C-3), 127.2 (C-14), 127.6 (C-24), 127.7 (C-19), 127.7 (C-5), 127.8 (C-17), 128.0 (C-12), 128.4 (C-13), 128.5 (C-18), 128.6 (C-23), 129.7 (C-22), 129.9 (C-21), 133.5 (C-24), 136.3 (C-6), 136.4 (C-11), 137.4 (C-16), 165.3 (C-20), 168.8 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3031 (w), 2927 (w), 1727 (s), 1631 (m), 1452 (w), 1271 (s), 1177 (w), 1070 (s), 837 (m), 779 (m), 711 (s), 668 (m)

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 585.4 (100) [M⁺], 586.4 (35) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₅H₄₃NO₅NaSi[M⁺]:

Ber.: 608.2808

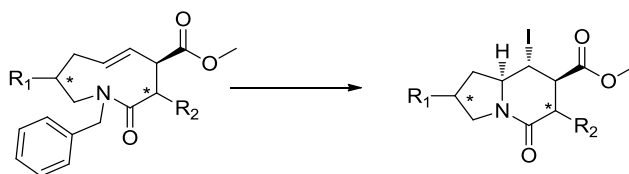
Gef.: 608.2828

[α]_D²⁵ = -43.9° (0.90 g/100ml, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.28$ (PE/EE, 10:1) Schlittler, Cer.

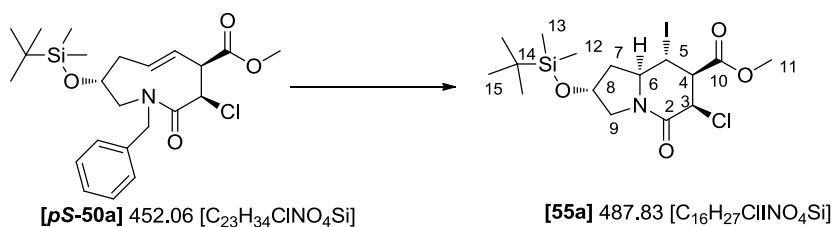
3.1.16. Transannularer Ringschluss

3.1.16.1. Standardvorschrift für die Iodlactamisierung



Das Umlagerungsprodukt (1.0 mmol) wurde in 20 ml abs. Dichlormethan unter Ar vorgelegt und mit Iod (1.1 mmol) ebenfalls gelöst in 20 ml Dichlormethan quasi titriert (langsame Zugabe bis kein Farbwechsel mehr auftrat). Zur Vervollständigung der Reaktion wurde für 30 Minuten bei rt rühren gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 40 ml gesätt. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequencht und die Phasen wurden separiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

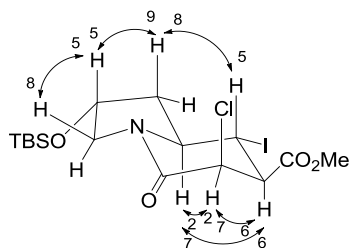
3.1.16.2. (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester **55a**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 2.60 g (5.75 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-50a** mit 1.60 g (6.30 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 1.90 g (68%) des Iodlactams **55a** als farbloser Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY, HH-NOESY): 0.09 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.88 (s, 9H, H-15), 1.70-1.77 (m, 1H, H-7a), 2.45 (dd, 1H, ²J=11.8 Hz, ³J=4.2 Hz, H-7b), 3.58 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-9a), 3.63 (dd, 1H, ²J=11.3 Hz, ³J=4.9 Hz, H-4), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.87 (dd, 1H, ²J=13.4 Hz, ³J=4.9 Hz, H-9b), 4.14 (t, 1H, ³J=10.9 Hz, H-5), 4.15-4.22 (m, 1H, H-6), 4.42 (t, 1H, ³J=4.4 Hz, H-8), 4.56 (d, 1H, ³J=4.9 Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -4.9 (C-12 und C-13), 18.0 (C-14), 18.1 (C-5), 25.7 (C-15), 43.9 (C-7), 52.7 (C-11), 54.3 (C-3), 54.7 (C-4), 57.3 (C-9), 63.7 (C-8), 67.1 (C-6), 162.6 (C-2), 167.8 (C-10).



IR (ν/cm^{-1}):

2955 (w), 1752 (s), 1721 (w), 1458 (w), 1285 (m), 1077 (w), 913 (w), 743 (m), 688 (w), 613 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 488.2 (100) [M^+], 489.1 (60) [MH^+], 490.1 (100) [M^+].

EA:

Ber.: C 39.39%, H 5.58%, N 2.87%

Gef.: C 39.68%, H 5.56%, N 2.81%

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{NaSiClI}$ [M^+]:

Ber.: 510.0340

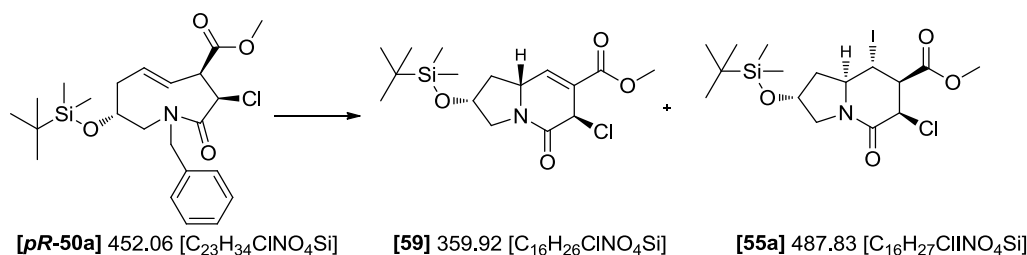
Gef.: 510.0349

$[\alpha]_D^{25} = -63.0^\circ$ (0.67 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 155°C.

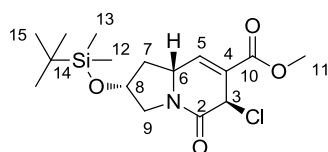
$R_f = 0.42$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.16.3. (3*R*,6*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,6,7,8,9-hexahydroindolizidin-4-carbonsäuremethylester **59**



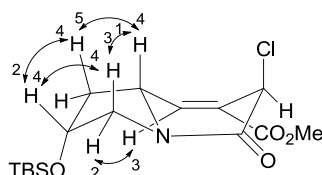
Entsprechend der Standardvorschrift wurden 20.0 mg (44.0 μ mol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pR-50a** mit 12.0 mg (45.0 μ mol, 1.1eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 8.00 mg (51%) des Eliminierungsprodukts **59** als farbloses Öl und 9.00 mg (42%) des Iodlactams **55a** als farbloser Feststoff.

(3*R*,6*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-2-oxo-2,3,6,7,8,9-hexahydroindolizidin-4-carbonsäuremethylester **59**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY, HH-NOESY): 0.08 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.87 (s, 9H, H-15), 1.81 (dt, 1H, ²J=11.8 Hz, ³J=8.4 Hz, H-7a), 2.48 (dt, 1H, ²J=12.1 Hz, ³J=6.2 Hz, H-7b), 3.53 (dd, 1H, ²J=12.4 Hz, ³J=6.4 Hz, H-9a), 3.67 (dd, 1H, ²J=12.3 Hz, ³J=7.3 Hz, H-9b), 3.85 (s, 3H, H-11), 4.46 (dd, 1H, ²J=11.8 Hz, ³J=6.3 Hz, H-6), 4.53 (dq, 1H, ³J=8.3 Hz, ³J=6.3 Hz, H-8), 5.15 (d, 1H, ⁴J= 1.4Hz, H-3), 7.23-7.24 (m, 1H, H-5).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.9 (C-12 und C-13), 17.9 (C-14), 25.6 (C-15), 39.8 (C-7), 48.4 (C-3), 52.4 (C-9), 52.6 (C-11), 56.4 (C-6), 68.8 (C-8), 129.8 (C-4), 141.3 (C-5), 163.0 (C-2), 163.5 (C-10).



IR (v/cm⁻¹):

2952 (w), 1728 (m), 1670 (s), 1440 (w), 1253 (s), 1117 (m), 896 (w), 837 (s), 778 (m), 681 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₂₇NO₄SiCl [M⁺]:

Ber.: 360.1398

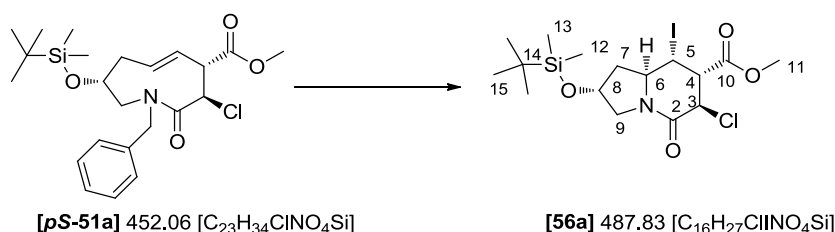
Gef.: 360.1398

$[\alpha]_D^{25} = -58.7^\circ$ (0.45 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.20$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

Analytische Daten des Indolizidinons **55a** siehe 3.1.16.2.

3.1.16.4. (3R,4R,5R,6S,8R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester **56a**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 38.0 mg (84.1 μ mol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-51a** mit 23.0 mg (92.5 μ mol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 34.0 mg (83%) des Iodlactams **56a** als farbloser Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 und 0.08 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.87 (s, 9H, H-15), 1.63-1.70 (m, 1H, H-7a), 2.31-2.34 (m, 1H, H-7b), 3.53-3.56 (m, 2H, H-9a und H-4), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.92 (dd, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=5.1 Hz, H-9b), 4.29-4.37 (m, 2H, H-5 und H-6), 4.48 (t, 1H, ³J=4.8 Hz, H-8), 4.51 (d, 1H, ³J=2.1 Hz, H-3).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.8 (C-12 und C-13), 16.2 (C-5), 18.0 (C-14), 25.7 (C-15), 44.6 (C-7), 52.7 (C-11), 53.5 (C-3), 56.0 (C-4), 57.2 (C-9), 60.2 (C-6), 67.1 (C-8), 162.5 (C-2), 169.0 (C-10).

IR (v/cm⁻¹):

2952 (w), 1737 (s), 1664 (s), 1439 (w), 1256 (m), 1173 (m), 1079 (w), 943 (w), 806 (m), 752 (m), 664 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 429.9 (100) [M⁺-t-Bu].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{16}H_{28}NO_4SiCl$ [M^+]:

Ber.: 488.0521

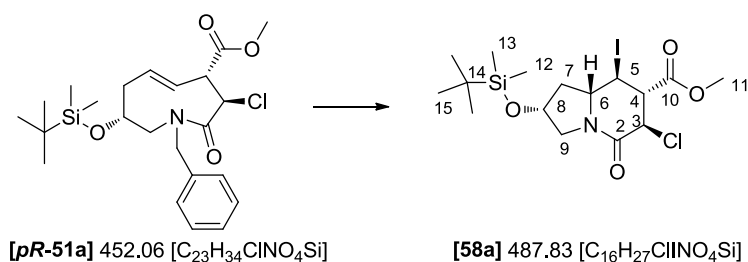
Gef.: 488.0506

$[\alpha]_D^{25} = -50.4^\circ$ (1.07 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 118°C.

$R_f = 0.38$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

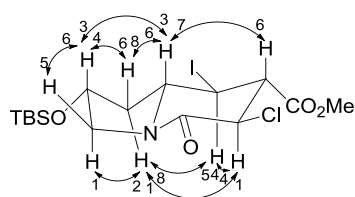
3.1.16.5. (3R,4R,5S,6R,8R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester 58a



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 20.0 mg (44.0 μ mol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pR-51a** mit 12.0 mg (49.0 μ mol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 14.0 mg (65%) des Iodlactams **58a** als farbloser Feststoff.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 und 0.08 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.87 (s, 9H, H-15), 1.86(ddd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, H-7a), 2.57 (dt, 1H, $^2J=12.4$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, H-7b), 3.44 (dd, 1H, $^3J=11.3$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, H-4), 3.67 (dd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=5.6$ Hz, H-9a), 3.73 (dd, 1H, $^2J=12.5$ Hz, $^3J=6.4$ Hz, H-9b), 3.83 (s, 3H, H-11), 3.96-4.02 (m, 1H, H-6), 4.11 (t, 1H, $^3J=11.1$ Hz, H-5), 4.37-4.43 (m, 1H, H-8), 4.59 (d, 1H, $^3J=9.0$ Hz, H-3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): -4.9 (C-12 und C-13), 22.2 (C-5), 17.8 (C-14), 25.6 (C-15), 43.4 (C-7), 53.0 (C-11), 54.0 (C-3), 55.3 (C-9), 59.5 (C-4), 62.7 (C-6), 67.7 (C-8), 162.7 (C-2), 170.4 (C-10).



IR (v/cm⁻¹):

2952 (w), 1751 (m), 1641 (s), 1457 (w), 1253 (m), 1054 (w), 1018 (w), 902 (w), 836 (m), 778 (m), 654 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₂₈NO₄SiClI [M⁺]:

Ber.: 488.0521

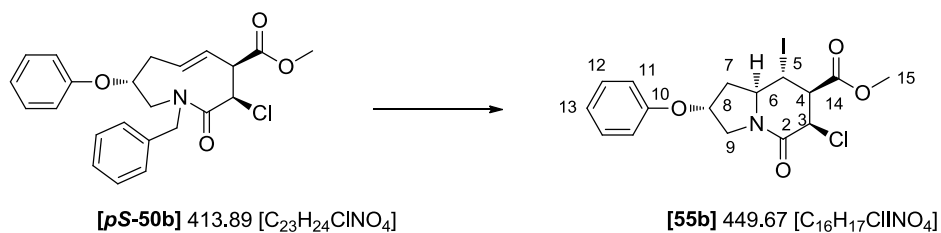
Gef.: 488.0516

[α]_D²⁵ = +46.8° (0.63 g/100ml, CH₂Cl₂).

Smp.: 155 °C.

R_f = 0.41 (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.16.6. (3R,4S,5R,6S,8R)-3-Chlor-5-iod-8-phenoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester 55b



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 75.0 mg (0.18 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-50b** mit 47.0 mg (0.20 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 42.0 mg (52%) des Iodlactams **55b** als weißer Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.94 (ddd, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=11.3 Hz, ³J=4.9 Hz, H-7a), 2.84 (dd, 1H, ²J=13.2 Hz, ³J=4.5 Hz, H-7b), 3.64 (dd, 1H, ³J=11.3 Hz, ³J=4.9 Hz, H-4), 3.82 (s, 3H, H-15), 3.85 (d, 1H, ²J=14.2 Hz, H-9a), 4.13 (dd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=7.9 Hz, H-9b), 4.18 (t, 1H, ³J=11.1 Hz, H-5), 4.26 (td,

1H, $^3J=11.1$ Hz, $^3J=4.5$ Hz, H-6), 4.57 (d, 1H, $^3J=4.9$ Hz, H-3), 4.94 (t, 1H, $^3J=5.0$ Hz, H-8), 6.84 (dd, 2H, $^3J=8.7$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H-11), 7.00 (t, 1H, $^3J=7.0$ Hz, H-13), 7.30 (dd, 2H, $^3J=8.6$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, H-12),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 17.6 (C-5), 40.8 (C-7), 52.9 (C-15), 53.9 (C-9), 54.3 (C-3), 54. (C-4), 64.0 (C-6), 71.8 (C-8), 115.5 (C-11), 121.9 (C-13), 129.9 (C-12), 156.5 (C-10), 162.8 (C-2), 167.9 (C-14).

IR (v/cm^{-1}):

3083 (w), 2978 (w), 1742 (m), 1664 (s), 1488 (m), 1289 (m), 1230 (s), 1099 (m), 913 (m), 751 (m), 689 (m), 652 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 449.3 (100) [M^+], 450.4 (6) [M^+], 451.3 (42) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{NaCl}$ [M^+]:

Ber.: 471.9789

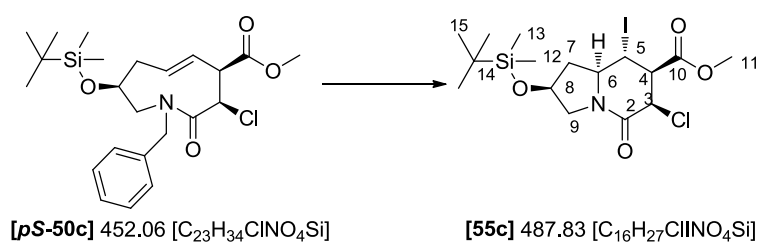
Gef.: 471.9789

$[\alpha]_D^{25} = +67.9^\circ$ (0.80 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 175 °C.

$R_f = 0.16$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.16.7. (3R,4S,5R,6S,8S)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester Iodlactam **55c**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 30.0 mg (66.4 μmol , 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-50c** mit 17.0 mg (73.0 μmol , 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 13.0 mg (40%) des Iodlactams **55c** als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.07 und 0.08 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.87 (s, 9H, H-15), 1.91 (ddd, 1H, $^2J=12.8$ Hz, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=6.6$ Hz, H-7a), 2.65 (dt, 1H, $^2J=12.4$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, H-7b), 3.61 (dd, 1H, $^3J=10.7$

H_z, ³J=5.4 Hz, H-4), 3.68 (d, 2H, ³J=5.7 Hz, H-9), 3.80 (s, 3H, H-11), 3.89 (ddd, 1H, ³J=11.0 Hz, ³J=9.2 Hz, ³J=6.0 Hz, H-6), 4.32 (t, 1H, ³J=10.8 Hz, H-5), 4.41 (p, 1H, ³J=5.9 Hz, H-8), 4.57 (d, 1H, ³J=5.4 Hz, H-3).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): -4.9 (C-12 und C-13), 17.9 (C-14), 19.6 (C-5), 25.6 (C-15), 42.8 (C-7), 52.7 (C-11), 54.1 (C-3), 55.1 (C-9), 55.5 (C-4), 63.4 (C-6), 67.7 (C-8), 162.8 (C-2), 168.1 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

3030 (w), 2926 (w), 1747 (s), 1667 (s), 1436 (w), 1257 (m), 1111 (m), 1086 (w), 900 (w), 837 (s), 778 (s), 692 (w), 646 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 430.4 (50) [M⁺-t-Bu], 488.5 (100) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₂₈NO₄SiClI [MH⁺]:

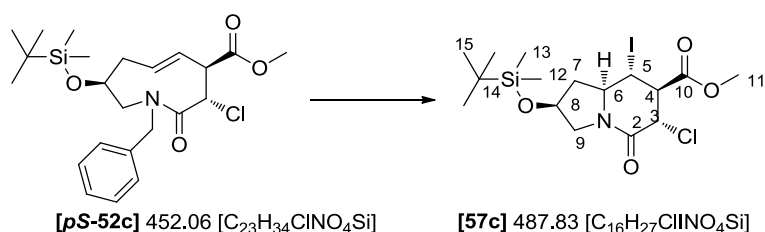
Ber.: 488.0521

Gef.: 488.0526

[α]_D²⁵ = +31.4° (0.50 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.16 (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.16.8. (3S,4S,5R,6S,8S)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester 57c



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 30.0 mg (66.4 μmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-52c** mit 17.0 mg (73.0 μmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 22.0 mg (68%) des Iodlactams **57c** als gelber Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 und 0.08 (2xs, 6H, H-12 und H-13), 0.87 (s, 9H, H-15), 1.85 (ddd, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=9.0 Hz, ³J=7.0 Hz, H-7a), 2.57 (dt, 1H, ²J=12.3 Hz, ³J=6.0 Hz, H-7b), 3.44 (dd, 1H, ³J=11.4 Hz, ³J=9.1 Hz, H-4), 3.66 (dd, 1H, ²J=12.4 Hz, ³J=5.3 Hz, H-9a), 3.73 (dd, 1H, ²J=12.5 Hz, ³J=6.4 Hz, H-9b), 3.83 (s, 3H, H-11), 3.98 (ddd, 1H, ³J=10.7 Hz, ³J=9.1 Hz, ³J=6.2 Hz, H-6), 4.32 (t, 1H, ³J=11.1 Hz, H-5), 4.40 (p, 1H, ³J=6.2 Hz, H-8), 4.59 (d, 1H, ³J=9.1 Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -5.0 (C-12 und C-13), 17.9 (C-14), 22.2 (C-5), 25.6 (C-15), 43.4 (C-7), 53.0 (C-11), 54.0 (C-3), 55.3 (C-9), 59.5 (C-4), 62.7 (C-6), 67.7 (C-8), 162.7 (C-2), 170.4 (C-10).

IR (v/cm^{-1}):

3030 (w), 2929 (w), 1752 (m), 1641 (s), 1457 (w), 1275 (m), 1137 (m), 1053 (m), 902 (w), 837 (m), 778 (m), 700 (w), 655 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 430.4 (100) [M^+ -t-Bu], 488.5 (8) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{SiClI}$ [MH^+]:

Ber.: 488.0521

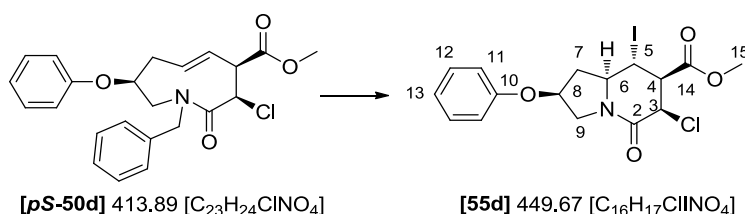
Gef.: 488.0515

$[\alpha]_D^{25} = -47.1^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 165°C.

$R_f = 0.35$ (PE/EE, 4:1) Schlittler.

3.1.16.9. (3R,4S,5R,6S,8S)-3-Chlor-5-iod-8-phenoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester **55d**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 0.15 g (0.36 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-50d** mit 0.10 g (0.40 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.11 g (68%) des Iodlactams **55d** als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 2.16 (ddd, 1H, $^2J=14.1\text{Hz}$, $^3J=8.9\text{Hz}$, $^3J=5.2\text{Hz}$, H-7a), 2.95 (dt, 1H, $^2J=13.4\text{Hz}$, $^3J=6.6\text{Hz}$, H-7b), 3.64 (dd, 1H, $^3J=10.9\text{Hz}$, $^3J=5.1\text{Hz}$, H-4), 3.74 (dd, 1H, $^2J=13.3\text{Hz}$, $^3J=6.2\text{Hz}$, H-9a), 3.81 (s, 3H, H-15), 4.01 (ddd, 1H, $^3J=10.8\text{Hz}$, $^3J=8.9\text{Hz}$, $^3J=6.8\text{Hz}$, H-6), 4.10-4.13 (m, 1H, H-9b), 4.35 (t, 1H, $^3J=10.9\text{Hz}$, H-5), 4.58 (d, 1H, $^3J=5.1\text{Hz}$, H-3), 4.89 (ddd, 1H, $^3J=11.6\text{Hz}$, $^3J=6.3\text{Hz}$, $^3J=3.3\text{Hz}$, H-8), 6.84 (dd, 2H, $^3J=8.7\text{Hz}$, $^4J=1.0\text{Hz}$, H-11), 6.99 (t, 1H, $^3J=7.4\text{Hz}$, H-13), 7.27-7.31 (m, 2H, H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): 19.0 (C-5), 40.1 (C-7), 52.4 (C-9), 52.8 (C-15), 54.0 (C-3), 55.0 (C-4), 63.6 (C-6), 72.9 (C-8), 115.6 (C-11), 121.8 (C-13), 129.7 (C-12), 156.7 (C-10), 162.8 (C-2), 167.9 (C-14).

IR (ν/cm⁻¹):

3083 (w), 2951 (w), 1745 (m), 1666 (s), 1493 (m), 1233 (s), 1173 (w), 1055 (w), 910 (w), 755 (m), 692 (m), 648 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 449.0 (100) [M⁺], 450.0 (17) [M⁺], 451.0 (30) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₁₇NO₄NaI Cl [M⁺]:

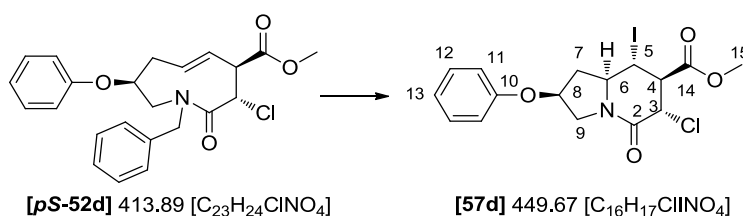
Ber.: 471.9789

Gef.: 471.9771

[α]_D²⁵ = +61.6° (0.90 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.33 (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.16.10. (3S,4S,5R,6S,8S)-3-Chlor-5-iod-8-phenoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester 57d



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 0.15 g (0.36 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-52d** mit 0.10 g (0.40 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 80.0 mg (49%) des Iodlactams **57d** als farbloser Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.12 (ddd, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=7.3 Hz, ³J=5.4 Hz, H-7a), 2.88 (dt, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=6.5 Hz, H-7b), 3.47 (dd, 1H, ³J=11.0 Hz, ³J=9.6 Hz, H-4), 3.80 (dd, 1H, ²J=13.3 Hz, ³J=6.1 Hz, H-9a), 3.85 (s, 3H, H-15), 4.09-4.17 (m, 3H, H-5, H-6 und H-9b), 4.65 (d, 1H, ³J=9.6 Hz, H-3), 4.88 (ddd, 1H, ³J=11.7 Hz, ³J=6.2 Hz, ³J=3.6 Hz, H-8), 6.84 (dd, 2H, ³J=8.7 Hz, ⁴J=0.9 Hz, H-11), 7.00 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-13), 7.28-7.32 (m, 2H, H-12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC, HMBC): 21.7 (C-5), 40.7 (C-7), 53.0 (C-9), 53.0 (C-15), 54.2 (C-3), 59.4 (C-4), 62.9 (C-6), 72.2 (C-8), 115.5 (C-11), 121.8 (C-13), 129.7 (C-12), 156.7 (C-10), 162.6 (C-2), 170.3 (C-14).

IR (ν/cm^{-1}):

3038 (w), 2936 (w), 1735 (m), 1657 (s), 1438 (m), 1235 (s), 1173 (w), 1051 (w), 909 (w), 753 (m), 728 (s), 691 (m), 647 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 449.0 (100) [M^+], 450.0 (14) [M^+], 451.1(27) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{NaCl}$ [M^+]:

Ber.: 471.9789

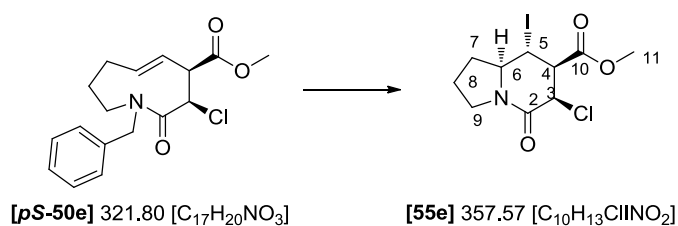
Gef.: 471.9785

$[\alpha]_D^{25} = -54.6^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 146 °C.

$R_f = 0.83$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.16.11. (3R,4S,5R,6S)-3-Chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester 55e



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 48.0 mg (0.15 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-50e** mit 39.0 mg (0.16 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 32.0 mg (60%) des Iodlactams **55e** als weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 1.68 (ddd, 1H, $^3J=23.0$ Hz, $^3J=11.8$ Hz, $^3J=7.7$ Hz, H-7a), 1.79-1.91 (m, 1H, H-8a), 1.99-2.07 (m, 1H, H-8b), 2.57 (dddd, 1H, $^2J=12.0$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=5.0$ Hz, $^3J=1.3$ Hz, H-7b), 3.57 (dd, 1H, $^3J=11.6$ Hz, $^3J=4.9$ Hz, H-4), 3.63-3.74 (m, 2H, H-9), 3.82 (s, 3H, H-11), 3.81 (ddd, 1H, $^3J=11.4$ Hz, $^3J=10.3$ Hz, $^3J=5.3$ Hz, H-6), 4.17 (t, 1H, $^3J=11.2$ Hz, H-5), 4.54 (d, 1H, $^3J=4.9$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 18.7 (C-5), 20.6 (C-8), 34.2 (C-7), 47.0 (C-9), 52.7 (C-11), 54.3 (C-3), 54.8 (C-4), 65.7 (C-6), 162.7 (C-2), 167.9 (C-10).

IR (v/cm^{-1}):

3020 (w), 2925 (w), 1744 (m), 1663 (s), 1453 (m), 1367 (w), 1281 (m), 1199 (m), 1099 (w), 911 (w), 824 (w), 742 (w), 686 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 357.4 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{NaCl}$ [M^+]:

Ber.: 379.9526

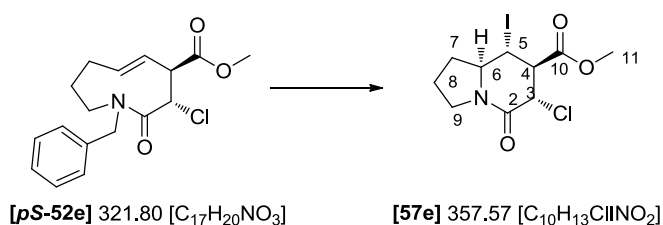
Gef.: 379.9521

$[\alpha]_D^{25} = +82.9^\circ$ (0.80 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 132 °C.

$R_f = 0.27$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.16.12. (3S,4S,5R,6S)-3-Chlor-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester 57e



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 38.0 mg (0.12 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-52e** mit 31.0 mg (0.13 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 22.0 mg (51%) des Iodlactams **57e** als weißer Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.60 (tdd, 1H, $^3J=12.2$ Hz, $^2J=10.6$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, H-7a), 1.86 (ttd, 1H, $^3J=12.9$ Hz, $^2J=9.8$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, H-8a), 2.00-2.07 (m, 1H, H-8b), 2.46-2.52 (m, 1H, H-7b), 3.42 (dd, 1H, $^3J=11.4$ Hz, $^3J=10.0$ Hz, H-4), 3.64-3.78 (m, 2H, H-9), 3.84 (s, 3H, H-11), 3.89 (dd, 1H, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=4.7$ Hz, H-5), 3.90-3.93 (m, 1H, H-6), 4.58 (d, 1H, $^3J=9.9$ Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): 21.4 (C-5), 21.6 (C-8), 35.1 (C-7), 47.7 (C-9), 52.9 (C-11), 54.4 (C-3), 59.5 (C-4), 65.0 (C-6), 162.6 (C-2), 170.7 (C-10).

IR (v/cm^{-1}):

3028 (w), 2946 (w), 1736 (s), 1638 (s), 1456 (w), 1440 (m), 1376 (w), 1275 (m), 1178 (m), 1057 (w), 995 (w), 893 (w), 764 (w), 659 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 357.3 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{NaCl}$ [M^+]:

Ber.: 379.9526

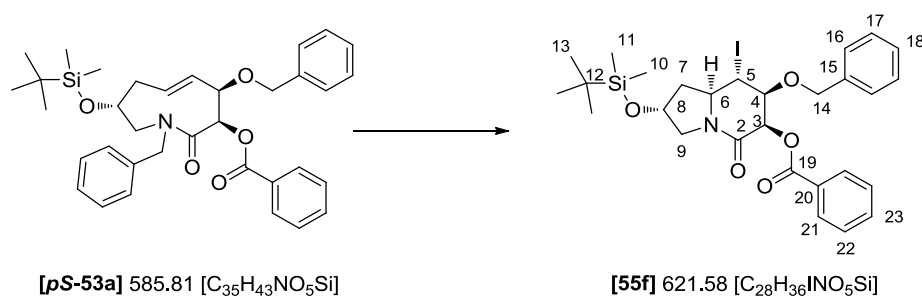
Gef.: 379.9518

$[\alpha]_D^{25} = -36.5^\circ$ (1.10 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 192 °C.

$R_f = 0.30$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.16.13. (3R,4S,5S,6S,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-(tert-butylidimethylsilyloxy)-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 55f

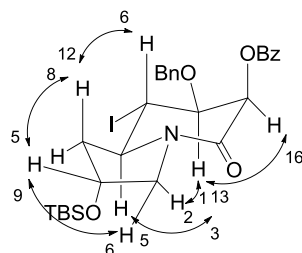


Entsprechend der Standardvorschrift wurden 2.00 g (3.41 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-53a** mit 0.95 g (3.75 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 1.54 g (73%) des Iodlactams **55f** als leicht gelber Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 0.09 und 0.10 (2xs, 6H, H-10 und H-11), 0.89 (s, 9H, H-13), 1.74 (ddd, 1H, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=10.7$ Hz, $^3\text{J}=4.2$ Hz, H-7a), 2.44 (dd, 1H, $^2\text{J}=12.7$ Hz, $^3\text{J}=5.2$ Hz, H-7b), 3.58 (d, 1H, $^2\text{J}=12.9$ Hz, H-9a), 3.83 (dd, 1H, $^2\text{J}=12.9$ Hz, $^3\text{J}=4.5$ Hz, H-9b), 3.99 (dd, 1H, $^3\text{J}=10.3$ Hz, $^3\text{J}=6.8$ Hz,

H-5), 4.21-4.27 (m, 2H, H-4 und H-6), 4.44 (t, 1H, $^3J=4.1$ Hz, H-8), 4.66 (d, 1H, $^2J=11.3$ Hz, H-14a), 4.81 (d, 1H, $^3J=11.3$ Hz, H-14b), 5.82 (d, 1H, $^3J=4.2$ Hz, H-3), 7.27-7.38 (m, 5H, H-16, H-17 und H-18), 7.43 (t, 2H, $^3J=7.7$ Hz, H-22), 7.56 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-23), 8.06 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.8 (C-10 und C-11), 18.0 (C-12), 25.7 (C-13), 27.3 (C-5), 43.8 (C-7), 56.0 (C-9), 61.4 (C-6), 68.1 (C-8), 68.4 (C-3), 73.0 (C-14), 81.0 (C-4), 128.1 (C-18), 128.3 (C-16), 128.4 (C-17), 128.5 (C-22), 129.3 (C-15), 130.1 (C-21), 133.3 (C-23), 136.7 (C-20), 163.8 (C-19), 165.5 (C-2).



IR (v/cm^{-1}):

3033 (w), 2927 (w), 1727 (s), 1696 (m), 1669 (s), 1451 (m), 1263 (s), 1113 (s), 836 (m), 777 (m), 708 (s), 610 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 564.2 (100) [$\text{M}^+ - t\text{-Bu}$], 622.2 (29) [M^+], 623.3 (21) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ [M^+]:

Ber.: 622.1484

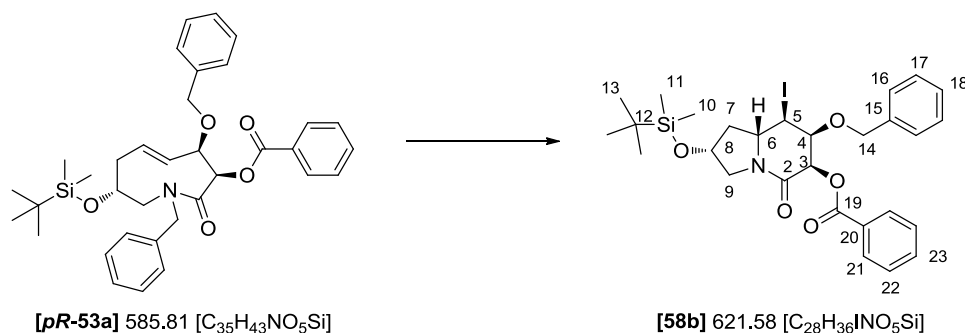
Gef.: 622.1498

$[\alpha]_D^{25} = +65.4^\circ$ (0.55 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 115 °C.

R_f = 0.29 (PE/EE, 4:1) Schlittler.

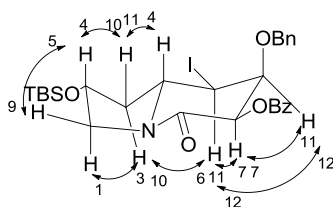
3.1.16.14. (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*,8*R*)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-iod-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **58b**



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 90.0 mg (0.15 mmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pR-53a** mit 43.0 mg (0.17 mmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 6:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 73.0 mg (78%) des Produkts als **58b** farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.06 und 0.07 (2xs, 6H, H-10 und H-11), 0.88 (s, 9H, H-13), 1.68-1.76 (m, 1H, H-7a), 2.50-2.55 (m, 1H, H-7b), 3.53 (dd, 1H, ²J=12.5 Hz, ³J=5.6 Hz, H-9a), 3.76 (dd, 1H, ²J=12.5 Hz, ³J=7.4 Hz, H-9b), 4.14-4.22 (m, 2H, H-5 und H-6), 4.40-4.45(m, 1H, H-8), 4.47 (dd, 1H, ³J=3.5 Hz, ³J=0.9 Hz, H-4), 4.77 (d, 1H, ²J=10.5 Hz, H-14a), 4.82 (d, 1H, ²J=10.5 Hz, H-14b), 5.73 (d, 1H, ³J=3.5 Hz, H-3), 7.28-7.38 (m, 5H, H-16, H-17 und H-18), 7.45 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-22), 7.59 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-23), 8.11 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-21).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -5.0 und -4.9 (C-10 und C-11), 17.9 (C-12), 25.1 (C-5), 25.7 (C-13), 42.9 (C-7), 54.3 (C-9), 59.2 (C-6), 68.1 (C-8), 70.5 (C-3), 76.2 (C-14), 79.6 (C-4), 128.0 (C-18), 128.2 (C-16), 128.3 (C-17), 128.5 (C-22), 129.1 (C-15), 130.1 (C-21), 133.5 (C-23), 137.3 (C-20), 163.6 (C-19), 165.8 (C-2).



IR (v/cm⁻¹):

3030 (w), 2927 (w), 1726 (m), 1670 (s), 1451 (m), 1265 (s), 1122 (s), 895 (w), 836 (s), 778 (m), 708 (s), 603 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 564.0 (100) [M⁺-t-Bu], 622.2 (6) [M⁺], 623.3 (2) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₈H₃₇N₂O₅Sil [M⁺]:

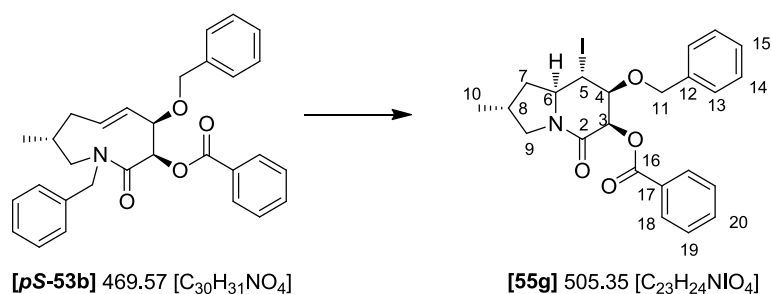
Ber.: 622.1486

Gef.: 622.1479

$[\alpha]_D^{25} = +33.4^\circ$ (0.80 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.34 (PE/EE, 6:1) Schlittler.

3.1.16.15. (3R,4S,5S,6S,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-5-iod-8-methyl-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 55g



Entsprechend der Standardvorschrift wurden 16.0 mg (34.1 μmol, 1.0 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-53b** mit 10.0 mg (39.4 μmol, 1.1 eq.) Iod umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 15.0 mg (87%) des Iodlactams **55g** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.28 (d, 3H, ³J=6.4 Hz, H-10), 1.49-1.58 (m, 1H, H-7a), 1.67-1.76 (m, 1H, H-9a), 2.15 (dtd, 1H, ²J=12.8 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=5.1 Hz, H-7b), 2.46-2.53 (m, 1H, H-9b), 3.94-4.02 (m, 2H, H-5 und H-6), 4.19 (dd, 1H, ³J=6.3 Hz, ³J=4.1 Hz, H-8), 4.30-4.38 (m, 1H, H-4), 4.65 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-11a), 4.81 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-11b), 4.70 (d, 1H, ²J=12.0 Hz, H-11b), 5.79 (d, 1H, ³J=4.1 Hz, H-3), 7.27-7.31 (m, 3H, H-14 und H-15), 7.38 (dd, 2H, ³J=7.6 Hz, ⁴J=1.9 Hz, H-13), 7.62 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-19), 7.56 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-20), 8.06 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-18).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 20.1 (C-10), 28.3 (C-5), 29.8 (C-7), 32.5 (C-9), 55.1 (C-8), 62.6 (C-6), 68.5 (C-3), 72.8 (C-11), 80.5 (C-4), 128.0 (C-15), 128.3 (C-13), 128.4 (C-14), 128.5 (C-19), 129.4 (C-17), 130.1 (18), 133.3 (C-20), 136.8 (C-12), 163.4 (C-16), 165.5 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3030 (w), 2925 (w), 1726 (m), 1691 (m), 1661 (m), 1452 (w), 1263 (s), 1109 (s), 1025 (m), 796 (w), 709 (s), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 506.1 (100) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{23}H_{24}NO_4Na$ [M^+]:

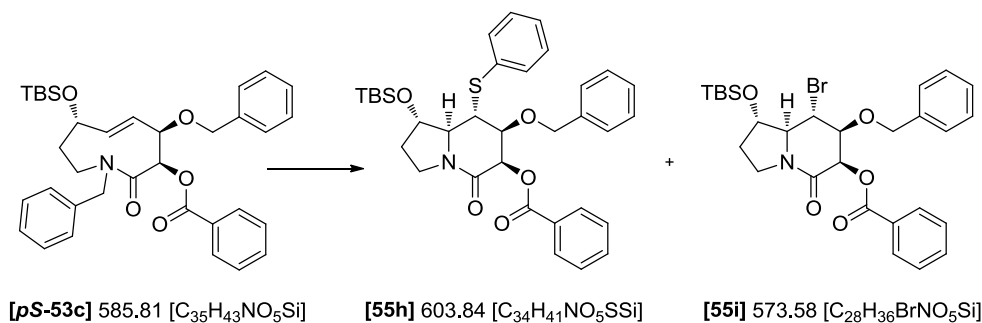
Ber.: 528.0648

Gef.: 528.0626

$[\alpha]_D^{25} = +49.2^\circ$ (0.70 g/100ml, CH_2Cl_2).

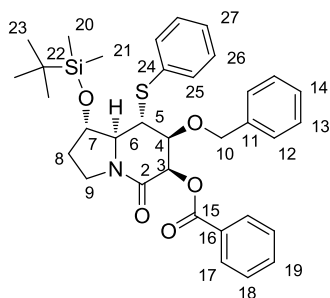
$R_f = 0.15$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.16.16. (3R,4S,5S,6S,7S)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-5-brom/(phenylthio)-7-(tert-butylidimethylsilyloxy)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 55h/55i



0.11 g (0.51 mmol, 1 eq.) Diphenyldisulfid wurden in 5 ml abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 13.0 μ l (0.26 mmol, 0.5 eq.) Brom zugegeben, für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und zum Vervollständigen der Reaktion nochmals 15 Minuten bei rt gerührt. In einem zweiten Schlenkkolben wurden 0.30 g (0.51 mmol, 1 eq.) des Azoninons **pS-53c** in 10 ml DCM gelöst und die zuvor hergestellte Lösung des Phenylthiobromids wurde langsam zugetropft und für eine weitere Stunde bei rt gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 15 ml gesätt. $Na_2S_2O_3$ -Lösung beendet, die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.17 g (56%) des Thioethers **55h** als gelbes Öl und 42.0 mg (14%) des Bromids **55i** als farbloses Öl.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(phenylthio)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 55h



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.13 und 0.17 (2xs, 6H, H-20 und H-21), 0.93 (s, 9H, H-23), 1.82 (ddt, 1H, ²J=12.8 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=5.6 Hz, H-8a), 2.03 (dtd, 1H, ²J=12.9 Hz, ³J=7.6 Hz, ³J=5.6 Hz, H-8b), 3.33 (dd, 1H, ³J=8.0 Hz, ³J=0.9 Hz, H-5), 3.41 (dd, 1H, ³J=7.9 Hz, ³J=4.1 Hz, H-6), 3.53 (dt, 1H, ²J=11.5 Hz, ³J=7.4 Hz, H-9a), 3.88 (ddd, 1H, ²J=12.0 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=5.4 Hz, H-9b), 4.14 (dd, 1H, ³J=2.4 Hz, ³J=1.1 Hz, H-4), 4.37 (d, 1H, ²J=12.1 Hz, H-10a), 4.35 (q, 1H, ³J=5.1 Hz, H-7), 4.45 (d, 1H, ²J=12.1 Hz, H-10b), 5.66 (d, 1H, ³J=2.5 Hz, H-3), 7.07 (dd, 2H, ³J=6.6 Hz, ³J=2.8 Hz, H-12), 7.18-7.21 (m, 3H, H-14 und H-18), 7.32-7.34 (m, 3H, H-26 und H-27), 7.41-7.47 (m, 4H, H-13 und H-25), 7.56 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-19), 8.07 (dd, 2H, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.0 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.6 und -4.5 (C-20 und C-21), 17.9 (C-22), 25.7 (C-23), 32.1 (C-8), 43.0 (C-9), 49.8 (C-5), 65.4 (C-6), 71.4 (C-3), 72.2 (C-10), 77.5 (C-7), 79.8 (C-4), 127.7 (C-14), 127.8 (C-12), 128.2 (C-18), 128.2 (C-27), 128.3 (C-13), 129.4 (C-26), 129.5 (C-16), 130.0 (C-17), 132.7 (C-24), 132.8 (C-25), 133.2 (C-19), 137.5 (C-11), 163.7 (C-2), 165.7 (C-15).

IR (ν/cm⁻¹):

3060 (w), 2927 (w), 1728 (m), 1695 (s), 1471 (w), 1270 (s), 1206 (w), 1126 (s), 1092 (m), 915 (w), 836 (m), 748 (m), 706 (m), 671 (w)

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 546.5 (14) [M⁺-t-Bu], 603.6 (100) [M⁺], 604.6 (36) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₄H₄₁NO₅Si [M⁺]:

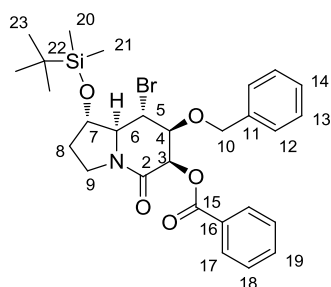
Ber.: 626.2372

Gef.: 626.2371

[α]_D²⁵ = -18.7° (1.30 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.24 (PE/EE, 4:1) Schlittler.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-5-brom-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 55i



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.11 und 0.14 (2xs, 6H, H-20 und H-21), 0.91 (s, 9H, H-23), 1.81 (ddt, 1H, ²J=11.9 Hz, ³J=7.3 Hz, ³J=4.5 Hz, H-8a), 1.96 (dtd, 1H, ²J=13.2 Hz, ³J=8.0 Hz, ³J=5.3 Hz, H-8b), 3.50 (dt, 1H, ²J=11.4 Hz, ³J=7.7 Hz, H-9a), 3.79 (dd, 1H, ³J=8.5 Hz, ³J=3.4 Hz, H-6), 3.84 (dd, 1H, ³J=8.5 Hz, ³J=1.8 Hz, H-5), 3.86-3.91 (m, 1H, H-9b), 4.27 (dd, 1H, ³J=8.3 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7), 4.42 (dd, 1H, ³J=3.3 Hz, ³J=1.8 Hz, H-4), 4.73 (d, 1H, ²J=12.1 Hz, H-10a), 4.79 (d, 1H, ²J=12.1 Hz, H-10b), 5.70 (d, 1H, ³J=3.2 Hz, H-3), 7.28-7.36 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.45 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-18), 7.59 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-19), 8.11 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): -4.7 und -4.6 (C-20 und C-21), 17.9 (C-22), 25.7 (C-23), 31.9 (C-8), 43.3 (C-9), 46.6 (C-5), 68.9 (C-6), 70.3 (C-3), 72.9 (C-10), 76.9 (C-7), 81.4 (C-4), 128.1 (C-14), 128.1 (C-12), 128.4 (C-18), 128.5 (C-13), 129.3 (C-16), 130.1 (C-17), 133.4 (C-19), 137.0 (C-11), 163.5 (C-2), 165.6 (C-15).

IR (ν/cm⁻¹):

3040 (w), 2927 (w), 1729 (m), 1697 (s), 1452 (w), 1269 (s), 1129 (s), 1066 (m), 914 (w), 836 (s), 778 (m), 709 (s), 669 (w)

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 518.4 (100) [M⁺-t-Bu], 574.5 (21) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₈H₃₆NO₅NaSiBr [M⁺]:

Ber.: 596.1444

Gef.: 596.1439

[α]_D²⁵ = +50.7° (1.35 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.27 (PE/EE, 4:1) KMnO₄.

3.1.17. Weiterführende Synthesen der Indolizidinon-Scaffolds

3.1.17.1. (4*R*,6*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester **60**



2.06 g (4.22 mmol, 1 eq.) des Iodlactams **55a** wurden in 50 ml Essigsäure gelöst, 1.10 g (16.9 mmol, 4 eq.) Zink-Staub und 0.76 g (9.28 mmol, 2.2 eq.) NaOAc hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde der Zink-Staub abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Erhalten wurden 1.27 g (92%) des Produkts **60** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.06 (s, 6H, H-12 und H-13), 0.87 (s, 9H, H-15), 1.42 (d, 1H, ²J=11.7 Hz, H-5a), 1.54 (dd, 1H, ²J=12.0 Hz, ³J=4.2 Hz, H-7a), 2.03 (dd, 1H, ²J=12.4 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7b), 2.40 (d, 1H, ²J=11.9 Hz, H-5b), 2.50 (dd, 1H, ²J=18.0 Hz, ³J=11.8 Hz, H-3a), 2.71 (dd, 1H, ²J=17.9 Hz, ³J=6.1 Hz, H-3b), 2.90 (ddt, 1H, ³J=12.1 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=3.0 Hz, H-4), 3.32 (d, 1H, ²J=13.2 Hz, H-9a), 3.72 (s, 3H, H-15), 3.78 (dd, 1H, ²J=13.6 Hz, ³J=4.9 Hz, H-9b), 3.84 (tt, 1H, ²J=12.0 Hz, ³J=4.0 Hz, H-6), 4.42 (t, 1H, ³J=4.5 Hz, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.9 (C-12 und C-13), 18.0 (C-14), 25.7 (C-15), 31.7 (C-5), 33.3 (C-3), 38.9 (C-4), 43.0 (C-7), 52.2 (C-11), 55.0 (C-6), 55.8 (C-9), 68.9 (C-8), 167.0 (C-2), 173.8 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

2953 (w), 1736 (w), 1647 (s), 1456 (m), 1330 (m), 1252 (m), 1025 (m), 918 (w), 837 (s), 777 (m), 669 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 328.4 (100) [MH⁺], 329.4 (13) [MH₂⁺], 656.7 (9) [M₂H₂⁺].

EA:

Ber.: C 58.68%, H 8.93%, N 4.28%

Gef.: C 56.52%, H 8.62%, N 3.94%

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₂₉NO₄NaSi [M⁺]:

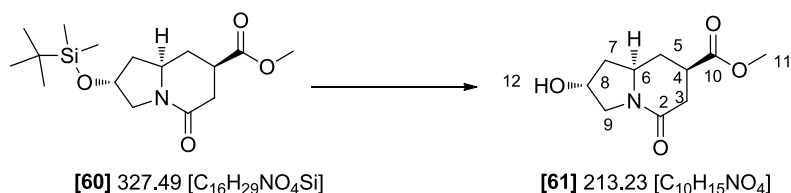
Ber.: 350.1764

Gef.: 350.1770

$[\alpha]_D^{25} = -13.3^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.08$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

**3.1.17.2. (4R,6R,8R)-8-Hydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester
61**



0.50 g (1.53 mmol, 1 eq.) des Silylethers **60** wurden unter Ar in 50 ml abs. THF gelöst und langsam 1.36 ml (4.59 mmol, 3 eq.) TBAF (1M in THF) sowie ein Tropfen Essigsäure hinzugegeben. Nach Rühren über Nacht bei rt, wurde das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH, 10:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.27 g (82%) des Alkohols **61** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.35-1.43 (m, 1H, H-5a), 1.55-1.62 (m, 1H, H-7a), 2.15 (dd, 1H, ²J=12.8 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7b), 2.42 (d, 1H, ²J=12.9 Hz, H-5b), 2.49 (dd, 1H, ²J=18.0 Hz, ³J=11.7 Hz, H-3a), 2.69 (dd, 1H, ²J=18.1 Hz, ³J=6.3 Hz, H-3b), 2.75 (s, 1H, H-12), 2.83-2.92 (m, 1H, H-4), 3.39 (d, 1H, ²J=13.7 Hz, H-9a), 3.71 (s, 3H, H-11), 3.82 (dd, 1H, ²J=13.6 Hz, ³J=4.9 Hz, H-9b), 3.86-3.92 (m, 1H, H-6), 4.52 (t, 1H, ³J=4.5 Hz, H-8).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, HSQC): 31.6(C-5) 33.2 (C-3), 38.8 (C-4), 42.2 (C-7), 52.2 (C-11), 54.5 (C-9), 55.7 (C-6), 68.2 (C-8), 167.2 (C-2), 173.7 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

3305 (w), 2955 (w), 1720 (m), 1616 (s), 1472 (w), 1237 (w), 1094 (w), 918 (w), 863 (w), 777 (w), 669 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 213.3 (100) [M⁺], 214.2 (18) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₀H₁₅NO₄Na [M⁺]:

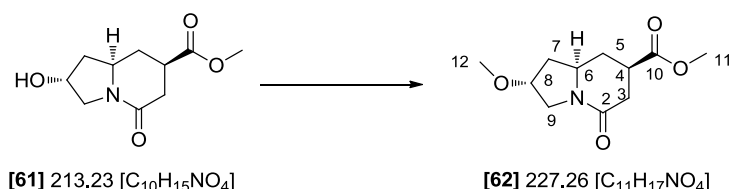
Ber.: 236.0899

Gef.: 236.0903

$[\alpha]_D^{25} = -1.6^\circ$ (1.10 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.54$ (DCM/MeOH, 10:1) Schlittler.

**3.1.17.3. (4R,6R,8R)-8-methoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester
62**



0.25 g (1.16 mmol, 1 eq.) des Alkohols **61** wurden in einer Mischung aus Methyljodid und Acetonitril (30 ml, 1:1) gelöst. Anschließend wurden unter Ar 0.54 g (2.33 mmol, 2 eq.) Silberoxid zugegeben und auf 50 °C über Nacht erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Filterkuchen mit ein wenig Ethylacetat gewaschen. Anschließend wurde zur Vernichtung des überschüssigen MeI eine Stunde mit 50 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung gerührt, dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 0.21 g (79%) des Methylethers **62** als farbloses Öl erhalten, welches ausreichend sauber war und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wurde.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.40 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-5a), 1.50 (dd, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=4.3 Hz, H-7a), 2.24 (dd, 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=4.7 Hz, H-7b), 2.37-2.40 (m, 1H, H-5b), 2.49 (dd, 1H, ²J=18.0 Hz, ³J=11.7 Hz, H-3a), 2.66 (dd, 1H, ²J=18.0 Hz, ³J=6.3 Hz, H-3b), 2.79-2.87 (m, 1H, H-4), 3.29 (s, 3H, H-12), 3.46 (d, 1H, ²J=13.7 Hz, H-9a), 3.67-3.71 (m, 1H, H-6), 3.69 (s, 3H, H-11), 3.74 (dd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=5.3 Hz, H-9b), 3.94 (t, 1H, ³J=4.9 Hz, H-8).

¹³C-NMR(CDCl₃, 100MHz, HSQC): 31.7(C-5) 33.2 (C-3), 38.7 (C-4), 39.0 (C-7), 50.9 (C-11), 52.1 (C-9), 55.7 (C-6), 56.3 (C-12), 77.3 (C-8), 166.9 (C-2), 173.7 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

2952 (w), 1734 (s), 1637 (s), 1507 (w), 1456 (m), 1244 (m), 1098 (m), 913 (w), 863 (w), 743 (w), 668 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 227.3 (100) [M⁺].

EA:

Ber.: C 58.14%, H 7.54%, N 6.16%

Gef.: C 56.83%, H 6.40%, N 5.51%

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₁H₁₇NO₄Na [M⁺]:

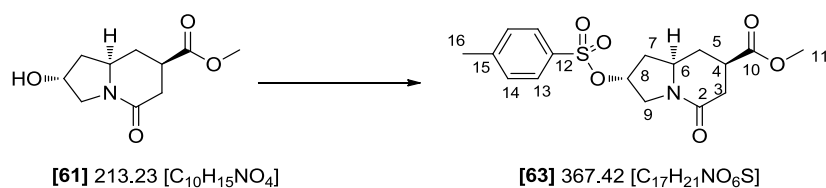
Ber.: 250.1055

Gef.: 250.1060

$[\alpha]_D^{25} = -2.8^\circ$ (0.94 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.18$ (PE/EE, 5:1) Schlittler.

3.1.17.4. (4R,6R,8R)-8-(methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester **63**



40.0 mg (0.19 mmol, 1 eq.) des Alkohols **61** wurden in 5 ml abs. DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und 0.12 ml (0.84 mmol, 4 eq.) NEt₃, 48.0 mg (0.25 mmol, 2 eq.) TsCl sowie eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Tage bei rt gerührt und mit 5 ml 1M HCl gequencht. Anschließend wurde die organische Phase noch zweimal mit je 5 ml 1M HCl, einmal mit 5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung sowie einmal mit 5 ml Brine gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH, 20:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 30.0 mg (43%) des Tosylats **63** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.40 (dt, 1H, ²J=12.8 Hz, ³J= 11.8 Hz, H-5a), 1.66 (ddd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=11.8 Hz, ³J=4.5 Hz, H-7a), 2.38-2.49 (m, 3H, H-3a, H-7b und H-5b), 2.45 (s, 3H, H-16), 2.68 (dd, 1H, ²J=17.8 Hz, ³J=6.0 Hz, H-3b), 2.85 (ddd, 1H, ³J=12.3 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=3.0 Hz, H-4), 3.40 (d, 1H, ²J=14.7 Hz, H-9a), 3.70 (s, 3H, H-11), 3.73-3.77 (m, 1H, H-6), 3.82 (dd, 1H, ²J=14.7 Hz, ³J=5.2 Hz, H-9b), 5.09 (t, 1H, ³J=4.8 Hz, H-8), 7.35 (d, 2H, ³J=8.0 Hz, H-14), 7.76 (d, 2H, ³J=8.3 Hz, H-13).

¹³C-NMR(CDCl₃, 100MHz, HSQC): 21.6 (C-16), 31.3 (C-5) 33.1 (C-3), 38.5 (C-4), 40.3 (C-7), 51.6 (C-9), 52.2 (C-11), 55.5 (C-6), 78.2 (C-8), 127.7 (C-13), 130.1 (C-14), 133.4 (C-12), 145.3 (C-15), 166.9 (C-2), 173.3 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

2952 (w), 1733 (s), 1645 (m), 1596 (m), 1455 (w), 1362 (m), 1189 (s), 1175 (s), 1098 (w), 952 (w), 896 (s), 749 (w), 657 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 367.5 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₇H₂₂NO₆S [M⁺]:

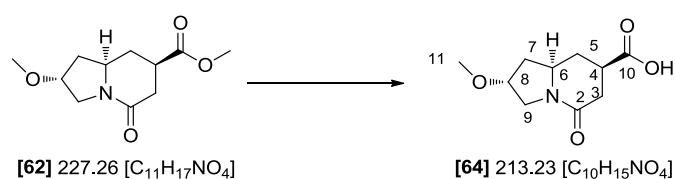
Ber.: 368.1168

Gef.: 368.1151

$[\alpha]_D^{25} = -2.4^\circ$ (0.95 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.56 (DCM/MeOH, 20:1) Schlittler.

3.1.17.5. (4R,6R,8R)-8-methoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäure **64**



0.16 g (0.70 mmol, 1 eq.) des Esters **62** wurden in 10 ml Methanol gelöst, 5 ml 1M Natronlauge zugegeben und es wurde für 12 Stunden auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 ml 1M Salzsäure neutralisiert, die wässrige Phase dreimal mit 10 ml Essigsäureethylester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Erhalten wurden 0.14 g (96%) der Säure **64** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.38-1.47 (m, 1H, H-5a), 1.49 (dt, 1H, ²J=12.8 Hz, ³J=4.7 Hz, H-7a), 2.26 (dd, 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=4.7 Hz, H-7b), 2.45 (d, 1H, ²J=13.9 Hz, H-5b), 2.54 (dd, 1H, ²J=18.0 Hz, ³J=11.5 Hz, H-3a), 2.75 (dd, 1H, ²J=18.1 Hz, ³J=6.2 Hz, H-3b), 2.84 (tdd, 1H, ³J=12.0 Hz, ³J=6.3 Hz, ³J=3.0 Hz, H-4), 3.29 (s, 3H, H-11), 3.48 (d, 1H, ²J=14.0 Hz, H-9a), 3.70-3.73 (m, 1H, H-6), 3.75-3.78 (m, 1H, H-9b), 3.94 (t, 1H, ³J=4.7 Hz, H-8).

¹³C-NMR(CDCl₃, 100MHz, HSQC): 31.4 (C-5), 32.8 (C-3), 38.5 (C-4), 38.8 (C-7), 51.1 (C-9), 56.0 (C-6), 56.4 (C-11), 77.2 (C-8), 168.2 (C-2), 176.2 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

2925 (w), 1725 (s), 1602 (s), 1455 (m), 1241 (m), 1099 (m), 913 (w), 745 (m), 692 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 213.3 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₀H₁₅NO₄Na [M⁺]:

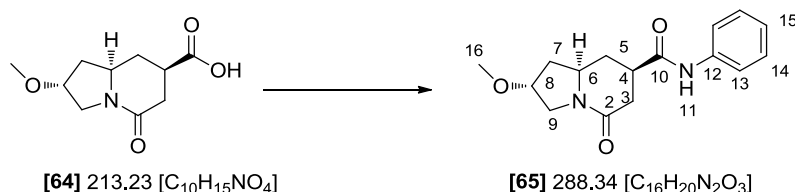
Ber.: 236.0899

Gef.: 236.0997

$[\alpha]_D^{25} = -2.9^\circ$ (1.15 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.10$ (DCM/MeOH, 20:1) Bromkresolgrün.

3.1.17.6. (4R,6R,8R)-8-methoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäure-N-phenylamid **65**



50.0 mg (0.23 mmol, 1 eq.) der Säure **64** wurden in 5 ml abs. THF gelöst, 0.10 ml (0.69 mmol, 3 eq.) Triethylamin hinzugegeben, auf 0 °C gekühlt und 0.04 ml (0.46 mmol, 2 eq.) Chlorameisensäureethylester langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend wurden 0.04 ml (0.46 mmol, 2 eq.) Anilin hinzugegeben. Es wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen, der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/MeOH, 20:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 25.0 mg (38%) des Produkts **65** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.54 (dt, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7a), 1.59-1.68 (m, 1H, H-5a), 2.28 (dd, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=4.7 Hz, H-7b), 2.35 (dt, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=3.0 Hz, H-5b), 2.67-2.69 (m, 2H, H-3a/b), 2.76-2.84 (m, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, H-16), 3.45-3.51 (m, 1H, H-9a), 3.72-3.78 (m, 1H, H-6), 3.80 (dd, 1H, ²J=13.8 Hz, ³J=5.2 Hz, H-9b), 3.98 (t, 1H, ³J=4.8 Hz, H-8), 7.11 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-15), 7.33 (t, 2H, ³J=7.9 Hz, H-14), 7.54 (d, 2H, ³J=7.7 Hz, H-13), 7.87 (s, 1H, H-11).

¹³C-NMR(CDCl₃, 100MHz, HSQC, HMBC): 32.0 (C-5), 34.0 (C-3), 39.0 (C-7), 41.4 (C-4), 51.1 (C-9), 55.8 (C-6), 56.4 (C-16), 77.3 (C-8), 119.9 (C-13), 124.5 (C-15), 129.0 (C-14), 137.7 (C-12), 167.4 (C-2), 171.1 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

3272 (w), 3057 (w), 2927 (w), 1693 (m), 1620 (s), 1549 (m), 1443 (m), 1250 (w), 1178 (w), 1098 (m), 757 (w), 694 (w), 616 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 288.3 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₂₀N₂O₃Na [M⁺]:

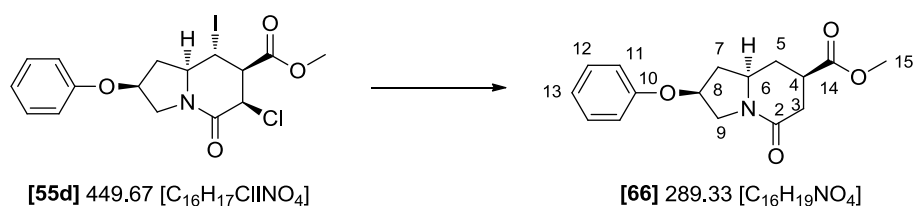
Ber.: 311.1372

Gef.: 311.1374

$[\alpha]_D^{25} = -5.5^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.19$ (DCM/MeOH, 20:1) Schlittler.

**3.1.17.7. (4R,6R,8S)-8-Phenoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäuremethylester
66**



0.12 g (0.27 mmol, 1 eq.) des Iodlactams **55d** wurden in 8 ml Essigsäure gelöst, 0.07 g (1.08 mmol, 4 eq.) Zink-Staub und 0.05 g (0.59 mmol, 2.2 eq.) NaOAc hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde der Zink-Staub abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Erhalten wurden 0.07 g (90%) des Produkts **66** als farbloses Öl.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 1.65 (dd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=24.2$ Hz, H-5a), 1.90 (ddd, 1H, $^2J=12.9$ Hz, $^3J=10.2$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, H-7a), 2.41 (dd, 1H, $^2J=13.0$ Hz, $^3J=1.2$ Hz, H-5b), 2.57 (dd, 1H, $^2J=18.0$ Hz, $^3J=11.9$ Hz, H-3a), 2.65 (dd, 1H, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, H-7b), 2.71 (dd, 1H, $^2J=17.7$ Hz, $^3J=5.9$ Hz, H-3b), 2.85 (ddt, 1H, $^3J=12.4$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, $^3J=3.2$ Hz, H-4), 3.59-3.63 (m, 1H, H-6), 3.73 (s, 3H, H-15), 3.67 (dd, 1H, $^2J=13.4$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, H-9a), 3.97 (dd, 1H, $^2J=13.2$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H-9b), 4.90 (dq, 1H, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=4.4$ Hz, H-8), 6.84 (d, 2H, $^3J=8.7$ Hz, H-11), 6.96 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-13), 7.26-7.30 (m, 2H, H-12).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC, HMBC): 32.1 (C-5), 33.1 (C-3), 38.7 (C-4), 39.5 (C-7), 50.4 (C-9), 52.2 (C-15), 56.1 (C-6), 73.7 (C-8), 115.4 (C-11), 121.4 (C-13), 129.6 (C-12), 157.2 (C-10), 166.8 (C-2), 173.4 (C-14).

IR (ν/cm^{-1}):

3058 (w), 2951 (w), 1732 (m), 1641 (s), 1491 (m), 1231 (s), 1173 (m), 1049 (w), 918 (w), 754 (m), 692 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 289.1 (100) [M^+], 290.2 (14) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{16}H_{19}NO_4Na$ [M^+]:

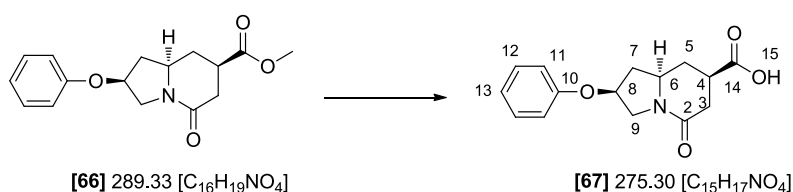
Ber.: 312.1212

Gef.: 312.1211

$[a]_D^{25} = +0.1^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.23$ (EE) Schlittler.

3.1.17.8. (4R,6R,8S)-8-Phenoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäure **67**



58.0 mg (0.20 mmol, 1 eq.) des Esters **66** wurden in 5 ml Methanol gelöst, 2 ml 1M Natronlauge zugegeben und es wurde für 12 Stunden auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 2 ml 1M Salzsäure neutralisiert, die wässrige Phase dreimal mit 5 ml Essigsäureethylester extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Erhalten wurden 50.0 mg (91%) der Säure **67** als farbloses Öl.

1H -NMR (MeOD, 400 MHz): 1.63 (dd, 1H, $^2J=12.3$ Hz, $^3J=24.5$ Hz, H-5a), 1.88 (ddd, 1H, $^2J=12.9$ Hz, $^3J=10.3$ Hz, $^3J=6.8$ Hz, H-7a), 2.44 (d, 1H, $^2J=13.0$ Hz, H-5b), 2.59- 2.63 (m, 1H, H-3a), 2.63-2.68 (m, 1H, H-7b), 2.75-2.79 (m, 1H, H-3b), 2.81-2.89 (m, 1H, H-4), 3.60-3.65 (m, 1H, H-6), 3.69 (dd, 1H, $^2J=13.4$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, H-9a), 3.95 (dd, 1H, $^2J=13.3$ Hz, $^3J=4.4$ Hz, H-9b), 4.90 (dt, 1H, $^3J=11.3$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, H-8), 6.84 (d, 2H, $^3J=8.1$ Hz, H-11), 6.96 (t, 1H, $^3J=7.3$ Hz, H-13), 7.26-7.30 (t, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-12), 9.64 (s, 1H, H-15).

^{13}C -NMR (MeOD, 75 MHz): 33.1 (C-5), 33.9 (C-3), 39.4 (C-4), 40.1 (C-7), 51.5 (C-9), 57.7 (C-6), 75.1 (C-8), 116.6 (C-11), 122.4 (C-13), 130.7 (C-12), 157.2 (C-10), 170.0 (C-2), 176.6 (C-14).

IR (ν/cm^{-1}):

3026 (w), 2923 (w), 1723 (m), 1598 (s), 1489 (m), 1237 (s), 1049 (w), 913 (w), 755 (m), 693 (w), 648 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 275.2 (65) [M^+], 276.2 (100) [MH^+].

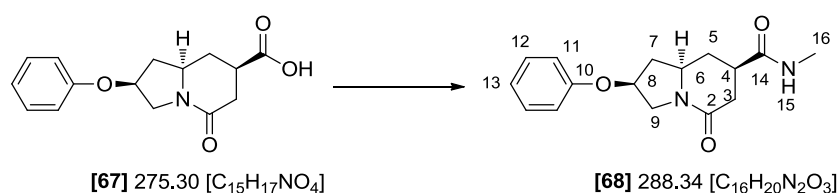
HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{15}H_{17}NO_4Na$ [M^+]:

Ber.: 298.1055

Gef.: 298.1060

$[a]_D^{25} = -0.10^\circ$ (1.00 g/100ml, MeOH).

3.1.17.9. (4R,6R,8S)-8-Phenoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on-4-carbonsäure-N-methylamid **68**



40.0 mg (0.15 mmol, 1 eq.) der Säure **67** wurden in 5 ml abs. THF gelöst, 0.06 ml (0.44 mmol, 3 eq.) Triethylamin hinzugegeben, auf 0 °C gekühlt und 0.03 ml (0.44 mmol, 3 eq.) Chlorameisensäureethylester langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend wurde auf -60 °C gekühlt und 0.22 ml (0.44 mmol, 3 eq.) Methylamin (2M in THF) wurden hinzugegeben. Es wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen, der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/MeOH, 4:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 24.0 mg (55%) des Produkts **68** als farbloses Öl.

1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz, HH-COSY): 1.62 (dd, 1H, $^2J=12.6$ Hz, $^3J=24.2$ Hz, H-5a), 1.82 (ddd, 1H, $^2J=12.9$ Hz, $^3J=9.8$ Hz, $^3J=6.2$ Hz, H-7a), 2.21 (dt, 1H, $^2J=13.3$ Hz, $^3J=3.1$ Hz, H-5b), 2.49-2.52 (m, 2H, H-3), 2.69 (dd, 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=6.7$ Hz, H-7b), 2.72 (s, 3H, H-16), 2.73-2.81 (m, 1H, H-4), 3.65 (dd, 1H, $^2J=13.0$ Hz, $^3J=6.5$ Hz, H-9a), 3.69-3.77 (m, 1H, H-6), 3.83 (dd, 1H, $^2J=13.0$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-9b), 5.00 (tq, 1H, $^3J=6.4$ Hz, $^3J=3.4$ Hz, H-8), 6.89-6.95 (m, 3H, H-11 und H-13), 7.26-7.30 (m, 2H, H-12).

^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz, HSQC, HMBC): 26.5 (C-16), 33.8 (C-5), 34.3 (C-3), 40.2 (C-7), 40.9 (C-4), 51.5 (C-9), 57.7 (C-6), 75.1 (C-8), 116.6 (C-11), 122.4 (C-13), 130.7 (C-12), 158.9 (C-10), 170.1 (C-2), 176.2 (C-14).

IR (ν/cm^{-1}):

3402 (w), 3013 (w), 2941 (w), 1626 (s), 1459 (m), 1412 (w), 1234 (m), 1174 (w), 1049 (w), 939 (w), 757 (m), 693 (m), 648 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 288.1 (100) [M^+], 289.2(22) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₆H₂₀N₂O₃Na [M⁺]:

Ber.: 311.1372

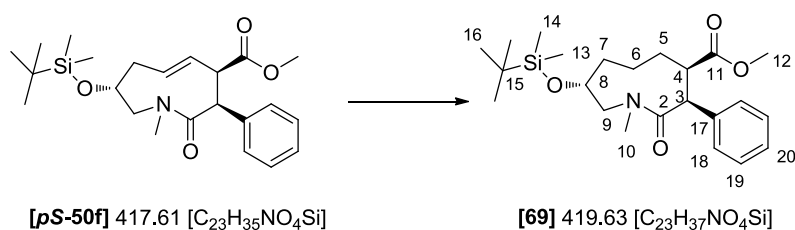
Gef.: 311.1366

$[\alpha]_D^{25} = -17.5^\circ$ (1.15 g/100ml, MeOH).

R_f = 0.38 (EE/MeOH, 3:1) Schlitler.

3.1.18. Weiterführende Synthesen der Azonan-Scaffolds

3.1.18.1. (3S,4R,8R)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-N-methyl-2-oxo-3-phenyl-azonan-4-carbonsäuremethyl-ester **69**



0.11 g (0.26 mmol, 1 eq.) des Umlagerungsprodukts **pS-50f** wurden in 10 ml EtOAc gelöst, **gggg** Pd/C (10%) wurden zugegeben und für 6 Stunden bei 5 bar H₂-Druck gerührt. Anschließend wurde über einen Spritzenfilter abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 0.10 g (92%) des Produkts **69** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, HH-COSY): 0.08 (2xs, 6H, H-13 und H-14), 0.89 (s, 9H, H-16), 1.61-1.66 (m, 2H, H-6), 1.78-1.81 (m, 2H, H-5a und H-7a), 1.91-1.97 (m, 1H, H-7b), 2.05-2.10 (m, 1H, H-5b), 2.97 (s, 3H, H-10), 3.04 (td, 1H, ³J=9.2 Hz, ³J=4.7 Hz, H-4), 3.21 (dd, 1H, ²J=15.1 Hz, ³J=4.3 Hz, H-9a), 3.46 (s, 3H, H-12), 3.91 (dd, 1H, ²J=15.0 Hz, ³J=9.8 Hz, H-9b), 3.98-4.03 (m, 1H, H-8), 4.60 (d, 1H, ³J=5.4 Hz, H-3), 7.03 (d, 1H, ³J=7.7 Hz, H-20), 7.30 (t, 2H, ³J=7.3 Hz, H-18), 7.43 (d, 2H, ³J=7.4 Hz, H-19).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz, HSQC, HMBC): -5.0 und -4.8 (C-13 und C-14), 18.0 (C-15), 18.9 (C-6), 25.7 (C-16), 29.0 (C-5), 35.1 (C-10), 35.9 (C-7), 47.0 (C-3), 48.4 (C-4), 51.4 (C-12), 58.8 (C-9), 68.7 (C-8), 127.1 (C-20), 128.0 (C-18), 129.0 (C-19), 138.0 (C-17), 170.9 (C-2), 173.8 (C-11).

IR (ν/cm⁻¹):

3026 (w), 2928 (m), 1734 (m), 1646 (s), 1433 (w), 1252 (m), 1172 (m), 1080 (s), 938 (w), 835 (s), 776 (m), 700 (m), 698 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 419.3 (100) [M⁺], 420.3 (28) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{23}H_{35}NO_4NaSi$ [M^+]:

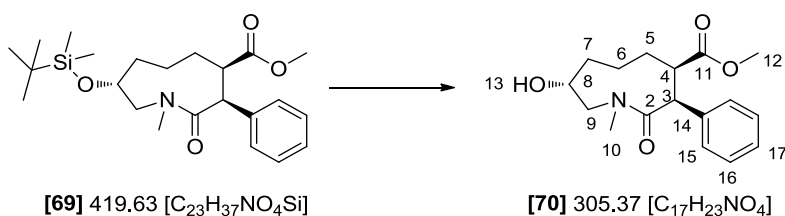
Ber.: 442.2390

Gef.: 442.2379

$[\alpha]_D^{25} = -28.9^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.18$ (PE/EE, 4:1) $KMnO_4$.

3.1.18.2. (3S,4R,8R)-8-Hydroxy-N-methyl-2-oxo-3-phenyl-azonan-4-carbonsäuremethylester **70**



0.10 g (0.24 mmol, 1 eq.) des Silyl ethers **69** wurden in 10 ml abs. THF gelöst und unter Ar mit 0.72 ml (0.72 mmol, 3 eq.) TBAF (1M in THF) und einem Tropfen AcOH versetzt. Es wurde für 12 Stunden bei rt gerührt und daraufhin mit 10 ml gesätt. NH_4Cl -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml DCM extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE) aufgereinigt. Erhalten wurden 64.0 mg (87%) des Produkts **70** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, HH-COSY): 1.75-1.79 (m, 3H, H-6 und H-5a), 1.92-1.95 (m, 2H, H-7), 2.01-2.05 (m, 1H, H-5b), 2.97 (s, 3H, H-10), 3.00-3.02 (m, 1H, H-4), 3.30-3.33 (m, 1H, H-9a), 3.45 (s, 3H, H-12), 3.90-3.96 (m, 1H, H-9b), 4.02-4.04 (m, 1H, H-8), 4.61 (d, 1H, $^3J=5.1$ Hz, H-3), 7.22-7.30 (m, 2H, H-16), 7.43-7.44 (m, 3H, H-15 und H-17).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, HSQC, HMBC): 19.2 (C-6), 28.9 (C-5), 35.1 (C-10), 36.4 (C-7), 46.7 (C-3), 48.4 (C-4), 51.4 (C-12), 56.2 (C-9), 68.1 (C-8), 127.1 (C-17), 128.0 (C-15), 129.0 (C-16), 137.8 (C-14), 170.9 (C-2), 172.9 (C-11).

IR (ν/cm^{-1}):

3420 (w), 3026 (w), 2930 (w), 1734 (s), 1635 (s), 1457 (m), 1198 (m), 913 (m), 742 (s), 701 (m), 621 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 305.3 (100) [M^+], 306.3 (49) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{17}H_{23}NO_4Na$ [M^+]:

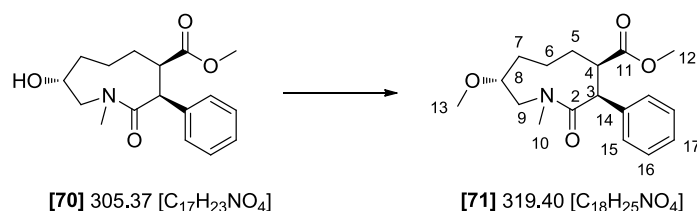
Ber.: 328.1525

Gef.: 328.1525

$[a]_D^{25} = -51.5^\circ$ (1.05 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.33$ (EE) Schlittler.

3.1.18.3. (3S,4R,8R)-8-Methoxy-N-methyl-2-oxo-3-phenyl-azonan-4-carbonsäure-methylester **71**



0.23 g (0.77 mmol, 1 eq.) des Alkohols **70** wurden in einer Mischung aus Methyljodid und Acetonitril (20 ml, 1:1) gelöst. Anschließend wurden unter Ar 0.53 g (2.30 mmol, 3 eq.) Silberoxid zugegeben und auf 50 °C über Nacht erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Filterkuchen mit ein wenig Ethylacetat gewaschen. Anschließend wurde zur Vernichtung des überschüssigen MeI eine Stunde mit 30 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung gerührt, dreimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/PE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.16 g (65%) des Produkts **71** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, HH-COSY): 1.57-1.63 (m, 2H, H-6), 1.68-1.69 (m, 1H, H-7a), 2.10-2.15 (m, 2H, H-5), 2.26-2.33 (m, 1H, H-7b), 2.98 (s, 3H, H-10), 3.37 (s, 3H, H-13), 3.40-3.42 (m, 2H, H-9a und H-8), 3.42-3.43 (m, 1H, H-4), 3.50 (s, 3H, H-12), 4.19 (dd, 1H, $^2J=15.0$ Hz, $^3J=9.3$ Hz, H-9b), 4.76 (d, 1H, $^3J=11.8$ Hz, H-3), 7.28-7.31 (m, 3H, H-15 und H-17), 7.45 (d, 2H, $^3J=7.4$ Hz, H-16).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, HSQC, HMBC): 19.3 (C-6), 29.0 (C-5), 32.9 (C-7), 34.7 (C-10), 45.6 (C-3), 48.6 (C-4), 51.7 (C-12), 54.6 (C-9), 56.6 (C-13), 79.0 (C-8), 127.3 (C-17), 128.2 (C-15), 128.8 (C-16), 137.8 (C-14), 172.8 (C-2), 173.5 (C-11).

IR (ν/cm^{-1}):

3026 (w), 2945 (m), 1734 (s), 1646 (s), 1435 (m), 1196 (m), 1101 (s), 914 (w), 730 (m), 701 (m), 611 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 319.3 (100) [M⁺], 320.3 (30) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₈H₂₅NO₄Na [M⁺]:

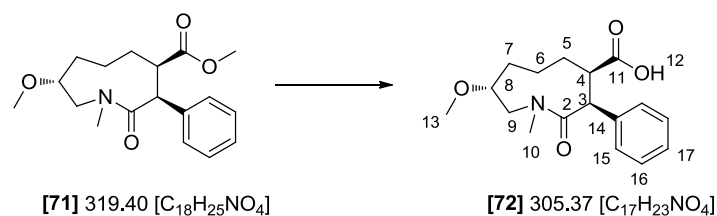
Ber.: 342.1681

Gef.: 342.1693

$[\alpha]_D^{25} = -57.7^\circ$ (0.90 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.23 (PE/EE, 2:1) Schlittler.

3.1.18.4. (3*S*,4*R*,8*R*)-8-Methoxy-*N*-methyl-2-oxo-3-phenyl-azonan-4-carbonsäure **72**



0.13 g (0.41 mmol, 1 eq.) des Esters **71** wurden in 10 ml Methanol gelöst, 5 ml 1M Natronlauge zugegeben und für 12 Stunden auf 80 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 ml 1M Salzsäure neutralisiert, die wässrige Phase dreimal mit 10 ml Essigsäureethylester extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Erhalten wurden 0.11 g (88%) der Säure **72** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, HH-COSY): 1.41-1.46 (m, 1H, H-5a), 1.60-1.73 (m, 3H, H-6 und H-7a), 2.14-2.18 (m, 1H, H-5b), 2.29-2.35 (m, 1H, H-7b), 2.99 (s, 3H, H-10), 3.32-3.35 (d, 1H, ³J=9.2 Hz, H-4), 3.39 (s, 3H, H-13), 3.46-3.49 (m, 1H, H-8), 3.53 (dd, 1H, ²J=15.2 Hz, ³J=3.2 Hz, H-9a), 4.25 (dd, 1H, ²J=15.1 Hz, ³J=9.4 Hz, H-9b), 4.83 (d, 1H, ³J=11.8 Hz, H-3), 7.27 (t, 2H, ³J=7.6 Hz, H-16), 7.31-7.33 (m, 1H, H-17), 7.42 (d, 2H, ³J=7.5 Hz, H-15).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz, HSQC, HMBC): 20.7 (C-6), 29.9 (C-5), 34.4 (C-7), 35.2 (C-10), 47.1 (C-3), 55.9 (C-9), 56.9 (C-4), 56.9 (C-13), 80.2 (C-8), 128.5 (C-17), 129.2 (C-15), 130.0 (C-16), 139.7 (C-14), 175.5 (C-2), 176.3 (C-11).

IR (ν/cm⁻¹):

3026 (w), 2936 (m), 1729 (s), 1615 (s), 1454 (w), 1165 (m), 1097 (s), 753 (w), 700 (m), 639 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 305.3 (100) [M⁺], 306.3 (72) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{17}H_{23}NO_4Na$ [M^+]:

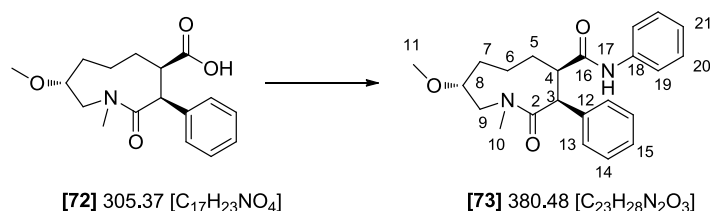
Ber.: 328.1525

Gef.: 328.1531

$[\alpha]_D^{25} = -77.2^\circ$ (1.00 g/100ml, MeOH).

$R_f = 0.11$ (EE) Bromkresol.

3.1.18.5. (3S,4R,8R)-8-Methoxy-N-methyl-2-oxo-3-phenyl-azonan-4-carbonsäure-N-phenylamid **73**



40.0 mg (0.13 mmol, 1 eq.) der Säure **72** wurden in 5 ml abs. THF gelöst, 0.05 ml (0.39 mmol, 3eq.) Triethylamin hinzugegeben, auf 0 °C gekühlt, 0.02 ml (0.26 mmol, 2 eq.) Chlorameisensäureethylester langsam zugetropft und es wurde für eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 0.02 ml (0.26 mmol, 2 eq.) Anilin hinzugegeben und über Nacht auf rt aufwärmen gelassen. Daraufhin wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE/PE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 18.0 mg (36%) des Produkts **73** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 1.46-1.54 (m, 1H, H-5a), 1.62-1.63 (m, 1H, H-6a), 1.74 (dt, 1H, $^2J=15.3$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-7a), 1.95 (ddd, 1H, $^2J=14.9$ Hz, $^3J=10.7$ Hz, $^3J=3.9$ Hz, H-6b), 2.10-2.16 (m, 1H, H-5b), 2.48 (dddd, 1H, $^2J=15.9$ Hz, $^3J=12.3$ Hz, $^3J=6.9$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-7b), 3.03 (s, 3H, H-10), 3.38 (s, 3H, H-11), 3.39-3.43 (m, 1H, H-8), 3.46-3.52 (m, 2H, H-4 und H-9a), 4.27 (dd, 1H, $^2J=15.0$ Hz, $^3J=9.3$ Hz, H-9b), 4.98 (d, 1H, $^3J=11.4$ Hz, H-3), 6.98(t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-21), 7.16-7.26 (m, 5H, H-14, H-15 und H-20), 7.37 (dd, 2H, $^3J=8.6$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, H-19), 7.50 (d, 2H, $^3J=7.0$ Hz, H-13), 8.53 (s, 1H, H-17).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC, HMBC): 19.8 (C-6), 30.0 (C-5), 33.1 (C-7), 35.0 (C-10), 45.9 (C-3), 51.0 (C-4), 55.2 (C-9), 56.5 (C-11), 79.1 (C-8), 119.7 (C-19), 123.7 (C-21), 127.4 (C-15), 128.4 (C-14), 128.7 (C-20), 129.0 (C-13), 137.8 (C-12), 138.4 (C-18), 170.5 (C-2), 173.9 (C-16).

IR (ν/cm^{-1}):

3307 (m), 3060 (w), 2933 (m), 1695 (m), 1621 (s), 1599 (m), 1441 (m), 1160 (m), 1092 (m), 995 (w), 757 (s), 695 (s), 620 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 380.6 (100) [M⁺], 381.5 (31) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₂₈N₂O₃Na [M⁺]:

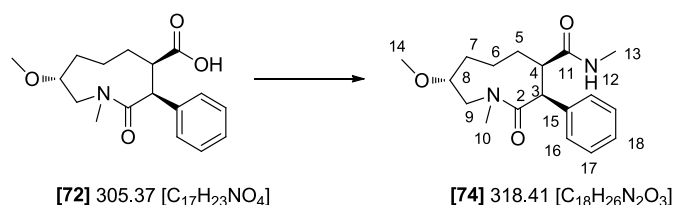
Ber.: 403.1998

Gef.: 403.1987

$[\alpha]_D^{25} = -13.8^\circ$ (0.90 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.16 (EE/PE, 1:1) Schlittler.

3.1.18.6. (3S,4R,8R)-8-Methoxy-N-methyl-2-oxo-3-phenyl-azonan-4-carbonsäure-N-methylamid **74**



40.0 mg (0.13 mmol, 1 eq.) der Säure **72** wurden in 5 ml abs. DCM gelöst, 0.05 ml (0.39 mmol, 3 eq.) Triethylamin und 0.13 ml (0.26 mmol, 2 eq.) Methylamin (2M, in THF) hinzugegeben. Es wurde auf 0 °C gekühlt, für 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und 0.16 ml (0.26 mmol, 2eq.) T3P (50%ig in EE) in 5 ml abs. DCM wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht auf rt aufwärmen gelassen, dreimal mit je 5 ml 10%iger K₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE) aufgereinigt. Erhalten wurden 20.0 mg (48%) des Produkts **74** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.41-1.49 (m, 1H, H-5a), 1.51-1.57 (m, 1H, H-6a), 1.64 (dt, 1H, ²J=15.4 Hz, ³J=3.9 Hz, H-7a), 1.85-1.91 (m, 1H, H-6b), 1.95-2.01 (m, 1H, H-5b), 2.41 (ddt, 1H, ²J=11.5 Hz, ³J=6.6 Hz, ³J=3.5 Hz, H-7b), 2.55 (d, 3H, ³J=4.8 Hz, H-13), 2.98 (s, 3H, H-10), 3.07 (dt, 1H, ³J=11.2 Hz, ³J=4.1 Hz, H-4), 3.36 (s, 3H, H-14), 3.38-3.42 (m, 2H, H-8 und H-9a), 4.22 (dd, 1H, ²J=15.7 Hz, ³J=10.1 Hz, H-9b), 4.83 (d, 1H, ³J=11.3 Hz, H-3), 5.74 (d, 1H, ³J=4.3 Hz, H-12), 7.19-7.22 (m, 1H, H-18), 7.22-7.29 (m, 2H, H-17), 7.50 (d, 2H, ³J=7.0 Hz, H-16).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): 19.0 (C-6), 26.0 (C-13), 30.3 (C-5), 32.8 (C-7), 34.7 (C-10), 45.8 (C-3), 50.5 (C-4), 54.8 (C-9), 56.4 (C-14), 79.0 (C-8), 127.3 (C-18), 128.3 (C-17), 128.9 (C-16), 138.2 (C-15), 172.9 (C-2), 173.6 (C-11).

IR (ν/cm^{-1}):

3291 (w), 3093 (w), 2925 (m), 1731 (w), 1617 (s), 1454 (m), 1171 (w), 1099 (s), 946 (w), 735 (w), 701 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 318.4 (100) [M^+], 319.4 (44) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ [M^+]:

Ber.: 341.1841

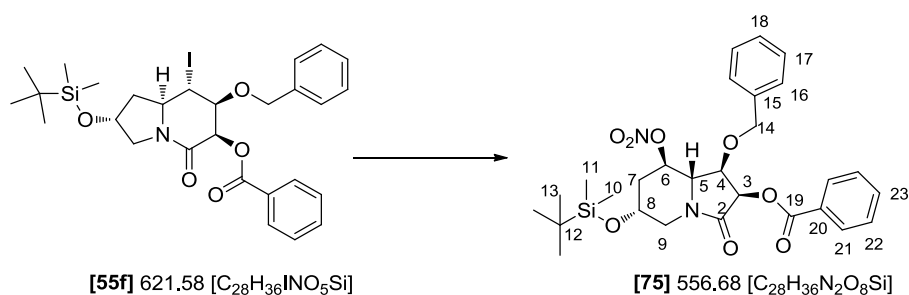
Gef.: 341.1848

$[\alpha]_D^{25} = -74.5^\circ$ (1.05 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.21$ (EE) Schlittler.

3.1.19. Weiterführende Versuche zur Darstellung des 6-Methylswainsonins

3.1.19.1. (3R,4R,5S,6R,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-nitrooxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **75**



2.50 g (4.02 mmol, 1 eq.) des Iodlactams **55f** wurden in 60 ml Aceton gelöst, mit 2.05 g (12.1 mmol, 3eq.) Silbernitrat versetzt und für 72 Stunden auf 65 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung abkühlen gelassen, das entstandene Silberiodid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 1.74 g (78%) des Produkts **75** als farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 0.09 (s, 6H, H-10 und H-11), 0.87 (s, 9H, H-13), 1.71 (ddd, 1H, $^2J=12.9$ Hz, $^3J=11.3$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, H-7a), 2.42 (dtd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, H-7b), 2.89 (dd, 1H, $^2J=13.5$ Hz, $^3J=1.5$ Hz, H-9a), 3.61 (dd, 1H, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, H-5), 4.15 (dt, 1H, $^2J=13.5$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, H-9b), 4.20 (td, 1H, $^3J=3.8$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, H-8), 4.35 (dd, 1H, $^3J=6.6$ Hz, $^3J=2.0$ Hz, H-4), 4.52 (d, 1H, $^2J=11.6$ Hz, H-14a), 4.55 (d, 1H, $^2J=11.4$ Hz, H-14b), 5.16 (dt, 1H, $^3J=10.9$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, H-6),

5.47 (d, 1H, $^3J=6.6$ Hz, H-3), 7.12-7.22 (m, 5H, H-16, H-17 und H-18), 7.45 (t, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-22), 7.59 (t, 1H, $^3J=7.5$ Hz, H-23), 8.11 (dd, 2H, $^3J=8.4$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -5.2 und -5.1 (C-10 und C-11), 17.8 (C-12), 25.6 (C-13), 36.3 (C-7), 46.4 (C-9), 62.4 (C-5), 65.5 (C-8), 70.0 (C-3), 72.8 (C-14), 73.1 (C-4), 76.0 (C-6), 128.1 (C-18), 128.3 (C-16), 128.4 (C-17), 128.4 (C-22), 129.0 (C-15), 130.1 (C-21), 133.5 (C-23), 136.3 (C-20), 165.3 (C-19), 168.1 (C-2).

IR (v/cm^{-1}):

3032 (w), 2928 (w), 1720 (s), 1640 (s), 1452 (w), 1267 (s), 1115 (m), 838 (m), 778 (m), 708 (m), 606 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 499.4 (100) [M^+ -t-Bu], 557.5 (21) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{NaSi}$ [M^+]:

Ber.: 579.2139

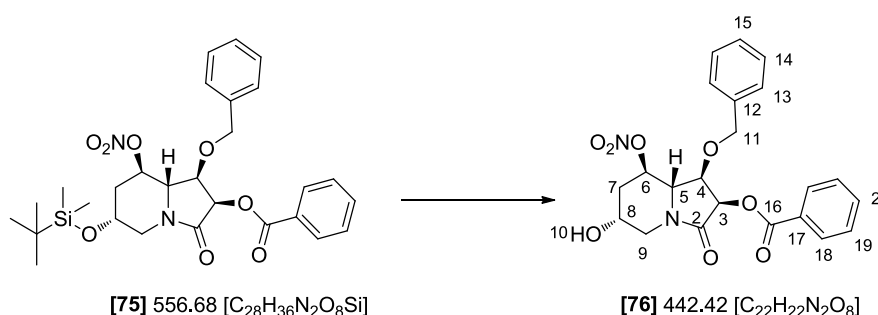
Gef.: 579.2157

$[\alpha]_D^{25} = -1.8^\circ$ (1.25 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 118 °C.

$R_f = 0.36$ (EE/PE, 3:1) Schlittler, KMnO_4 .

3.1.19.2. (3R,4R,5S,6R,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-hydroxy-6-nitrooxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **76**



0.53 g (0.95 mmol, 1 eq.) des Silylethers **75** wurden in 20 ml 1M HCl in MeOH gelöst und für 15 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde solange festes NaHCO_3 zugegeben, bis ein leicht basischer pH-Wert eingestellt war. Es wurde ein wenig MgSO_4 zugesetzt und über Celite abgesaugt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 20 ml H_2O

aufgenommen und viermal mit je 20 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (EE) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.35 g (83%) des Produkts **76** als farbloser Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 1.67 (ddd, 1H, $^2\text{J}=13.5$ Hz, $^3\text{J}=11.4$ Hz, $^3\text{J}=2.3$ Hz, H-7a), 2.46-2.52 (m, 1H, H-7b), 2.94 (dd, 1H, $^2\text{J}=14.2$ Hz, $^3\text{J}=1.3$ Hz, H-9a), 3.60 (dd, 1H, $^3\text{J}=10.5$ Hz, $^3\text{J}=2.2$ Hz, H-5), 4.22 (dt, 1H, $^2\text{J}=14.5$ Hz, $^3\text{J}=2.0$ Hz, H-9b), 4.25-4.29 (m, 1H, H-8), 4.38 (dd, 1H, $^3\text{J}=6.6$ Hz, $^3\text{J}=2.2$ Hz, H-4), 4.54 (d, 1H, $^2\text{J}=11.3$ Hz, H-11a), 4.58 (d, 1H, $^2\text{J}=11.3$ Hz, H-11b), 5.32 (dt, 1H, $^3\text{J}=11.1$ Hz, $^3\text{J}=4.4$ Hz, H-6), 5.72 (d, 1H, $^3\text{J}=6.6$ Hz, H-3), 7.16-7.24 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15), 7.45 (t, 2H, $^3\text{J}=7.7$ Hz, H-19), 7.60 (t, 1H, $^3\text{J}=7.4$ Hz, H-20), 8.08 (dd, 2H, $^3\text{J}=8.4$ Hz, $^4\text{J}=1.4$ Hz, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 35.1 (C-7), 46.3 (C-9), 63.2 (C-5), 64.8 (C-8), 70.1 (C-3), 73.0 (C-11), 73.3 (C-4), 75.6 (C-6), 128.1 (C-15), 128.1 (C-19), 128.4 (C-14), 128.4 (C-13), 128.9 (C-17), 130.1 (C-18), 133.5 (C-20), 136.4 (C-12), 165.7 (C-16), 169.6 (C-2).

IR (v/cm^{-1}):

3415 (w), 3030 (w), 2926 (w), 1717 (m), 1700 (m), 1636 (s), 1451 (w), 1267 (s), 1113 (m), 857 (m), 738 (m), 708 (s), 616 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 443.5 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [M^+]:

Ber.: 465.1274

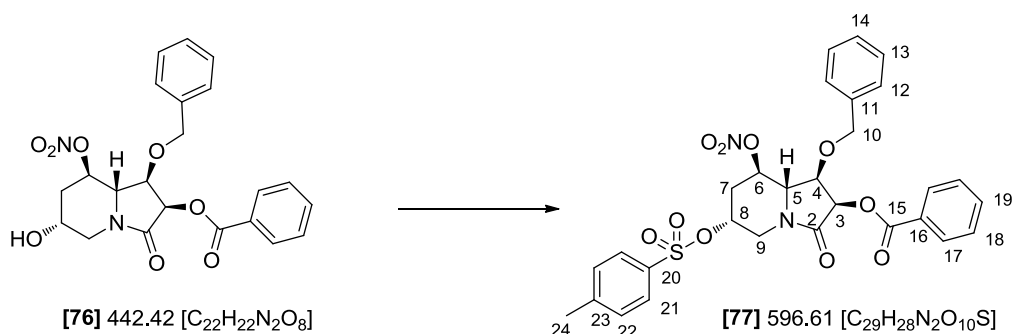
Gef.: 465.1267

$[\alpha]_D^{25} = +16.4^\circ$ (0.95 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 145 °C.

R_f = 0.66 (EE/PE, 1:1) Schlittler, KMnO_4 .

3.1.19.3. (3R,4R,5S,6R,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-(4-methylphenylsulfonyloxy)-6-nitrooxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **77**



84.0 mg (0.19 mmol, 1 eq.) des Alkohols **76** wurden in 10 ml abs. DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und 0.11 ml (0.76 mmol, 4 eq.) NEt₃, 72.0 mg (0.38 mmol, 2 eq.) TsCl sowie eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Tage bei rt gerührt und mit 10 ml 1M HCl gequencht. Anschließend wurde die organische Phase noch zweimal mit je 10 ml 1M HCl, einmal mit 10 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung sowie einmal mit 10 ml Brine gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 90.0 mg (66%) des Produkts **77** als farbloser Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.80 (ddd, 1H, ²J=13.9 Hz, ³J=11.5 Hz, ³J=2.4 Hz, H-7a), 2.46 (s, 3H, H-24), 2.63 (dtd, 1H, ²J=13.8 Hz, ³J=4.1 Hz, ³J=2.1 Hz, H-7b), 2.89 (dd, 1H, ²J=14.7 Hz, ³J=2.0 Hz, H-9a), 3.58 (dd, 1H, ³J=10.3 Hz, ³J=3.7 Hz, H-5), 4.19 (dt, 1H, ²J=14.6 Hz, ³J=1.8 Hz, H-9b), 4.30 (dd, 1H, ³J=6.7 Hz, ³J=3.7 Hz, H-4), 4.45 (d, 1H, ²J=11.0 Hz, H-10a), 4.55 (d, 1H, ²J=11.0 Hz, H-10b), 4.92 (dq, 1H, ³J=4.3 Hz, ³J=2.1 Hz, H-8), 5.12 (ddd, 1H, ³J=11.2 Hz, ³J=10.2 Hz, ³J=4.4 Hz, H-6), 5.44 (d, 1H, ³J=6.7 Hz, H-3), 7.10-7.22 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.38 (d, 2H, ³J=8.1 Hz, H-22), 7.44 (t, 2H, ³J=7.8 Hz, H-18), 7.59 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-19), 7.80 (d, 2H, ³J=8.4 Hz, H-21), 8.06 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 21.7 (C-24), 33.7 (C-7), 43.4 (C-9), 62.3 (C-5), 69.5 (C-3), 73.2 (C-8), 73.2 (C-10), 74.1 (C-4), 75.2 (C-6), 127.9 (C-12), 128.2 (C-14), 128.2 (C-21), 128.4 (C-18), 128.4 (C-13), 128.8 (C-16), 130.0 (C-17), 130.2 (C-22), 132.8 (C-20), 133.6 (C-19), 136.0 (C-11), 145.6 (C-23), 165.6 (C-15), 167.9 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3031 (w), 2920 (w), 1719 (s), 1643 (m), 1451 (w), 1270 (s), 1175 (m), 1094 (m), 857 (m), 777 (w), 708 (s), 662 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₉H₂₈N₂O₁₀NaS[M⁺]:

Ber.: 619.1362

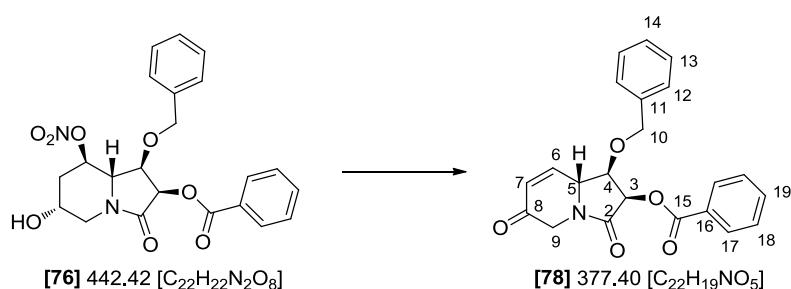
Gef.: 619.1359

$[\alpha]_D^{25} = +25.7^\circ$ (0.85 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 179 °C.

$R_f = 0.22$ (EE/PE, 2:1) Cer.

3.1.19.4. (3R,4R,5R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-2,8-dioxo-2,3,4,5,8,9-hexahydro-indolizin 78



80.0 mg (0.18 mmol, 1 eq.) des Alkohols **76** wurden mit 0.03 ml (0.36 mol, 2 eq.) Oxalylchlorid, 0.03 ml (0.36 mmol, 2 eq.) Dimethylsulfoxid und 0.50 ml (3.60 mmol, 10 eq.) Triethylamin entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Erhalten wurden 40.0 mg (59%) des Produkts **78** als gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 3.72 (dd, 1H, ²J=18.4 Hz, ³J=1.5 Hz, H-9a), 3.95 (dd, 1H, ³J=7.4 Hz, ³J=5.9 Hz, H-4), 4.47-4.50 (m, 1H, H-5), 4.50 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-10a), 4.74 (d, 1H, ²J=18.5 Hz, H-9b), 4.77 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-10b), 5.63 (d, 1H, ³J=5.8 Hz, H-3), 6.15 (dd, 1H, ³J=10.5 Hz, ³J=2.3 Hz, H-6), 6.86 (dd, 1H, ³J=10.5 Hz, ⁴J=1.8 Hz, H-7), 7.26-7.31 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.46 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-18), 7.60 (t, 1H, ³J=7.5 Hz, H-19), 8.08 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 47.4 (C-9), 57.8 (C-5), 69.2 (C-3), 73.4 (C-10), 76.6 (C-4), 128.3 (C-12), 128.4 (C-13), 128.5 (C-14), 128.5 (C-6), 128.6 (C-18), 128.9 (C-11), 130.0 (C-17), 133.6 (C-19), 136.4 (C-16), 145.2 (C-7), 165.4 (C-2), 166.8 (C-15), 190.5 (C-8).

IR (ν/cm⁻¹):

3033 (w), 2929 (w), 1716 (s), 1601 (w), 1451 (w), 1264 (s), 1104 (s), 1069 (m), 805 (w), 735 (m), 705 (s), 651 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 377.6 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₂H₂₁NO₅ [M⁺]:

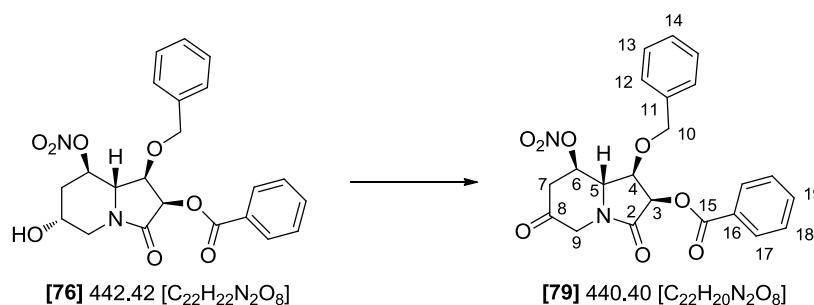
Ber.: 378.1341

Gef.: 378.1351

$[\alpha]_D^{25} = +136.3^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.65$ (EE/PE, 1:1) DNPH.

3.1.19.5. (3R,4R,5S,6R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-6-nitrooxy-8-oxo-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **79**



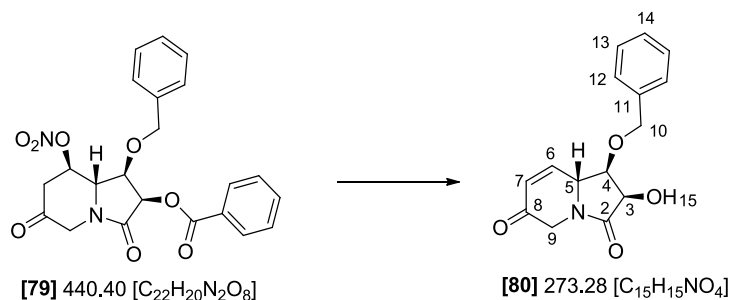
50.0 mg (0.11 mmol, 1 eq.) des Alkohols **76** wurden in 5 ml abs. DCM gelöst, unter Ar mit 96.0 mg (0.23 mmol, 2 eq.) DMP versetzt und für 4 Stunden bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml Et₂O verdünnt und auf ein Drittel des Volumens eingeeengt. Anschließend wurde in 10 ml Et₂O aufgenommen und zweimal mit je 10 ml einer Na₂S₂O₃/NaHCO₃-Lösung (1:1), sowie je einmal mit 10 ml H₂O und Brine gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden nochmals mit 20 ml Et₂O extrahiert und anschließend wurde die organische Phase erneut mit je 10 ml H₂O und Brine gewaschen. Daraufhin wurden die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 42.0 mg (87%) des Rohketons **79** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.69 (dd, 1H, ²J=16.6 Hz, ³J=6.1 Hz, H-7a), 2.85 (dd, 1H, ²J=16.6 Hz, ³J=4.2 Hz, H-7b), 3.59 (d, 1H, ²J=18.8 Hz, H-9a), 4.03 (t, 1H, ³J=5.1 Hz, H-5), 4.14 (t, 1H, ³J=5.7 Hz, H-4), 4.54 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-10a), 4.65 (d, 1H, ²J=18.7 Hz, H-9b), 4.72 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-10b), 5.27 (dt, 1H, ³J=6.1 Hz, ³J=4.5 Hz, H-6), 5.66 (d, 1H, ³J=5.9 Hz, H-3), 7.25-7.30 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.47 (t, 2H, ³J=7.8 Hz, H-18), 7.61 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-19), 8.08 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

$R_f = 0.58$ (EE/PE, 1:1) Schlittler, DNPH.

Das Rohketon wurde wegen Racemisierungsgefahr direkt weiter umgesetzt, daher wurden keine weiteren Daten aufgenommen.

3.1.19.6. (3R,4R,5R)-4-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,8-dioxo-2,3,4,5,8,9-hexahydroindolizidin
Grignard-Reaktion 80



30.0 mg (0.07 mmol, 1 eq.) des Ketons **79** wurden in 5 ml abs. THF gelöst, unter Ar bei -78 °C mit 46.0 µl (0.14 mmol, 2 eq.) MeMgBr (3M in Et₂O) versetzt und über Nacht unter Rühren auf rt aufwärmen gelassen. Anschließend wurde mit 10 ml gesätt. NH₄Cl-Lösung gequench, die wässrige Phase mit dreimal je 10 ml DCM extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (EE) aufgereinigt. Erhalten wurden 4.00 mg (22%) des Produkts **80** als leicht gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 3.63 (dd, 1H, ²J=18.4 Hz, ³J=1.6 Hz, H-9a), 3.84 (dd, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=5.6 Hz, H-4), 4.17 (d, 1H, ³J=5.5 Hz, H-3), 4.42 (ddd, 1H, ³J=6.8 Hz, ³J=3.8 Hz, ⁴J=1.9 Hz, H-5), 4.66 (d, 1H, ²J=11.8 Hz, H-10a), 4.68 (d, 1H, ²J=18.4 Hz, H-9b), 4.79 (d, 1H, ²J=11.7 Hz, H-10b), 6.15 (dd, 1H, ³J=10.5 Hz, ³J=2.3 Hz, H-6), 6.93 (dd, 1H, ³J=10.4 Hz, ⁴J=1.8 Hz, H-7), 7.38-7.42 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 47.4 (C-9), 57.5 (C-5), 68.6 (C-3), 73.2 (C-10), 77.2 (C-4), 127.2 (C-14), 128.3 (C-13), 128.7 (C-6), 129.0 (C-12), 136.3 (C-11), 145.4 (C-7), 169.7 (C-2), 190.7 (C-8).

IR (ν/cm⁻¹):

3385 (w), 3030 (w), 2925 (w), 1694 (s), 1453 (w), 1279 (w), 1111 (m), 1026 (m), 912 (w), 746 (m), 700 (w), 667 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 273.3 (100) [M⁺], 274.3 (79) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₅H₁₅NO₄Na [M⁺]:

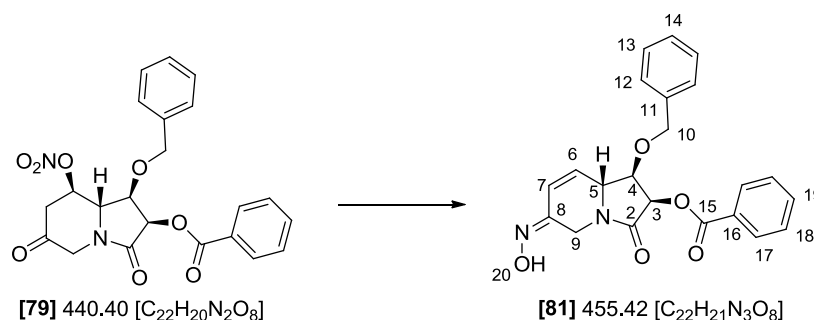
Ber.: 296.0899

Gef.: 296.0899

[α]_D²⁵ = +56.8° (0.30 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.50 (EE) Cer, Schlittler.

3.1.19.7. (3R,4R,5R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-hydroxyimino-2-oxo-2,3,4,5,8,9-hexahydroindolizidin **81**



28.0 mg (0.06 mmol, 1 eq.) des Ketons **79** wurden in 3 ml abs. EtOH gelöst, 19.0 mg (0.26 mmol, 4 eq.) Hydroxylaminhydrochlorid sowie 1 ml Pyridin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden bei 80 °C erhitzt und anschließend für weitere 12 Stunden bei rt gerührt und danach mit 10 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde einmal mit 10 ml DCM gegengeschüttelt, die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 12.0 mg (48%) des Produkts **81** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 3.72 (d, 1H, ²J=18.5 Hz, H-9a), 3.88 (dd, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=5.9 Hz, H-4), 4.35 (dt, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=1.8 Hz, H-5), 4.49 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-10a), 4.74 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-10b), 5.42 (d, 1H, ²J=18.5 Hz, H-9b), 5.62 (d, 1H, ²J=5.8 Hz, H-3), 6.10 (dd, 1H, ³J=10.4 Hz, ³J=1.8 Hz, H-6), 6.24 (dd, 1H, ³J=10.6 Hz, ⁴J=2.1 Hz, H-7), 7.27-7.30 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.45 (t, 2H, ³J=7.8 Hz, H-18), 7.59 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-19), 8.09 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 36.7 (C-9), 58.1 (C-5), 69.8 (C-3), 73.3 (C-10), 77.2 (C-4), 123.4 (C-7), 128.3 (C-12), 128.3 (C-14), 128.4 (C-13), 128.5 (C-18), 129.1 (C-16), 130.0 (C-17), 130.8 (C-6), 130.8 (C-19), 133.4 (C-11), 136.7 (C-8), 165.6 (C-15), 167.3 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3274 (w), 3060 (w), 2976 (w), 1724 (s), 1601 (w), 1451 (m), 1266 (s), 1105 (m), 1025 (w), 913 (w), 741 (m), 708 (m), 661 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 393.5 (100) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₂H₂₀N₂O₅Na [M⁺]:

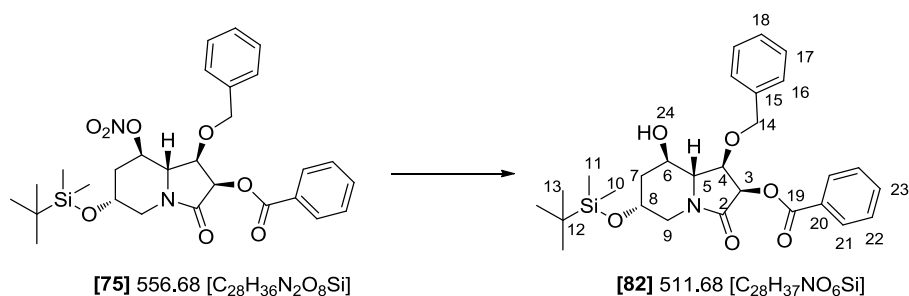
Ber.: 415.1270

Gef.: 415.1286

$[\alpha]_D^{25} = +60.8^\circ$ (1.20 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.17$ (PE/EE, 2:1) Cer, Schlittler.

3.1.19.8. (3R,4R,5R,6R,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 82



0.24 g (0.43 mmol, 1 eq.) des Nitrats **75** wurden in 20 ml abs. MeOH gelöst und bei 0 °C wurden 0.11 g (1.72 mmol, 1 eq.) Zink sowie 4 ml AcOH zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Stunden bei rt gerührt, anschließend mit 50 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung neutral gestellt und dreimal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 0.19 g (86%) des Produkts **82** als farbloser Feststoff.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 0.04 und 0.06 (2xs, 6H, H-10 und H-11), 0.83 (s, 9H, H-13), 1.55 (ddd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=10.8$ Hz, $^3J=1.7$ Hz, H-7a), 2.17 (ddd, 1H, $^2J=12.8$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, H-7b), 2.82 (dd, 1H, $^2J=14.0$ Hz, $^3J=2.3$ Hz, H-9a), 3.37 (dd, 1H, $^3J=10.3$ Hz, $^3J=1.2$ Hz, H-5), 3.79 (td, 1H, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H-6), 4.06-4.10 (m, 2H, H-8 und H-9b), 4.46 (dd, 1H, $^3J=6.6$ Hz, $^3J=1.2$ Hz, H-4), 4.53 (d, 1H, $^2J=11.6$ Hz, H-14a), 4.61 (d, 1H, $^2J=11.6$ Hz, H-14b), 5.42 (d, 1H, $^3J=6.6$ Hz, H-3), 7.12-7.19 (m, 5H, H-16, H-17 und H-18), 7.43 (t, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-22), 7.57 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-23), 8.13 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-21).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): -5.1 und -5.0 (C-10 und C-11), 17.8 (C-12), 25.6 (C-13), 40.7 (C-7), 46.5 (C-9), 64.8 (C-6), 66.1 (C-8), 66.9 (C-5), 70.7 (C-3), 72.3 (C-14), 73.2 (C-4), 127.8 (C-16), 127.8 (C-18), 128.2 (C-17), 128.3 (C-22), 129.2 (C-20), 130.1 (C-21), 133.3 (C-23), 137.1 (C-15), 166.1 (C-19), 168.1 (C-2).

IR (ν/cm^{-1}):

3391 (s), 3031 (w), 2927 (w), 1723 (m), 1695 (m), 1452 (w), 1267 (s), 1136 (m), 1112 (m), 1040 (w), 838 (w), 773 (m), 708 (m), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 454.5 (100) [M^+ -t-Bu], 512.6 (2) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{28}H_{38}NO_6Si$ [M^+]:

Ber.: 512.2468

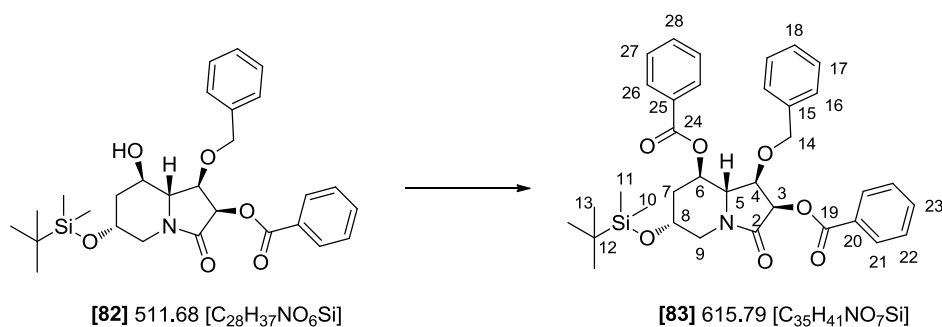
Gef.: 512.2455

$[a]_D^{25} = -49.8^\circ$ (0.80 g/100ml, CH_2Cl_2).

Smp.: 165 °C.

$R_f = 0.19$ (EE/PE, 3:1) Schlittler.

3.1.19.9. (3R,4R,5R,6R,8R)-4-Benzoyloxy-8-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-3,6-dibenzoyloxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **83**



0.19 g (0.37 mmol, 1 eq.) des Alkohols **82** wurden in 10 ml abs. DCM gelöst, 0.07 ml (0.56 mmol, 1.5 eq.) BzCl sowie eine Spatelspitze DMAP zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurden 0.10 ml (0.74 mmol, 2 eq.) NEt_3 zugegeben und für 14 Stunden bei rt gerührt. Es wurde mit 10 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung gequenchet, mit 10 ml Brine gewaschen und die vereinten wässrigen Phasen wurden dreimal mit je 20 ml DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.23 g (quant.) des Produkts **83** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 0.11 und 0.13 (2xs, 6H, H-10 und H-11), 0.91 (s, 9H, H-13), 1.74 (ddd, 1H, $^2J=12.8$ Hz, $^3J=11.1$ Hz, $^3J=1.7$ Hz, H-7a), 2.44 (ddd, 1H, $^2J=12.7$ Hz, $^3J=6.0$ Hz, $^3J=4.1$ Hz, H-7b), 2.95 (dd, 1H, $^2J=13.9$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H-9a), 3.77 (dd, 1H, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, H-5), 4.18-4.21 (m, 2H, H-8 und H-9b), 4.39 (dd, 1H, $^3J=6.6$ Hz, $^3J=1.9$ Hz, H-4), 4.47 (d, 1H, $^2J=11.8$ Hz, H-14a), 4.50 (d, 1H, $^2J=11.8$ Hz, H-14b), 5.30 (td, 1H, $^3J=10.9$ Hz, $^3J=4.4$ Hz, H-6), 5.52 (d, 1H, $^3J=6.6$ Hz, H-3), 6.95 (d, 2H, $^3J=7.1$ Hz, H-16), 7.00 (t, 2H, $^3J=7.6$ Hz, H-17), 7.09 (t, 1H, $^3J=7.2$ Hz, H-18), 7.40 (t, 2H, $^3J=7.8$ Hz, H-22), 7.44 (t, 2H, $^3J=7.9$ Hz, H-27), 7.56 (t, 1H, $^3J=7.2$ Hz, H-23), 7.59 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-28), 8.02 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, H-26), 8.10 (dd, 2H, $^3J=8.4$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): -5.1 und -5.0 (C-10 und C-11), 17.9 (C-12), 25.6 (C-13), 37.4 (C-7), 46.7 (C-9), 64.5 (C-5), 65.7 (C-8), 67.8 (C-6), 70.4 (C-3), 72.9 (C-14), 73.9 (C-4), 127.7 (C-16), 128.1 (C-17), 128.3 (C-22), 128.4 (C-18), 128.5 (C-27), 129.1 (C-20), 129.6 (C-25), 129.6 (C-26), 130.1 (C-21), 133.3 (C-28), 133.4 (C-23), 136.7 (C-15), 165.5 (C-19), 165.9 (C-24), 168.2 (C-2).

IR (ν/cm^{-1}):

3063 (w), 2927 (w), 1719 (s), 1451 (w), 1262 (s), 1107 (m), 1070 (w), 836 (w), 708 (m), 641 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 616.7 (2) [M^+], 558.6 (100) [$\text{M}^+ - \text{t-Bu}$].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{NaSi}[\text{M}^+]$:

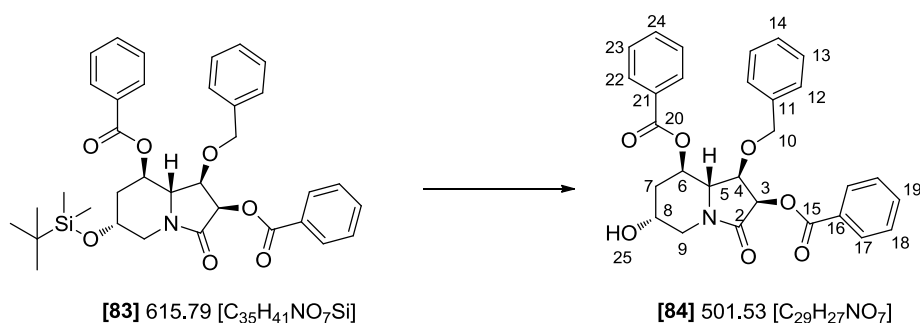
Ber.: 638.2550

Gef.: 638.2534

$[\alpha]_D^{25} = -8.7^\circ$ (1.00 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.37$ (EE/PE, 3:1) Cer, Schlittler.

3.1.19.10. (3R,4R,5R,6R,8R)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-hydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **84**



0.23 g (0.37 mmol, 1 eq.) des Silylethers **83** wurden in 12 ml 1M HCl in MeOH gelöst und für 15 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde solange festes NaHCO_3 zugegeben bis ein leicht basischer pH-Wert eingestellt war. Es wurde mit ein wenig MgSO_4 versetzt und über Celite abgesaugt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 10 ml H_2O aufgenommen und viermal mit je 10 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch (EE) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.14 g (75%) des Produkts **84** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.77 (ddd, 1H, ²J=13.4 Hz, ³J=11.4 Hz, ³J=2.1 Hz, H-7a), 2.53 (ddt, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=5.1 Hz, ³J=2.6 Hz, H-7b), 3.01 (dd, 1H, ²J=14.3 Hz, ³J=2.1 Hz, H-9a), 3.22 (d, 1H, ³J=1.3 Hz, H-25), 3.76 (dd, 1H, ³J=10.4 Hz, ³J=2.5 Hz, H-5), 4.28-4.31 (m, 2H, H-8 und H-9b), 4.47 (dd, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=2.3 Hz, H-4), 4.48 (d, 1H, ²J=10.4 Hz, H-10a), 4.51 (d, 1H, ²J=11.1 Hz, H-10b), 5.43 (td, 1H, ³J=11.0 Hz, ³J=4.5 Hz, H-6), 5.69 (d, 1H, ³J=6.7 Hz, H-3), 6.93 (d, 2H, ³J=6.9 Hz, H-12), 6.98 (t, 2H, ³J=7.6 Hz, H-13), 7.07 (t, 1H, ³J=7.2 Hz, H-14), 7.41 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-18), 7.43 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-23), 7.55 (t, 1H, ³J=6.1 Hz, H-19), 7.58 (t, 1H, ³J=6.8 Hz, H-24), 7.99 (dd, 2H, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.1 Hz, H-22), 8.09 (dd, 2H, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.1 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 36.2 (C-7), 46.2 (C-9), 64.9 (C-5), 65.0 (C-8), 67.8 (C-6), 70.5 (C-3), 73.1 (C-10), 74.2 (C-4), 127.7 (C-14), 127.8 (C-12), 128.1 (C-13), 128.3 (C-18), 128.4 (C-23), 129.2 (C-16), 129.5 (C-21), 129.7 (C-22), 130.1 (C-17), 133.2 (C-19), 133.3 (C-24), 136.7 (C-11), 165.5 (C-15), 165.8 (C-20), 169.2 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3420 (w), 3040 (w), 2932 (w), 1719 (s), 1602 (w), 1451 (w), 1266 (s), 1110 (m), 1070 (w), 912 (w), 731 (m), 708 (s), 622 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 502.6 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₉H₂₇NO₇Na [M⁺]:

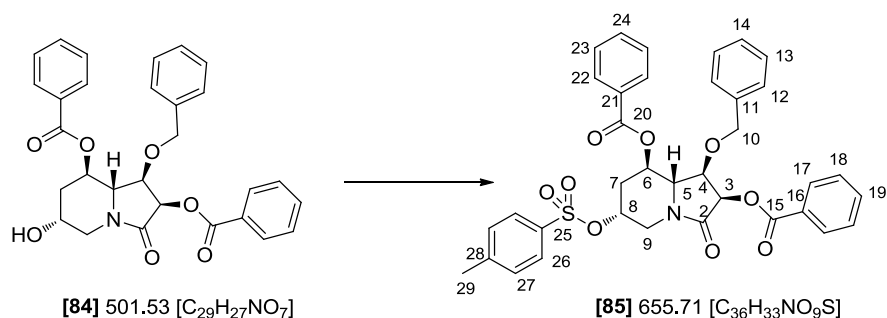
Ber.: 524.1685

Gef.: 524.1669

$[\alpha]_D^{25} = -4.1^\circ$ (1.35 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.50 (EE) Cer, Schlittler.

3.1.19.11. (3R,4R,5R,6R,8R)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-(methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **85**



20.0 mg (0.04 mmol, 1 eq.) des Alkohols **84** wurden in 5 ml abs. DCM gelöst, auf 0 °C gekühlt und 0.02 ml (0.16 mmol, 4 eq.) NEt₃, 15.0 mg (0.08 mmol, 2 eq.) TsCl sowie eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei rt gerührt und mit 5 ml 1M HCl gequenchet. Anschließend wurde die organische Phase noch zweimal mit je 5 ml 1M HCl, einmal mit 5 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung sowie einmal mit 5 ml Brine gewaschen. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 26.0 mg (quant.) des Produkts **85** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.89 (ddd, 1H, ²J=13.9 Hz, ³J=11.5 Hz, ³J=2.5 Hz, H-7a), 2.45 (s, 3H, H-29), 2.59-2.65 (m, 1H, H-7b), 2.96 (dd, 1H, ²J=14.7 Hz, ³J=2.0 Hz, H-9a), 3.69 (dd, 1H, ³J=10.3 Hz, ³J=3.5 Hz, H-5), 4.28 (dt, 1H, ²J=14.7 Hz, ³J=1.9 Hz, H-9b), 4.38 (d, 1H, ²J=11.0 Hz, H-10a), 4.39 (dd, 1H, ³J=6.7 Hz, ³J=3.7 Hz, H-4), 4.46 (d, 1H, ²J=10.8 Hz, H-10b), 4.96-4.97 (m, 1H, H-8), 5.28 (td, 1H, ³J=11.1 Hz, ³J=4.4 Hz, H-6), 5.46 (d, 1H, ³J=6.9 Hz, H-3), 6.83 (d, 2H, ³J=7.1 Hz, H-12), 6.93 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-13), 7.05 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-14), 7.37-7.45 (m, 6H, H-18, H-23 und H-27), 7.56 (t, 1H, ³J=6.9 Hz, H-24), 7.59 (t, 1H, ³J=6.4 Hz, H-19), 7.84 (d, 2H, ³J=8.3 Hz, H-26), 7.99 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-22), 8.05 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 21.7 (C-29), 34.9 (C-7), 43.6 (C-9), 64.0 (C-5), 67.3 (C-6), 69.9 (C-3), 73.2 (C-10), 73.5 (C-8), 74.6 (C-4), 127.7 (C-14), 127.9 (C-12), 128.0 (C-13), 128.0 (C-26), 128.3 (C-18), 128.5 (C-23), 129.0 (C-16), 129.2 (C-21), 129.8 (C-27), 130.0 (C-22), 130.1 (C-17), 133.1 (C-25), 134.4 (C-24), 133.5 (C-19), 136.3 (C-11), 145.3 (C-28), 165.3 (C-15), 165.6 (C-20), 168.1 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3062 (w), 2924 (w), 1718 (s), 1600 (w), 1450 (m), 1263 (s), 1175 (s), 1094 (s), 887 (m), 736 (w), 708 (s), 656 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 656.6 (100) [M⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{36}H_{33}NO_9NaS [M^+]$:

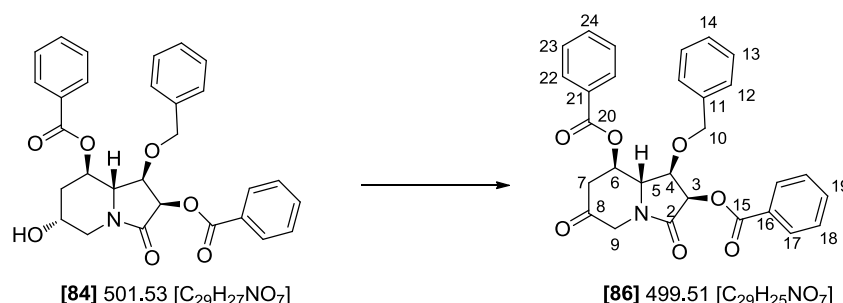
Ber.: 678.1774

Gef.: 678.1778

$[\alpha]_D^{25} = +18.6^\circ$ (0.85 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.42$ (PE/EE, 1:1) Cer.

3.1.19.12. (3R,4R,5R,6R)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-oxo-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **86**



40.0 mg (0.08 mmol, 1 eq.) des Alkohols **84** wurden in 5 ml abs. DCM gelöst, unter Ar mit 68.0 mg (0.16 mmol, 2 eq.) DMP versetzt und für 4 Stunden bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung mit 5 ml Et_2O verdünnt und auf ein Drittel des Volumens eingeeengt. Anschließend wurde in 10 ml Et_2O aufgenommen und zweimal mit je 10 ml einer $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$ -Lösung (1:1), sowie je einmal mit 10 ml H_2O und Brine gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden nochmals mit 20 ml Et_2O extrahiert und anschließend wurde die organische Phase erneut mit je 10 ml H_2O und Brine gewaschen. Daraufhin wurden die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 37.0 mg (93%) des Rohketons **86** als farbloses Öl.

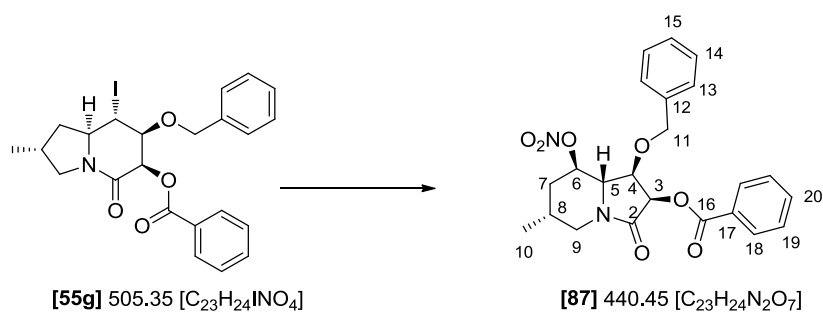
1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 2.75 (dd, 1H, $^2J=16.3$ Hz, $^3J=7.0$ Hz, H-7a), 2.88 (dd, 1H, $^2J=16.3$ Hz, $^3J=4.2$ Hz, H-7b), 3.70 (d, 1H, $^2J=18.7$ Hz, H-9a), 4.13 (t, 1H, $^3J=5.3$ Hz, H-5), 4.20 (t, 1H, $^3J=5.7$ Hz, H-6), 4.39 (dd, 1H, $^3J=5.9$ Hz, $^3J=4.9$ Hz, H-4), 4.53 (d, 1H, $^2J=11.4$ Hz, H-10a), 4.70 (d, 1H, $^2J=11.1$ Hz, H-10b), 4.73 (d, 1H, $^2J=17.9$ Hz, H-9b), 5.45 (dt, 1H, $^3J=6.9$ Hz, $^3J=4.5$ Hz, H-6), 5.65 (d, 1H, $^3J=5.9$ Hz, H-3), 7.17-7.22 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.43-7.48 (m, 4H, H-18 und H-23), 7.59 (t, 1H, $^3J=7.5$ Hz, H-19), 7.62 (t, 2H, $^3J=7.5$ Hz, H-24), 7.99 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, H-22), 8.08 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.3$ Hz, H-17).

$R_f = 0.58$ (PE/EE, 1:1) DNPH, Schlittler.

Das Rohketon wurde wegen Epimerisierungsgefahr direkt weiter umgesetzt, daher wurden keine weiteren Daten aufgenommen.

3.1.20. Alternativer Syntheseweg zur Darstellung des 6-Methylswainsonins

3.1.20.1. (3R,4R,5R,6R,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-methyl-6-nitrooxy-1-aza-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on **87**



12.0 mg (24.0 μ mol, 1 eq.) des Iodlactams **55g** wurden in 4 ml Aceton gelöst, mit 12.0 mg (71.0 μ mol, 3 eq.) Silbernitrat versetzt und für 72 Stunden bei 65 °C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung abkühlen gelassen, das entstandene Silberiodid abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 6.00 mg (57%) des Produkts **87** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.30 (d, 3H, ³J=6.4 Hz, H-10), 1.56-1.60 (m, 1H, H-9a), 1.64-1.69 (m, 1H, H-7a), 1.87-1.93 (m, 1H, H-9b), 2.34-2.41 (m, 1H, H-7b), 3.39-3.45 (m, H, H-8), 3.53 (dd, 1H, ³J=10.6 Hz, ³J=3.0 Hz, H-5), 4.22 (dd, 1H, ³J=6.5 Hz, ³J=3.0 Hz, H-4), 4.50 (d, 1H, ²J=11.2 Hz, H-11a), 4.56 (d, 1H, ²J=11.2 Hz, H-11b), 4.78 (td, 1H, ³J=10.4 Hz, ³J=4.8 Hz, H-6), 5.44 (d, 1H, ³J=6.5 Hz, H-3), 7.15-7.27 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15), 7.54 (t, 2H, ³J=7.8 Hz, H-19), 7.59 (t, 2H, ³J=7.4 Hz, H-20), 8.10 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-18).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 18.5 (C-10), 28.5 (C-7), 32.1 (C-9), 53.3 (C-8), 64.1 (C-5), 70.5 (C-3), 72.9 (C-11), 73.1 (C-4), 79.1 (C-6), 128.1 (C-15), 128.2 (C-13), 128.3 (C-14), 128.4 (C-19), 129.0 (C-17), 130.1 (C-18), 133.5 (C-20), 136.3 (C-12), 165.8 (C-16), 167.8 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3025 (w), 2923 (w), 1719 (s), 1637 (s), 1455 (w), 1273 (s), 1120 (w), 1029 (w), 860 (m), 709 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 441.1 (100) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₂₅N₂O₇ [M⁺]:

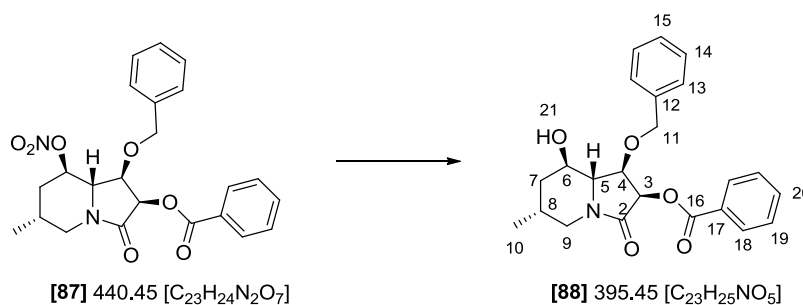
Ber.: 441.1662

Gef.: 441.1668

$[\alpha]_D^{25} = -3.4^\circ$ (0.50 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.20$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.20.2. (3R,4R,5R,6R,8R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-6-hydroxy-8-methyl-1-aza-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on 88



5.00 mg (11.0 μ mol, 1 eq.) des Nitrats **87** wurden in 1 ml abs. MeOH gelöst und bei 0 °C 3.00 mg (45.0 μ mol, 1 eq.) Zink sowie 0.2 ml AcOH zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Stunden bei rt gerührt, anschließend mit 5 ml gesätt. $NaHCO_3$ -Lösung neutral gestellt und dreimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 3.00 mg (69%) des Produkts **88** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, HH-COSY): 1.43-1.51 (m, 2H, H-9), 1.70 (d, 3H, ³J=6.8 Hz, H-10), 1.75-1.78 (m, 1H, H-7a), 2.12-2.16 (m, 1H, H-7b), 3.33 (ddd, 1H, ³J=9.7 Hz, ³J=6.8 Hz, ³J=2.9 Hz, H-8), 3.28 (dd, 1H, ³J=10.1 Hz, ³J=2.7 Hz, H-5), 3.40 (td, 1H, ³J=10.1 Hz, ³J=4.6 Hz, H-6), 4.31 (dd, 1H, ³J=6.4 Hz, ³J=2.7 Hz, H-4), 4.61 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-11a), 4.58 (d, 1H, ²J=11.2 Hz, H-11b), 5.43 (d, 1H, ³J=6.4 Hz, H-3), 7.19-7.24 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15), 7.45 (t, 2H, ³J=7.5 Hz, H-19), 7.58 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-20), 8.12 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-18).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC): 18.7 (C-10), 32.8 (C-7), 33.2 (C-9), 53.6 (C-8), 68.1 (C-5), 69.7 (C-6), 71.1 (C-3), 72.6 (C-11), 73.8 (C-4), 128.0 (C-15), 128.0 (C-13), 128.4 (C-14), 128.4 (C-19), 129.2 (C-17), 130.1 (C-18), 133.4 (C-20), 137.0 (C-12), 166.0 (C-16), 167.6 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3396 (w), 3011 (w), 2958 (w), 1726 (m), 1695 (s), 1452 (w), 1275 (s), 1177 (w), 1110 (w), 986 (w), 719 (s), 711 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₃H₂₅NO₅Na [M⁺]:

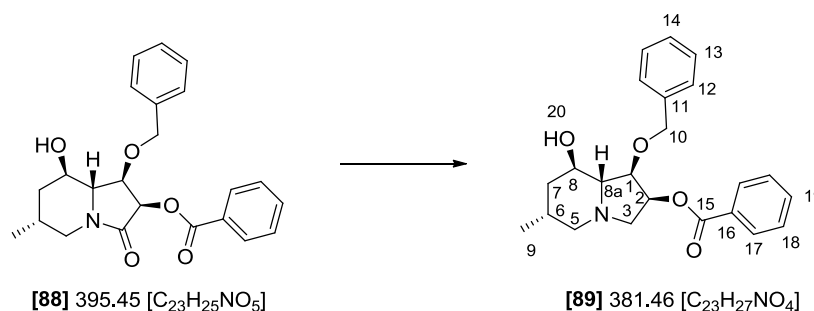
Ber.: 418.1639

Gef.: 418.1617

$[\alpha]_D^{25} = -14.0^\circ$ (0.30 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.20$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

3.1.20.3. (1R,2S,6R,8R,8aR)-2-benzoyloxy-1-benzyloxy-8-hydroxy-6-methyl-octahydroindolizidin **89**



2.00 mg (5.00 μ mol, 1 eq.) des Indolizidinons **88** wurden in 2 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C 8.00 μ l (15.0 μ mol, 3 eq.) $BH_3 \cdot DMS$ (2M in THF) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 12 Stunden bei RT gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 ml EtOH beendet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 5 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 5 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml Brine gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Erhalten wurden 1.50 mg (79%) des Amins **89** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, HH-COSY): 1.04 (d, 3H, $^3J=6.2$ Hz, H-9), 1.22-1.33 (m, 2H, H-5a), 1.55-1.62 (m, 2H, H-5b und H-7a), 2.03 (dd, 1H, $^2J=12.1$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H-7b), 2.19-2.22 (m, 1H, H-6), 2.33 (t, 1H, $^3J=8.9$ Hz, H-8a), 2.45 (dd, 1H, $^2J=11.0$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-3a), 2.75 (s, 1H, H-20), 3.54 (ddd, 1H, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=8.9$ Hz, $^3J=4.7$ Hz, H-8), 3.82 (dd, 1H, $^2J=11.0$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, H-3b), 3.94 (dd, 1H, $^3J=9.0$ Hz, $^3J=6.1$ Hz, H-1), 4.50 (d, 1H, $^2J=11.3$ Hz, H-10a), 4.69 (d, 1H, $^2J=11.3$ Hz, H-10b), 5.51 (td, 1H, $^3J=6.5$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-2), 7.28-7.30 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.47 (t, 2H, $^3J=7.7$ Hz, H-18), 7.60 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-19), 8.10 (dd, 2H, $^3J=8.2$ Hz, $^4J=1.1$ Hz, H-17).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, HSQC): 19.7 (C-9), 29.7 (C-5), 32.7 (C-7), 57.4 (C-6), 57.4 (C-3), 68.5 (C-2), 68.6 (C-8a), 72.5 (C-8), 72.8 (C-10), 82.4 (C-1), 128.1 (C-14), 128.2 (C-12), 128.4 (C-18), 128.6 (C-13), 129.8 (C-17), 129.9 (C-16), 133.2 (C-19), 145.2 (C-11), 166.2 (C-15).

IR (ν/cm^{-1}):

3396 (w), 3009 (w), 2925 (w), 1719 (s), 1452 (w), 1354 (w), 1274 (s), 1142 (w), 1026 (w), 917 (w), 802 (w), 743 (s), 714 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 441.1 (100) [MH^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{23}H_{28}NO_4$ [M^+]:

Ber.: 382.2018

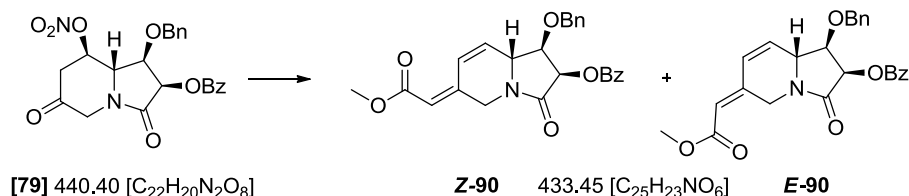
Gef.: 382.2020

$[a]_D^{25} = +22.3^\circ$ (0.15 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.41$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

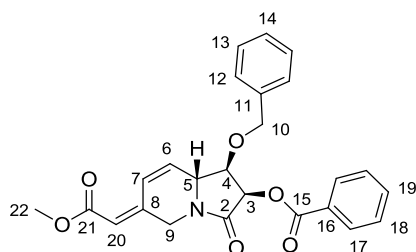
3.1.21. Weiterführende Versuche zur Darstellung des 6-(2-Hydroxyethyl)-octahydroindolizin-1,2,8-triol

3.1.21.1. (3R,4R,5R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-E/Z-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-oxo-2,3,4,5,8,9-hexahydroindolizidin **Z-90** und **E-90**



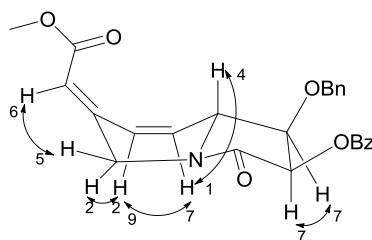
27.0 mg (0.06 mmol, 1 eq.) des Ketons **79** wurden mit 5.00 mg (0.12 mmol, 2 eq.) NaH und 0.02 ml (0.13 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 12.0 mg (45%) des *cis*-Produkts **Z-90** als farbloses Öl und 9.00 mg (34%) des *trans*-Produkts **E-90** als leicht gelbes Öl.

(3R,4R,5R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-Z-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-oxo-2,3,4,5,8,9-hexahydroindolizidin **Z-90**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 3.72 (s, 3H, H-22), 3.79 (dd, 1H, ²J=16.2 Hz, ³J=2.0 Hz, H-9a), 3.84 (dd, 1H, ³J=7.3 Hz, ³J=5.9 Hz, H-4), 4.36-4.37 (m, 1H, H-5), 4.48 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H-10a), 4.74 (d, 1H, ²J=11.4 Hz, H-10b), 4.77 (d, 1H, ²J=15.7 Hz, H-9b), 5.60 (d, 1H, ²J=5.9 Hz, H-3), 5.68 (s, 1H, H-20), 6.14 (dt, 1H, ³J=10.5 Hz, ⁴J=1.8 Hz, H-7), 7.27-7.28 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.45 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-18), 7.57-7.62 (m, 2H, H-6 und H-19), 8.08 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 42.4 (C-9), 51.4 (C-22), 58.7 (C-5), 69.8 (C-3), 73.4 (C-10), 77.2 (C-4), 113.0 (C-8), 115.7 (C-20), 124.1 (C-6), 128.2 (C-12), 128.3 (C-14), 128.4 (C-13), 128.5 (C-18), 129.1 (C-16), 130.0 (C-17), 132.6 (C-7), 133.4 (C-19), 136.7 (C-11), 165.6 (C-15), 166.0 (C-2), 166.6 (C-21).



IR (ν/cm^{-1}):

3064 (w), 2979 (w), 1710 (s), 1602 (w), 1432 (w), 1266 (m), 1105 (m), 1027 (w), 917 (w), 740 (m), 708 (m).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 433.1 (100) [M^+].

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{25}H_{23}NO_6Na$ [$M+Na^+$]:

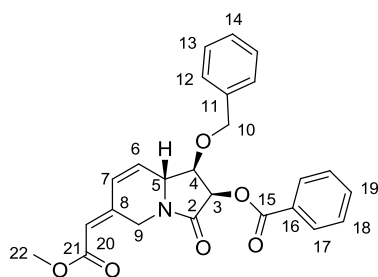
Ber.: 456.1423

Gef.: 456.1433

$[\alpha]_D^{25} = +0.6^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.28$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

(3R,4R,5R)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-8-E-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-oxo-2,3,4,5,8,9-hexahydroindolizidin E-90



$^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 3.74 (s, 3H, H-22), 3.89 (dd, 1H, $^2J=18.6$ Hz, $^3J=2.5$ Hz, H-9a), 3.82-3.85 (m, 1H, H-4), 4.32 (d, 1H, $^3J=6.9$ Hz, H-5), 4.48 (d, 1H, $^2J=11.6$ Hz, H-10a), 4.73 (d, 1H, $^2J=11.2$ Hz, H-10b), 5.61 (d, 1H, $^3J=5.9$ Hz, H-3), 5.82 (d, 1H, $^2J=18.2$ Hz, H-9b), 5.73 (s, 1H, H-20), 6.09 (dd, 1H, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=1.0$ Hz, H-6), 6.23 (dd, 1H, $^3J=10.2$ Hz, $^4J=2.0$ Hz, H-7), 7.27-7.28 (m, 5H, H-12, H-13 und H-14), 7.45 (t, 2H, $^3J=7.7$ Hz, H-18), 7.59 (t, 1H, $^3J=7.4$ Hz, H-19), 8.08 (d, 2H, $^3J=7.2$ Hz, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 42.5 (C-9), 51.5 (C-22), 58.8 (C-5), 69.9 (C-3), 73.5 (C-10), 77.3 (C-4), 115.8 (C-20), 124.2 (C-6), 128.3 (C-12), 128.4 (C-14), 128.5 (C-13), 128.6 (C-18), 129.2 (C-16), 130.1 (C-17), 132.7 (C-7), 133.5 (C-19), 136.8 (C-11), 143.1 (C-8), 165.6 (C-15), 166.1 (C-2), 166.7 (C-21).

IR (v/cm^{-1}):

3063 (w), 2987 (w), 1710 (s), 1602 (w), 1432 (w), 1266 (m), 1105 (m), 1027 (w), 917 (w), 740 (m), 708 (m).

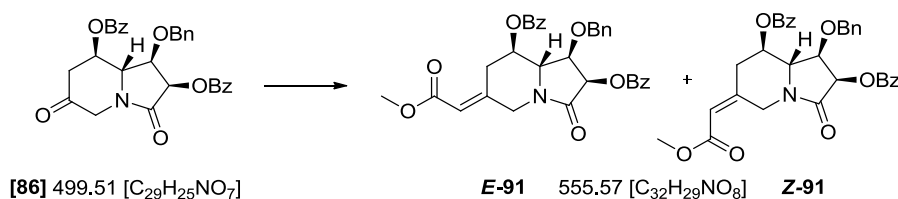
HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [M^+]:

Ber.: 434.1604

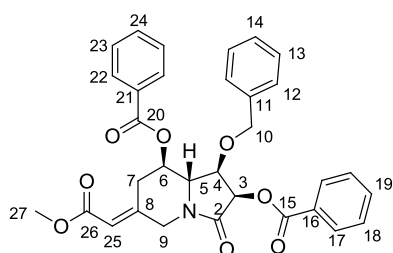
Gef.: 434.1618

$[\alpha]_D^{25} = +11.4^\circ$ (0.90 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.20$ (PE/EE, 3:1) Schlittler.

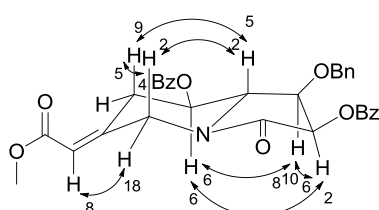
3.1.21.2. (3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-*E*/*Z*-(2-methoxy-2-oxo-ethyliden)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on *E*-91 und *Z*-91


93.0 mg (0.19 mmol, 1 eq.) des Ketons **86** wurden mit 15.0 mg (0.38 mmol, 2 eq.) NaH und 0.06 ml (0.40 mmol, 2.1 eq.) Trimethylphosphonoacetat entsprechend der Standardvorschrift umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 67.0 mg (63%) des *trans*-Produkts **E-91** als farbloses Öl und 10.0 mg (9%) des *cis*-Produkts **Z-91** ebenfalls als farbloses Öl.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-*E*-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-1-azabicyclo[4.3.0]non-an-2-on *E*-91


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.58-2.70 (m, 2H, H-7), 3.11 (d, 1H, ²J=17.1 Hz, H-9a), 3.15 (d, 1H, ²J=17.1 Hz, H-9b), 3.72 (s, 3H, H-27), 4.00 (dd, 1H, ³J=10.2 Hz, ³J=7.1 Hz, H-5), 4.31 (d, 1H, ²J=10.1 Hz, H-10a), 4.33 (dd, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=6.1 Hz, H-4), 4.57 (d, 1H, ²J=10.1 Hz, H-10b), 5.37 (ddd, 1H, ³J=10.0 Hz, ³J=9.2 Hz, ³J=6.8 Hz, H-6), 5.67 (d, 1H, ³J=6.0 Hz, H-3), 6.76 (d, 2H, ³J=7.0 Hz, H-12), 6.89 (t, 2H, ³J=7.6 Hz, H-13), 6.91 (s, 1H, H-25), 7.04 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-14), 7.36-7.44 (m, 4H, H-18 und H-23), 7.54-7.59 (m, 2H, H-19 und H-24), 8.01-8.05 (m, 4H, H-17 und H-22).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 32.8 (C-7), 39.3 (C-9), 52.2 (C-27), 60.3 (C-5), 69.7 (C-3), 69.8 (C-6), 73.5 (C-10), 77.2 (C-4), 114.3 (C-8), 119.3 (C-25), 127.7 (C-14), 128.0 (C-12), 128.2 (C-13), 128.4 (C-18), 128.5 (C-23), 129.0 (C-16), 129.4 (C-21), 129.9 (C-22), 130.0 (C-17), 133.4 (C-19), 133.4 (C-24), 136.2 (C-11), 164.4 (C-15), 165.4 (C-20), 165.9 (C-2), 170.9 (C-26).



IR (ν/cm^{-1}):

3067 (w), 2950 (w), 1719 (s), 1602 (w), 1452 (w), 1265 (s), 1119 (m), 1070 (w), 1027 (w), 827 (w), 708 (s).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_8$ [M^+]:

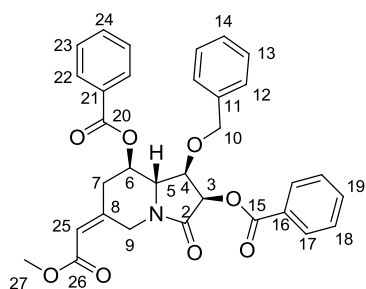
Ber.: 556.1971

Gef.: 556.1961

$[\alpha]_D^{25} = +109.2^\circ$ (0.85 g/100ml, CH_2Cl_2).

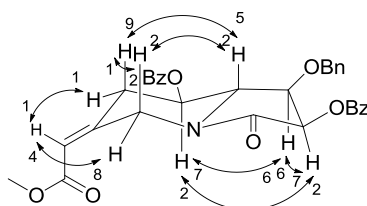
$R_f = 0.29$ (PE/EE, 3:1) KMnO_4 , Schlittler.

(3R,4R,5R,6R)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-Z-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-1-aza-bicyclo[4.3.0]non-an-2-on Z-91



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 2.43-2.53 (m, 1H, H-7a), 3.65 (d, 1H, $^2J=15.1$ Hz, H-9a), 3.73 (s, 3H, H-27), 3.90 (dd, 1H, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-5), 4.33 (dd, 1H, $^2J=15.0$ Hz, $^3J=5.2$ Hz, H-7b), 4.33 (dd, 1H, $^3J=6.7$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-4), 4.43 (d, 1H, $^2J=10.9$ Hz, H-10a), 4.51 (d, 1H, $^2J=10.9$ Hz, H-10b), 4.67 (d, 1H, $^2J=15.1$ Hz, H-9b), 5.01 (td, 1H, $^3J=10.6$ Hz, $^3J=4.6$ Hz, H-6), 5.51 (d, 1H, $^3J=6.6$ Hz, H-3), 5.96 (s, 1H, H-25), 6.91 (d, 2H, $^3J=7.0$ Hz, H-12), 6.98 (t, 2H, $^3J=7.6$ Hz, H-13), 7.08 (t, 1H, $^3J=7.3$ Hz, H-14), 7.41-7.47 (m, 4H, H-18 und H-23), 7.57 (t, 1H, $^3J=6.8$ Hz, H-24), 7.61 (t, 1H, $^3J=6.1$ Hz, H-19), 8.03 (dd, 2H, $^3J=8.4$ Hz, $^3J=1.3$ Hz, H-22), 8.07 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.4$ Hz, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC): 32.8 (C-7), 46.4 (C-9), 51.6 (C-27), 64.3 (C-5), 70.2 (C-3), 70.4 (C-6), 73.2 (C-10), 74.4 (C-4), 118.9 (C-25), 127.8 (C-14), 127.9 (C-12), 128.1 (C-13), 128.4 (C-18), 128.5 (C-23), 129.0 (C-16), 129.2 (C-21), 129.8 (C-22), 130.1 (C-17), 133.5 (C-19), 133.6 (C-24), 136.4 (C-11), 146.9 (C-8), 165.4 (C-15), 165.7 (C-20), 165.8 (C-2), 167.2 (C-26).



IR (ν/cm^{-1}):

3064 (w), 2923 (w), 1714 (s), 1601 (w), 1451 (w), 1267 (s), 1110 (m), 1070 (w), 1025 (w), 852 (w), 710 (s).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_8$ [M^+]:

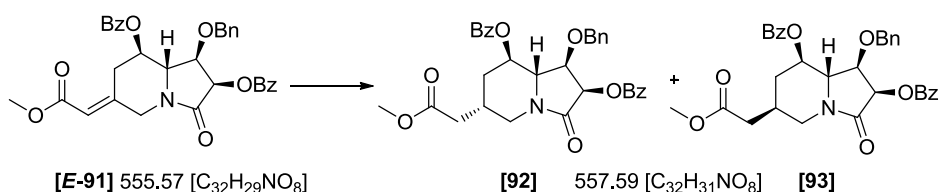
Ber.: 556.1971

Gef.: 556.1959

$[\alpha]_D^{25} = -2.8^\circ$ (0.70 g/100ml, CH_2Cl_2).

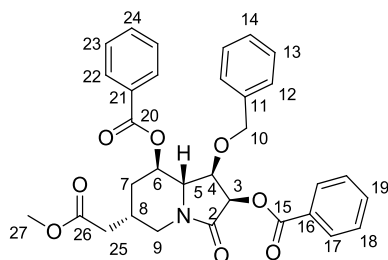
$R_f = 0.22$ (PE/EE, 3:1) KMnO_4 , Schlittler.

3.1.21.3. (3R,4R,5R,6R,8R/S)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-(2-methoxycarbonylmethyl)-1-azabicyclo[4.3.0]non-an-2-on **92 und **93****



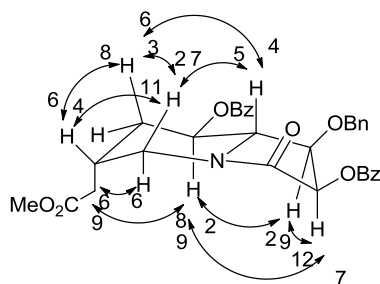
6.00 mg (11.0 μmol , 1 eq.) des Olefins **E-91** wurden in 3 ml Essigester gelöst und 2.00 mg Pd/C (10%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 1 atm H_2 -Druck für 4 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde über Celite abfiltriert, mehrfach mit Essigester nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 5.00 mg einer Mischung der beiden Diastereomere. Diese wurden mittels HPLC: Nucleosil 50-5 (ID 32x238 mm), (Hex/i-Pr, 19:1), 64 ml/min, 73 bar voneinander getrennt. Erhalten wurden 2.70 mg (44%) des Indolizidinons **92** als farbloses Öl, $t_R = 33.6$ min. sowie 1.20 mg (20%) des Indolizidinons **93** ebenfalls als farbloses Öl, $t_R = 39.4$ min.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-4-Benzyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-(2-methoxycarbonylmethyl)-1-azabicyclo[4.3.0]non-an-2-on 92



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.89 (ddd, 1H, ²J=13.4 Hz, ³J=11.5 Hz, ³J=4.5 Hz, H-7a), 2.24 (d, 1H, ²J=13.4 Hz, H-7b), 2.40 (dd, 1H, ²J=16.4 Hz, ³J=7.0 Hz, H-25a), 2.48 (dd, 1H, ²J=16.4 Hz, ³J=8.1 Hz, H-25b), 2.64-2.68 (m, 1H, H-8), 3.06 (dd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=3.9 Hz, H-9a), 3.70 (dd, 1H, ³J=10.3 Hz, ³J=3.3 Hz, H-5), 3.72 (s, 3H, H-27), 4.12 (d, 1H, ²J=13.6 Hz, H-9b), 4.34 (dd, 1H, ³J=6.7 Hz, ³J=3.2 Hz, H-4), 4.42 (d, 1H, ²J=10.9 Hz, H-10a), 4.49 (d, 1H, ²J=11.0 Hz, H-10b), 5.05 (td, 1H, ³J=11.2 Hz, ³J=4.4 Hz, H-6), 5.54 (d, 1H, ³J=6.7 Hz, H-3), 6.89 (d, 2H, ³J=7.0 Hz, H-12), 6.96 (t, 2H, ³J=7.6 Hz, H-13), 7.07 (t, 1H, ³J=7.3 Hz, H-14), 7.41-7.46 (m, 4H, H-18 und H-23), 7.55-7.62 (m, 2H, H-19 und H-24), 8.01 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-22), 8.08 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.4 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): 30.1 (C-8), 34.0 (C-7), 35.3 (C-25), 43.4 (C-9), 52.0 (C-27), 64.9 (C-5), 68.5 (C-6), 70.0 (C-3), 73.2 (C-10), 74.6 (C-4), 127.8 (C-14), 127.8 (C-12), 128.1 (C-13), 128.4 (C-18), 128.5 (C-23), 129.1 (C-16), 129.4 (C-21), 129.8 (C-22), 130.1 (C-17), 133.4 (C-19), 133.5 (C-24), 136.5 (C-11), 165.7 (C-15), 165.8 (C-20), 168.1 (C-2), 172.1 (C-26).



IR (ν/cm⁻¹):

3064 (w), 2925 (w), 1718 (s), 1602 (w), 1451 (w), 1265 (s), 1109 (m), 1070 (w), 1026 (w), 803 (w), 736 (m), 710 (s).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₂H₃₁NO₈Na [M⁺]:

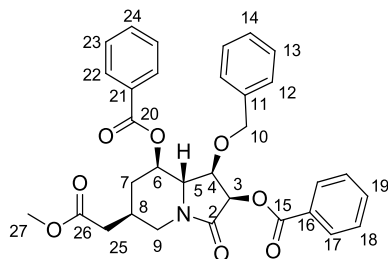
Ber.: 580.1947

Gef.: 580.1942

[α]_D²⁵ = +15.2° (0.25 g/100ml, CH₂Cl₂).

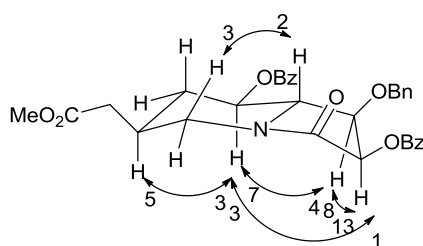
$R_f = 0.14$ (PE/EE, 2:1) Schlittler.

(3*R*,4*R*,5*R*,6*R*,8*R*)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-(2-methoxycarbonylmethyl)-1-azabicyclo[4.3.0]non-an-2-on 93



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, HH-COSY): 1.48-1.52 (m, 1H, H-7a), 2.14-2.23 (m, 1H, H-8), 2.23-2.30 (m, 3H, H-7b und H-25), 2.54-2.61 (m, 1H, H-9a), 3.70 (dd, 1H, $^3J=10.4$ Hz, $^3J=3.3$ Hz, H-5), 3.71 (s, 3H, H-27), 4.30-4.33 (m, 2H H-4 und H-9b), 4.42 (d, 1H, $^2J=10.9$ Hz, H-10a), 4.48 (d, 1H, $^2J=11.0$ Hz, H-10b), 4.94 (td, 1H, $^3J=11.0$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H-6), 5.51 (d, 1H, $^3J=6.8$ Hz, H-3), 6.88 (d, 2H, $^3J=7.1$ Hz, H-12), 6.96 (t, 2H, $^3J=7.6$ Hz, H-13), 7.07 (t, 1H, $^3J=7.3$ Hz, H-14), 7.40-7.45 (m, 4H, H-18 und H-23), 7.55-7.61 (m, 2H, H-19 und H-24), 8.01 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-22), 8.08 (dd, 2H, $^3J=8.3$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC, HMBC): 31.5 (C-8), 36.1 (C-7), 37.5 (C-25), 44.1 (C-9), 52.0 (C-27), 64.3 (C-5), 70.3 (C-3), 71.2 (C-6), 73.2 (C-10), 74.4 (C-4), 127.8 (C-14), 127.9 (C-12), 128.1 (C-13), 128.4 (C-18), 128.5 (C-23), 129.1 (C-16), 129.4 (C-21), 129.8 (C-22), 130.1 (C-17), 133.4 (C-19), 133.5 (C-24), 136.5 (C-11), 165.6 (C-15), 165.8 (C-20), 168.7 (C-2), 171.3 (C-26).



IR (v/cm^{-1}):

3063 (w), 2960 (w), 1720 (s), 1603 (w), 1451 (w), 1275 (s), 1109 (m), 1026 (w), 920 (w), 751 (s), 713 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_8$ [M^+]:

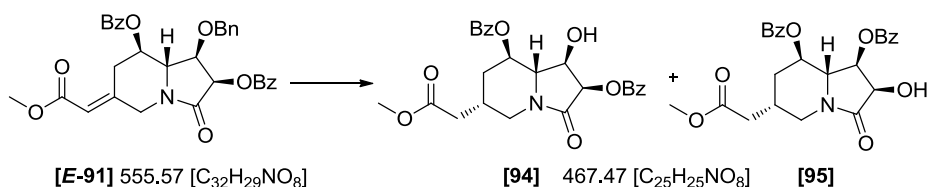
Ber.: 558.2128

Gef.: 558.2136

$[\alpha]_D^{25} = +9.5^\circ$ (0.12 g/100ml, CH_2Cl_2).

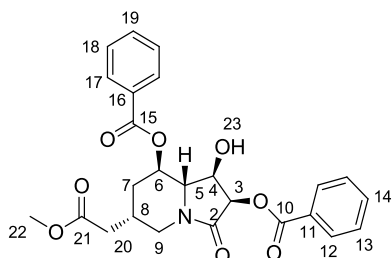
$R_f = 0.14$ (PE/EE, 2:1) Schlittler.

3.1.21.4. (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*,8*S*)-4-Benzoyloxy-2/3,6-dibenzoyloxy-8-(2-methoxycarbonylmethyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **94** und **95**



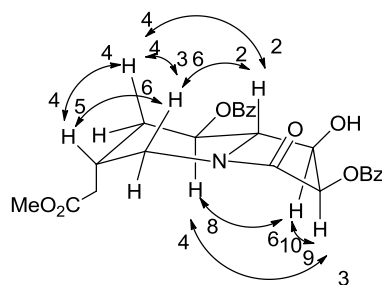
7.00 mg (13.0 μ mol, 1 eq.) des Olefins **E-91** wurden in 2 ml MeOH gelöst und 8.00 mg (26.0 μ mol, 2 eq.) PdCl₂ (60%ig) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 1 atm H₂-Druck für 14 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde über Celite abfiltriert, mehrfach mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 1:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 4.40 mg (72%) des Indolizidinons **94** als farbloses Öl sowie 1.50 mg (25%) des Indolizidinons **95** ebenfalls als farbloses Öl.

(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*,8*S*)-4-Benzoyloxy-3,6-dibenzoyloxy-8-(2-methoxycarbonylmethyl)-1-azabicyclo[4.3.0]non-an-2-on **94**



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.91 (ddd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=11.3 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7a), 2.23-2.27 (m, 1H, H-7b), 2.27 (d, 1H, ³J=4.2 Hz, H-23), 2.40 (dd, 1H, ²J=16.4 Hz, ³J=7.0 Hz, H-20a), 2.47 (dd, 1H, ²J=16.4 Hz, ³J=8.1 Hz, H-20b), 2.64-2.67 (m, 1H, H-8), 3.08 (dd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=4.0 Hz, H-9a), 3.62 (dd, 1H, ³J=10.2 Hz, ³J=2.7 Hz, H-5), 3.72 (s, 3H, H-22), 4.12 (d, 1H, ²J=13.6 Hz, H-9b), 4.64 (dt, 1H, ³J=6.4 Hz, ³J=3.4 Hz, H-4), 5.03 (td, 1H, ³J=11.0 Hz, ³J=4.5 Hz, H-6), 5.50 (d, 1H, ³J=6.5 Hz, H-3), 7.43-7.47 (m, 4H, H-13 und H-18), 7.57-7.61 (m, 2H, H-14 und H-19), 8.04 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-12), 8.09 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC, HMBC): 30.2 (C-8), 34.0 (C-7), 35.4 (C-20), 43.5 (C-9), 52.0 (C-22), 66.2 (C-5), 68.1 (C-6), 68.2 (C-4), 71.4 (C-3), 128.5 (C-13), 128.6 (C-18), 128.6 (C-11), 129.4 (C-16), 129.8 (C-17), 130.2 (C-12), 133.6 (C-14), 133.8 (C-19), 166.0 (C-15), 166.2 (C-10), 167.7 (C-2), 172.1 (C-21).



IR (ν/cm^{-1}):

3424 (w), 3066 (w), 2952 (w), 1719 (s), 1516 (w), 1451 (w), 1273 (s), 1113 (m), 1025 (w), 839 (w), 746 (m), 714 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₅H₂₅NO₈Na [M⁺]:

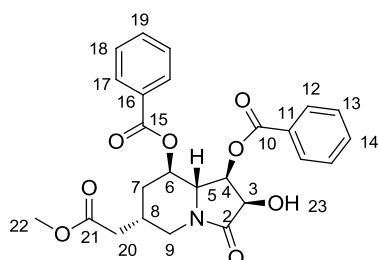
Ber.: 490.1478

Gef.: 490.1471

$[\alpha]_D^{25} = -6.0^\circ$ (0.35 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.16 (PE/EE, 1:1) KMnO₄, Schlittler.

(3R,4R,5S,6R,8S)-4-Benzoyloxy-2,6-dibenzoyloxy-8-(2-methoxycarbonylmethyl)-1-azabicyclo[4.3.0]non-an-2-on 95



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.90 (ddd, 1H, ²J=13.5 Hz, ³J=11.5 Hz, ³J=4.6 Hz, H-7a), 2.28 (d, 1H, ²J=13.6 Hz, H-7b), 2.39 (dd, 1H, ²J=16.5 Hz, ³J=7.0 Hz, H-20a), 2.46 (dd, 1H, ²J=16.4 Hz, ³J=8.1 Hz, H-20b), 2.57 (d, 1H, ³J=4.8 Hz, H-23), 2.58-62 (m, 1H, H-8), 3.07 (dd, 1H, ²J=13.7 Hz, ³J=3.9 Hz, H-9a), 3.73 (s, 3H, H-22), 3.78 (dd, 1H, ³J=10.4 Hz, ³J=2.3 Hz, H-5), 4.10 (d, 1H, ²J=13.6 Hz, H-9b), 4.66 (dd, 1H, ³J=6.1 Hz, ³J=4.8 Hz, H-3), 5.03 (dd, 1H, ³J=11.1 Hz, ³J=4.5 Hz, H-6), 5.58 (dd, 1H, ³J=6.2 Hz, ³J=2.3 Hz, H-4), 7.35-7.41 (m, 4H, H-13 und H-18), 7.52-7.57 (m, 2H, H-14 und H-19), 7.96 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-12), 8.00 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-17).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, HSQC, HMBC): 30.5 (C-8), 34.2 (C-7), 35.3 (C-20), 43.6 (C-9), 52.0 (C-22), 63.9 (C-5), 67.2 (C-6), 69.1 (C-3), 69.9 (C-4), 128.4 (C-13), 128.4 (C-18), 128.9 (C-11), 129.2 (C-16), 129.8 (C-17), 129.8 (C-12), 133.5 (C-14), 133.5 (C-19), 165.5 (C-10), 165.9 (C-15), 170.9 (C-2), 172.0 (C-21).

IR (ν/cm^{-1}):

3396 (w), 3067 (w), 2969 (w), 1726 (s), 1451 (w), 1277 (s), 1119 (m), 1070 (w), 1027 (w), 749 (s), 715 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$ [M^+]:

Ber.: 490.1478

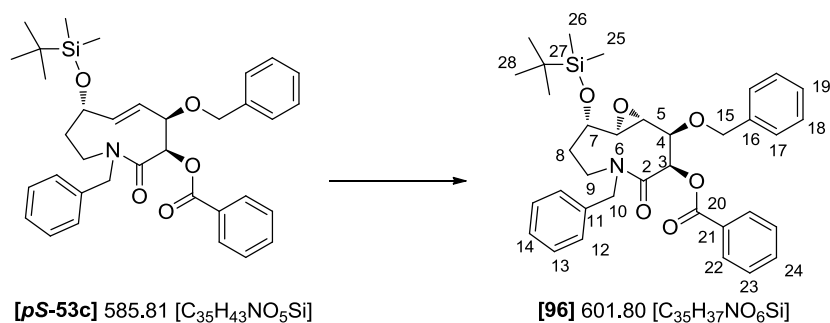
Gef.: 490.1487

$[\alpha]_D^{25} = +20.8^\circ$ (0.10 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.07$ (PE/EE, 1:1) KMnO_4 , Schlittler.

3.1.22. Totalsynthese von 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermin

3.1.22.1. (3*R*,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-*N*-benzyl-7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6-epoxy-azon-2-on **96**



0.18 g (0.31 mmol, 1 eq.) des Azoninons **pS-53c** wurden in 10 ml abs. DCM gelöst und mit 10 ml Phosphat-Puffer (pH 7) versetzt, auf 0 °C gekühlt und 0.23 g (0.92 mmol, 3 eq.) *m*CPBA in 10 ml DCM zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf rt erwärmt und für 4 Tage bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 40 ml DCM zugegeben und die Reaktion mit 40 ml einer 1:1 Mischung aus gesätt. NaHSO_3 -Lösung/gesätt. NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die organische Phase wurde anschließend zweimal mit je 40 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit je 40 ml Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurden 0.15 g (79%) des Epoxids **96** als farbloses Öl, welches ausreichend rein war und daher ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt werden konnte.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.07 und 0.12 (2xs, 6H, H-25 und H-26), 0.90 (s, 9H, H-28), 1.79-1.93 (m, 2H, H-8), 2.81-2.85 (m, 2H, H-6 und H-9a), 3.44 (dd, 1H, ³J=8.6 Hz, ³J=2.3 Hz, H-5), 3.45 (dd, 1H, ³J=17.1 Hz, ³J=9.1 Hz, H-7), 3.71 (dd, 1H, ³J=8.6 Hz, ³J=2.4 Hz, H-4), 3.96 (d, 1H, ²J=15.1 Hz, H-10a), 4.15 (dd, 1H, ²J=15.6 Hz, ³J=9.5 Hz, H-9b), 4.74 (d, 1H, ²J=11.8 Hz, H-15a), 4.83 (d, 1H, ²J=11.8 Hz, H-15b), 5.50 (d, 1H, ²J=15.1 Hz, H-10b), 5.99 (d, 1H, ³J=2.4 Hz, H-3), 7.20 (d, 2H, ³J=7.0 Hz, H-17), 7.25-7.33 (m, 6H, H-13, H-14, H-18 und H-19), 7.38 (d, 2H, ³J=7.1 Hz, H-12), 7.47 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-23), 7.60 (t, 1H, ³J=7.9 Hz, H-24), 8.03 (dd, 2H, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-22).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -5.1 und -4.5 (C-25 und C-26), 18.0 (C-27), 25.7 (C-28), 32.4 (C-8), 40.4 (C-9), 48.1 (C-10), 56.5 (C-6), 56.8 (C-5), 71.5 (C-15), 74.5 (C-7), 79.0 (C-4), 79.2 (C-3), 127.5 (C-14), 127.7 (C-12), 127.8 (C-19), 128.1 (C-17), 128.4 (C-23), 128.4 (C-21), 128.6 (C-13), 128.7 (C-18), 129.7 (C-22), 133.7 (C-24), 135.9 (C-16), 137.3 (C-11), 165.1 (C-20), 167.7 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3027 (w), 2929 (w), 1729 (m), 1635 (m), 1452 (w), 1270 (m), 1090 (w), 913 (s), 840 (m), 781 (m), 742 (s), 632 (w)

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 601.3 (100) [M⁺], 602.3 (23) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₅H₄₃NO₆NaSi [M⁺]:

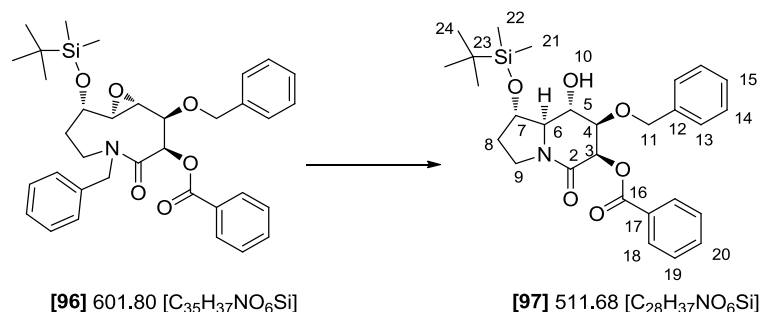
Ber.: 624.2757

Gef.: 624.2738

[α]_D²⁵ = -27.9° (0.80 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.70 (PE/EE, 4:1) Cer.

3.1.22.2. (3R,4R,5S,6R,7S)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-7-(tert-butyldimethyl-silyloxy)-5-hydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **97**



30.0 mg (0.05 mmol, 1.0 eq.) des Epoxids **96** wurden unter Ar in 5 ml CHCl₃ gelöst und 8.50 ml (0.06 mmol, 1.2 eq.) TMSI sowie 8.00 mg (0.06 mmol, 1.2 eq.) Lil zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 Minuten bei rt gerührt, die Reaktion durch Zugabe von 5 ml einer 3:1 Mischung aus gesätt. NaHCO₃-Lösung/gesätt. Na₂S₂O₃-Lösung beendet und die wässrige Phase daraufhin zweimal mit je 10 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 2:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 9.00 mg (35%) des Indolizidinons **97** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.11 und 0.12 (2xs, 6H, H-21 und H-22), 0.91 (s, 9H, H-24), 1.79 (dtd, 1H, ²J=12.4 Hz, ³J=9.1 Hz, ³J=8.0 Hz, H-8a), 2.10 (dddd, 1H, ²J=12.7 Hz, ³J=8.9 Hz, ³J=6.5 Hz, ³J=4.6 Hz, H-8b), 2.39 (d, 1H, ³J=2.2 Hz, H-10), 3.30 (t, 1H, ³J=6.7 Hz, H-7), 3.49 (ddd, 1H, ²J=12.9 Hz, ³J=8.9 Hz, ³J=4.3 Hz, H-9a), 3.74 (dt, 1H, ²J=12.2 Hz, ³J=8.0 Hz, H-9b), 3.95 (dd, 1H, ³J=5.3 Hz, ³J=3.7 Hz, H-4), 3.98-4.01 (m, 1H, H-5), 4.20 (dd, 1H, ³J=14.0 Hz, ³J=6.7 Hz, H-6), 4.61 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-11a), 4.85 (d, 1H, ²J=11.6 Hz, H-11b), 5.84 (d, 1H, ³J=3.7 Hz, H-3), 7.27-7.32 (m, 5H, H-13, H-14 und H-15), 7.44 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-19), 7.57 (t, 1H, ³J=7.4 Hz, H-20), 8.09 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-18).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.9 und -4.5 (C-21 und C-22), 17.9 (C-23), 25.7 (C-24), 31.7 (C-8), 42.6 (C-9), 66.9 (C-7), 69.6 (C-3), 70.9 (C-5), 72.9 (C-11), 76.1 (C-6), 79.5 (C-4), 128.0 (C-15), 128.0 (C-19), 128.3 (C-13), 128.4 (C-14), 129.5 (C-17), 130.0 (C-18), 133.2 (C-20), 137.4 (C-12), 163.9 (C-2), 165.7 (C-16).

IR (ν/cm⁻¹):

3463 (m), 3013 (w), 2927 (w), 1729 (m), 1670 (s), 1452 (m), 1271 (s), 1128 (s), 1101 (m), 913 (m), 838 (m), 741 (s), 708 (s), 668 (w).

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 512.5 (100) [M⁺], 513.6 (9) [MH⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₂₈H₃₇NO₆NaSi [M⁺]:

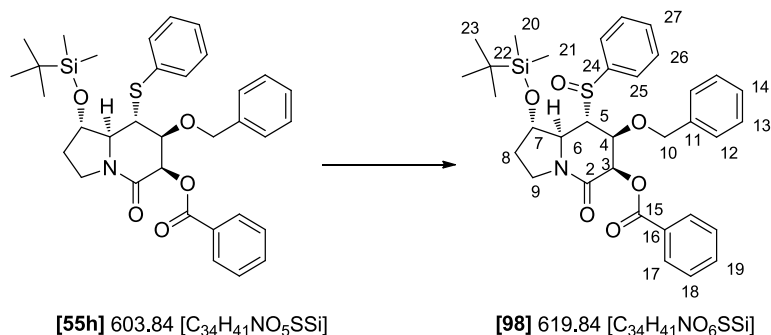
Ber.: 534.2288

Gef.: 534.2287

$[\alpha]_D^{25} = -2.7^\circ$ (0.50 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.47 (PE/EE, 2:1) Cer, Schlittler.

3.1.22.3. (3R,4S,5S,6S,7S)-3-Benzoyloxy-4-benzyloxy-7-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-5-(phenylsulfinyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **98**



0.17 g (0.28 mmol, 1 eq.) des Thiophenylethers **55h** wurden in 5 ml abs. DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 69.0 mg (0.28 mmol, 1 eq.) *m*-Chlorperbenzoesäure in 2 ml DCM langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit 10 ml 10%iger wässriger Na₂S₂O₃-Lösung gequench und mit je 10 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung sowie Brine gewaschen. Es wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EE, 3:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 0.12 g (69%) des Sulfoxids **98** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 0.17 und 0.20 (2xs, 6H, H-20 und H-21), 0.95 (s, 9H, H-23), 1.94 (ddd, 1H, ²J=14.5 Hz, ³J=12.7 Hz, ³J=7.2 Hz, H-8a), 2.13 (ddd, 1H, ²J=12.9 Hz, ³J=7.0 Hz, ³J=5.3 Hz, H-8b), 2.91 (dd, 1H, ³J=9.5 Hz, ³J=1.4 Hz, H-5), 3.63-3.68 (m, 1H, H-9a), 3.71 (d, 1H, ²J=11.3 Hz, H-10a), 3.74-3.79 (m, 1H, H-9b), 4.09 (dd, 1H, ³J=9.5 Hz, ³J=5.0 Hz, H-6), 4.34 (d, 1H, ²J=11.4 Hz, H-10b), 4.41-4.45 (m, 2H, H-4 und H-7), 5.50 (d, 1H, ³J=3.3 Hz, H-3), 6.89 (dd, 2H, ³J=7.3 Hz, ⁴J=2.1 Hz, H-12), 7.16-7.19 (m, 3H, H-14 und H-18), 7.38 (t, 2H, ³J=7.8 Hz, H-13), 7.54 (t, 1H, ³J=7.5 Hz, H-19), 7.58-7.63 (m, 3H, H-26 und H-27), 7.66 (dd, 2H, ³J=8.0 Hz, ⁴J=1.7 Hz, H-25), 8.03 (dd, 2H, ³J=8.3 Hz, ⁴J=1.2 Hz, H-17).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): -4.6 und -4.2 (C-20 und C-21), 17.9 (C-22), 25.7 (C-23), 32.3 (C-8), 42.7 (C-9), 60.7 (C-6), 67.2 (C-5), 72.9 (C-10), 73.0 (C-7), 74.1 (C-3), 77.8 (C-4), 124.5 (C-25), 127.5 (C-12), 127.7 (C-14), 128.2 (C-18), 128.3 (C-13), 129.5 (C-16), 129.7 (C-26), 130.0 (C-17), 131.4 (C-27), 133.1 (C-19), 137.2 (C-11), 140.6 (C-24), 163.4 (C-2), 165.3 (C-15).

IR (ν/cm^{-1}):

3060 (w), 2928 (w), 1730 (s), 1692 (s), 1443(m), 1271 (s), 1177 (w), 1093 (s), 1048 (m), 916 (m), 837 (s), 779 (m), 708 (s), 670 (w)

MS [FD, 5kV/8mA/min]:

m/z (%): 562.4(100) [M-t-Bu⁺].

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₃₄H₄₁NO₆NaSSi [M⁺]:

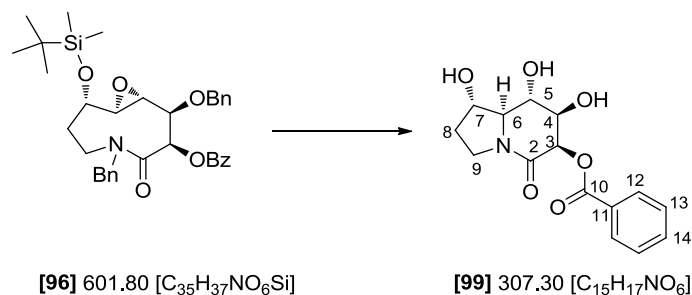
Ber.: 642.2322

Gef.: 642.2319

$[\alpha]_D^{25} = -69.9^\circ$ (0.80 g/100ml, CH₂Cl₂).

$R_f = 0.21$ (PE/EE, 3:1) Cer.

3.1.22.4. (3R,4R,5S,6S,7S)-3-Benzoyloxy-4,5,7-trihydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 99



45.0 mg (0.08 mmol, 1 eq.) des Epoxids **96** wurden in 15 ml MeOH gelöst und 44.0 mg (0.15 mmol, 2 eq.) PdCl₂ (60%ig) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 1 atm H₂-Druck für 14 Stunden bei rt gerührt. Anschließend wurde über Celite abfiltriert, mehrfach mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/MeOH, 9:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 18.0 mg (78%) des Indolizidinons **99** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 2.04 (ddt, 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=5.3 Hz, H-8a), 2.04 (dtd, 1H, ²J=13.2 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=5.7 Hz, H-8b), 3.37 (dd, 1H, ³J=7.0 Hz, ³J=4.4 Hz, H-6), 3.50 (dt, 1H, ²J=11.5 Hz, ³J=7.5 Hz, H-9a), 3.77-3.79 (m, 1H, H-9b), 3.81 (dd, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=2.2 Hz, H-5), 4.19 (dd, 1H, ³J=10.1 Hz, ³J=5.3 Hz, H-7), 4.56 (d, 1H, ³J=3.5 Hz, H-3), 5.42 (dd, 1H, ³J=3.5 Hz, ³J=2.2 Hz, H-4), 7.46 (t, 2H, ³J=7.7 Hz, H-13), 7.60 (t, 1H, ³J=7.5 Hz, H-14), 7.95 (dd, 2H, ³J=8.4 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H-12).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 32.3 (C-8), 44.0 (C-9), 68.6 (C-3), 68.8 (C-6), 72.1 (C-5), 72.2 (C-7), 79.2 (C-4), 129.6 (C-13), 130.7 (C-12), 131.1 (C-14), 134.5 (C-11), 167.0 (C-2), 170.6 (C-10).

IR (ν/cm⁻¹):

3384 (m), 3063 (w), 2925 (w), 1719 (s), 1656 (s), 1452 (m), 1241 (s), 1112 (m), 1069 (m), 907 (w), 753 (w), 714 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₁₅H₁₇NO₆Na [M⁺]:

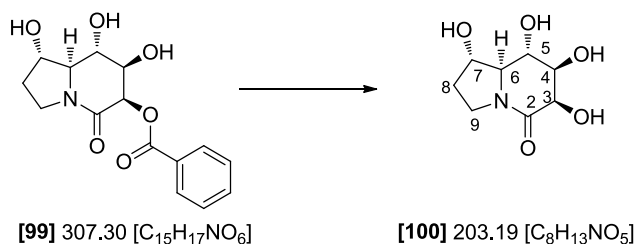
Ber.: 330.0964

Gef.: 330.0954

[α]_D²⁵ = +17.9° (0.80 g/100ml, CH₂Cl₂).

R_f = 0.54 (DCM/MeOH, 9:1) Cer.

3.1.22.5. (3R,4R,5S,6S,7S)-3,4,5,7-Tetrahydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on 100



10.0 mg (0.03 mmol, 1 eq.) des benzoylgeschützten Indolizidinons **99** wurden in 5 ml MeOH gelöst, mit 20.0 mg Amberlite 402 (IRA-OH) versetzt und für 12 Stunden bei rt gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Amberlite abfiltriert, mehrfach mit MeOH gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Erhalten wurden 5.00 mg (77%) des Produkts **100** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, HH-COSY): 1.82 (ddt, 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=7.8 Hz, ³J=5.3 Hz, H-8a), 2.04 (dtd, 1H, ²J=13.1 Hz, ³J=7.5 Hz, ³J=5.7 Hz, H-8b), 3.23 (dd, 1H, ³J=6.9 Hz, ³J=4.5 Hz, H-6), 3.40 (dt, 1H, ²J=11.5 Hz, ³J=7.6 Hz, H-9a), 3.61 (dd, 1H, ³J=7.0 Hz, ³J=2.3 Hz, H-5), 3.71 (ddd, 1H, ²J=11.5 Hz, ³J=8.0 Hz, ³J=5.4 Hz, H-9b), 3.97 (dd, 1H, ³J=3.4 Hz, ³J=2.3 Hz, H-4), 4.22 (dd, 1H, ³J=10.0 Hz, ³J=5.3 Hz, H-7), 4.26 (d, 1H, ³J=3.4 Hz, H-3).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, HSQC): 32.2 (C-8), 43.8 (C-9), 68.9 (C-6), 70.5 (C-3), 73.8 (C-5), 76.1 (C-7), 76.8 (C-4), 163.1 (C-2).

IR (ν/cm⁻¹):

3361 (m), 3015 (w), 2923 (w), 1649 (s), 1467 (m), 1257 (m), 1233 (m), 1081 (m), 904 (w), 733 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_8H_{14}NO_5$ [M^+]:

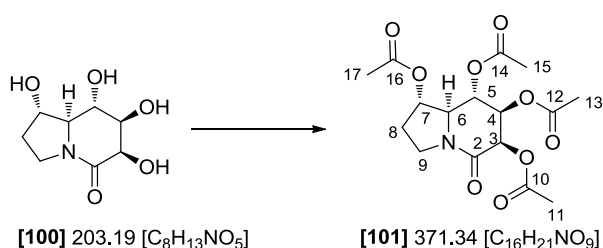
Ber.: 204.0872

Gef.: 204.0864

$[\alpha]_D^{25} = +10.2^\circ$ (0.50 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.09$ (DCM/MeOH, 9:1) Schliittler.

3.1.22.6. (3R,4R,5S,6S,7S)-3,4,5,7-Tetraacetoxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonan-2-on **101**



17.0 mg (0.08 mmol, 1 eq.) des Indolizidinons **100** wurden im 2 ml trockenem Pyridin gelöst und 2 ml Ac_2O sowie eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 14 Stunden bei rt gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (DCM/EE, 5:1) aufgereinigt. Erhalten wurden 30.0 mg (96%) des Tetraacetats **101** als farbloses Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 1.99 (ddd, 1H, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=7.3$ Hz, $^3J=3.7$ Hz, H-8a), 2.12-2.15 (m, 1H, H-8b), 2.08 (s, 3H, H-17), 2.09 (s, 3H, H-11), 2.16 (s, 3H, H-13), 2.17 (s, 3H, H-15), 3.45 (dt, 1H, $^2J=11.6$ Hz, $^3J=7.9$ Hz, H-9a), 3.60 (dd, 1H, $^3J=8.3$ Hz, $^3J=3.3$ Hz, H-6), 3.98 (ddd, 1H, $^2J=11.8$ Hz, $^3J=8.2$ Hz, $^3J=3.8$ Hz, H-9b), 4.90 (dd, 1H, $^3J=8.3$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H-5), 5.22 (dt, 1H, $^3J=6.0$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H-7), 5.44 (dd, 1H, $^3J=3.9$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H-4), 5.50 (d, 1H, $^3J=3.9$ Hz, H-3).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): 20.6 (C-15), 20.7 (C-13), 20.7 (C-11), 20.9 (C-17), 28.6 (C-8), 43.2 (C-9), 63.3 (C-6), 68.2 (C-3), 71.3 (C-5), 71.7 (C-4), 75.9 (C-7), 162.9 (C-2), 169.4 (C-12), 169.7 (C-14), 169.9 (C-10), 170.1 (C-16).

IR (ν/cm^{-1}):

3025 (w), 2925 (w), 1747 (s), 1699 (s), 1439 (m), 1223 (s), 1046 (m), 917 (m), 793 (w), 750 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{16}H_{21}NO_9Na$ [M^+]:

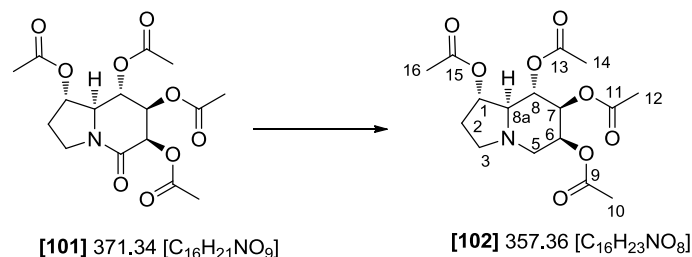
Ber.: 394.1114

Gef.: 394.1107

$[\alpha]_D^{25} = -2.4^\circ$ (0.40 g/100ml, CH_2Cl_2).

$R_f = 0.67$ (DCM/MeOH, 9:1) Cer, Schlittler.

3.1.22.7. (1S,6S,7S,8S,8aS)-1,6,7,8-Tetraacetoxy-octahydroindolizidin **102**



30.0 mg (0.08 mmol, 1 eq.) des Indolizidinons **101** wurden in 10 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 0.24 ml (0.48 mmol, 6 eq.) $BH_3 \cdot DMS$ versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 3 Tage bei rt gerührt, anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ml EtOH beendet und zur Vervollständigung für 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (PE/EE/ NEt_3 , 1:1:0.01) aufgereinigt. Erhalten wurden 14.0 mg (48%) des Amins **102** als farbloses Öl.

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, HH-COSY): 1.59 (m, 1H, H-2a), 2.00 (s, 3H, H-12), 2.01 (2xs, 6H, H-14 und H-15), 2.14 (s, 3H, H-10), 2.25-2.44 (m, 2H, H-2b und H-3a), 2.34 (td, 1H, $^3J=9.6$ Hz, $^3J=6.4$ Hz, H-8a), 2.52 (dd, 1H, $^2J=13.0$ Hz, $^3J=1.8$ Hz, H-5a), 3.01-3.06 (m, 1H, H-3b), 3.11 (dd, 1H, $^2J=13.0$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, H-5b), 4.91 (dd, 1H, $^3J=10.1$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H-7), 5.14 (ddd, 1H, $^3J=8.9$ Hz, $^3J=6.3$ Hz, $^3J=3.7$ Hz, H-6), 5.27 (t, 1H, $^3J=9.9$ Hz, H-8), 5.35 (dt, 1H, $^3J=3.8$ Hz, $^3J=2.4$ Hz, H-3).

¹³C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, HSQC): 20.7 (C-16), 20.8 (C-14), 20.9 (C-12), 21.2 (C-10), 30.8 (C-2), 51.6 (C-3), 52.8 (C-5), 68.3 (C-6), 69.4 (C-8a), 69.8 (C-8), 72.7 (C-7), 75.9 (C-1), 169.8 (C-15), 170.1 (C-13), 170.3 (C-11), 170.6 (C-9).

IR (ν/cm^{-1}):

3013 (w), 2979 (w), 1747 (s), 1372 (w), 1241 (s), 1103 (m), 1052 (m), 911 (m), 800 (m), 735 (m).

HRMS (80 eV, 65 °C) für $C_{16}H_{24}NO_8$ [M^+]:

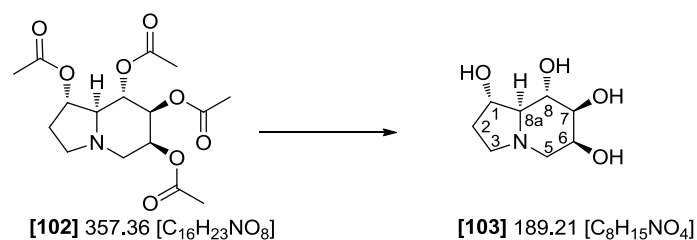
Ber.: 358.1502

Gef.: 358.1508

$[\alpha]_D^{25} = +88.1^\circ$ (0.15 g/100ml, $CHCl_3$).

$R_f = 0.26$ (PE/EE, 1:1) Schlittler.

3.1.22.8. (1*S*,6*S*,7*S*,8*S*,8*aS*)-1,6,7,8-Tetrahydroxy-octahydroindolizidin – 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermin **103****



2.50 mg (7.00 mmol, 1 eq.) des Tetraacetats **102** wurden in 1 ml MeOH gelöst, 0.50 ml Ammoniak (25%ig) zugegeben und die Reaktionslösung wurde für 12 Stunden bei rt gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und erhalten wurden 1.20 mg (91%) des 1,6-Di-*epi*-L-Castanospermins **103** als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, HH-COSY): 1.64 (dddd, 1H, ²J=12.0 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=3.4 Hz, ³J=1.8 Hz, H-2a), 2.02 (t, 1H, ³J=6.7 Hz, H-8a), 2.29 (dq, 1H, ²J=13.9 Hz, ³J=9.2 Hz, H-2b), 2.45 (d, 1H, ²J=12.6 Hz, H-5a), 2.49-2.52 (m, 1H, H-3a), 2.92-2.96 (m, 1H, H-3b), 3.06 (dd, 1H, ²J=12.6 Hz, ³J=2.4 Hz, H-5b), 3.48 (dd, 1H, ³J=9.5 Hz, ³J=3.6 Hz, H-7), 3.63 (t, 1H, ³J=9.6 Hz, H-8), 4.01 (dd, 1H, ³J=4.9 Hz, ³J=2.8 Hz, H-6), 4.26 (ddd, 1H, ³J=9.7 Hz, ³J=6.6 Hz, ³J=3.7 Hz, H-1).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, HSQC): 32.1 (C-2), 51.1 (C-3), 55.0 (C-5), 68.5 (C-6), 71.3 (C-8), 73.2 (C-8a), 73.7 (C-1), 74.9 (C-7).

IR (ν/cm⁻¹):

3948 (m), 2923 (m), 1669 (w), 1450 (w), 1253 (w), 1083 (s), 859 (w), 751 (w), 668 (w).

HRMS (80 eV, 65 °C) für C₈H₁₆NO₄ [M⁺]:

Ber.: 190.1079

Gef.: 190.1088

$[\alpha]_{578}^{25} = +109.0^{\circ}$ (0.11 g/100ml, MeOH), Lit.: $[\alpha]_{578}^{24} = +73.0^{\circ}$ (0.50 g/100ml, MeOH).⁸⁰

R_f = 0.15 (MeOH/DCM/NEt₃, 5:5:0,1) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz [80].

3.1.23. RöntgenstrukturdatenKristalldaten für Azoninon **pS-50a**

Summenformel	$C_{23}H_{34}NO_4ClSi$
Molgewicht	452.05 $g\text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	$P6_1$ (hexagonal)
Absorption	$\mu = 0.23 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	0.2 x 0.2 x 0.9 mm^3 farblose Nadel
Gitterkonstanten	(berechnet aus 9671 Reflexen mit $2.2^\circ < \theta < 25.7^\circ$)
$a = 10.9478(5)\text{\AA}$, $c = 35.058(2)\text{\AA}$, $V = 3638.9(5)\text{\AA}^3$, $z = F(000) = 1452$	
Temperatur	-100°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.238 \text{ gcm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	SMART CCD
Strahlung	Mo- K_α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω, ϕ scans
Scan – Breite	0.5°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 27.9^\circ$ $-14 \leq h \leq 14$ $-14 \leq k \leq 14$ $-46 \leq l \leq 46$
Reflexzahl:	
gemessen	31020
unabhängige	5775 ($R_{\text{int}} = 0.0385$)
beobachtete	5214 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 277 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0425 * P)^2 + 0.37 * P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_o^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.0797$ ($R1 = 0.0337$ für beobachtete Reflexe, 0.0403 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.029$
Flack Parameter	$x = 0.03(4)$ (0) richtiges Enantiomer, (1) falsches Enantiomer
maximale Änderung der Parameter	0.001 * e.s.d
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	0.25, $-0.17 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Kristalldaten für Iodlactam 55a

Summenformel	$C_{16}H_{27}ClINO_4Si$
Molgewicht	487.8 g mol^{-1}
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$ (orthorhombisch)
Absorption	$\mu = 1.76 \text{ mm}^{-1}$ Korrektur mit 6 Flächen
Transmission	$T_{\min} = 0.4221$, $T_{\max} = 0.9363$
Kristallgröße	$0.03 \times 0.03 \times 0.4 \text{ mm}^3$ farblose Nadel
Gitterkonstanten	(berechnet aus 7446 Reflexen mit $2.8^\circ < \theta < 28.2^\circ$)
	$a = 6.2657(4) \text{ \AA}$, $b = 14.3169(10) \text{ \AA}$, $c = 23.025(2) \text{ \AA}$, $V = 2065.4(3) \text{ \AA}^3$, $z = 4$ $F(000) = 984$
Temperatur	-80°C
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.569 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K α Graphitmonochromator
Scan – Typ	ω scans
Scan – Breite	1°
Meßbereich	$2^\circ \leq \theta \leq 28^\circ$ $-8 \leq h \leq 7$ $-18 \leq k \leq 15$ $-30 \leq l \leq 26$
Reflexzahl:	
gemessen	8324
unabhängige	4955 ($R_{\text{int}} = 0.0978$)
beobachtete	3329 ($ F /\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SIR-97 (Direkte Methoden)
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren). 223 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.07 * P)^2]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$. Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.1552$ ($R1 = 0.0633$ für beobachtete Reflexe, 0.1063 für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.001$
Flack Parameter	$x = 0.03(5)$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 * \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$1.15, -2.92$ (am I1) $\text{e}\text{\AA}^{-3}$

ABKÜRZUNGEN

*	stereogenes Zentrum
Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration (bezüglich des Drehwerts in g/100 mL, sonst mol/L)
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CDCl ₃	Deutereochloroform
CDI	Carbonyldiimidazol
CD ₃ OD	Deutereomethanol
d	Dublett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DIAD	Azodicarbonsäuredipropylester
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martinperiodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOS	engl. diversity-oriented synthesis
d.r.	Diastereomenverhältnis (engl. diastereomeric ratio)
EA	Elementaranalyse
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Essigester
engl.	Englisch
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethyl
ER	endoplasmatisches Retikulum
FD	Felddesorption
FDA	engl. Food and Drug Administration
FTIR	Fourier Transformation Infrarot
g	Gramm
gesätt.	gesättigt
h	Stunde(n)

Hex	Hexan
HMBC	engl. Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	engl. High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie (engl. High Resolution Mass Spectroscopy)
HSQC	engl. Heteronuclear Single Quantum Corherence
HTS	engl. High-Troughput-Screening
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
${}^nJ_{xy}$	Kopplungskonstante der koppelnden Kerne XY über n Bindungen
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
KPG	Kern gezogene Präzisionsglasgeräte (Mechanischer Rührmotor)
L	Liter
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
m	engl. medium (mittelstarkes Signal in der Infrarotspektroskopie)
m	Multiplett (${}^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie)
M	Molar (Konzentration in mol/Liter)
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
mg	Milligramm
Me	Methyl
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Ms-	Methansulfonyl-
MS [FD]	Massenspektroskopie mit Felddesorptions-Ionisierung
MS [ESI]	Massenspektroskopie mit Elektronenspray-Ionisierung
MS	Molsieb
<i>n</i> -	<i>normal</i> (unverzweigte Kohlenwasserstoffkette)
N	Normalität einer Säure (entspricht bei einprotonigen Säuren der Molarität)
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NCE	new chemical entities
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz (engl. nuclear magnetic resonance)
NOESY	engl. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>o</i> -	<i>ortho</i> (1,2)-Substitutionsmuster des Aromaten
<i>p</i> -	<i>para</i> (1,4)-Substitutionsmuster des Aromaten
p. a.	pro analysis, Reinheitsgrad
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (engl. protecting group)

Abkürzungen

Pr	Propyl
ppm	parts per million
q	Quartett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
R _f	engl. retention factor (Dünnschichtchromatographie: Laufhöhe Substanz/Laufhöhe Lsgm.)
t _R	Retentionszeit = Eluationszeit
s	engl. strong (starkes Signal in der Infrarotspektroskopie)
s	Singulett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Triplett (¹ H-NMR-Spektroskopie)
T3P	Propylphosphorsäureanhydrid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i> -	<i>tertiär</i>
THF	Tetrahydrofuran
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Tol.	Toluol
Ts	Toluolsulfonyl
Tf	Triflat
w	engl. weak (schwaches Signal in der Infrarotspektroskopie)
z.B.	zum Beispiel
[α] _D	spezifischer Drehwert in Bezug auf die Natrium-D-Linie (589.3 nm)
μ	mikro
λ	Wellenlänge in nm
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm ⁻¹

Die Abkürzung der Elemente (z.B. H = Wasserstoff) wurden entsprechend des Periodensystems benutzt.

4. Literaturverzeichnis

- ¹ Hanson, J. R. *Natural Products – The secondary metabolites*, The royal chemical society, Camebridge, **2003**.
- ² Derwick, P. M. *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2003**.
- ³ Nicolaou, K. C. *Classics in Total Synthesis*, VCH-Verlag, **1996**.
- ⁴ Hamilton, G. R.; Baskett, T. F. *Can. J. Anaesth.* **2000**, *47*, 367-374.
- ⁵ Li, J. W. H; Vederas, J. C. *Science* **2009**, *325*, 161-165.
- ⁶ Koehn, F. E; Carter, G. T. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206-220.
- ⁷ Nussbaum von, F; Brands, M; Hinzen, B; Weigand, S; Häbich, D. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194–5254.
- ⁸ Newman, J. D; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- ⁹ Weissman, K. J; Leadlay, P. F. *Nat. Rev. Microbiology* **2005**, *3*, 925-936.
- ¹⁰ Newman, J. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589–2599.
- ¹¹ Toure B. B.; Hall D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
- ¹² Dai, W. M. *DOS* **2012**, *1*, 11-20.
- ¹³ Basso, A. *DOS* **2012**, *1*, 1-5.
- ¹⁴ Newman, J. D; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- ¹⁵ Horne, G; Wilson, F. X; Tinsley, J; Williams, D. H; Storer, R. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 107-118.
- ¹⁶ Gruters, R. A.; Neefjes, J. J.; Tersmette, M.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedema, F.; Ploegh, H. L. *Nature* **1987**, *330*, 74-77.
- ¹⁷ Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215-5222.
- ¹⁸ Sorbera, L. A.; Castaner, J.; Leeson, P. A. *Drugs Future* **2003**, *28*, 229-236.
- ¹⁹ Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C. Y.; Fleet, G. W. J. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1513-1521.
- ²⁰ Davies G. J; Gloster T. M; Henrissat, B. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 637-645.
- ²¹ Asano, N. *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R-104R.
- ²² Koshland Jr., D. E. *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416-436.
- ²³ Wardrop D. J.; Waidyarachchi, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1431-1468.
- ²⁴ Pyne, S. G.; Tang, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1393-1418.
- ²⁵ Broquist, H. P. *Ann. Rev. Nutr.* **1985**, *5*, 391-409.
- ²⁶ Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. W. *Molekularbiologie der Zelle*, 3. Auflage; VCH-Verlag, **1995**.
- ²⁷ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619-636, Carretero, J. C; Arrayas, R. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2993-3005.
- ²⁸ Paolucci, C.; Mattiol, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4787-4794.
- ²⁹ Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265-295.
- ³⁰ Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry*, **1990**, *29*, 1886-1891.
- ³¹ Colegate, S. M.; Dorling, P. R.; Huxtable, C. R. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257-2264.
- ³² Molyneux, R. J.; James, L. F. *Science* **1982**, *216*, 190-191.
- ³³ Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Broquist, H. A.; Harris, T. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 29-32.

- ³⁴ Hartley, W. J. *Effects of Poisonous Plants on Livestock*, New York: Academic **1978**.
- ³⁵ Dorling, P. R.; Huxtable, C. R.; Vogel, P. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **1978**, *4*, 285-295.
- ³⁶ Elbein, A. D.; Solf, R.; Dorlings, P. R.; Vosbeck, K. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* **1981**, *78*, 7393-7397.
- ³⁷ Bjarnason, G. A.; Cassidy, J.; Hickish, T. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2002**, *21*, 2494.
- ³⁸ Hamaguchi, J.; Nakagawa, H.; Takahashi, M. *Mol. Cancer*, **2007**, *6*, 58-67.
- ³⁹ Harris, C. M.; Campbell, B. C.; Molyneux, R. J.; Harris, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4815-4818.
- ⁴⁰ Harris, C. M.; Schneider, M. J.; Ungemach, F. S.; Hill, J. E.; Harris, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 940-949.
- ⁴¹ a) Bashyal, B. P.; Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3083-3093, b) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1853-1856.
- ⁴² a) Bennett, R. B.; Choi, J. R.; Montgomery, W. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580-2582; b) Pearson, W. H.; Lin, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7571-7574.
- ⁴³ a) Tadano, K.; Imura, Y.; Hotta, Y.; Fukabori, C.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, *59*, 3885-3892, b) Imura, Y.; Hotta, Y.; Fukabori, C.; Tadano, K.; Suami, T. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, *5*, 147-156, c) Ali, M. H.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 225-240.
- ⁴⁴ Nemr, A. E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579-8629.
- ⁴⁵ Adams, C. E.; Walker, F. J.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 422-424.
- ⁴⁶ Wardrop, D. J.; Bowen, E. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2376-2379.
- ⁴⁷ Ausgewählte Reviews für Synthesen von Swainsonin und Analoga: a) Pyne, S. G. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *3*, 39-57, b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165, c) Tian, Y.-S.; Joo, J.-E.; Kong, B.-S.; Pham, V.-T.; Leeand K.-Y.; Ham, W.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3962-3965, d) Alam, M. A.; Kumar, A.; Vankar, Y. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4972-4980.
- ⁴⁸ Summit Corporation PLC; Wilson, F. X.; Nash, R. J.; Horne, G.; Storer, R.; Tinsley, J. M.; Roach, A. G. *Patent: WO2010/15816 A2*, **2010**.
- ⁴⁹ Cleeter, M. W. J.; Chau, K.-Y.; Gluck, C.; Metha, A.; Hughes, D. A.; Duchon, M.; Wood, N. W.; Hardy, J.; Cooper, J. M.; Schapira, A. H. *Neurochem. Int.* **2013**, *62*, 1-7.
- ⁵⁰ Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1609-1612.
- ⁵¹ a) Oishi, T.; Iwakuma, T.; Hirama, M.; Ito, S. *Synlett* **1995**, 404-406, b) Davis, B.; Bell, A. A.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8565-8568.
- ⁵² a) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036-2044, b) Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 223-229, c) Yu, C.Y.; Asano, N.; Ikeda, K.; Wang, M. X.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Winters, A. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1936-1937.
- ⁵³ Review über Rhamnosidase Inhibitoren: Cho, J. K.; Rajesh Rengasamy, R.; Curtis-Long, M. J.; Kim, J. H.; Lee, J. H.; Park, K. H. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2011**, *54*, 881-888.
- ⁵⁴ a) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Pickering, L.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8689-8692, b) Lee, R. E.; Smith, M. D.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; McNeil, M.; Grewal, R. K.; Yan, W.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6733-6736.
- ⁵⁵ Archibald, G.; Lin, C.-P.; Boyd, P.; Barker, D.; Caprio, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7968-7980.

- ⁵⁶ Cenci di Bello, I.; Fleet, G.; Namgoong, S. K.; Tadano, K. I.; Winchester, B. *Biochem. J.* **1989**, *259*, 855-861.
- ⁵⁷ Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5537-5545
- ⁵⁸ a) Blanco, M. J.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *6*, 3411-3416, b) Burley, I.; Hewson, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7099-7102, c) Bols, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2097-2100, d) Hotchkiss, D. J.; Kato, A.; Odell, B.; Claridge, T. D. W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 500-512.
- ⁵⁹ Pearson, W. H.; Hembre, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8273-8276.
- ⁶⁰ Hakansson, A. E.; van Ameijde, J.; Horne, G.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Kato, A.; Besra, G. S.; Gurcha, S.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 179-184.
- ⁶¹ Asano, N. *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Springer: Berlin, **2008**, 1887-1911.
- ⁶² Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 811-814.
- ⁶³ McKenzie, R. A.; Reichmann, K. G.; Dimmock, C. K.; Dunster, P. J.; Twist, J. O. *Aust. Vet. J.* **1988**, *65*, 165-167.
- ⁶⁴ Pan, Y. T.; Ghidoni, J.; Elbein, A. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, *303*, 133-144.
- ⁶⁵ Für zwei Reviews, siehe: a) Heightman, T. D.; Vasella, A. T.; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 794 -815; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 750-770, b) Winchester, B. *Biochem. Soc. Trans.* **1992**, *20*, 699-705.
- ⁶⁶ De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 323-349.
- ⁶⁷ Whitby, K.; Taylor, D.; Patel, D.; Ahmed, P.; Tyms, A. S. *Antiviral Chem. Chemother.* **2004**, *15*, 141-151.
- ⁶⁸ Bridges, C. G.; Ahmed, S. P.; Kang, M. S.; Nash, R. J.; Porter, E. A.; Tyms, A. S. *Glycobiology* **1995**, *5*, 249-253.
- ⁶⁹ Walter, S.; Fassbender, K.; Gulbins, E.; Liu, Y.; Rieschel, M.; Herten, M.; Bertsch, T.; Engelhardt, B. J. *Neuroimmunol.* **2002**, *132*, 1-10.
- ⁷⁰ Pili, R.; Chang, J.; Partis, R. A.; Mueller, R. A.; Chrest, F. J.; Passaniti, A. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2920-2926.
- ⁷¹ Nojima, H.; Kimura, I.; Chen, F. J.; Sugihara, Y.; Haruno, M.; Kato, A.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 397-400.
- ⁷² Willenborg, D. O.; Parish, C. R.; Cowden, W. B. *J. Neurol. Sci.* **1989**, *90*, 77-85.
- ⁷³ Grochowicz, P. M.; Hibberd, A. D.; Bowen, K. M.; Clark, D. A.; Pang, G.; Grochowicz, L. K.; Willenborg, D. O.; Cowden, W. B. *Transplant. Proc.* **1995**, *27*, 355-356.
- ⁷⁴ Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029-2031.
- ⁷⁵ a) Cronin, L.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2691-2693, b) Karanjule, N. S.; Markad, S. D.; Shind, V. S.; Dhavale, D. D.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4667-4670, c) Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725-2732.
- ⁷⁶ Jensen, T.; Mikkelsen, M.; Lauritsen, A.; Andresen, T. L.; Gotfredsen, C. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8886-8889.
- ⁷⁷ a) Rountree, J. S. S.; Butters, T. D.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Asano, N.; Ikeda, K.; Evinson, E. L.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4287-4291, b) Hakansson, A. E.; van Ameijde,

- J.; Guglielmini, L.; Horne, G.; Nash, R. J.; Evinson, E. L.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 282–289.
- ⁷⁸ Luger, P.; Buschmann, J.; Dehmlow, H.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3194-3202.
- ⁷⁹ a) Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Molyneux, R. J.; Jacob, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3603-3606, b) Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2871-2874.
- ⁸⁰ Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Molyneux, R. J.; Jacob, G. S.; Nash, R. J.; Fellows, L. E.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 269-282.
- ⁸¹ Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1318-1330.
- ⁸² Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1411-1416.
- ⁸³ Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157.
- ⁸⁴ Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, München, 3. Aufl., **2004**.
- ⁸⁵ Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1283- 1301.
- ⁸⁶ Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63.
- ⁸⁷ Wadsworth, W.; Emmons, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- ⁸⁸ Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99.
- ⁸⁹ Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, T. J.; Essinfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R. Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- ⁹⁰ Rathke, M. W.; Nowak, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624-2626.
- ⁹¹ Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- ⁹² Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
- ⁹³ Review Claisen Umlagerung: a) Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643, b) Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- ⁹⁴ Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3166.
- ⁹⁵ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511.
- ⁹⁶ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J.-N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572.
- ⁹⁷ Frauenrath, H. *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Bd. 21d, 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. Aufl., **1996**, 3301-3756.
- ⁹⁸ Fleming, I. *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*; VCH-Verlag: Weinheim, **1988**.
- ⁹⁹ Ziegler, F. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452.
- ¹⁰⁰ Wilson, S. R.; Price, M. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 722.
- ¹⁰¹ a) Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425, b) Wick, A. E.; Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030.
- ¹⁰² a) Welsh, J. T.; Eswarakrishnan, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5909, b) Welsh, J. T.; Eswarakrishnan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6716.
- ¹⁰³ Coates, B.; Montgomery, D.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4199.
- ¹⁰⁴ Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brockson, T.J.; Li, T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- ¹⁰⁵ a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897, b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- ¹⁰⁶ Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2007**.

- ¹⁰⁷ a) Malherbe, R.; Rist, G.; Bellus, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860–869, b) Malherbe, R.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3096–3099.
- ¹⁰⁸ Marcinkiewicz, S.; Green, J.; Mamalis, P. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 208–222.
- ¹⁰⁹ Tsunoda, T.; Sasaki, O.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 727–730.
- ¹¹⁰ Tsunoda, T.; Sakai, M.; Sasaki, O.; Sako, Y.; Hondo, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 1651–1654.
- ¹¹¹ Siegler, A. *Synthese von optisch aktiven 2-Vinyl-piperidinen - Schlüsselbausteine für die Clavepictin-Totalsynthese*, Promotionsarbeit, Universität Mainz, **2011**.
- ¹¹² Perscheid, M. *Reaktionen von 2-Vinylazetidinen mit Carbonsäurefluoriden*, Diplomarbeit, Universität Mainz, **2005**.
- ¹¹³ Laabs, S. *Diastereoselektive Synthese von cis-3-Arylprolinderivaten durch auxiliarkontrollierte zwitterionische Aza-Claisen Umlagerung*, Promotionsarbeit, Freie Universität Berlin, **2001**.
- ¹¹⁴ Friedemann, N. *Totalsynthese von (–)Δ⁹(11)-C/D-cis-Methylöstradiol über die Auxiliarkontrollierte Aza-Claisen Umlagerung*, Promotionsarbeit, Universität Mainz, **2012**.
- ¹¹⁵ a) Ilardi, E. A.; Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3133–3148, b) Majumdar, K. C.; Nandi, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921–6957.
- ¹¹⁶ Hellwich, K. H. *Stereochemie Grundbegriffe*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2002**.
- ¹¹⁷ Schlögl, K. *Topics Stereochem.* **1967**, *1*, 39–91.
- ¹¹⁸ Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614–631.
- ¹¹⁹ Schmidt, N. *Synthese von optisch aktiven definierten hydroxylierten Leguminose-Alkaloid-Analoga-Neue Glykosidase-Hemmer*, Examensarbeit, Universität Mainz, **2006**.
- ¹²⁰ Trautmann, N. *Reaktionen von optisch aktiven Vinylpyrrolidinen mit Glkolsäurefluoriden*, Examensarbeit, Universität Mainz, **2009**.
- ¹²¹ Platte, L. Examensarbeit in Vorbereitung, Universität Mainz, **2013**.
- ¹²² Sudau, A. *Synthesis and Reactions of Planar Chiral Azoninones - Total Syntheses of Pumiliotoxins*, Promotionsarbeit, Freie Universität Berlin, **2002**.
- ¹²³ Tietze, L. F.; Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum*, 2nd ed.; Thieme: Stuttgart, **1991**, p 135.
- ¹²⁴ Rosen, T.; Fesik, S. W.; Chu, D.; Pernet T. W.; Andre, G. *Synthesis* **1988**, *40*.
- ¹²⁵ Corey, E.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- ¹²⁶ a) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, L. S.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973–976, b) Toumi, M.; Rincheval, V.; Young, A.; Gegeres, D.; Turos, E.; County, F.; Mignotte, B.; Evano G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3368–3386.
- ¹²⁷ a) Rajeev, K. G.; Sanjayan, G. J.; Ganesh, K. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5169–5173, b) Rawson, D. J.; Brugier, D.; Harrison, A.; Hough, J.; Newman, J.; Otterburn, J.; Maw, G. N.; Price, J.; Thompson, L. R.; Turnpenney, P.; Warren, A. N.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3767–3770.
- ¹²⁸ Diederich, M. *Entwicklung und Untersuchung der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung zur Synthese von optisch aktiven Neunringlactamen. Asymmetrische Totalsynthese des Indolizidin-Alkaloids (-)-8a-epi-Dendroprimin aus einem Neunringlactam*, Promotionsarbeit, Freie Universität Berlin, **2000**.

- ¹²⁹ Espenschied, D. *Synthese optisch aktiver Neunring-Lactame*, Examensarbeit, Universität Mainz, **2012**.
- ¹³⁰ Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.
- ¹³¹ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
- ¹³² Kato, D.; Sasaki, Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3685-3687.
- ¹³³ Barton, D. H. R.; Gero, S. D.; Cleophax, J.; Machado, A. S.; Quiclet-Sire, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, *17*, 1184-1186.
- ¹³⁴ Heindl, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3153-3172.
- ¹³⁵ Cheng, X.-C.; Wang, Q.; Fang, H.; Tang, W.; Xu, W.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7932-7938.
- ¹³⁶ Tanaka, K.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1641.
- ¹³⁷ Watanabe, K.; Fukumura, T.; Sasaki, S.; Maeda, M.; Takehara, S. *Chem. Pharma. Bull.* **1991**, *39*, 3211.
- ¹³⁸ Laabs, S.; Münch, W.; Bats, J. W.; Nubbemeyer, U. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1317-1334.
- ¹³⁹ Kraus, G. A.; Melekhov, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11749-11754.
- ¹⁴⁰ Mishra, A.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4832-4840.
- ¹⁴¹ Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398-7410.
- ¹⁴² Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631-2643.
- ¹⁴³ Dixon, S. M.; Milinkevich, K. A.; Fujii, J.; Liu, R.; Yao, N.; Lam, K. S.; Kurth, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 143-157.
- ¹⁴⁴ Del Valle, J. R.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3923-3931.
- ¹⁴⁵ Perscheid, M. *Aufbau von 2-alkinyl-substituierten Azepanen und Piperidinen und deren Aza-Claisen Umlagerungen zu Allenyllactamen*, Promotionsarbeit, Universität Mainz, **2010**.
- ¹⁴⁶ Groß, S.; Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Zhang, N.; Nubbemeyer, U. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711-714.
- ¹⁴⁷ Faler, C. A.; Joullie, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *73*, 4882-4887.
- ¹⁴⁸ Chou, T.; Tsai, C.; Lee, S. *J. Chin. Chem. Soc.* **1997**, *44*, 299-308.
- ¹⁴⁹ Hofacker, E. *Synthese und Transformation polyhydroxylierter optisch aktiver Neunring-Lactame*, Examensarbeit, Universität Mainz, **2008**.
- ¹⁵⁰ Fletcher, J. H.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1431-1432.
- ¹⁵¹ Barrat, B. J. W.; Easton, C. J.; Henry, D. J.; Li, I. H. W.; Radom, L.; Simpson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13306-13311.
- ¹⁵² Erlin, I. Diplomarbeit in Vorbereitung, Universität Mainz, **2014**.
- ¹⁵³ Schröder, M. *Synthese und Untersuchungen zur Konformationsänderung von optisch aktiven Neunringlactamen*, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, **2000**.
- ¹⁵⁴ Günther, H. *H-NMR-Spektroskopie*, 3rd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**.
- ¹⁵⁵ Sudau, A. *Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung zur Synthese optisch aktiver Neunringlactame und Indolizidinone*, Diplomarbeit, Freie Universität Berlin, **1997**.
- ¹⁵⁶ Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773-3780.
- ¹⁵⁷ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- ¹⁵⁸ Kramer, L. *Synthese optisch aktiver Indolizidin-Alkaloidvorstufen*, Examensarbeit, Universität Mainz, **2008**.

- ¹⁵⁹ Edstrom, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690-6692.
- ¹⁶⁰ Schmidt, B.; Nave, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 215-230.
- ¹⁶¹ Yu, S.; Zhu, S.; Pan, X.; Yang, J.; Ma, D. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1673-1680.
- ¹⁶² Finch, N.; Fitt, J. J.; Hsu, I. H. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 206-215.
- ¹⁶³ Tei, T.; Sato, Y.; Hagiya, K.; Tai, A.; Okuyama, T.; Sugimura, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6593-6598.
- ¹⁶⁴ Cavallzzi, M. M.; Bruno, C.; Lentini, G.; Lovece, A.; Catalano, A.; Carocci, A.; Franchini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1984-1991.
- ¹⁶⁵ Uenishi, J.; Hamada, M. *Synthesis* **2002**, 625-630.
- ¹⁶⁶ Wolfe, M. S.; Anderson, L. B.; Borcharding, D. R.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4712.
- ¹⁶⁷ Chen, W.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1661-1667.
- ¹⁶⁸ Deng, B-L; Hartman, T. L; Buckheit, R. W; Pannecouque, C; De Clercq, E; Fanwick, P. E; Cushman, M. J. *Med. Chem.* **2005**, *68*, 6140-6155.
- ¹⁶⁹ Wang, K.; Wang, Q.; Huang, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8416-8421.
- ¹⁷⁰ Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740-1741.
- ¹⁷¹ Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9003-9009.
- ¹⁷² Kobayashi, Y.; Kumar, B. G.; Kurachi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1559-1564.
- ¹⁷³ Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817-2825.
- ¹⁷⁴ Hiroshi Miyamoto, H.; Okawa, Y.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1805.
- ¹⁷⁵ Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- ¹⁷⁶ Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dollin, U. H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.
- ¹⁷⁷ Lansdell, M. I.; Hepworth, D.; Calabrese, A.; Brown, A. D.; Blagg, J.; Burring, D. J.; Wilson, P.; Fradet, D.; Brown, T. B.; Quinton, F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3183-3197.
- ¹⁷⁸ Cambie, R. C.; Hume, B. A.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1331-1334.
- ¹⁷⁹ Lee, S. Y.; Clark, R. C.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9860-9861.
- ¹⁸⁰ Beard, C.D.; Baum, K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3875-3877.
- ¹⁸¹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- ¹⁸² Smith, III A. B.; Kim, D.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2547-2557.
- ¹⁸³ Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.
- ¹⁸⁴ a) Lombardo, L. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4293-4296, b) Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2417-2420.
- ¹⁸⁵ Pine, S. H.; Kim, G.; Lee, V. *Org. Synth.* **1993**, Coll.Vol. 8, 512; **1990**, Vol. 69, 72.
- ¹⁸⁶ Yun, H.; Sim, J.; Chang, D. J.; Kim, D. D.; Suh, Y. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5389-5393.
- ¹⁸⁷ Matthews, D. P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2823-2824.
- ¹⁸⁸ Crich, D.; Banerjee, A.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14930-14934.
- ¹⁸⁹ Mandai, T.; Kawada, M.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5183-5185.
- ¹⁹⁰ Lawlor, M. D.; Lee, T. W.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4375-4384.
- ¹⁹¹ Suzuki, T.; Honda, Y.; Izawa, K.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7317-7323.
- ¹⁹² Gong, J.; Xu, W.; Gong, Y. *J. Chem Res., Synop.* **2009**, *11*, 668-670.
- ¹⁹³ Cochi, A.; Pardo D. G.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2023-2040.
- ¹⁹⁴ Sudau, A.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1178-1181.

- ¹⁹⁵ Cochi, A.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4442-4445.
- ¹⁹⁶ Sudau, A.; Muench, W.; Bats, J.-W.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3304-3314.
- ¹⁹⁷ Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095-1098.
- ¹⁹⁸ Tanaka, K.-I.; Sawanishi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1641-1656.
- ¹⁹⁹ Durand, J.-O.; Larcheveque, M.; Petit, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5743-5746.
- ²⁰⁰ Dechamps, I.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4224-4234.
- ²⁰¹ Faler, C. A.; Joullie, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7229-7231.
- ²⁰² Lawrence, Anthony J.; Sutherland, John D. *Synlett* **2002**, 170-172.
- ²⁰³ Zvilichovsky, G.; Gilon, C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3663-3664.