

# Untersuchungen zur asymmetrischen Totalsynthese von Cripowellin



Dissertation  
zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie

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

Martin Vanecek  
geboren in Dernbach

Mainz, 2009

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2010

## Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wichtige Schritte auf dem Weg zur asymmetrischen Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons gemacht und wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Es gelang dabei, einen Teil des Grundgerüsts des Kerns mit dem entscheidenden stereogenen Zentrum optisch aktiv aufzubauen. Die Aza-Claisen-Umlagerung diente hierbei als Schlüsselschritt zum stereoselektiven Aufbau eines Epoxids. Für die Aza-Claisen-Umlagerung dienten ein Allylamin und ein Säurefluorid als Ausgangsverbindungen. Das Allylamin konnte ausgehend von Piperonylalkohol über sechs Stufen (Schutzgruppenoperationen, Bromierung, metallorganische Reaktionen, Reduktion) mit einem Auxliar versehen und mit einer Gesamtausbeute von 56 % synthetisiert werden. Die Synthese des Säurefluorids konnte im Rahmen dieser Arbeit entscheidend verbessert werden, insbesondere bezüglich der Reinheit. Die Aza-Claisen-Umlagerung zu einem Pentensäurederivat selbst konnte mit einer sehr befriedigenden Ausbeute von 91 % durchgeführt werden. Dabei entstanden zwei Diastereomere im Verhältnis 92:8. Kristallisationsversuche schlugen leider fehl, sodass der Konfigurationsbeweis noch aussteht. Dieses Pentensäurederivat konnte zunächst durch einen Reduktionsschritt und saure Abspaltung der Schutzgruppe und des Auxiliars in ein Benzylchlorid überführt werden, welches dann durch Umsetzung mit Ammoniak zu einem Benzazepinon reagierte, ein weiteres wichtiges Schlüsselintermediat in dieser Synthese. Mit diesem Benzazepinon wurden viele Versuche zur Doppelbindungsfunktionalisierung unternommen, so z. B. Dihydroxylierungen und Epoxidierungen. Auch wurde das Amid zum Amin reduziert und mit Pentensäure erneut funktionalisiert. Mit dem so gewonnenen Dien wurden erste Versuche unternommen, über eine Grubbs-Metathese das bicyclische System des Cripowellins aufzubauen, die jedoch scheiterten.

## Abstract

This thesis takes important steps towards the asymmetric total synthesis of the cripowelline aglycone and presents important findings. I have successfully built a part of the basic skeleton of the core with the crucial stereogenic center in an optically active fashion. The aza-Claisen rearrangement was used here as a key step for the stereoselective synthesis of an epoxide. For the aza-Claisen rearrangement an allylamine and an acid fluoride were used as starting compounds. Starting with piperonyl alcohol, in a six-step process (protective group operations, bromination, organometallic reactions, reduction), the allylamine was endowed with an auxiliary and synthesized with an overall yield of 56%. The synthesis of the acid fluoride was also improved significantly in the context of my work, particularly with regard to its purity. The aza-Claisen rearrangement into pentenoic acid derivative itself was carried out with a very satisfactory yield of 91%. Two diastereomers resulted, with a ratio of 92:8. Attempts of crystallization failed, unfortunately, so that proof of configuration is still pending. This pentenoic acid derivative could be transferred to a benzyl chloride by a reduction, cleavage of the protecting group and cleavage of the auxiliary. This benzyl chloride reacted with ammonia to a benzazepinone, another important key intermediate in this synthesis. With this benzazepinone a number of attempts were made to functionalize the double bond, such as dihydroxylations and epoxidations. In addition, the amide was reduced to the amine and functionalized again with pentenoic acid. With the diene thereby obtained first attempts were made to build the bicyclic system of the cripowelline via a Grubbs metathesis, but these failed.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Allgemeiner Teil.....</b>	<b>5</b>
1.1	Botanische Hintergründe.....	6
1.1.1	Amaryllidaceae Alkaloide.....	6
1.1.2	Cripowellin A und B.....	8
1.2	Syntheseversuche des Aglycons der Cripowelline A und B.....	11
1.2.1	Die bisherigen Syntheseversuche des Arbeitskreises D. Enders.....	11
1.2.2	Die Heck-Reaktion als Schlüsselschritt: Das 1- <i>epi</i> -Aglycon <sup>15</sup> .....	13
1.2.3	Die Ringaufweitungsreaktion als Schlüsselschritt: Synthese des Cripowellin – Grundgerüsts (das (±)-14,15-Dideoxycripowellin) <sup>16</sup> .....	15
1.2.4	Die Vorarbeiten von E. Klöppel.....	16
1.2.5	Die eigenen Syntheseversuche im Rahmen der Diplomarbeit.....	18
1.2.6	Überlegungen zur Totalsynthese von Cripowellin: Aufbau der stereogenen Zentren.....	22
1.3	Die Claisen-Umlagerung.....	23
1.3.1	Allgemeines zur Claisen-Umlagerung.....	23
1.3.2	Die Stereoselektivität der Claisen-Umlagerung.....	24
1.3.3	Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung.....	26
1.3.4	Die Auxiliar-Kontrolle der Aza-Claisen-Umlagerung.....	28
1.4	Die Olefinmetathese.....	32
1.4.1	Allgemeines zur Olefinmetathese.....	32
1.4.2	Mechanismus der Olefinmetathese.....	33
1.4.3	Metathesereaktionen.....	35
<b>2</b>	<b>Spezieller Teil.....</b>	<b>36</b>
2.1	Aufgabenstellung.....	36
2.2	Retrosynthese.....	36
2.3	Syntheseplan.....	38
2.4	Betrachtung einzelner Syntheseschritte.....	41
2.4.1	Synthese des <i>N</i> -Allylamins.....	41
2.4.2	Synthese des Säurefluorids.....	44
2.4.3	Die Aza-Claisen-Umlagerung.....	46
2.4.4	Folgereaktionen mit dem Umlagerungsprodukt.....	49
2.4.5	Metathesereaktionen.....	53

2.4.6	Epoxidierungen .....	55
2.4.7	Dihydroxylierungen .....	58
2.4.8	Kettenverlängerungen .....	61
2.5	Zusammenfassung .....	62
2.6	Ausblick .....	67
<b>3</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>69</b>
3.1	Methoden und Material .....	69
3.1.1	Analytik .....	69
3.1.1.1	<sup>1</sup> H-NMR-Spektroskopie .....	69
3.1.1.2	<sup>13</sup> C-NMR-Spektroskopie .....	70
3.1.1.3	IR-Spektroskopie .....	70
3.1.1.4	Massenspektroskopie .....	70
3.1.1.5	Polarimetrie .....	71
3.1.1.6	Elementaranalyse .....	71
3.1.1.7	Schmelzpunkte .....	71
3.1.2	Chromatographische Verfahren .....	71
3.1.2.1	Dünnschichtchromatographie.....	71
3.1.2.2	Säulenchromatographie .....	72
3.1.2.3	Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) .....	72
3.1.3	Präparative Verfahren und Reagenzien.....	73
3.1.3.1	Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien .....	73
3.1.3.2	Verwendete Reagenzien .....	73
3.1.3.3	Präparative Methoden .....	74
3.2	Synthesvorschriften und analytische Daten.....	75
3.2.1	Darstellung von 6-Brom-3,4-methylenedioxybenzylalkohol <sup>30</sup> .....	75
3.2.2	Darstellung von Chlormethylmethylether (MOMCl) .....	76
3.2.3	Darstellung von 4-Brom-5-(methoxymethoxymethyl)-1,2-methylen- dioxybenzol .....	77
3.2.4	Darstellung von 1-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]- 2-propen-1-ol.....	79
3.2.5	Darstellung von ( <i>S</i> )-Prolinmethylesterhydrochlorid <sup>32</sup> .....	81
3.2.6	Darstellung von <i>N</i> -{3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5- (methylenedioxyphenyl)]-2 <i>E</i> -propenyl}- <i>S</i> -prolinmethylester <sup>18</sup> .....	82

3.2.7	Darstellung von <i>N</i> -{3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-2 <i>E</i> -propenyl}-2 <i>S</i> -prolinol <sup>33</sup> .....	85
3.2.8	Darstellung von <i>N</i> -3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-2 <i>E</i> -propenyl-2 <i>S</i> -( <i>t</i> -butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidin <sup>33,36</sup> .....	86
3.2.9	Darstellung von Chloracetylfluorid .....	88
3.2.10	Darstellung von 2-Chlor-3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-4-pentensäure-(2 <i>S</i> -( <i>t</i> -butyl-dimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid <sup>31,33</sup> .....	89
3.2.11	Darstellung von 2-Chlor-3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-4-pentensäure-(2 <i>S</i> -(hydroxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid .....	92
3.2.12	Darstellung von 2-Chlor-3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-4-pentensäure-(2 <i>S</i> -(3-nitrobenzoyloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid .....	93
3.2.13	Darstellung von 3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäure-(2 <i>S</i> -( <i>t</i> -butyl-dimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid .....	95
3.2.14	Darstellung von 3-[2-Chlormethyl-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäuremethylester <sup>20</sup> .....	97
3.2.15	Darstellung von 7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-3-on .....	99
3.2.16	Darstellung von 7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepin <sup>37</sup> .....	101
3.2.17	Darstellung von Dimethyldioxiran (DMDO) <sup>44</sup> .....	103
3.2.18	Darstellung des 7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-( <i>N</i> - <i>tert</i> -butyloxycarbonyl)-benzazepin .....	104
3.2.19	Versuche der Epoxidierung mit DMDO .....	106
3.2.20	Darstellung von 7,8-Methylenedioxy-5-oxyranyl-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-3-on .....	107
3.2.21	Darstellung des Ethyl-4-pentenoylcarbonat <sup>38</sup> .....	110
3.2.22	Darstellung von 4-Pentensäure-(7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,4,5-tetrahydro-2-benz[ <i>c</i> ]azepinyl)-amid .....	111
3.2.23	Darstellung von 3-[2-( <i>N</i> -Phthalimidomethyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäuremethylester .....	113
3.2.24	Versuche der Ringschlussmetahtese (RCM) .....	115
3.2.25	Versuche der Dihydroxylierung .....	117

3.2.26	Experimente zur Cupratreaktion .....	120
<b>4</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>121</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>123</b>

# 1 Allgemeiner Teil

Im Allgemeinen werden heute Substanzen, die dem Stoffwechsel von Menschen, Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen entstammen, als Naturstoffe bezeichnet. Da die Naturstoffe eine extreme strukturelle Vielfalt aufweisen, werden sie beispielsweise nach ihrer chemischen Struktur (z.B. Alkaloide, Aminosäuren, aromatische Verbindungen, Nucleinsäuren,...), nach ihrer biogenetischen Herkunft (z.B. Acetogenine, Eicosanoide, Isoprenoide,...) oder nach ihrer Funktion (z. B. Antibiotika, Enzyme, Gifte, Vitamine,...) eingeteilt.<sup>1</sup>

Dementsprechend ist die Naturstoffchemie ein sehr weites und abwechslungsreiches Forschungsgebiet. Dabei geht der Sinn von Partial- und Totalsynthesen weit über die reine Sicherung der Verfügbarkeit von bioaktiven Naturstoffen, die nur in sehr geringen Mengen vorkommen, hinaus. Die immer neuen Versuche, komplexe Naturstoffe zu synthetisieren gehen einher mit der immer fortschreitenden Entwicklung in der organischen Chemie. Die Methodenentwicklung in der organischen Chemie wird durch Totalsynthesen inspiriert und erhält neue Anschläge. Moderne Methoden der Strukturaufklärung (insbesondere der Stereochemie) haben zusätzlichen Aufschwung gegeben. Der ursprüngliche Sinn der Totalsynthese, die Struktur eines Naturstoffs zu bestätigen, ist im Laufe der Jahrzehnte langsam aber sicher erweitert worden hin zur gezielten Derivatisierung bzw. Optimierung und Leitstrukturfindung. Ist eine nützliche Funktion bzw. Eigenschaft eines Naturstoffs erst einmal nachgewiesen, so erhöht sich der Reiz einer Totalsynthese um ein Vielfaches. An dieser Stelle sei auf zwei Artikel von S. J. Danishefsky<sup>2</sup> und K. C. Nicolaou<sup>3</sup> verwiesen, die das Thema sehr schön umreißen.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Vorstufen einer Totalsynthese des Naturstoffs Cripowellin, einem Alkaloid, das in dem *Amaryllidaceae*-Gewächs *Crinum powellii* vorkommt und an den Synthetiker hohe Ansprüche in Bezug auf Konstitution und Stereochemie stellt.

---

<sup>1</sup> CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0; Georg Thieme Verlag: Stuttgart/New York, 1995

<sup>2</sup> Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 22, 8329-8351

<sup>3</sup> Nicolaou, K. C. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122

## 1.1 Botanische Hintergründe

### 1.1.1 Amaryllidaceae Alkaloide

Die *Amaryllidaceae* bilden mit etwa 1100 Arten die Familie der Lilienartigen. Sie sind vor allem in den Steppengebieten der Subtropen und Tropen beheimatet, kommen aber durchaus auch in nördlichen Regionen vor. In unseren Breitengraden sind vor allem die Osterglocke, die zur Gattung *Narcissus*, und das Schneeglöckchen, das zur Gattung *Galanthus* gehört, als Amaryllisgewächse bekannt.

Bei den *Amaryllidaceae* handelt sich um krautige Pflanzen. Sie bilden eine grundständige Blattrosette, aus der ein kräftiger Blütenschaft hervor wächst (s. Abb. 2). Die widrigen Jahreszeiten überdauern sie zumeist mit Hilfe von Zwiebeln bzw. in einigen Fällen durch Rhizome. Gemeinsam mit Liliengewächsen und Schwertliliengewächsen bilden *Amaryllidaceae* die Ordnung der Lilienartigen.

Die Familie der *Amaryllidaceae* besteht aus zwei Unterfamilien: Bei der Unterfamilie der *Ixiolirioideae* handelt es sich um eine Unterfamilie, die keine Alkaloide bildet. Die Gattungen der Unterfamilie der *Amaryllidoideae* produzieren eine Vielzahl von Alkaloiden, die ausschließlich in diesen Pflanzen zu finden sind.<sup>4,5</sup>

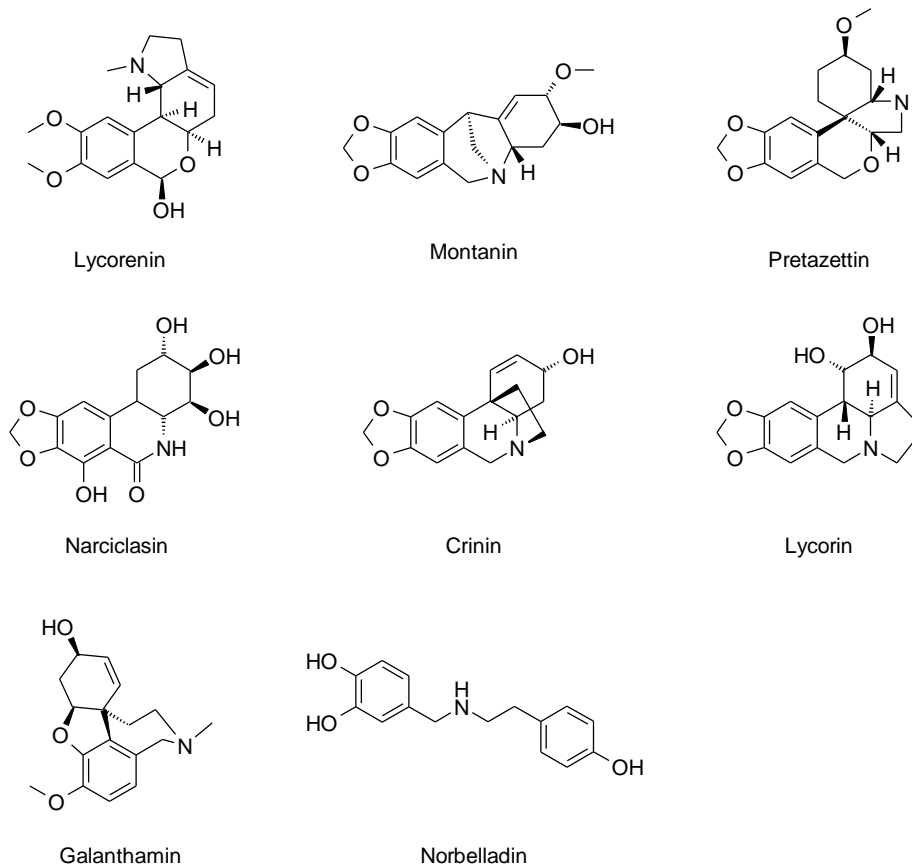
Bis heute sind über 100 verschiedene Alkaloide aus dieser Unterfamilie isoliert worden. Trotz ihrer strukturellen Vielfalt lassen sich die meisten in acht Gruppen unterteilen, die durch die folgenden Alkaloide repräsentiert werden:<sup>6</sup>

---

<sup>4</sup> *Urania Pflanzenreich - Höhere Pflanzen 2*; Urania-Verlag: Leipzig, Jena, Berlin, **1976**

<sup>5</sup> *Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie*; Herder Verlag: Freiburg, **1991**

<sup>6</sup> Backes, M. *Dissertation*, RWTH Aachen, **2004**



**Abbildung 1:** Die acht grundlegenden Strukturen der *Amaryllidaceae* Alkaloide<sup>6,7</sup>

*Crinum* (Hakenlilie), deren Name sich vom griechischen Krinon (= Lilie) ableitet,<sup>8</sup> ist eine der etwa 60 *Amaryllidoideae*-Gattungen. In der Literatur wird die Anzahl der Arten unterschiedlich angegeben. Die neuere Literatur spricht von 115 Arten, die diese Gattung *Crinum* repräsentieren.<sup>9</sup> An anderer Stelle heißt es, dass *Crinum* mit ca. 150 Arten vertreten ist, von denen mehr als 30 sowie einige Bastarden (Kreuzungen zweier verschiedener Arten) in Kultur sind.<sup>4</sup> *Crinum powellii* ist eine Bastarde aus *Crinum bulbispermum* und *Crinum móorei*.<sup>6</sup> Sie wird beschrieben als laubabwerfende Staude mit langem Zwiebelhals, an dem gebogene hell- bis mittelgrüne Blätter stehen. Sie wird bis 1,5 m lang, die Zeit der Blüte ist von Spätsommer bis Herbst. Sie bringt 8 bis 10 duftende blass- bis mittelrosa Blüten hervor, die bis zu 10 cm weit geöffnet sind und die in Dolden zusammengefasst sind. *Crinum powellii* ist hierzulande eine beliebte Zierpflanze.

<sup>7</sup> Janeck, C. F. *Dissertation*, RWTH Aachen, **2000**

<sup>8</sup> Schubert, R.; Wagner, G. *Botanisches Wörterbuch*; Ullmer Verlag: Stuttgart, **1993**

<sup>9</sup> Erhardt, W.; Götz, E.; Bödeker, N.; Seybold, S. *Zander Handwörterbuch der Pflanzennamen*; Ullmer Verlag: Stuttgart, **2002**

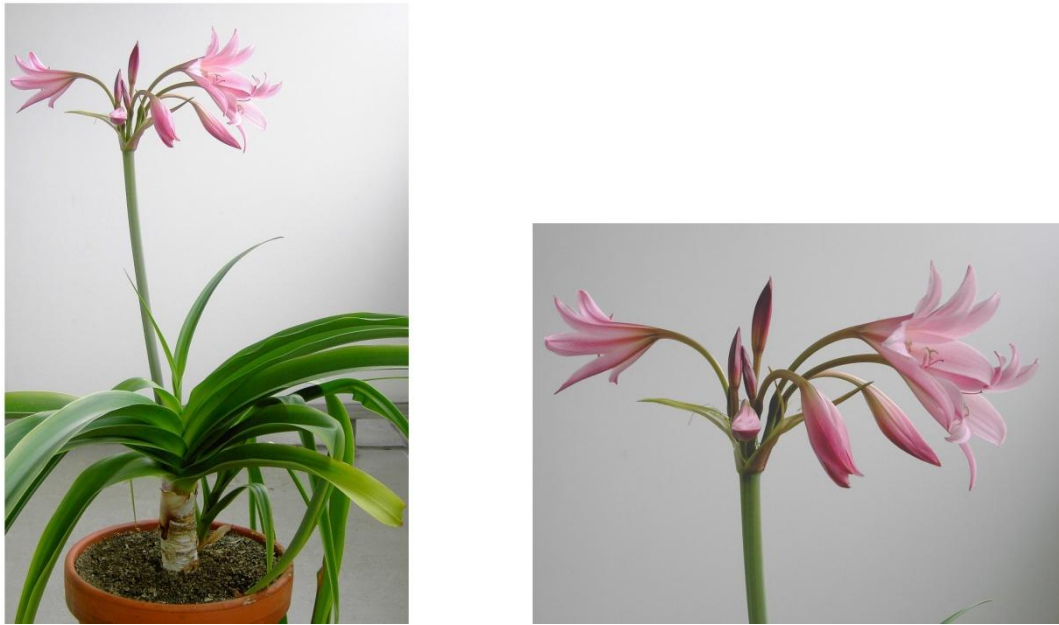


Abbildung 2: *Crinum powellii*<sup>10</sup>

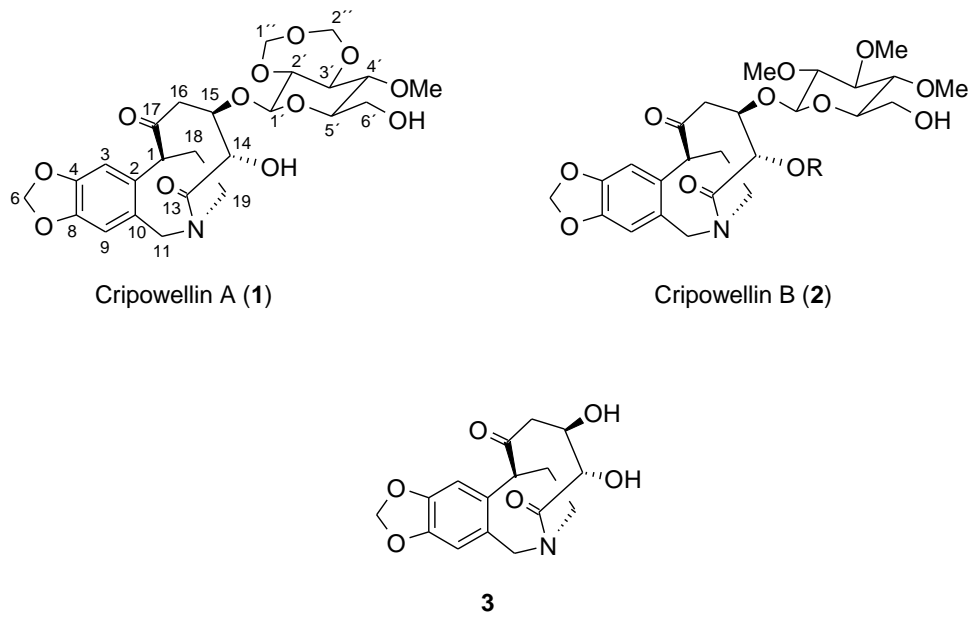
### 1.1.2 Cripowellin A und B

Bei Cripowellin A und B handelt es sich um zwei von über 30 verschiedenen Alkaloiden, die bisher aus *Crinum powellii* extrahiert wurden.<sup>6</sup> Beide Verbindungen haben das gleiche Grundgerüst, ein [5.3.2]-Ringsystem. Sie unterscheiden sich nur hinsichtlich des glycosidischen Restes (s. Abb. 3). Die Mitarbeiter der Bayer AG in Leverkusen konnten aus 450 kg der gehackten Zwiebel des *Crinum powellii* 1.75 g Cripowellin A und 0.85 g Cripowellin B extrahieren. Durch Derivatisierung konnten schließlich auch deren Strukturen durch Röntgenbeugung (s. Abb. 4) aufgeklärt werden.<sup>11</sup>

---

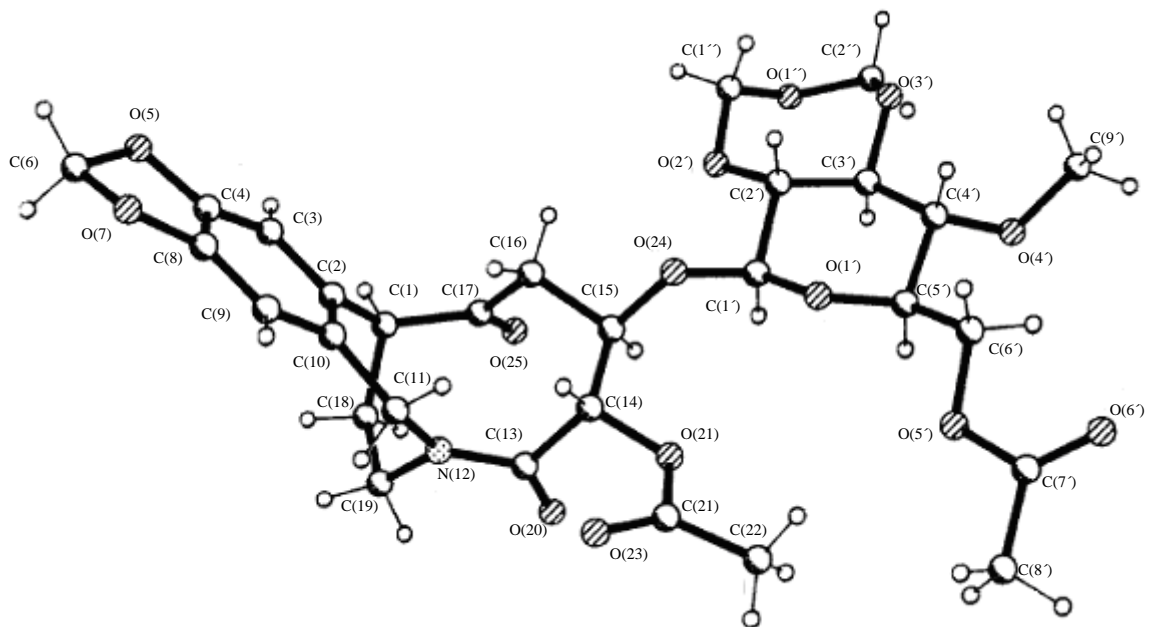
<sup>10</sup> eigener Anbau

<sup>11</sup> Velten, R.; Erdelen, C.; Gehling, M.; Göhr, A.; Gondel, D.; Lenz, J.; Lockhoff, O.; Wachendorff, U.; Wendisch, D. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 13, 1737-1740



**Abbildung 3:** Strukturformeln der Cripowelline A (1) und B (2) und deren Aglycon (3)<sup>11</sup>

Die absolute Konfiguration ist C-1-*S*, C-14-*S* und C-15-*R*. Die beiden Ketogruppen O-20 (Amid) und O-25 stehen *syn* zueinander. Der Stickstoff N-12 als Brückenkopf ist in einem 7-, 9- und 10-gliedrigen Ring enthalten; aufgrund dieses unsymmetrischen Stickstoffs liegt dort formal ebenfalls ein stereogenes Zentrum vor.<sup>11</sup>



**Abbildung 4:** Röntgenstruktur des Diacetats von Cripowellin A<sup>11</sup>

Cripowellin A und B sind wirtschaftlich von Interesse, da bei beiden Verbindungen eine breite insektizide Wirkung nachgewiesen wurde, die auch bei deren Aglycon **3** (s. Abb. 3),

das durch saure Hydrolyse der Glycoside darstellbar ist, erhalten bleibt. Es wurde gezeigt, dass durch Derivatisierung des Aglycons die Wirksamkeit sogar noch gesteigert werden kann.<sup>11</sup> Dies veranlasste die Bayer AG, beide Alkaloide als Pflanzenschutzmittel patentrechtlich schützen zu lassen.<sup>12</sup> Nach weiteren ausgiebigen Forschungen seitens der Bayer AG konnte gezeigt werden, dass Cripowelline mit Tubulin interagieren und Mikrotubuli stabilisieren können, wodurch die Zellteilung gehemmt wird. Stoffe, die nach diesem Prinzip wirken, gehören zu den wirksamsten chemotherapeutischen Krebsmitteln.<sup>13</sup> Deshalb wurden die Cripowelline und deren Derivate auch als Mittel gegen Krebs von der Bayer AG patentiert.<sup>14</sup>

Bis heute ist aber noch keine Totalsynthese des Aglycons der Cripowelline A und B oder der Cripowelline selbst gelungen.

---

<sup>12</sup> Gehling, M. et al. (Bayer AG), DE 196 10 279 A1, **1997**; *Chem. Abstr.* **1997**, 127, 278406

<sup>13</sup> Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nature Rev* **2004**, 4, 253-265

<sup>14</sup> Antonicek, H.-P. et al. (Bayer AG), WO 2006/136309 A1, **2006**

## 1.2 Syntheseveruche des Aglycons der Cripowelline A und B

An Versuchen, das Aglycon der Cripowelline A und B zu synthetisieren hat es nicht gemangelt. Wie aber schon erwähnt, ist bis heute keine Totalsynthese gelungen. Bereits seit 1994 beschäftigt sich der Arbeitskreis von D. Enders an der RWTH Aachen mit diesem Forschungsgebiet. Deshalb sollen im Folgenden einige Syntheseveruche dieses Arbeitskreises kurz dargestellt werden. Die stereochemische Herausforderung des Cripowellins machte es aber auch Enders et al. unmöglich, zum gewünschten Ziel der Totalsynthese zu gelangen. Besonders hervorzuheben ist allerdings die jüngste Veröffentlichung von A. Lenzen (s. Kapitel 1.2.2), der das 1-*epi*-Aglycon **13** erfolgreich synthetisierte.<sup>15</sup> Auf diese Synthese soll etwas genauer eingegangen werden. Darüber hinaus ist es dem koreanischen Arbeitskreis von B. Moon gelungen, das Grundgerüst des Aglycons, das ( $\pm$ )-14,15-Dideoxycripowellin **22**, racemisch darzustellen (s. Kapitel 1.2.3).<sup>16</sup>

### 1.2.1 Die bisherigen Syntheseveruche des Arbeitskreises D. Enders

Wenn man die beschriebenen Ansätze zur Synthese des [5.3.2]-Bicyclus des Arbeitskreises D. Enders miteinander vergleicht, so erkennt man, dass sie sich im Wesentlichen in der Reihenfolge der Ringschlüsse unterscheiden: K. Catlin und C. Janeck bauten zunächst den 7-Ring des bicyclischen Systems auf. Die Arbeit von M. Backes basiert darauf, den 10-Ring zuerst zu synthetisieren. Schließlich bietet sich als letzte Möglichkeit, den 9-Ring zuerst aufzubauen, was in der Arbeit von A. Lenzen beschrieben wurde und zur Synthese des 1-*epi*-Aglycons **13** führte.<sup>15</sup>

Der Ansatz von K. Catlin<sup>6</sup> und C. Janeck<sup>7</sup> bestand darin, das Cripowellin-Aglycon **3** über eine Lactamisierung aus dem Benzoazepin **4** darzustellen, welches auf die Dithiane **5** (mit verschiedene N-Schutzgruppen) und die Elektrophile **6** und **7** zurückzuführen ist.

---

<sup>15</sup> Enders, D.; Lenzen, A.; Raabe, G. *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 3832-3835

<sup>16</sup> Moon B., H. S., Yoon Y., Kwon H. *Organic Letters* **2005**, *7*, 1031-1034

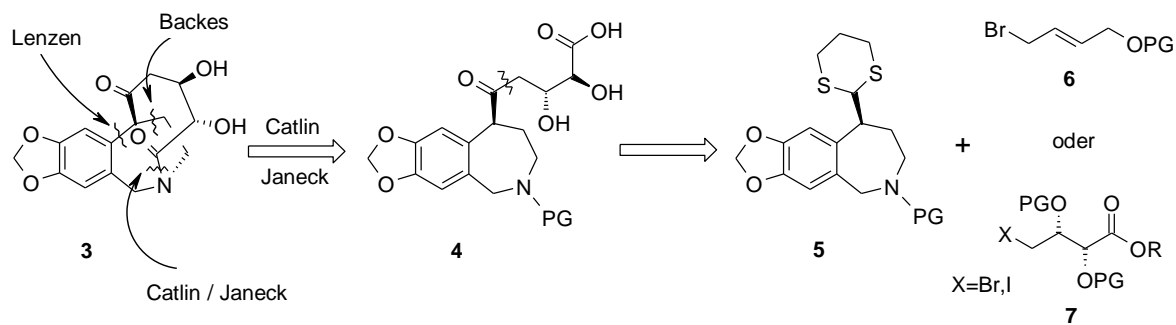


Abbildung 5: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons nach K. Catlin<sup>6</sup> und C. Janeck<sup>7</sup>

K. Catlin synthetisierte das racemische Thioacetal **5** noch racemisch. C. Janeck gelang es, die Dithiane **5** annähernd enantiomerenrein darzustellen (s. Abb. 6). Dazu wurde von einem Homopiperonal-RAMP-Hydrazon **8** ausgegangen. Durch Metallierung und Umsetzung des Hydrazons **8** entweder mit Tosylaziridin oder mit Bromessigsäuremethylester konnten die alkylierten Homopiperonal-RAMP-Hydrazone **9a** und **9b** gewonnen werden. Die Synthese der Dithiane **10a** und **10b** gelang dann durch Umschützen. Über eine Pictet-Spengler-Cyclisierung konnten aus den Dithianen die Benzoazepin-Dithiane **5** synthetisiert werden (im Fall des Esters musste die Verbindung **10a** zunächst in das entsprechende Benzylamid umgewandelt werden. Cyclisierung und LAH-Reduktion komplettierten die Synthese zum Benzoazepin **5**).

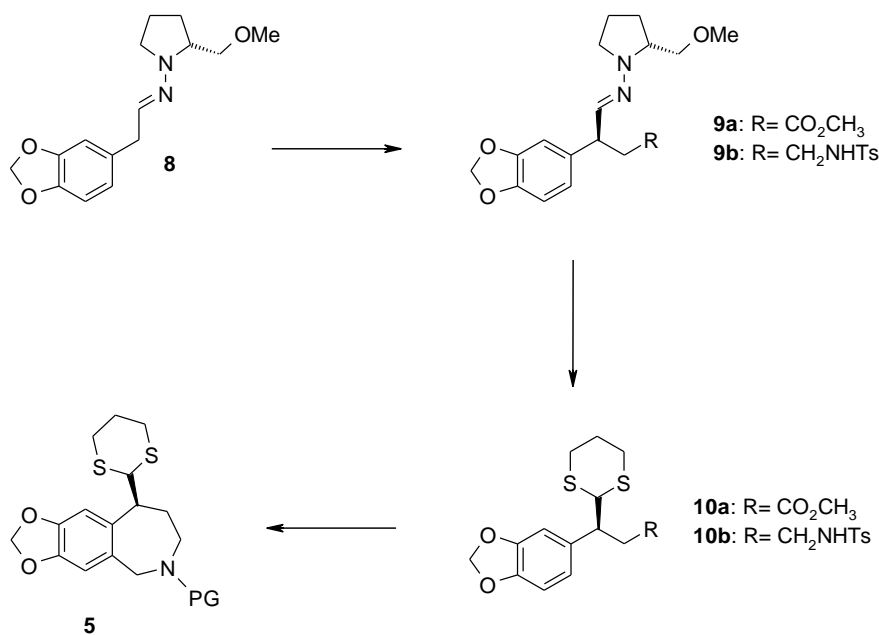
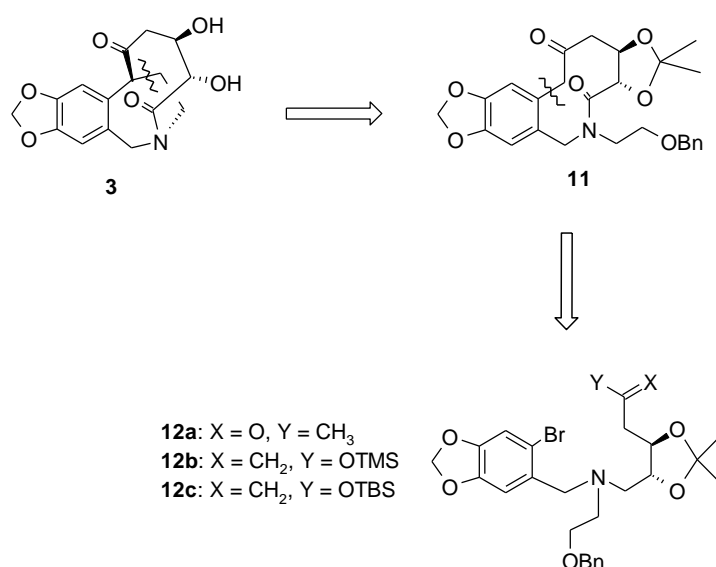


Abbildung 6: Syntheseweg der Dithiane nach C. Janeck<sup>7</sup>

Allerdings scheiterten die Syntheseveruche an der Seebach-Alkylierung der Benzoazepin-Dithiane **5** (Deprotonierung des benzylichen Stereozentrums und anschließende Umsetzung mit einem Alkylhalogenid). Nur eine Alkylierung war erfolgreich: Für den Fall ohne Stickstoff-Schutzgruppe konnte das Dithian **5** mit dem Elektrophil **6** gekuppelt werden. Die anschließende Sharpless-Dihydroxylierung gelang jedoch nicht, weshalb dieser Syntheseansatz verworfen wurde.

Der neue Ansatz von M. Backes<sup>6</sup> bestand darin, zunächst den 10-Ring zu synthetisieren. Ein geeignetes 10-Ring-Lactam schien **11** zu sein, welches aus einer Cyclisierung der möglichen Vorläufer **12a-c** zugänglich sein sollte.



**Abbildung 7:** Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons **3** nach M. Backes<sup>6</sup>

M. Backes konnte zwar alle Vorläufer **12a-c** herstellen, der Ringschluss zum gewünschten 10-Ring-Lactam **11** nach Kuwajima et al.<sup>17</sup> gelang allerdings nicht. Eine erfolgreiche Reaktion konnte lediglich als intermolekulare Variante an einem Modellsystem gezeigt werden.

### 1.2.2 Die Heck-Reaktion als Schlüsselschritt: Das 1-*epi*-Aglycon<sup>15</sup>

In der jüngsten Arbeit zum Thema Cripowellin des Arbeitskreises D. Enders, der Dissertation von A. Lenzen, wurde eine Totalsynthese des 1-*epi*-Aglycons **13** beschrieben. Dieses wurde durch Desoxygenierung und Abspaltung des Acetonidschutzes aus dem Intermediat **14**

<sup>17</sup> Kuwajima, I.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 24, 6831-6833

dargestellt. Das Diketon **14** selbst wurde über eine Dihydroxylierung und Oxidation aus dem trisubstituiertem Olefin **15** erhalten. Das Olefin **15** ist das Produkt einer Heck-Reaktion. Interessanterweise verlief diese nahezu vollständig diastereoselektiv. Allerdings hat das Produkt leider genau die unnatürliche relative Konfiguration, weshalb letztendlich auch das 1-*epi*-Aglycon synthetisiert wurde. Das Edukt der Heck-Reaktion, das Neun-Ring-Lactam **16**, wurde durch Ringschlussmetathese (RCM) mit einem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation aus Amid **17** erhalten.

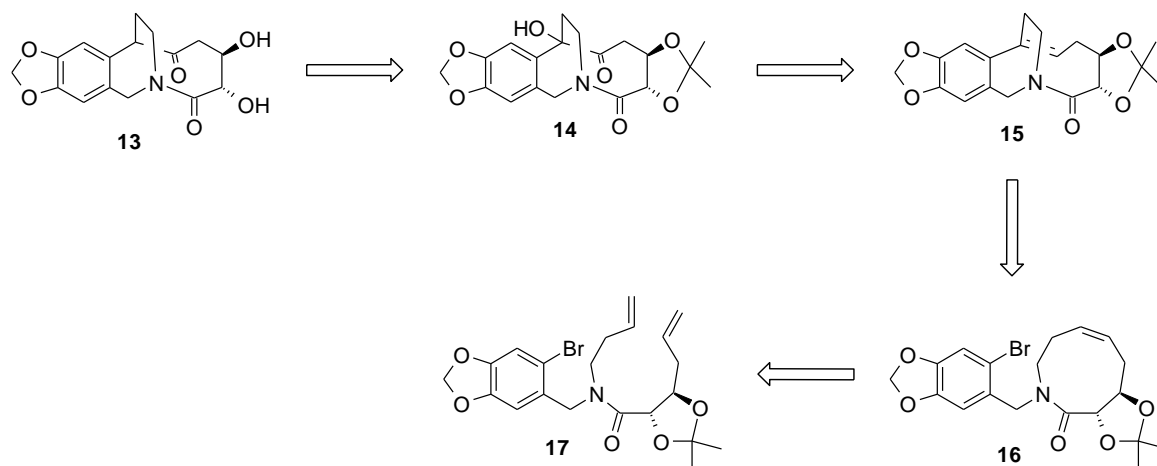


Abbildung 8: Retrosynthese zum 1-*epi*-Aglycon **13**

Um den Schlüsselbaustein **17** zu synthetisieren, mussten zunächst zwei Komponenten hergestellt werden: Das Amin **19** wurde durch reduktive Aminierung aus dem Aldehyd **18** und 3-Butenyl-1-amin mit Natriumborhydrid hergestellt. Parallel dazu wurde zur Darstellung des Bausteins **21** der benzylierte Allylalkohol **20** asymmetrisch dihydroxyliert. Anschließend wurde die Acetonid-Schutzgruppe eingeführt. Die Abspaltung der Esterfunktion zum primären Alkohol und dessen Oxidation zur entsprechenden Carbonsäure lieferte schließlich den Baustein **21**. Durch die abschließende Amidierung beider Komponenten konnte der Metathesevorläufer **17** erhalten werden.<sup>15</sup>

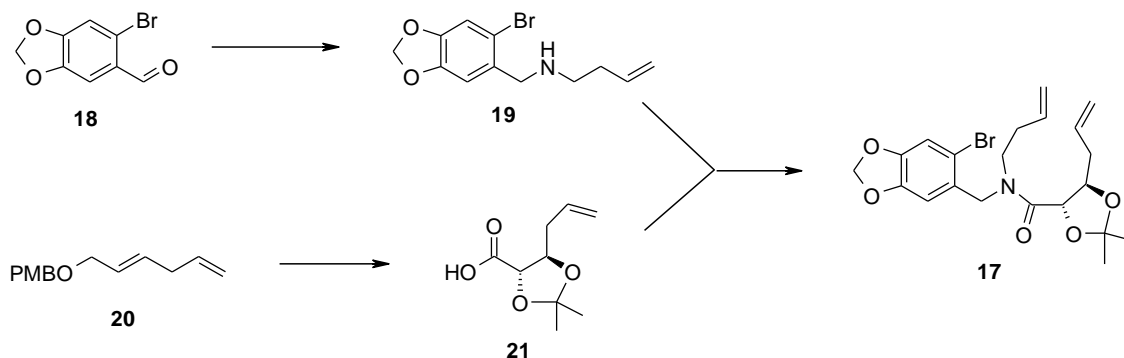
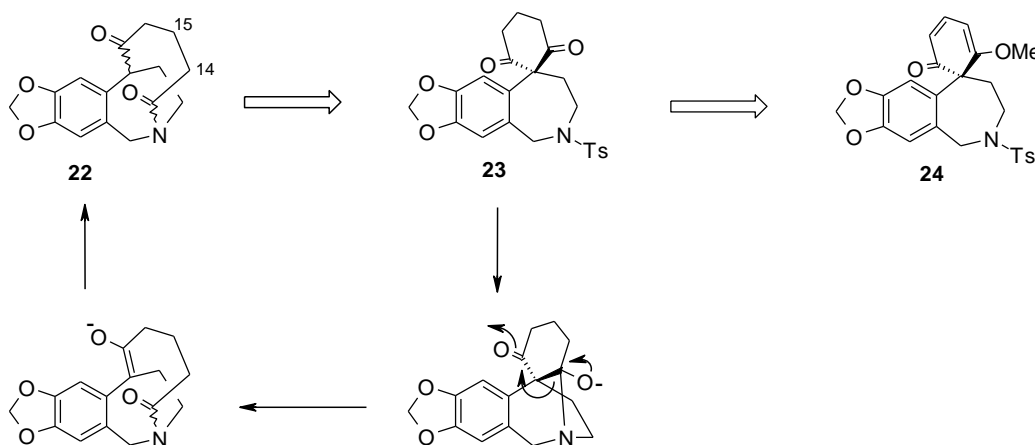


Abbildung 9: Synthese des Bausteins 17

### 1.2.3 Die Ringaufweitungsreaktion als Schlüsselschritt: Synthese des Cripowellin – Grundgerüsts (das $(\pm)$ -14,15-Dideoxycripowellin)<sup>16</sup>

2005 gelang es der koreanischen Arbeitsgruppe um B. Moon, das Grundgerüst des Cripowellin-Aglycons, das  $(\pm)$ -14,15-Dideoxycripowellin **22**, darzustellen. Dieses wurde direkt durch eine intramolekulare Amidierung aus dem Cyclohexandion **23** durch Abspalten des Tosylschutzes mit Natriumnaphthalenid-Lösung und wässriger Aufarbeitung erhalten. Das Cyclohexandion **23** wurde aus dem Spirobenzoazepin **24** durch Reduktion mit  $[(\text{Ph}_3\text{PCuH})_6]$  (Stryker's Reagenz) und saure Hydrolyse des Methylenolethers mit HCl erhalten.

Abbildung 10: Retrosynthese des  $(\pm)$ -14,15-Dideoxycripowellin **22**

Das Spirobenzoazepins **24** konnte ausgehend von dem aromatischen Aldehyd **25** synthetisiert werden, der mit Piperonylamin **26** zu einem sekundären Amin verknüpft wurde, welches durch Umsetzung mit *p*-Toloulsulfonylchlorid und Abspalten des Methoxymethyl-Schutzes (MOM) das phenolische Substrat **27** ergab. Dessen Oxidation mit Bis(trifluoracetoxy)-iodbenzol (PIFA) in  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  führte direkt zum Spirobenzoazepin **24**.

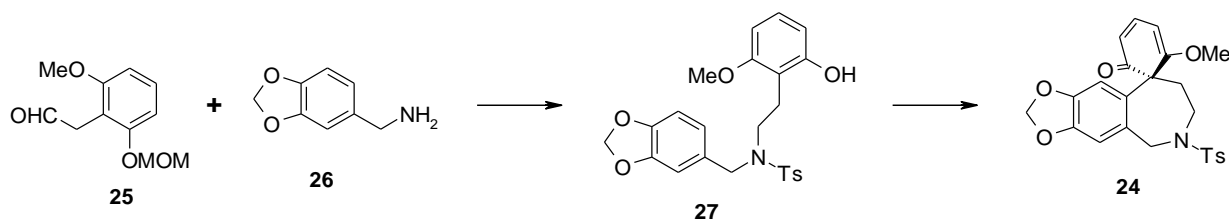
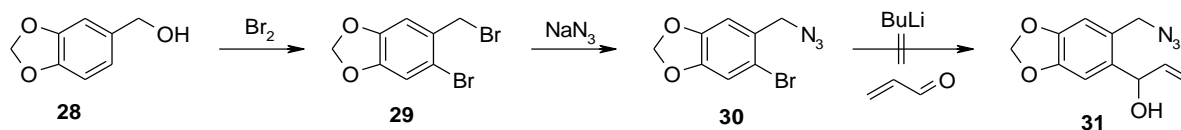


Abbildung 11: Synthese des Spirobenzoazepins 24

### 1.2.4 Die Vorarbeiten von E. Klöppel<sup>18</sup>

E. Klöppel fertigte ihre Staatsexamensarbeit über das Thema Cripowellin im Arbeitskreis U. Nubbemeyer an. Dabei konnten wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, die für die vorliegende Arbeit von großem Nutzen waren. Deshalb soll die Arbeit von E. Klöppel detaillierter und nicht nur über eine Retrosynthese betrachtet werden.

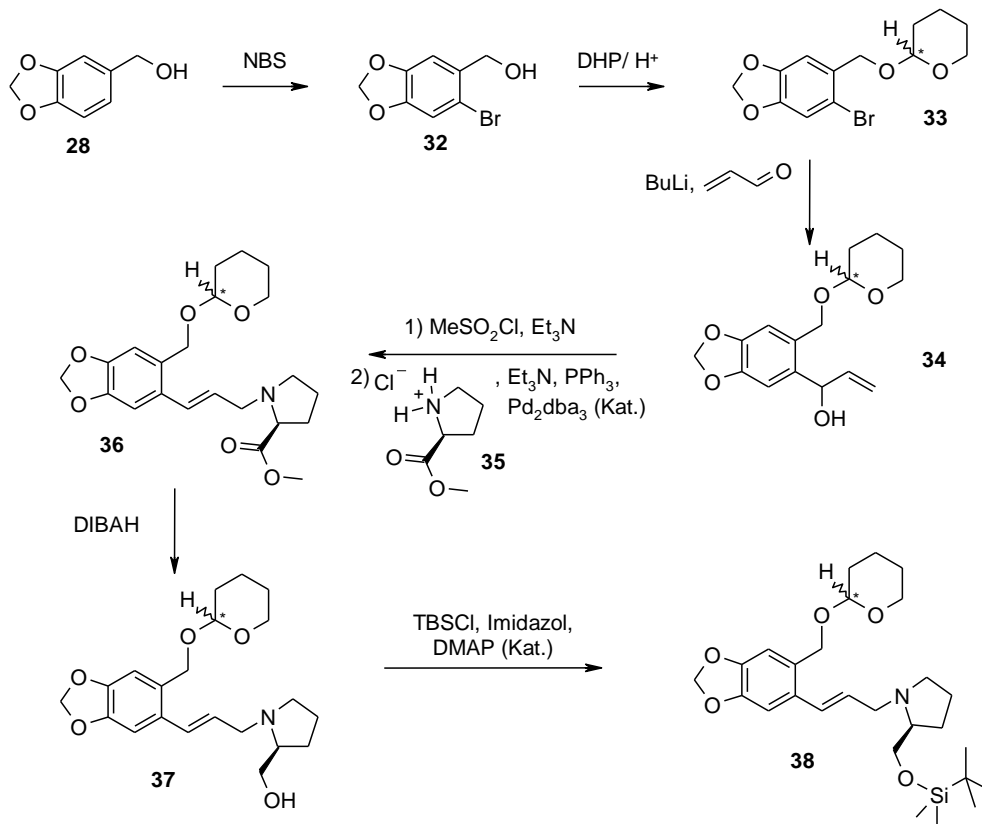
Der hier verwendete Ansatz ist dem in der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich, als Schlüsselschritt zum Aufbau des stereogenen Zentrums am C-1 diene ebenfalls die Aza-Claisen-Umlagerung. Zur Synthese des für die Umlagerung benötigten Allylamins versuchte E. Klöppel zunächst, das für die Azepinerzeugung notwendige Stickstoffzentrum am Anfang der Synthese über ein Azid einzubauen. Dazu wurde der Piperonylalkohol **28** zum Molekül **29** bromiert und anschließend mit Natriumazid zu **30** umgesetzt. Nach dieser Finkelstein-Reaktion ließ sich allerdings keine Grignard-Reaktion mehr zum Allylalkohol **31** durchführen, weshalb dieser Syntheseansatz verworfen wurde.



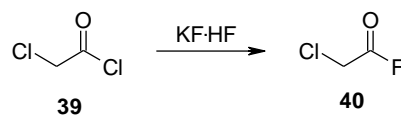
Als Alternative wurde der Piperonylalkohol **28** zunächst milde mit NBS bromiert. Dann sollte die OH-Gruppe mit einer basenstabilen Schutzgruppe versehen werden, die im Säuren leicht wieder zu entfernen ist. Die Wahl fiel auf den THP-Ether. Nach THP-Schutz der OH-Gruppe (**33**) konnte die Grignard-Reaktion zum Allylalkohol **34** in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Umsetzung mit Methansulfonylchlorid und direkt anschließender Palladium-katalysierter  $S_N2'$ -Reaktion mit dem Auxiliar **35** führte zum Allylamin **36**. Durch DIBAL-Reduktion der Esterfunktion und Schützen des neu gebildeten Alkohols **37** wurde das

<sup>18</sup> Klöppel, E. *Staatsexamensarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2004

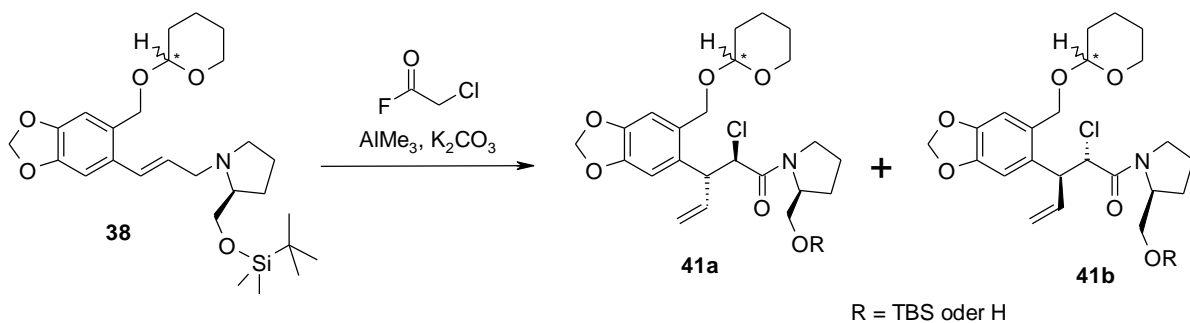
Prolinolderivat **38** synthetisiert, welches der erste Schlüsselbaustein für die Aza-Claisen-Umlagerung ist.



Als zweiter Reaktand für die Aza-Claisen-Umlagerung wird ein Säurefluorid benötigt. Hier wurde Chloracetylfluorid **40** verwendet, das über eine Stufe aus Chloracetylchlorid **39** und Kaliumhydrogendifluorid hergestellt wurde.

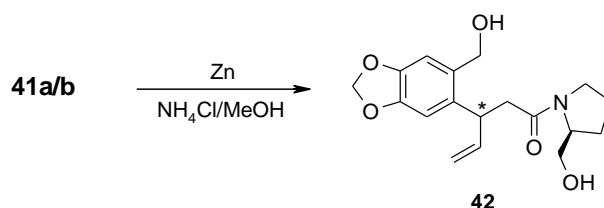


Bei der nun folgenden Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Reaktion wurden das Allylamin **38** und das Säurefluorid **40** zusammen mit Trimethylaluminium und Kaliumcarbonat umgesetzt. Allerdings wurde dabei die Prolinol-Silylschutzgruppe teilweise abgespalten.

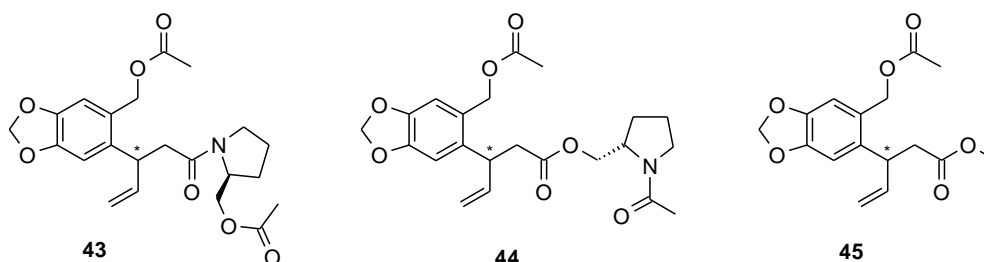


Zu beachten ist allerdings, dass das Verhältnis der entstandenen Diastereomeren **41a/b** nicht geklärt werden konnte: Durch die Amidmesomerie wird der NMR-Signalsatz jedes Diastereomers verdoppelt. Das zusätzliche racemisch aufgebaute THP-Etherzentrum liefert eine weitere Verdoppelung der NMR-Signale. Der Konfigurationsbeweis blieb demnach zunächst aus und konnte also erst nach weiteren Transformationen erfolgen.

Nach der Umlagerung sollte als erster Folgeschritt reduktiv das Chlor entfernt werden. Dabei entstand unter milden Bedingungen mit Zink in Ammoniumchlorid/Methanol-Lösung hauptsächlich das zweifach entschützte dehalogenierte Produkt **42**.



Die Dehalogenierung unter drastischeren Bedingungen mit Zink in Eisessig ergab das folgende Produktgemisch, keines der Produkte erlaubte aber den zweifelsfreien Konfigurationsbeweis:



E. Klöppel führte also erste Versuche durch, das Cripowellin-Aglycon **3** über eine Auxiliarkontrollierte Aza-Claisen-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des stereogenen Zentrums am C-1 herzustellen. Dabei zeigte sich, dass vor allem der THP-Ether Probleme bereitete, da er nicht die nötige Stabilität aufwies und zudem durch das zusätzliche unselektiv angelegte stereogene Zentrum den Konfigurationsbeweis stark erschwerte.

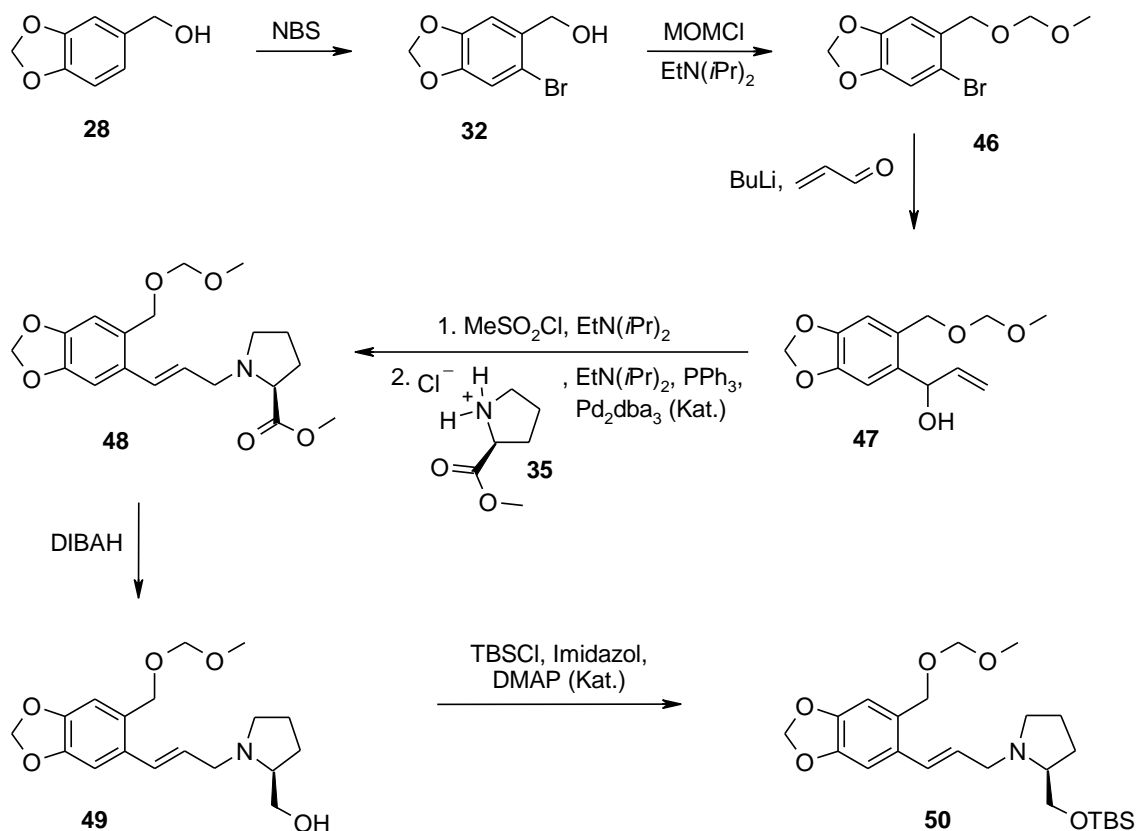
### 1.2.5 Die eigenen Syntheseveruche im Rahmen der Diplomarbeit<sup>19</sup>

Im Rahmen meiner eigenen Diplomarbeit hatte ich bereits Gelegenheit, Untersuchungen zu Cripowellin-Vorstufen durchzuführen. Grundlage waren dabei die Erfahrungen aus der Staatsexamensarbeit von E. Klöppel.<sup>18</sup> Auch in der Diplomarbeit sollte zum Aufbau des

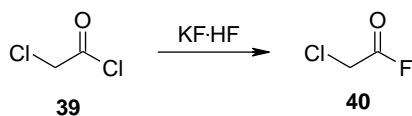
<sup>19</sup> Vanecek, M. *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2006

stereogenen Zentrums am C-1 die Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt dienen. Daher sind sich beide Synthesewege zunächst sehr ähnlich.

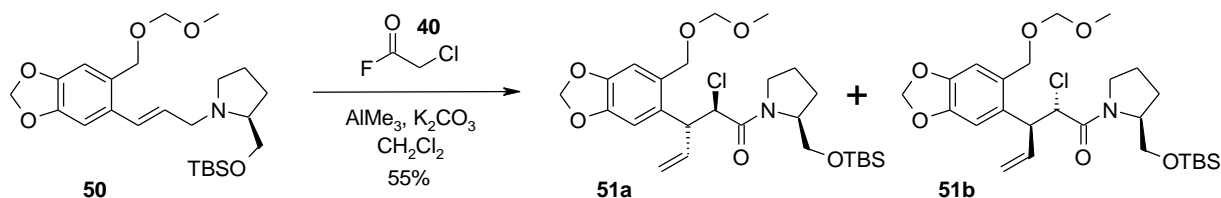
Der Aufbau des für die Aza-Claisen-Umlagerung benötigten Allylamins wurde fast analog übernommen. Der Piperonylalkohol **28** wurde mit NBS in Dichlormethan bei 0°C in sehr guten Ausbeuten bromiert. Um die vorher beschriebenen Probleme mit der THP-Schutzgruppe zu umgehen, wurde hier der deutlich stabilere MOM-Ether gewählt. Diese Schutzgruppe erwies sich als sehr gute Wahl. Der bromierte Piperonylalkohol **32** wurde zusammen mit Hünig-Base in Dichlormethan mit Chlormethylmethylether versetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten auch hier exzellente Ausbeuten erzielt werden. Der nächste Schritt war analog zur Arbeit von E. Klöppel die Grignard-Reaktion. Der bromierte und geschützte Alkohol **46** wurde zunächst mit *n*-BuLi versetzt, um einen Halogen-Metall-Austausch zu initiieren. Anschließend wurde Acrolein hinzugegeben. Die Addition ergab dann den Allylalkohol **47**. Dessen Aktivierung mit Methansulfonsäurechlorid und anschließender Palladium-katalysierter S<sub>N</sub>2'-Reaktion mit Prolinmethylesterhydrochlorid **35** brachte das allylinvertierte Allylamin **48**. Die Reduktion des Esters mit DIBAH und anschließende Schützung des gebildeten Alkohols mit TBSCl führte zum gewünschten Allylamin **50** als Edukt für die Aza-Claisen-Umlagerung. Bei der Reduktion des Esters zeigte sich, dass bei 0°C die MOM-Schutzgruppe teilweise durch das DIBAH abgespalten wurde (s. Kap. 2.4.1). Eine Absenkung der Reaktionstemperatur löste dieses Problem.



Analog zu den Vorarbeiten von E. Klöppel wurde auch hier Chloracetylfluorid **40** als Säurefluorid in der Aza-Claisen-Umlagerung eingesetzt. Es wurde auch mit Kaliumhydrogen-difluorid in einer Teflonapparatur hergestellt. Allerdings war die Reinheit des Chloracetylfluorids **40** nicht befriedigend. Es wurden stets gewisse Mengen HF mit destilliert.



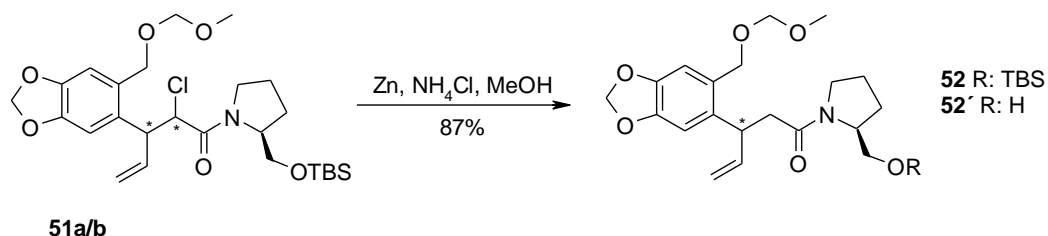
Bei der anschließenden Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Reaktion wurden das Allylamin **50** und das Säurefluorid **40** zusammen mit Trimethylaluminium und Kaliumcarbonat in Dichlormethan umgesetzt. Die Reaktion wurde bei  $0^\circ\text{C}$  durchgeführt.



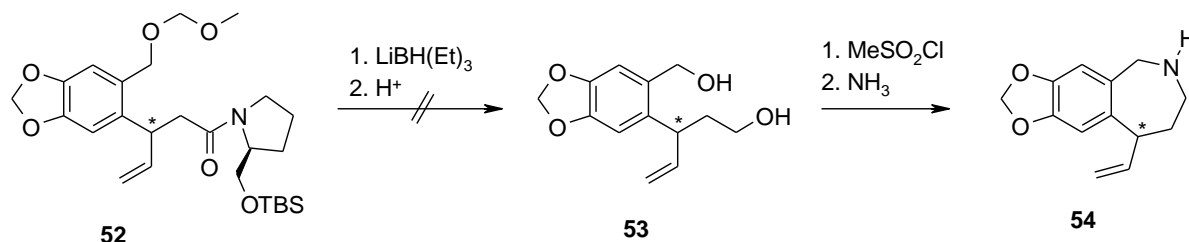
Bei der Umlagerung konnte allerdings eine maximale Ausbeute von 55 % erzielt werden, was vermutlich auf die mangelnde Reinheit des Säurefluorids zurückzuführen ist. In der Diplomarbeit konnte das Diastereomerenverhältnis nicht geklärt werden. Dass die Diastereomere **51a**

und **51b** entstanden sein müssten, konnte nur aufgrund früherer Arbeiten von S. Laabs<sup>20</sup> vermutet werden.

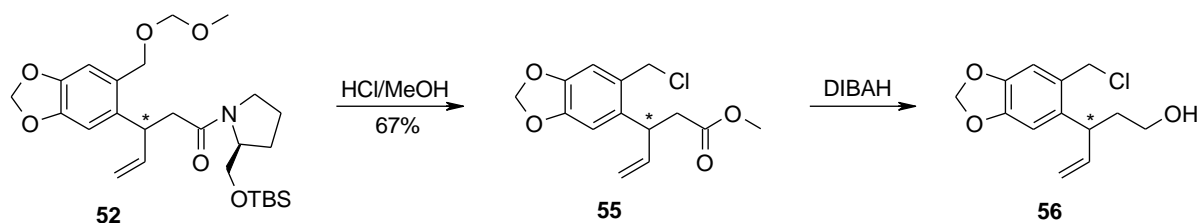
Als erster Folgeschritt nach der Umlagerung wurde das Chlor reduktiv mit Zn/NH<sub>4</sub>Cl in Methanol entfernt. Dabei wurde der TBS-Schutz teilweise abgespalten, der MOM-Ether blieb aber im Gegensatz zum THP-Ether bei E. Klöppel<sup>18</sup> erhalten.



Um den Azepinring schließen zu können wurde zuerst versucht, das Auxiliar reduktiv zu entfernen und sauer die MOM-Schutzgruppe zu spalten. Das resultierende Diol **53** könnte mit Methansulfonylchlorid und anschließend mit Ammoniak umgesetzt werden. Schon der erste Schritt dieser Sequenz scheiterte allerdings: Die Abspaltung des Auxiliars bei gleichzeitiger Einführung der OH-Gruppe mit Superhydrid® (LiBH(Et)<sub>3</sub>) gelang nicht, es konnte kein Produkt isoliert werden. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen früherer Arbeiten im Arbeitskreis U. Nubbemeyer, die mit sehr ähnlichen Systemen erhalten wurden.



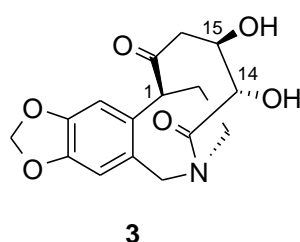
Alternativ wurde die Abspaltung des Auxiliars und der MOM-Schutzgruppe in 1 M HCl/MeOH bei 55-60°C durchgeführt. Dabei wurde fälschlicherweise davon ausgegangen, dass der Benzylalkohol entstehen würde. Es entstand jedoch das Benzylchlorid **55**, was zunächst nicht bemerkt wurde. Die anschließende DIBAH-Reduktion in THF bei 0°C lieferte den Alkohol **56**.



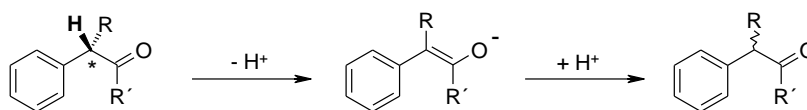
<sup>20</sup> Laabs, S. *Dissertation*, FU Berlin, 2001

Wie sich jedoch herausstellte, war der Alkohol **56** sehr oxidationsempfindlich. Schon nach ein paar Stunden verfärbte sich das blassorange Produkt dunkelbraun bis schwarz und es zeigten sich bei der Dünnschichtchromatographie neue Flecken. Dies erklärt auch die magere Ausbeute von nur 42%.

### 1.2.6 Überlegungen zur Totalsynthese von Cripowellin: Aufbau der stereogenen Zentren



Bei der Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons **3** liegt die Herausforderung sowohl im Aufbau des ungewöhnlichen [5.3.2]-Ringsystems, als auch in der stereogenen Komplexität des Moleküls. Besonders der Aufbau des stereogenen benzylichen Zentrums am C-1 erwies sich als große Herausforderung, wenn es denn überhaupt aufgebaut werden konnte. Wurde dieses Zentrum als  $\alpha$ -C-Atom einer Carbonylgruppe aufgebaut, zeigte sich oftmals aufgrund der hohen C-H-Acidität eine Racemisierung und es konnten nur Epimeren- bzw. Enantiomergemische als Synthese(zwischen)produkte erhalten werden.



**Abbildung 12:** Racemisierung des stereogenen Zentrums in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe aufgrund hoher C-H-Acidität

Einzig in der jüngsten Arbeit von A. Lenzen ist ein Weg gezeigt, dieses Stereozentrum mit sehr hoher Selektivität, wenn auch mit nicht natürlicher Konfiguration, aufzubauen.

Im Rahmen dieser Arbeit soll versucht werden, mit der weiterentwickelten Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt Vorstufen des enantiomerenreinen Aglycons mit der *S*-Konfiguration am C-1 zu synthetisieren. Auf die Aza-Claisen-Umlagerung wird im nächsten Kapitel noch genauer eingegangen. Auch die Hydroxylfunktionen an C-14 und C-15 müssen stereochemisch richtig aufgebaut werden. Dies kann auf zwei Wegen realisiert werden: Zum einen kann der Henkel aus chiralen Vorstufen hergestellt werden (beispielsweise aus

Weinsäurederivaten), zum anderen kann die entsprechende Konfiguration durch asymmetrische Dihydroxylierung einer Doppelbindung erreicht werden, die aus einer Ringschlussmetathese resultiert. Die zugehörige Retrosynthese wird in Kapitel 2.2 vorgestellt.

## 1.3 Die Claisen-Umlagerung

### 1.3.1 Allgemeines zur Claisen-Umlagerung

L. Claisen entdeckte im Jahre 1912 die Umlagerungsreaktionen von Allyl-Aryl- und Allyl-Vinyl-Ethern, eine konzertierte, pericyclische Reaktion. Unter dieser Reaktion versteht man eine [3,3]-Verschiebung einer  $\sigma$ -Bindung entlang zweier Allylsysteme unter Umorganisation des  $\pi$ -Systems,<sup>21</sup> dabei wird eine Kohlenstoff-Heteroatom-Bindung gebrochen, und eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung wird aufgebaut.<sup>22</sup> Triebkraft dieser Reaktion ist die Ausbildung einer stabilen C=X – Mehrfachbindung.

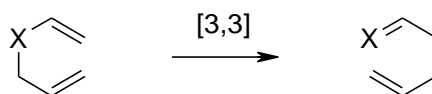


Abbildung 13: [3,3]-sigmatrope Umlagerung<sup>15</sup>

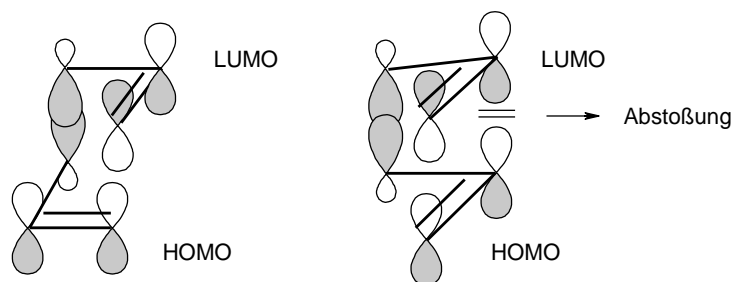
Spricht man von der „klassischen“ Claisen-Umlagerung, so handelt es sich bei dem Heteroatom X um ein Sauerstoffatom. In Gegenwart eines zentralen Stickstoffatoms ( $X = N$ ) nennt man sie Aza-Claisen-, bei einem Schwefelatom ( $X = S$ ) Thia-Claisen-Umlagerung.

Claisen-Umlagerungen verlaufen über einen hochgeordneten Übergangszustand, der durch die Auswahlregeln von R. B. Woodward und R. Hoffmann bestimmt wird. Die Reaktion ist nach diesen Regeln nur dann thermisch erlaubt, wenn die Orbitalsymmetrie während des Reaktionsablaufes erhalten bleibt. Dies kann nur bei einer jeweils suprafacialen [3,3]-sigmatropen Verschiebung der Bindungselektronen über einen aromatischen Übergangszustand geschehen, der sessel- oder bootförmig durchlaufen werden kann.<sup>20,23</sup> Eine antara-antara-faciale Verschiebung wäre auch erlaubt, ist aber sterisch zu ungünstig.

<sup>21</sup> Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2003**, 7, 961-1008

<sup>22</sup> Fleming, I. *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*; VCH-Verlag: Weinheim, **1988**

<sup>23</sup> Brandes, S. *Diplomarbeit*, TU Berlin, **2001**

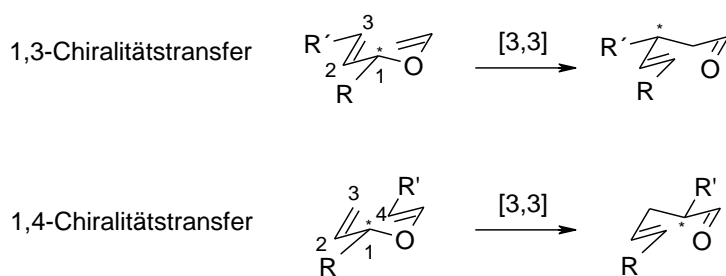


**Abbildung 14:** Grenzorbitale des sessel- und bootförmigen Übergangszustandes bei der thermisch ablaufenden Claisen-Umlagerung

Der bootförmige Übergangszustand ist allerdings weniger günstig, es kommt zu abstoßenden Interaktionen zwischen zwei Orbitalen und zu nichtbindenden Interaktionen der hintereinander angeordneten Substituenten (s. Abb. 14). Deshalb ist der sesselförmige Übergangszustand energieärmer als der bootförmige, was dazu führt, dass bei der Claisen-Umlagerung im offenkettigen System in der Regel der sesselförmige Übergangszustand bevorzugt durchlaufen wird.<sup>23</sup>

### 1.3.2 Die Stereoselektivität der Claisen-Umlagerung

Aufgrund der hochgeordneten Übergangszustände, die in Abbildung 14 dargestellt sind, ist bei der Umlagerung ein Chiralitätstransfer möglich. Optisch aktive Allyl-Vinyl-Ether mit definierter Olefingeometrie lagern so um, dass die Konfiguration des asymmetrischen Eduktzentrums einheitlich auf die Konfiguration des stereogenen Produktzentrums übertragen wird. Bei substituiertem Allylteil spricht man deshalb von einem 1,3-Chiralitätstransfer, und bei einem substituierten Vinylteil von einem 1,4-Chiralitätstransfer (auch simple Diastereoselektivität):



**Abbildung 15:** Chiralitätstransfer bei Claisen-Umlagerungen<sup>20,23</sup>

Die Chiralität des Stereozentrums neben dem Heteroatom geht zwar verloren, dessen chirale Information aber wird weitergegeben (s. Abb. 15). Durch die bevorzugte äquatoriale Anordnung voluminöser Substituenten während der Umlagerung im damit energieärmsten sesselförmigen Übergangszustand erreicht man eine Stereoselektivität. So lassen sich zuverlässig Chiralitätszentren generieren, die keine Heteroatoms substituenten aufweisen, was den eigentlichen Wert der Umlagerung herausstreicht.<sup>20,21,23</sup>

Wie bereits angedeutet weist die Claisen-Umlagerung eine hohe simple Diastereoselektivität auf: Definierte Doppelbindungskonfigurationen führen dazu, dass bei endständig einfach substituierten Doppelbindungen durch die Umlagerung zwei benachbarte Stereozentren diastereoselektiv erzeugt werden (s. Abb. 16). Die Doppelbindungsgeometrie *trans* bzw. *cis* von Allyl- und Vinylteil wird also in eine einheitliche, relative Produktgeometrie *syn* bzw. *anti* übertragen. Voraussetzung ist auch hier das Durchlaufen eines einzigen, vorzugsweise des energieärmeren, sesselförmigen Übergangszustandes.<sup>20,23</sup>

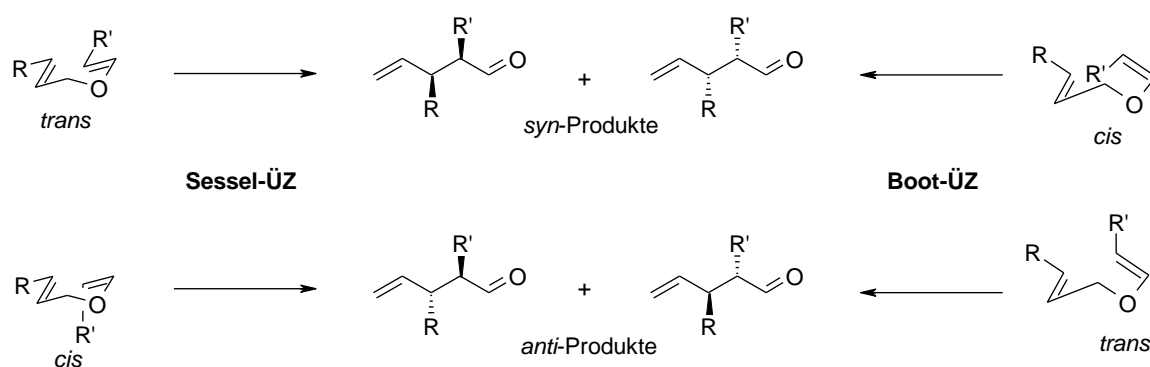


Abbildung 16: simple Diastereoselektivität bei Claisen-Umlagerungen<sup>23</sup>

Die klassische Claisen-Umlagerung eines Allyl-Vinyl-Ethers erfordert drastische Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperaturen bis 200°C). Deshalb ist die Anwendbarkeit teilweise stark eingeschränkt. Thermolabile Edukte können nicht umgelagert werden. Deshalb hat es sehr viele Bemühungen gegeben, diesen Reaktionstyp weiterzuentwickeln und zu verfeinern. Eine der vielen mittlerweile etablierten Varianten ist die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung, an deren Weiterentwicklung sich der Arbeitskreis U. Nubbemeyer sehr intensiv beteiligt.

In den folgenden Kapiteln sollen der Mechanismus und Aspekte über die Steuerung der Stereoselektivität durch die Verwendung chiraler Hilfsstoffe (Auxiliare) genauer besprochen werden.

### 1.3.3 Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung

Das Ziel dieser Arbeit soll die Partialsynthese des Cripowellin-Aglycons **3** sein. Der Fokus liegt dabei auf dem Aufbau des chiralen Benzyl-C-1-Zentrums, was mit Hilfe einer verbesserten Form der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung gelingen soll.

In der Umlagerung wird ein tertiäres Allylamin **A** mit einem Säurefluorid **B** in Gegenwart von Trimethylaluminium als Lewis-Säure zum zwitterionischen Intermediat **C** umgesetzt. Dieses ist zur [3,3]-sigmatropen Bindungsreorganisation befähigt (s. Abb. 17), wodurch das  $\gamma$ ,  $\delta$ -ungesättigte Amid **G** entsteht.

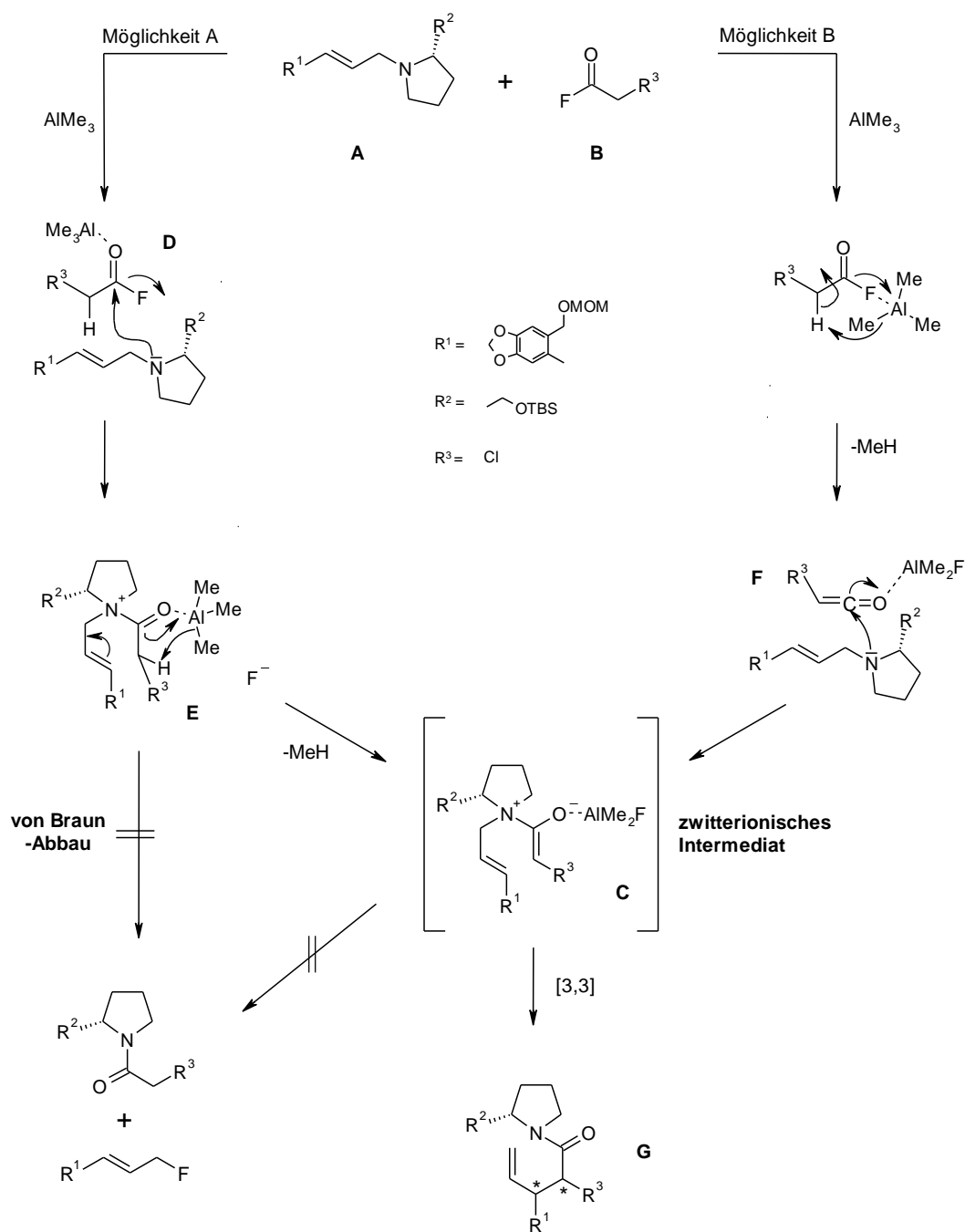
Für die Bildung des Intermediates **C** sind zwei Mechanismen möglich. So könnte die Lewis-Säure das Säurefluorid **D** komplexieren, wodurch ein nukleophiler Angriff des Allylamins **A** an das Carbonylzentrum möglich wäre. Dadurch würde ein kurzlebiges Acylammoniumfluorid **E** entstehen, welches nach Methanabspaltung zum zwitterionischen Intermediat **C** reagiert (Möglichkeit A). Alternativ ist denkbar, dass das Trimethylaluminium bereits mit dem Säurefluorid reagiert: Nach Aktivierung der Acylgruppe wird eines der aziden  $\alpha$ -Protonen unter Methanentwicklung abgespalten. Es bildet sich ein durch die Lewis-Säure aktiviertes Keten **F**, welches sich an das freie Elektronenpaar des Allylamin-Stickstoffzentrums zum Intermediat **C** addiert (Möglichkeit B).

Bei Möglichkeit A könnten kurzzeitig freie, potentiell nukleophile Fluoridionen vorliegen. Diese würden sofort durch nukleophile Substitution den von Braun-Abbau einleiten, der bei den früher verwendeten Säurechloriden (Ersatz von F durch Cl) auftrat, oder die bei dieser Reaktion häufig verwendeten Silylschutzgruppen abspalten. Beide Reaktionen wurden jedoch noch nie bei Einsatz von Säurefluoriden beobachtet, was die Möglichkeit B wahrscheinlicher erscheinen lässt.

Das zwitterionische Intermediat **C** lagert anschließend zum 4-Pentensäureamid **G** um. Die Triebkräfte dieser zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung sind vermutlich vor allem der Ladungsausgleich und die Bildung der stabilen Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung im Amid.<sup>21,22,24</sup>

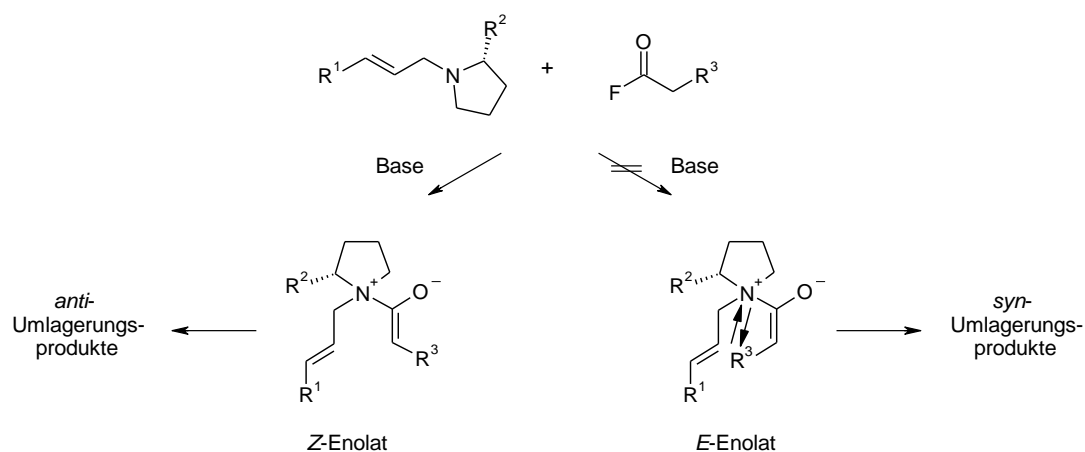
---

<sup>24</sup> Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Diederich, M.; Kierig, C.; Nubbemeyer, U. *Synlett* **1999**, *1*, 25-28



**Abbildung 17:** zwei Möglichkeiten für die Entstehung des zwitterionischen Intermediates **C**

Bei genauerer Betrachtung des Intermediates **C** ist erkennbar, dass dieses prinzipiell entweder als *Z*- oder *E*-Enolat vorliegen kann. Allerdings kommt es bei Ausbildung des *E*-Enolats zu starken Abstoßungen zwischen der großen Ammoniumgruppe und dem Substituenten  $\text{R}^3$ , weshalb sich selektiv nur das *Z*-Enolat bildet, bei dem die repulsiven Wechselwirkungen minimiert sind.<sup>23</sup>



**Abbildung 18:** Selektivität der Enolatbildung

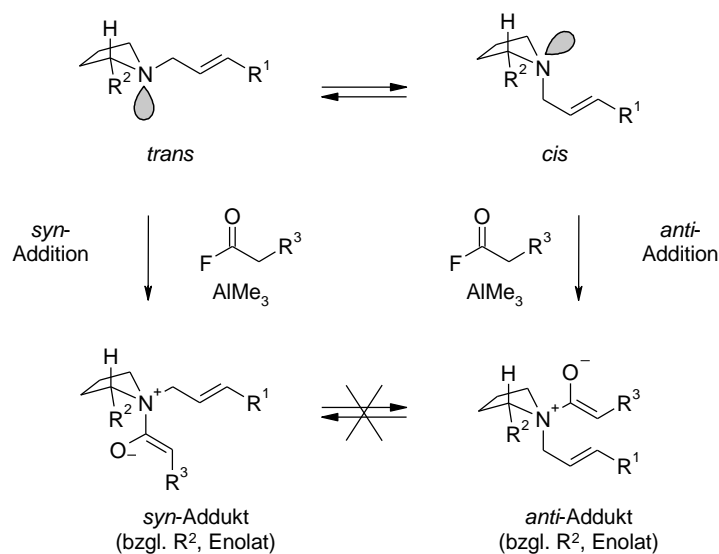
Es sollten also entsprechend Abbildung 16 hauptsächlich die *anti*-Umlagerungsprodukte entstehen, da die beiden Doppelbindungsgeometrien des umlagerungsfähigen zwitterionischen Intermediats eindeutig aufgebaut sind: Die *trans*-Doppelbindung, das bevorzugte *Z*-Enolat und die Tatsache, dass hauptsächlich der sesselförmige Übergangszustand durchlaufen wird, ergeben über die simple Diastereoselektivität diastereoselektiv die *anti*-Umlagerungsprodukte. Die *syn*-Umlagerungsprodukte würden beim bootförmigen Übergangszustand entstehen, der seltener durchlaufen werden sollte (s. Kapitel 1.3.4).

### 1.3.4 Die Auxiliär-Kontrolle der Aza-Claisen-Umlagerung

Wie schon in Kapitel 1.3.2 kurz angedeutet, kann die Stereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung auch über Auxiliare gesteuert werden. Die chirale Information des Auxiliars soll dabei vollständig in das neu gebildete Chiralitätszentrum des Aza-Claisen-Umlagerungsproduktes überführt werden. Im Arbeitskreis U. Nubbemeyer haben sich vor allem Pyrrolidinderivate bewährt, die aus käuflichem *S*-Prolin oder *R*-4-Hydroxy-*S*-Prolin hergestellt werden konnten.<sup>20</sup>

Gerade bei der Bildung des zwitterionischen Intermediats **C** spielt der Einfluss der Auxiliare (s. Abb. 17) eine große Rolle. Da es sich um ein unsymmetrisch substituiertes Stickstoffatom handelt, kann das Allylamin **A** in den zwei diastereomeren Formen *cis* und *trans* vorliegen, wobei damit die relative Anordnung der Allylseitenkette und des Substituenten an Position 2 des Pyrrolidinrings gemeint ist. Durch Stickstoffinversion können sich diese beiden Diastereomere ständig ineinander umwandeln. Es gibt also für die Addition des Säurefluorids

zwei diastereomere Möglichkeiten (*syn* und *anti*). Nach dieser Addition ist die Stickstoffinversion natürlich nicht mehr möglich.<sup>20,23</sup>

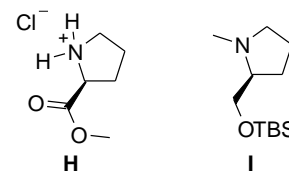


**Abbildung 19:** Addition des Säurefluorid an die Allylamin-Diastereomere

Im allgemeinen ist das *trans*-Konformer bevorzugt, bei dem die großen Substituenten äquatorial angeordnet sind, und der kleinste Substituent, also das freie Elektronenpaar, axial angeordnet ist. Deshalb sollte die *syn*-Addition zum *syn*-Addukt und damit die Bildung des *trans*-Diastereomers bevorzugt sein (s. Abb.19). Die *anti*-Addition am *cis*-Diastereomer ist wesentlich weniger wahrscheinlich.

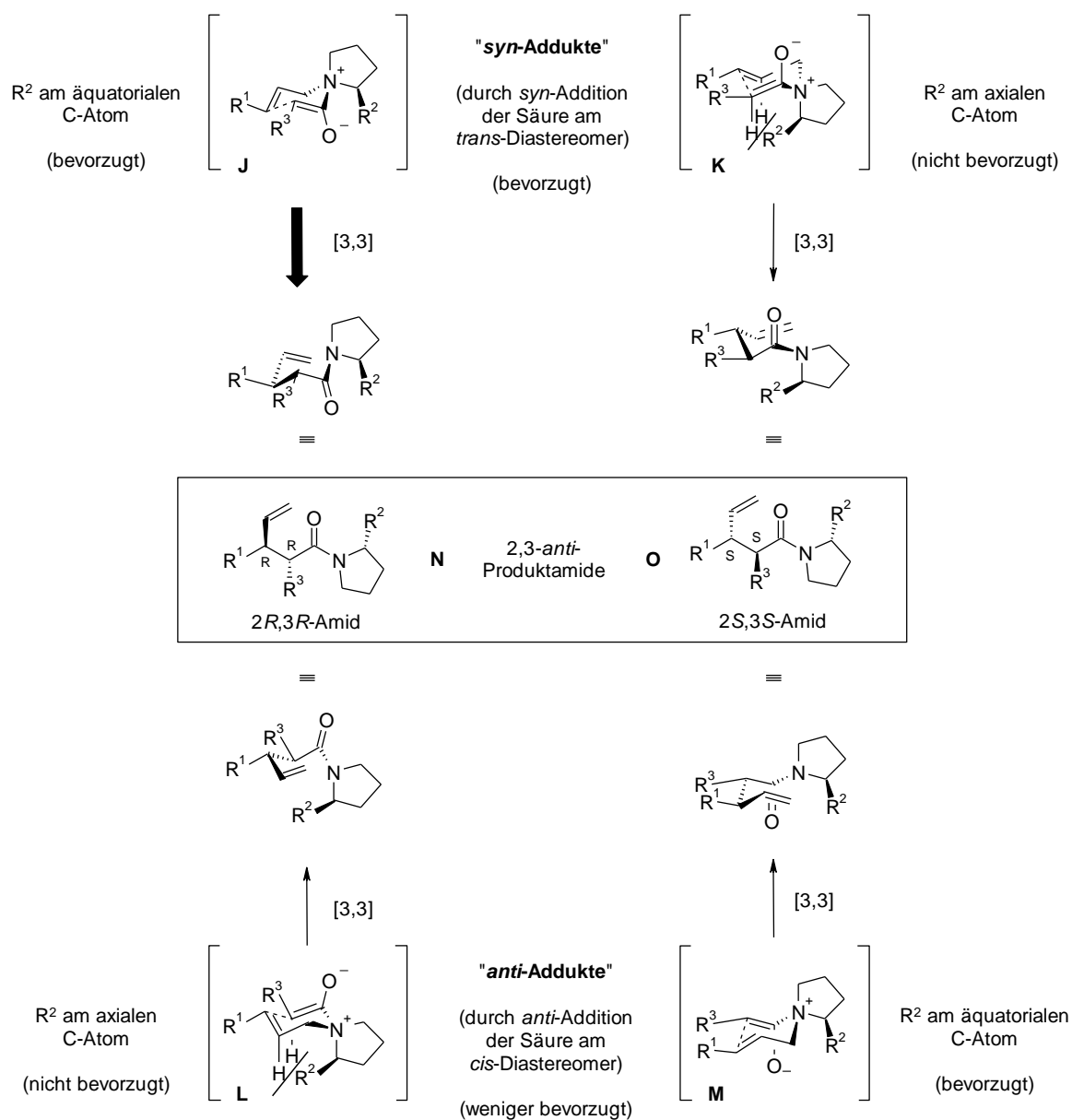
Durch die Variation der Auxiliar-Seitenkette kann das Gleichgewicht der Stickstoffinversion am Allylamin beeinträchtigt werden. Mit Hilfe weitere Substituenten, die zusätzlich an das Auxiliar angebracht werden können, kann die *trans*-Anordnung des Allylamins weiter fixiert und die diastereoselektive *syn*-Addition mit nahezu vollständiger Selektivität erzwungen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde als Auxiliar ausschließlich ein aus 2*S*-Prolinmethylesterhydrochlorid **H** hergestelltes Derivat verwendet. Durch Reduktion und Schutzgruppenoperation (s. Kapitel 2) wird das 2*S*-(*t*-Butyldimethylsiloxymethyl)-Pyrrolidin **I** gewonnen, welches als chirale Hilfsgruppe die Umlagerung steuern soll.



Aus der Kombination des sesselförmigen Übergangszustandes mit der *syn/anti*-Addition ergeben sich folgende vier mehr oder weniger wahrscheinliche Möglichkeiten, ungesättigte

Produktamide definierter relativer Konfiguration zu erzeugen. Aufgrund der stereoselektiven *Z*-Enolat-Bildung liegt  $R^3 = \text{Cl}$  immer *trans* zum Stickstoff vor (**J – M**).



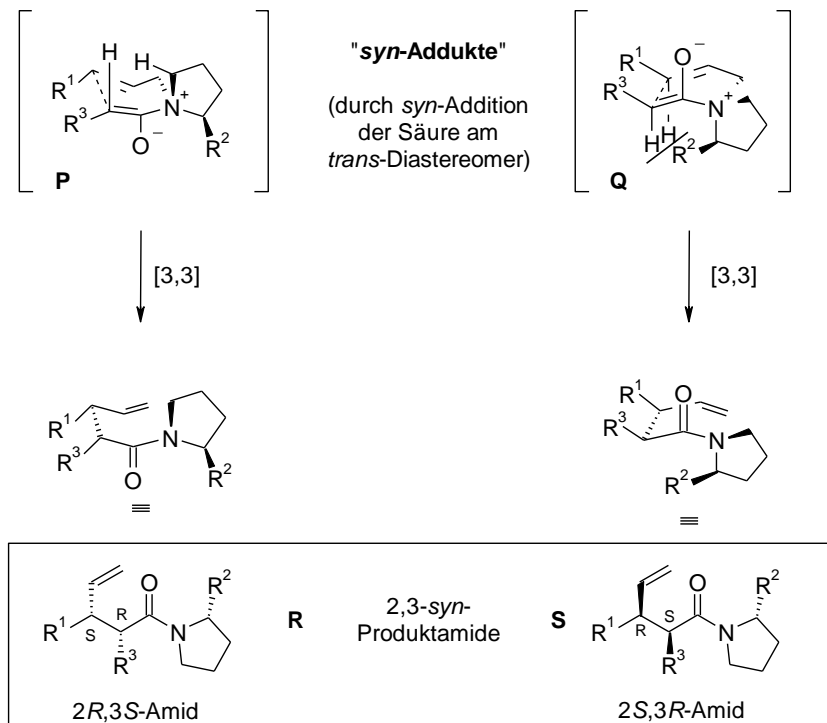
**Abbildung 20:** mögliche sesselförmige Übergangszustände der Aza-Claisen-Umlagerung ( $\rightarrow$  *anti*-Produktamid)

Nach Abbildung 20 liefert die Umlagerung die beiden diastereomeren Produktamide **N** und **O**. Bezüglich der Positionen 2 und 3 ist die relative Konfiguration der beiden gebildeten Amide *anti*.

Die Anordnungen **J** und **M** des sesselförmigen Übergangszustandes sind bevorzugt, bei denen die relativ große Seitenkette des Auxiliars  $\text{CHR}^2$  mit  $R^2 = \text{—CH}_2\text{OTBS}$  quasi äquatorial und die  $\text{CH}_2$ -Gruppe quasi axial vorliegen. In beiden Fällen werden die bei **K** und **L** vorliegenden ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen mit den Wasserstoffatomen vermieden.<sup>20</sup>

Sollte es also gelingen, die Bildung der *syn*-Addukte gegenüber der der *anti*-Addukte zu favorisieren, ist Amid **N** als Hauptprodukt zu erwarten. Voraussetzung für eine hohe Induktion ist also eine stereoselektive *N*-Acylierung (1,2-Induktion). Hier muss ein geeignetes (hoch steuerndes) Auxiliar verwendet werden.

Bei früheren Forschungsarbeiten über die Aza-Claisen-Umlagerung, die der hier durchgeführten sehr ähnlich sind, konnte im Arbeitskreis U. Nubbemeyer gezeigt werden, dass keine *syn*-Produkte entstanden sind.<sup>20,23</sup> Also treten demnach die bootförmigen Übergangszustände, bei denen die *syn*-Umlagerungsprodukte gebildet werden, offenbar nicht auf. Dennoch soll durch die folgende Abbildung 21 gezeigt werden, wie die bootförmigen Übergangszustände zu den *syn*-Amiden führen. Auch bei den bootförmigen Übergangszuständen sind theoretisch ebenfalls vier Substituenten-Anordnungen möglich, die wiederum durch die Aza-Claisen-Umlagerung zu zwei diastereomeren Produktamiden (**R**, **S**) führen, deren relative Konfiguration dann *syn* bzgl. der Positionen 2 und 3 vorliegt. Aufgrund der bisher noch nicht aufgetretenen *syn*-Produkte wird der theoretische Weg allerdings nur über die *syn*- (**P**, **Q**) und nicht über die *anti*-Addukte aufgezeigt.



**Abbildung 21:** Zwei der vier möglichen bootförmigen Übergangszustände der Aza-Claisen-Umlagerung (→ *syn*-Produktamid)

Für eine erfolgreiche Synthese des Aglycons des Cripowellins wird eine *S*-Konfiguration am C-1 benötigt. Diese ist bei den Amid **N** und **S**, welche eine *3R*-Konfiguration aufweisen, gegeben. Bei der Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung sollte das Amid **N** aus den oben erläuterten Gründen das Hauptprodukt sein.

Die am  $\alpha$ -Zentrum des Amids (entspricht im Aglycon des Cripowellins dem Kohlenstoffatom C-18) vorhandene stereogene Information ist für die weitere Synthese nicht von Interesse. Das Halogen dient lediglich der Aktivierung und wird durch eine anschließende Reduktion entfernt (s. Kapitel 2.3).

Mit Hilfe der Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung wird eine relativ hohe Diastereoselektivität erhofft, so dass das C-1-Zentrum mit hoher optischer Reinheit aufgebaut werden kann. Allerdings muss die mit dem Prolinderivat **H** erzielte Selektivität überprüft werden und dessen Qualität ggf. durch Auxiliar-Variation verbessert werden, was Auswirkungen auf die einzelnen stereogenen Effekte haben kann.

## 1.4 Die Olefinmetathese

### 1.4.1 Allgemeines zur Olefinmetathese

Ein weiterer Schlüsselschritt in der Synthese des Aglycons des Cripowellins **3** soll eine Ringschlussmetathese sein (s. Kapitel 2.2 und 2.3). Deshalb soll dieser Reaktionstyp, der in den letzten 20 Jahren in der Naturstoffsynthese eine sehr große Rolle eingenommen hat, näher beschrieben werden.

Bei der Olefinmetathese handelt es sich um eine chemische Reaktion, bei der formal Alkylreste zwischen Doppelbindungen ausgetauscht werden, die Doppelbindungen also reorganisiert werden. Als Katalysatoren dienen heute hauptsächlich Rutheniumcarbenkomplexe. Die entstehenden Produktgemische sind statistisch verteilt.

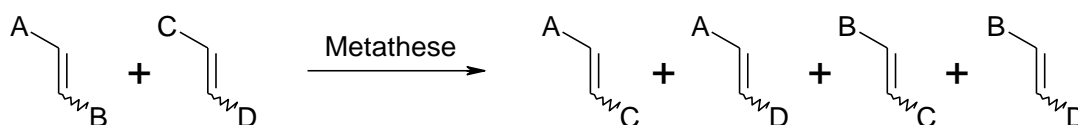


Abbildung 22: Allgemeines Schema der Olefinmetathese

Mitte 1950, als die Olefinmetathese entdeckt wurde, bis etwa 1980 waren meist heterogene und homogene Katalysatorsysteme im Einsatz, die aus einem Übergangsmetallsalz und einem Alkylierungsmittel auf Basis von Hauptgruppenmetallen bestanden.<sup>25</sup> Gängige Kombinationen waren beispielsweise  $\text{WOCl}_4/\text{EtAlCl}_2$  oder  $\text{WCl}_6/\text{Bu}_4\text{Sn}$ . Der große Vorteil dieser Systeme war, dass sie billig und einfach herzustellen waren, weshalb sie auch großtechnisch von großem Nutzen waren (z. B. Shell Higher Olefin Process<sup>26</sup>). Der große Nachteil dieser Katalysatorsysteme waren die sehr harschen Reaktionsbedingungen, die angewendet werden mussten und die Intoleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Nach intensiven Forschungen wurden 1976 erste Ergebnisse von Polymerisationen mit Metallcarbenkomplexen als Katalysatoren, wie etwa  $(\text{CO})_5\text{W}=\text{CPh}_2$ , vorgestellt.<sup>27</sup> Diese zeigten zwar eine hohe Aktivität gegenüber Doppelbindungen, waren aber sehr empfindlich gegenüber Sauerstoff. Schließlich beschrieb R. H. Grubbs die erste Synthese eines wohl definierten Rutheniumcarbenkomplexes mit einer hohen Metatheseaktivität und einer großen Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen.<sup>28</sup> Die Forschung über die Metathese hält bis heute an und hat bisher eine sehr große Zahl neuer Katalysatoren hervorgebracht, die teils hochspezialisiert für bestimmte Problemstellungen hergestellt werden. Viele Naturstoffe konnten erst durch den Einsatz von Grubbs-Katalysatoren synthetisiert werden. Robert H. Grubbs erhielt zusammen mit Richard R. Schrock und Yves Chauvin, der den Mechanismus aufklärte, den Nobelpreis für Chemie im Jahr 2005.

### 1.4.2 Mechanismus der Olefinmetathese

Untersuchungen zum Mechanismus der Metathese begannen schon sehr früh. Y. Chauvin veröffentlichte seine Forschungsergebnisse bereits 1971.<sup>29</sup> Der darin beschriebene Mechanismus gilt bis heute als der wahrscheinlichste und hat die Katalysatorentwicklung maßgeblich beeinflusst.

Nach Y. Chauvin kommt es zunächst zu einer [2+2]-Cycloaddition des Metallcarbens an eine Doppelbindung. Dabei wird ein Metallacyclobutan gebildet, welches unter Cycloreversion wieder eine Doppelbindung und ein Metallcarben freisetzt.

---

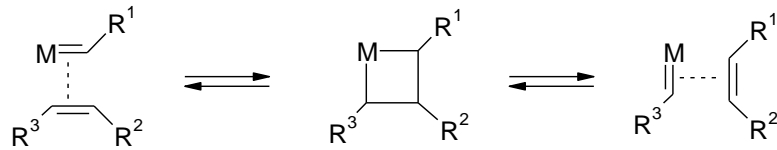
<sup>25</sup> Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29

<sup>26</sup> Ivin, K. J.; Mol, J. C.; *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, London, **1997**

<sup>27</sup> Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N. *Tetrahedron Letters* **1976**, *47*, 4247-4250

<sup>28</sup> Grubbs, R. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975

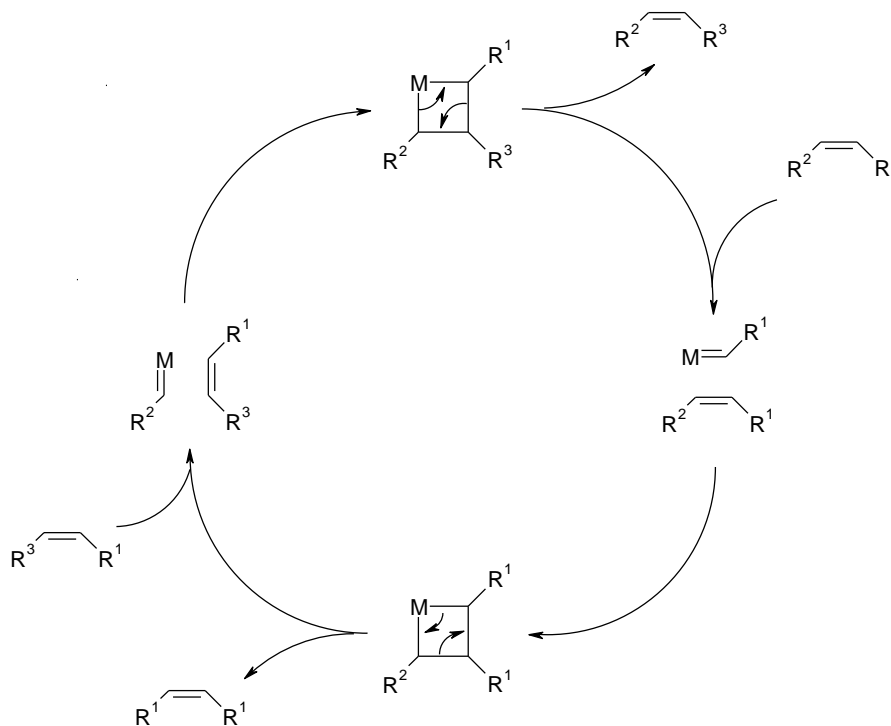
<sup>29</sup> Herrison, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176



**Abbildung 23:** Mechanismus der Olefinmetathese nach Y. Chauvin (ohne Liganden)

Ein wichtiger Punkt dieser Reaktionssequenz ist, dass alle Reaktionsschritte reversibel sind. So können nicht nur die Edukte, sondern auch die gebildeten Produkte weiter reagieren, sodass Produktgemische entstehen können. Um die Reaktion hin zu den gewünschten Produkten zu dirigieren, setzt man beispielsweise bei der Ringschlussmetathese endständige Doppelbindungen ein, damit das entstehende Ethen aus dem Reaktionsgemisch entweicht und nicht weiter an der Reaktion teilnehmen kann. Bei der Kreuzmetathese wird in aller Regel eine Komponente in großem Überschuss eingesetzt, um das gewünschte Produkt in befriedigenden Ausbeuten zu erhalten.

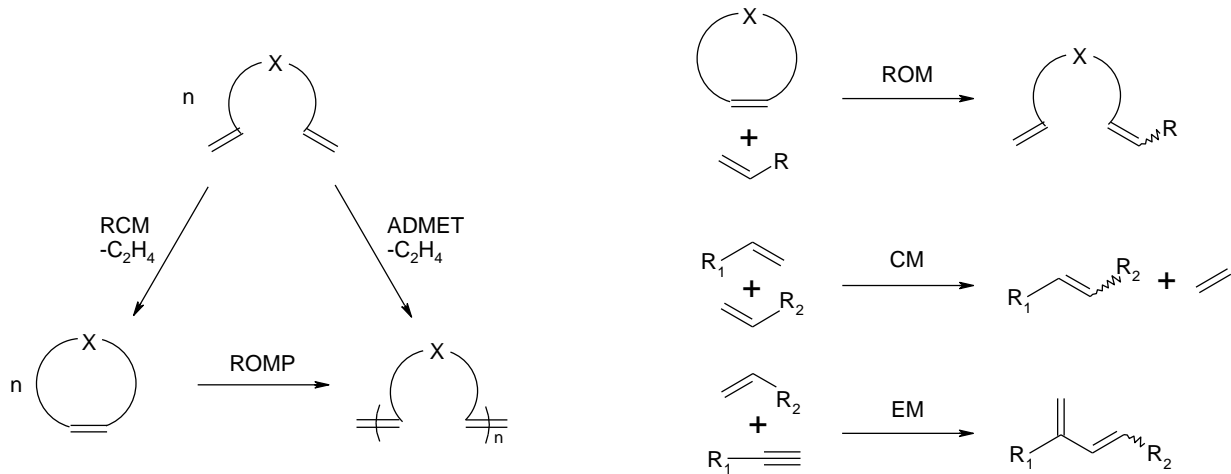
Die Reaktion lässt sich auch durch einen Katalysezyklus beschreiben, hier ohne Berücksichtigung der Rückreaktionen:



**Abbildung 24:** Katalysezyklus der Metathese ohne Rückreaktion

### 1.4.3 Metathesereaktionen

Im Laufe der Zeit hat sich eine Vielzahl von Anwendungen der Metathesekatalysatoren etabliert. Diese sind im folgenden Schema zusammengefasst:

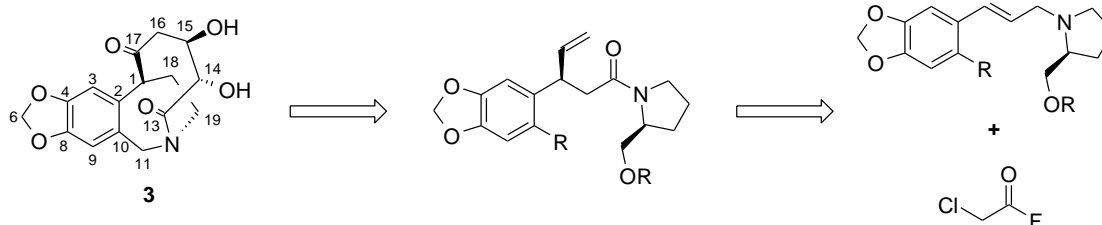


**Abbildung 25:** Metathesereaktionen im Überblick

Die Ringschlussmetathese (Ring Closing Metathesis, RCM) ist eine intramolekulare Metathesereaktion eines Diens, wodurch ein cyclisches Olefin entsteht. Ausgehend von einem cyclischen Olefin ist die ringöffnende metathetische Polymerisation (Ring Opening Metathesis Polymerization, ROMP) weit verbreitet und gehört heute zu den wichtigsten Anwendungen. Die acyclische Dienmetathese (Acyclic Dien Metathesis, ADMET) ist ebenfalls eine Möglichkeit der Polymerisation. Bei der ringöffnenden Metathese (Ring Opening Metathesis, ROM) reagiert ein cyclisches Olefin unter Ringöffnung mit einem weiteren Olefin zu einem offenkettigen Dien. Mit Hilfe der Kreuzmetathese (Cross Metathesis, CM) können zwei offenkettige Doppelbindungen unter Abspaltung von Ethen miteinander gekuppelt werden. Schlussendlich gibt es noch die Eninmetathese (Enyne Metathesis, EM), bei der eine Dreifachbindung mit einer Doppelbindung zu einem 1,3-Dien reagieren. Analog zu allen oben genannten Reaktionen sind auch Metathesen möglich, in denen Dreifachbindungen statt der üblichen Doppelbindungen miteinander reagieren (Dienmetathese). Hier werden dann allerdings Carbin-Komplexe als Katalysatoren verwendet.

## 2 Spezieller Teil

### 2.1 Aufgabenstellung



In dieser Arbeit sollen Vorstufen zur stereoselektiven Synthese des Cripowellin-Aglycons **3** synthetisiert, analysiert und diskutiert werden.

Zum Aufbau des stereogenen Zentrums am C-1 soll insbesondere versucht werden, die Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen-Umlagerung anzuwenden und diese auf ihre Selektivität hin zu kontrollieren. Zur Durchführung dieses Schlüsselschritts ist es nötig, zuvor ein geeignetes Säurefluorid und mit Hilfe eines Auxiliars ein chirales *N*-Allylpyrrolidin herzustellen. Die dann gewonnenen Schlüsselprodukte sollen rein isoliert werden, um sie ausreichend analysieren und einen Strukturbeweis durchführen zu können. Dadurch sollen hilfreiche Informationen über die Einsatzfähigkeit der Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung, Möglichkeiten zu deren Optimierung und über die Eignung der einzelnen Syntheseschritte gewonnen werden. Als Grundlage sollen dabei die Staatsexamensarbeit von E. Klöppel<sup>18</sup> und die eigene Diplomarbeit<sup>19</sup> dienen, die sich bereits mit diesem Thema befassten und wichtige Erkenntnisse lieferten.

### 2.2 Retrosynthese

Die Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons **3** sieht zunächst für die Einführung der beiden Hydroxylfunktionen eine Dihydroxylierung der Doppelbindung an dem bicyclischen Molekül **57** vor. Der 10-gliedrige Basisring im Molekül **57** soll mittels Ringschlussmetathese (RCM) aus dem offenkettigen Vorläufer **58** hergestellt werden. An die Ringschlussmetathese soll sich eine Oxidation anschließen. Die notwendigen ungesättigten Seitenketten können über eine Acylierung aus Molekül **59** und einer Epoxidierungs/Alkylierungs-Sequenz mit einer Cupratreaktion aus dem Benzoazepinon **60** gewonnen werden. Das Benzoazepinon **60** stellt

ein Schlüsselintermediat dar, da der erste Ring des bicyclischen Systems geschlossen werden soll. Es sollte durch Cyclisierung aus dem Ester **55**, bei dem vorher das Chlorid durch eine Aminfunktion ersetzt wurde, zugänglich sein. Der Ester **55** selbst kann aus dem Amid **52** hergestellt werden, indem das Auxiliar mit Salzsäure abgespalten wird, wobei eventuell gleichzeitig der geschützte Alkohol in ein Chlorid überführt wird. **52** kann durch reduktive Dehalogenierung aus dem Baustein **51** erzeugt werden, der das Umlagerungsprodukt der Aza-Claisen-Umlagerung darstellt. Edukt für die Umlagerung ist das Allylamin **50**, das aus dem Allylalkohol **47** zugänglich ist. Die Verbindung **47** kann über eine Grignard-Reaktion aus Piperonylalkohol **28** gewonnen werden. Dieser wurde zuvor bromiert und an der Alkoholfunktion geschützt.

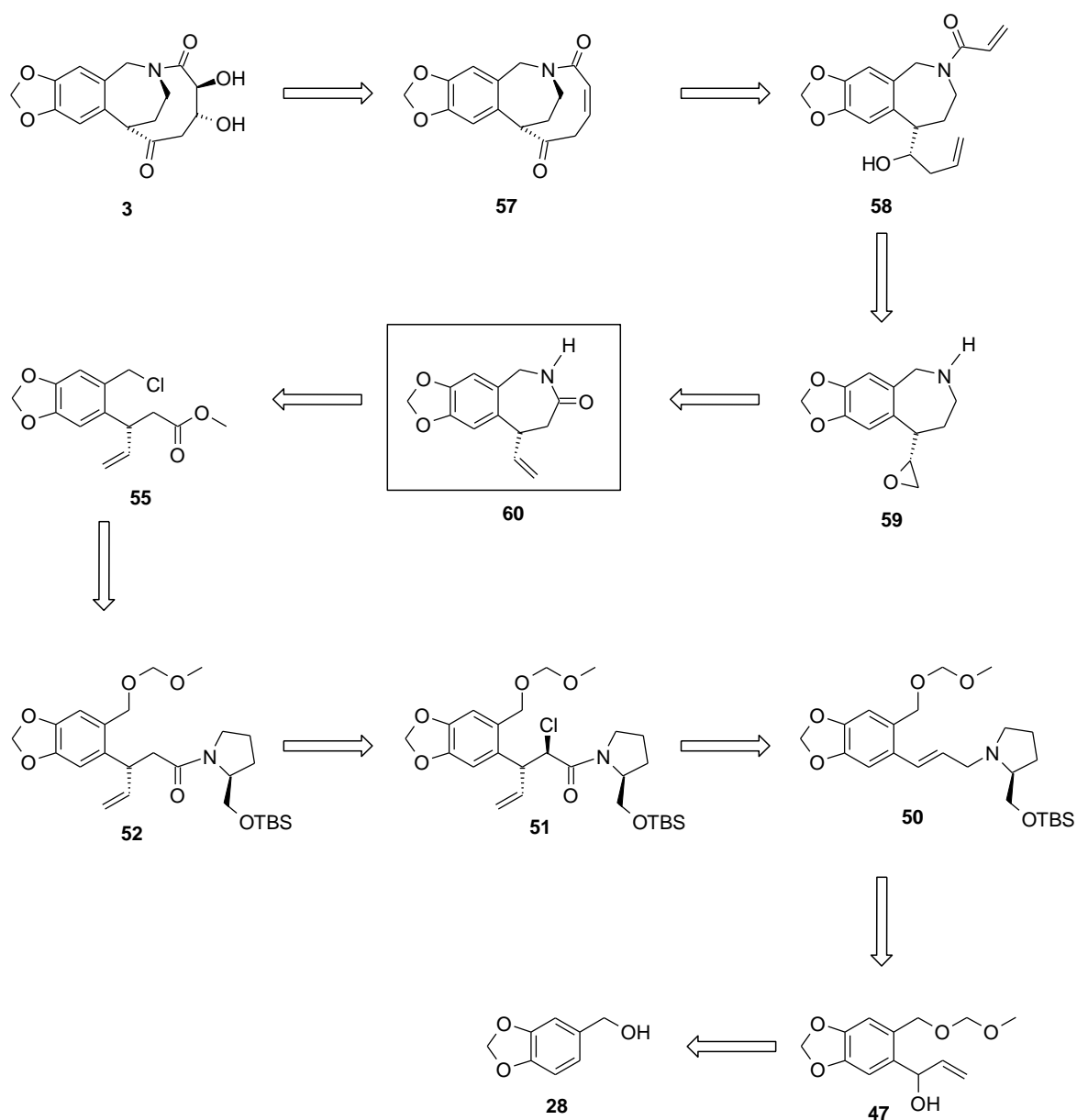
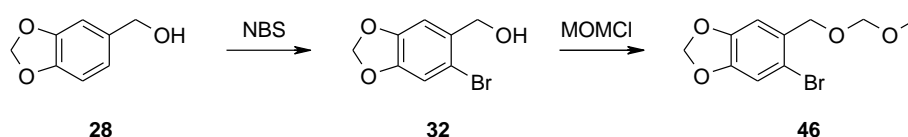


Abbildung 26: Retrosynthese des Cripowellin-Aglycons **3**

## 2.3 Syntheseplan

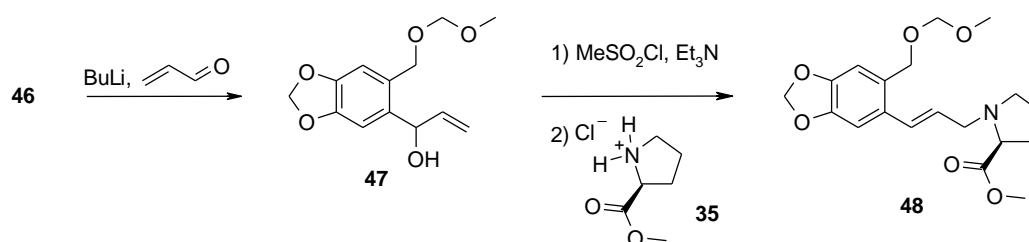
Entsprechend der Retrosynthese soll in diesem Kapitel der lineare Weg zum Aglycon des Cripowellins **3** besprochen werden.

Ausgangspunkt der Synthese ist der Piperonylalkohol **28**, der entsprechend der Literatur mit *N*-Bromsuccinimid zunächst bromiert werden kann (**32**).<sup>30</sup> Anschließend soll der Alkohol mit Chlormethylmethylether zum Methoxymethylether **46** geschützt werden, da dieser basenstabil ist und deshalb bei der Lithiierung, bei der Aminierung (Nukleophil) und der Umlagerung nicht angegriffen wird und sauer abgespalten werden kann.



In der Arbeit von E. Klöppel wurde anstatt der MOM-Schutzgruppe ein THP-Ether gewählt. Dieser weist aber ein zusätzliches stereogenes Zentrum auf, dessen Einfluss auf die Stereoselektivität der Aza-Claisen-Umlagerung nicht geklärt werden konnte. Außerdem verursachte das zusätzliche stereogene Zentrum zwei diastereomere Signalsätze in den NMR-Spektren, was die Interpretation stark erschwerte.<sup>18</sup> Deshalb soll hier bewusst der Methoxymethylether als Schutzgruppe verwendet werden.

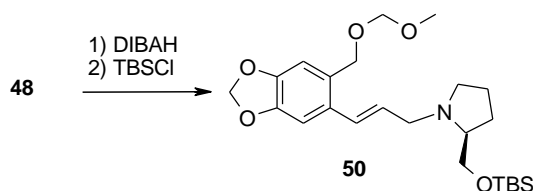
Der so geschützte Alkohol könnte dann mit *n*-Butyllithium einen vorgeschalteten Halogen-Metall-Austausch eingehen, um in einer Grignard-Reaktion mit Acrolein den Allylalkohol **47** zu bilden. Dann kann die neu entstandene OH-Gruppe mit Methansulfonylchlorid aktiviert werden, damit in einer Substitution mit dem Auxiliar **35** das Allylamin **48** synthetisiert wird.



Grundsätzlich empfiehlt es sich, an dieser Stelle gleich das fertige Auxiliar einzubauen (kürzeste lineare Sequenz). Soll aber ein Prolinol- oder Prolinester-Baustein eingesetzt werden, bietet es sich an, zunächst den Ester **35** einzuführen und dann zu derivatisieren. So kann der Ester des Auxiliars im Allylamin **48** über eine DIBAH-Reduktion zum Alkohol und dessen Umsetzung mit TBSCl in den TBS-geschützten Alkohol **50** überführt werden. Nach früheren Erfahrungen im Arbeitskreis U. Nubbemeyer bewährte sich die *t*-Butyldimethyl-

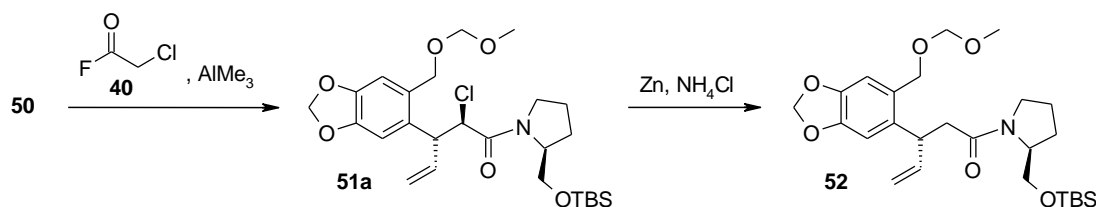
<sup>30</sup> Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3664-3670

siloxymethyl-Schutzgruppe oft für die folgende Aza-Claisen-Umlagerung und ermöglichte das Erzielen hoher Diastereoselektivitäten.<sup>23,31</sup>



Grundsätzlich wäre die DIBAH-Reduktion mit anschließendem TBS-Schutz am Auxiliar schon vor der Substitution möglich. Der Grund, nicht so zu verfahren, liegt in dem längeren und kostspieligeren Weg: Nach der DIBAH-Reduktion des 2*S*-Prolins zum Alkohol ist kein selektiver Schutz der OH-Funktion möglich. Es müssten zwei Äquivalente des relativ teuren *t*-Butyldimethylsilylchlorids eingesetzt und das sekundäre Amin geschützt und anschließend wieder entschützt werden. Die Vorbereitung des Auxiliars vor der Kupplung spart zwar in der linearen Synthese zwei Stufen, ist aber im Endeffekt durch zusätzliche Schutzgruppenoperationen deutlich weniger effizient.

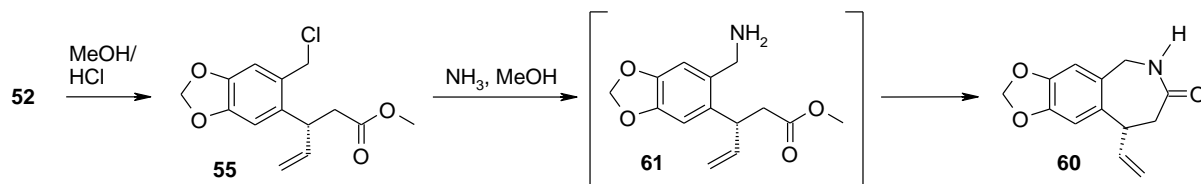
Der nächste Schritt ist die Auxiliar-kontrollierte Aza-Claisen-Umlagerung zum  $\gamma$ ,  $\delta$ -unge-sättigten Amid **51a**, in der das erste stereogene Zentrum aufgebaut werden soll. Die Aza-Claisen-Umlagerung stellt somit einen Schlüsselschritt der Synthese dar. Die Umlagerung erfolgt durch Versetzen des Allylamins **50** mit Chloracetylfluorid **40**, Trimethylaluminium und Kaliumcarbonat, wobei die Stereoselektivität dieser Reaktion zu überprüfen ist. Mit Zink/Ammoniumchlorid kann dann anschließend das Chlor in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe reaktiv entfernt werden, um zum Amid **52** zu gelangen. Chloracetylfluorid **40** soll hier als Säurefluorid statt Acetylfluorid benutzt werden, obwohl der Chlorsubstituent im nächsten Schritt wieder entfernt wird. Gründe hierfür sind die höhere Reaktivität und die bessere Handhabbarkeit: Acetylfluorid ist im Gegensatz zum Chloracetylfluorid bei Raumtemperatur gasförmig.



Nach S. Laabs<sup>20</sup> sollte die saure Hydrolyse des Amids **52** in wasserfreiem Methanol/HCl an dieser Stelle den Methylester ergeben. Gleichzeitig könnte die MOM-Schutzgruppe wieder abgespalten werden, wobei der Alkohol, oder direkt das Chlorid entsteht, so dass das Molekül **55** erhalten wird. Der Vorteil bei der Bildung des Chlorids ist, dass auf die Aktivierung des

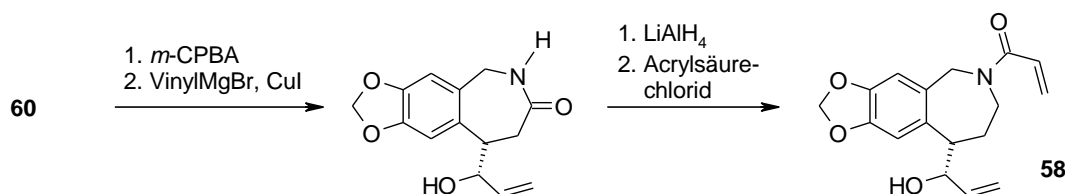
<sup>31</sup> Sudau, A. *Dissertation*, FU Berlin, 2002

Alkohols verzichtet werden könnte. Das Chlorid könnte dann in einer nukleophilen Substitution mit Ammoniak umgesetzt werden, wobei intermediär das primäre Amin **61** gebildet werden sollte, welches zur Lactamisierung zum Molekül **60** fähig sein sollte.

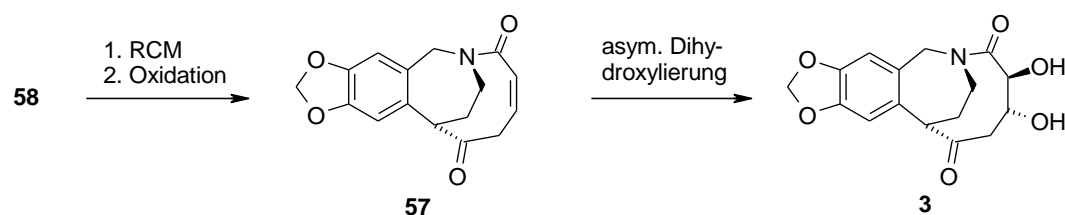


In der Arbeit von E. Klöppel wurde versucht, das für die Lactamisierung benötigte primäre Amin direkt am Anfang der Synthese einzuführen, was aber im weiteren Verlauf zu Problemen führte (Die Alkoholfunktion im bromierten Piperonylalkohol **32** wurde dabei in ein geschütztes Piperonylamin überführt).<sup>18</sup> Deshalb wurde dieser Ansatz verworfen.

Ausgehend vom Lactam **60** sollte über eine Sequenz aus Epoxidierung und Cupratreaktion die ungesättigte Seitenkette verlängert werden. Reduktion des Amids zum Amin und dessen Umsetzung mit Acrylsäurechlorid sollte zum Dien **58** führen.



Das Dien **58** könnte dann einer Ringschlussmetathese (RCM) unterworfen werden. Anschließend könnte die Hydroxylfunktion zum Keton oxidiert werden, was zum Bicyclus **57** führen würde. Unbedingt zu erwähnen ist, dass die OH-Gruppe erst nach dem Ringschluss oxidiert wird, um Racemisierung des stereogenen benzylichen Zentrums zu vermeiden.



Abschließend müsste die durch die Metathese generierte Doppelbindung asymmetrisch dihydroxyliert werden, beispielsweise unter Sharpless-Bedingungen, um das Aglycon des Cripowellins **3** zu erhalten.

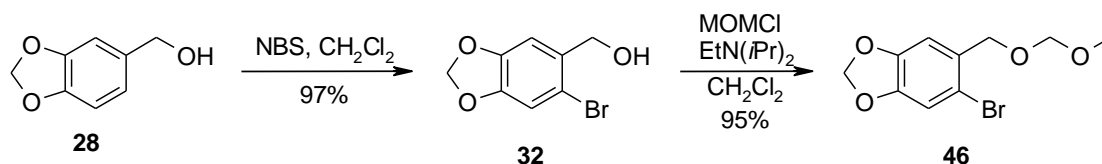
Der hier beschriebene Synthesepfad beinhaltet die Aza-Claisen-Umlagerung als ersten Schlüsselschritt. Zunächst liegt der Fokus also ganz auf dieser Reaktion. Dabei muss die Stereoselektivität überprüft werden, um Rückschlüsse auf die Qualität des hier verwendeten Säurefluorids und Auxiliars zu erhalten.

## 2.4 Betrachtung einzelner Syntheseschritte

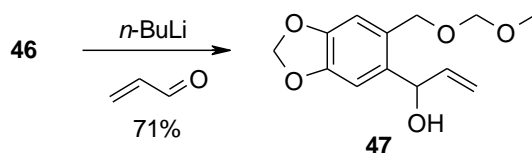
Da die Aza-Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt in der Synthese des Aglycons des Cripowellins **3** dienen soll, werden im Wesentlichen zwei Verbindungen als Reaktanden benötigt: das *N*-Allylamin **50** und das Säurefluorid **40**. Die Synthesen beider Verbindungen werden in den folgenden Kapiteln genauer vorgestellt. Außerdem werden die Aza-Claisen-Umlagerung und die Folgereaktionen des Umlagerungsproduktes besprochen. Sofern die Reaktionen schon in der Diplomarbeit durchgeführt wurden, wird darauf genauer eingegangen, insbesondere dann, wenn Änderungen an der Reaktionsführung oder sonstige Optimierungen vorgenommen wurden.

### 2.4.1 Synthese des *N*-Allylamins

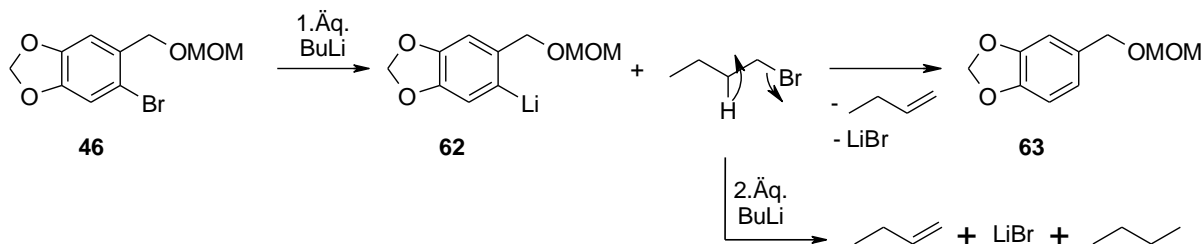
Nach Retrosynthese und Synthesepplan wird für die Aza-Claisen-Umlagerung das *N*-Allylamin **53** benötigt. Hierzu wurde ausgehend vom Piperonylalkohol **28** zunächst eine Bromierung unter milden Bedingungen angesetzt. Eine Veröffentlichung von J. Rigby et al.<sup>30</sup> diente dabei als Vorschrift, nach der der Alkohol in Dichlormethan portionsweise mit *N*-Bromsuccinimid unter Eisbadkühlung versetzt wird. Nach der Aufarbeitung konnte auf weitere Reinigungsschritte verzichtet und so eine sehr gute Ausbeute von 97% erreicht werden. Auch die Einführung der OH-Schutzgruppe als nächster Schritt, gelang problemlos. Der Alkohol **32** wurde zusammen mit *N*-Ethyl-diisopropylamin unter Eisbadkühlung mit Chlormethylmethylether im Überschuss versetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung konnte der MOM-Ether **46** mit 95 %iger Ausbeute isoliert werden.



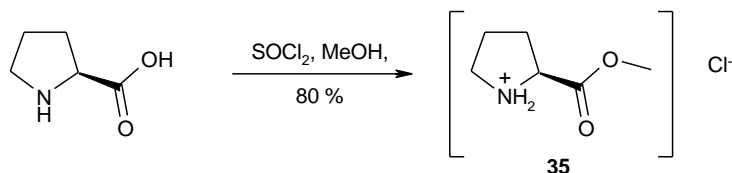
Mit dem so geschützten und bromierten Alkohol **46** wurde nun die anschließende *Grignard*-Reaktion ebenfalls nach J. Rigby et al.<sup>30</sup> durchgeführt. Dazu wurde das Bromid **46** in THF gelöst, auf -78°C gekühlt und zunächst zur Induktion des Halogen-Metall-Austauschs mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium versetzt. Nach zwei Stunden wurde Acrolein zum jetzt lithiierten Aromaten hinzu gegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung belief sich die Ausbeute an Grignard-Addukt **47** auf 71%.



Da der lithiierte Piperonylalkohol **62** prinzipiell auch als Base fungieren kann, muss mit der Bildung von Piperonylalkohol **63** und Buten als Nebenreaktion gerechnet werden. Daher wurden zwei Äquivalente  $n$ -Butyllithium eingesetzt, das zweite Äquivalent übernimmt die Dehydrohalogenierung des Brombutans, der lithiierte Aromat bleibt intakt.

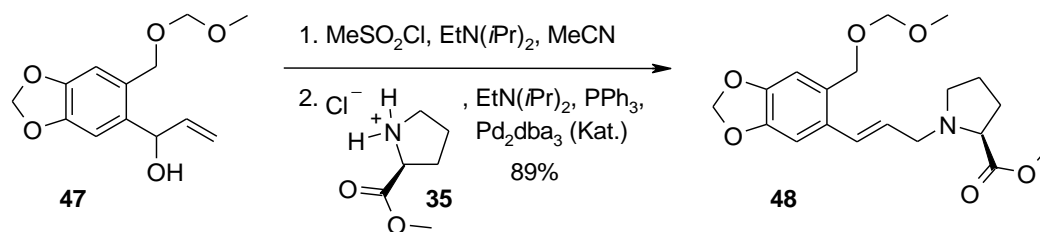


Zur Darstellung des Auxiliars wurde auf eine Vorschrift aus der Diplomarbeit von A. Scherrmann zurückgegriffen:<sup>32</sup> Dazu wurde (*S*)-Prolin in Methanol gelöst, mit Thionylchlorid versetzt und für zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und überschüssigen Thionylchlorids blieb ein farbloses Öl, welches nach NMR-Auswertung ca. 80% des Esters **35** enthielt.

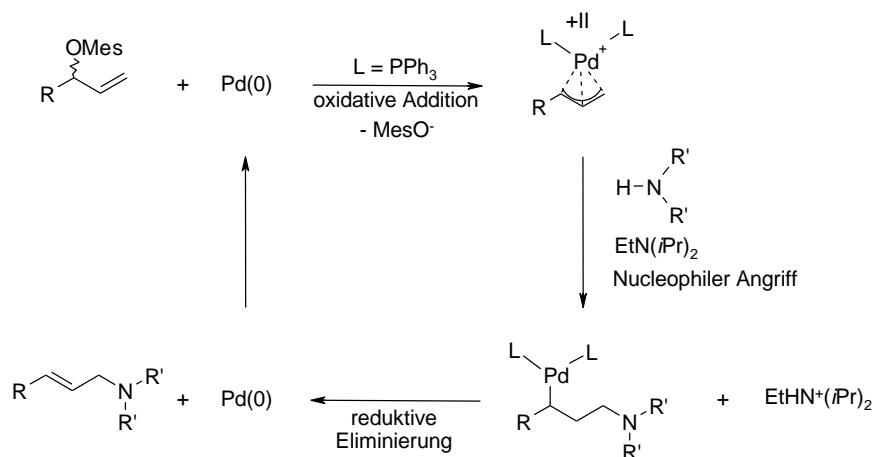


Um den hergestellten Alkohol **47** nun in das Allylamin **48** überführen zu können, wurde der Alkohol mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart von *N*-Ethyldiisopropylamin umgesetzt. Parallel wurde in einem zweiten Ansatz Prolinmethylesterhydrochlorid **35** ebenfalls mit *N*-Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach Vereinigung beider Ansätze wurde der Palladium(0)-Katalysator  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  und Triphenylphosphin zugegeben und einige Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte eine Ausbeute von 89% erreicht werden. In der Staatsexamensarbeit von E. Klöppel wurden bei der analogen Reaktion deutlich geringere Ausbeuten erzielt. Dies ist möglicherweise auf die Verwendung des THP-Ethers statt des Methoxymethylethers als Schutzgruppe zurückzuführen, da dieser sterisch wesentlich anspruchsvoller ist und damit das effiziente Aktivieren des Benzylalkohols behindern könnte.

<sup>32</sup> Scherrmann; A. Diplomarbeit, 1997, TU Berlin



Der hier gezeigte Weg zur Synthese des Allylamins **48** wurde im Arbeitskreis U. Nubbemeyer oft genutzt. Der Mechanismus, der einer  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion entspricht, lässt sich wie folgt erklären: Die Alkoholfunktion wird mit Methansulfonylchlorid umgesetzt und damit in eine sehr gute Abgangsgruppe in Allylposition umgewandelt. Da dieses Mesylat eine hohe Reaktivität aufweist, wird diese Stufe auch nicht aufgearbeitet, sondern in einer „Eintopfreaktion“ sofort weiter umgesetzt. Durch Zugabe des Palladium(0)-Komplexes Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) und Triphenylphosphin wird in einer oxidativen Addition ein  $\pi$ -Allyl-Palladiumkomplex gebildet, der mit einem guten Nucleophil wie dem Prolinmethylester **35** unter Substitution reagieren kann. Die Substitution verläuft dabei streng regioselektiv von der sterisch weniger gehinderten Seite, so dass eine  $\sigma$ -Alkyl-Palladiumbindung entsteht. Abschließend erfolgt eine reduktive Eliminierung, das Allylamin mit *trans*-Doppelbindung und der Palladium(0)-Katalysator werden wieder freigesetzt.<sup>20,23</sup>



**Abbildung 27:** Palladium(0)-katalysierte Aminierung

Die Allylinversion ist durch die Palladium(0)-Katalyse bei dieser Reaktion zum Produkt **48** hin klar bevorzugt. Das einfache Substitutionsprodukt, das bei einer reinen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion entstehen würde, wird dagegen nicht beobachtet.

Bis hierhin wurden die Reaktionen analog zur Diplomarbeit durchgeführt. Bei der Palladiumkatalysierten Reaktion wurde jedoch auch die Verwendung von Palladium(II)acetat getestet, um die Synthese des  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ -Komplexes zu umgehen. Allerdings beliefen sich die Ausbeuten nur auf etwa 30 %, sodass Palladium(II)acetat nicht weiter verwendet wurde.

Nach bisherigen Erfahrungen im Arbeitskreis U. Nubbemeyer mit der Aza-Claisen-Umlagerung ist mit der Methylesterfunktion im Allylamin **48** keine befriedigende Auxiliärsteuerung mit einfachen Säurefluoriden möglich.<sup>20,33</sup> Deshalb wurde der Ester vor der Umlagerung über zwei Stufen in den deutlich voluminöseren TBS-geschützten Alkohol **50** überführt. Dazu wurde zunächst die Vorschrift von E. Klöppel übernommen.<sup>18</sup> Der Ester **48** wurde in THF bei 0 °C mit DIBAH reduziert. Nach der Aufarbeitung wurde der Rohalkohol **49** ohne weitere Reinigung direkt mit TBSCl in Gegenwart von Imidazol als Base und katalytischen Mengen DMAP weiter umgesetzt. Allerdings konnte der gewünschte geschützte Alkohol nur mit einer Ausbeute von 28 % über beide Stufen isoliert werden. Möglicherweise hat das Aluminium als Lewisäure den sterisch ungehinderten MOM-Ether angegriffen und reaktiv gespalten:

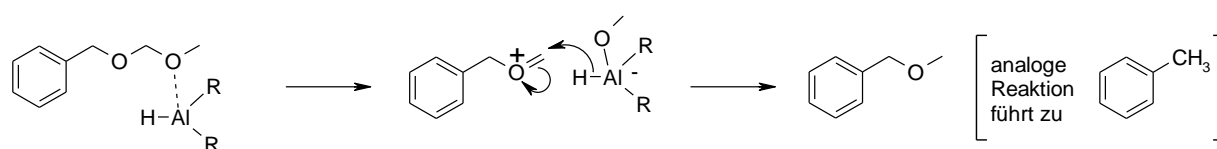
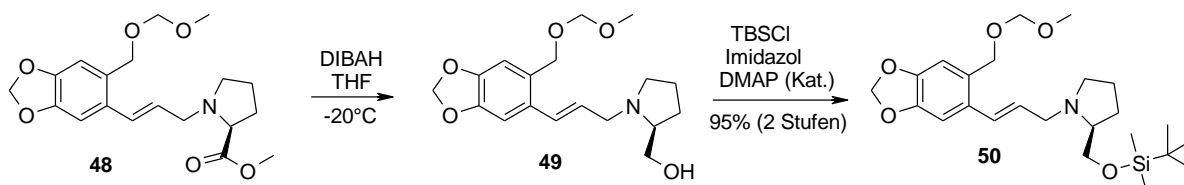


Abbildung 28: Reduktive Spaltung des MOM-Ethers durch DIBAH

Da Benzylidenacetale und -ketale mit DIBAH bereits bei 0 °C reduziert werden können,<sup>34</sup> wurde dieselbe Sequenz bei tiefer Temperatur wiederholt. So konnte die Ausbeute über beide Stufen auf 95% gesteigert werden.



## 2.4.2 Synthese des Säurefluorids

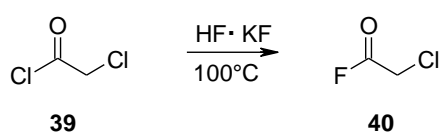
Das für die Aza-Claisen-Umlagerung benötigte Chloracetylfluorid **40** war im Rahmen dieser Arbeit das Säurefluorid der Wahl. Acetylfluorid wäre theoretisch auch verwendbar, insbesondere in der Hinsicht, dass das Chlor des Chloracetylfluorids unmittelbar nach der Umlagerung wieder reaktiv entfernt werden muss (zusätzlicher Schritt). Allerdings ist Acetylfluorid bei Raumtemperatur gasförmig und damit neben der erheblichen Toxizität sehr unkomfortabel in der Handhabung. Ein für die Umlagerung noch wichtigerer Punkt ist die höhere Reaktivität des bei der Reaktion entstehenden Chlorketens (s. Abb.17, F). Für die

<sup>33</sup> Zhang, N. *Dissertation*, FU Berlin, 2003

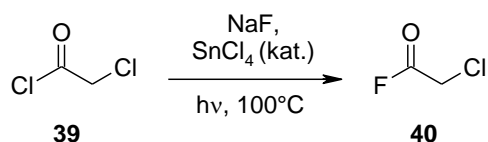
<sup>34</sup> P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2007, 323

Umlagerung bedeutet dies, dass gegebenenfalls tiefere Temperaturen gewählt werden können, die dann zu höheren Diastereoselektivitäten bei der Bildung der Produkte führen sollten. Die anschließende reduktive Dehalogenierung ist relativ einfach durchzuführen und stellt hinsichtlich der Gesamtausbeute kein Hindernis dar.

Sowohl in der Staatsexamensarbeit von E. Klöppel als auch in meiner Diplomarbeit wurde zur Synthese des Chloracetylfluorids **40** die Vorschrift von A. Sudau<sup>31</sup> als Vorlage genommen. Danach wurde Chloracetylchlorid **39** und Kaliumhydrogendifluorid in einer Teflonapparatur zunächst auf 60°C erwärmt und das entstandene Chloracetylfluorid **40** bei ca. 100°C abdestilliert. Das Rohprodukt wurde anschließend erneut destilliert, um eine ausreichende Reinheit zu gewährleisten. Die Ausbeuten lagen bei ca. 35 %.



Allerdings zeigte sich, dass trotz der Reinigungsdestillation das Chloracetylfluorid **40** mit HF verunreinigt war, da HF bereits bei 20.5°C kondensiert.<sup>1</sup> Diese Tatsache erwies sich in der Aza-Claisen-Umlagerung angesichts der verwendeten Silylschutzgruppe als deutlicher Nachteil. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit nach alternativen Synthesewegen gesucht. Zunächst wurde versucht, das Chloracetylfluorid **40** durch Mikrowellen gestützte Synthese herzustellen. Hierzu wurde das Säurechlorid **39** zusammen mit NaF in Sulfolan in einem 100 ml Kolben suspendiert und mit Rückflusskühler bei 50 W für drei Stunden auf 60°C erwärmt. Da hier ohne Fluorwasserstoff gearbeitet wurde, konnte auf die Teflonapparatur verzichtet werden. Bei der anschließenden Destillation konnte jedoch nur das Säurechlorid **39** isoliert werden, es fand kein Umsatz statt. Dies führte zu der Annahme, dass eine Aktivierung ähnlich der Protonen bei der Verwendung von Kaliumhydrogendifluorid von großer Bedeutung ist. Um nicht auf die Teflonapparatur angewiesen zu sein, fiel die Wahl auf Zinntetrachlorid als protonenfreie Lewisäure. Die Lewisacidität ist stark genug, um über den Sauerstoff das Carbonylzentrum zu aktivieren, und gleichzeitig nicht zu stark, sodass das Zinn vom Sauerstoff auch wieder entfernt werden kann. Ein Ansatz wie oben beschrieben, zusätzlich versetzt mit einigen ml SnCl<sub>4</sub>, erbrachte ein Gemisch, das nach NMR-Analyse aus 86 % Säurefluorid **40** und 14 % Säurechlorid **39** bestand. Nach einer erneuten Reinigungsdestillation konnte das gewünschte Chloracetylfluorid **40** sehr sauber mit einer Ausbeute von 24 % erhalten werden.



In weiteren Versuchen wurde erkannt, dass es nicht nötig ist, für drei Stunden auf 60°C zu erwärmen. Es genügt, den 100 ml Kolben direkt mit Vigreux-Kolonne und Liebigkühler zu versehen und das entstehende Säurefluorid direkt aus der Reaktionsmischung abzudestillieren. Mit dieser Methode konnten Ausbeuten von maximal 35 % erreicht werden. Diese Ausbeute ist zwar nicht befriedigend, der große Gewinn dieser Synthesemethode liegt aber in der sehr hohen Reinheit des Chloracetylchlorids **40**, die für die Umlagerung von großer Bedeutung ist. Leider erwies sich diese Synthesemethode auch als tückisch, da sie schwer reproduzierbare Ergebnisse lieferte. In späteren Syntheseversuchen konnte annähernd kein Säurefluorid mehr gewonnen werden. Ob diese Tatsache auf Verunreinigungen in Chemikalien, oder auf Fehlfunktionen der Mikrowelle zurückzuführen ist, konnte nicht geklärt werden.

M. Perscheid<sup>35</sup> kombinierte schließlich die oben beschriebenen Methoden: Er verwendete exakt den Ansatz, der auch bei den Mikrowellensynthesen benutzt wurde und erhitze konventionell. Dabei wurde der Reaktionskolben mehrfach in ein auf 170 °C vorgeheiztes Ölbad getaucht, bis in der Vigreux-Kolonne ein starker Rückfluss zu beobachten war. Dann die Reaktionsmischung jeweils für ca. 30 min wieder abgekühlt. Diese Prozedur wurde insgesamt fünf- bis sechsmal wiederholt und abschließend das Produkt abdestilliert. Auf diese Weise konnte sehr sauberes Chloracetylfluorid **40** gewonnen werden, was nicht einer zweiten Reinigungsdestillation unterzogen werden musste. Die Ausbeute belief sich hier auf 51 %, M. Perscheid konnte die Ausbeute in späteren Versuchen auf bis zu 70 % steigern.

### 2.4.3 Die Aza-Claisen-Umlagerung

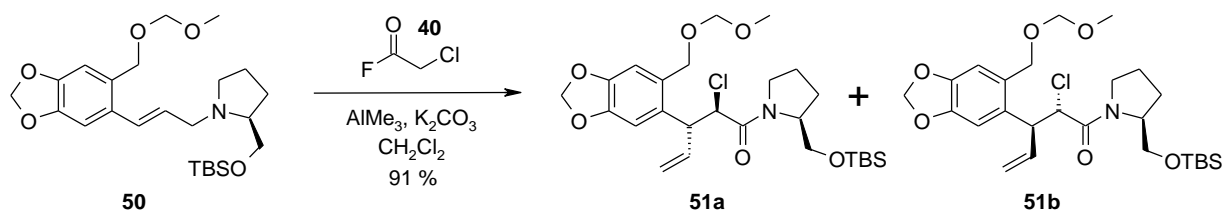
Im Schlüsselschritt der Synthese wurden nun Allylamin **50** und Säurefluorid **40** zum Amid **51a/b** umgesetzt. Das Erzielen hoher Ausbeuten und eine hohe asymmetrische Induktion müssen das Hauptaugenmerk dieser Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung sein. Die stereoselektive Darstellung des Umlagerungsamids **51a** stand dementsprechend im Fokus des Interesses.

In der Diplomarbeit wurden die Vorschriften für diese Reaktion zunächst in leicht abgeänderter Form von E. Klöppel übernommen.<sup>18</sup> Das Allylamin **50** wurde in Dichlormethan bei 0°C gelöst und anschließend mit Kaliumcarbonat, Säurefluorid **40** und Trimethylaluminium versetzt. Die beste Ausbeute an Amid **51a/b** bei der Aza-Claisen-Umlagerung belief sich

---

<sup>35</sup> Perscheid, M. *Dissertation* (noch nicht veröffentlicht), Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2009

leider nur auf 55%. Dies war sicherlich auch auf nicht perfekte Reinheit des Säurefluorids zurückzuführen, welches zu diesem Zeitpunkt noch nach der alten Methode mit Kaliumhydrogendifluorid in der Teflonapparatur hergestellt wurde. Fluorwasserstoff im Säurefluorid kann die TBS-Schutzgruppe abspalten und dadurch freigesetzte OH-Gruppen können ihrerseits mit dem Trimethylaluminium reagieren, genau wie das HF selbst. Bei Ansätzen, bei denen mehr als ein Gramm Allylamin **50** eingesetzt wurde, konnte teilweise kein kompletter Umsatz des Eduktes trotz 18-stündiger Reaktionsdauer erreicht werden. Hier wurde nach Aufarbeitung ein Gemisch aus Umlagerungsprodukt **51a/b**, silylentschütztem Umlagerungsprodukt, Edukt und silylentschütztem Edukt gefunden. Als in der Dissertation nach den neuen Synthesen Chloracetylfluorid **40** in sehr hoher Reinheit verfügbar war, konnte die Ausbeute bei der Umlagerung von 55 % auf 91 % gesteigert werden, was auch für die gesamte Synthese ein großer Erfolg ist. Zudem konnte die Reaktionstemperatur auf  $-15^{\circ}\text{C}$  gesenkt werden. Weiterhin zeigte sich, dass die Ausbeuten bei der Umlagerung wieder deutlich sanken, wenn durch eine unsaubere Destillation das Säurefluorid noch geringe Mengen an Säurechlorid enthält. Möglicherweise spielt dann der von Braun-Abbau hier eine Rolle (s. Kapitel 1.3.3).



Weiterhin stellte sich die Frage nach der Diastereoselektivität der Umlagerung. Es muss geklärt werden, in welchem Produktverhältnis die Amide **51a** und **51b** vorliegen. Mittels HPLC konnten zwei von prinzipiell vier möglichen Diastereomeren getrennt werden. Die zwei gefundenen Diastereomere lagen im Verhältnis 92:8 vor. S. Laabs konnte in seiner Dissertation zeigen, dass bei einem sehr ähnlichen System bei einer Reaktionstemperatur von  $0^{\circ}\text{C}$  ausschließlich der sesselförmige Übergangszustand durchlaufen wird und damit ausschließlich die *anti*-Produktamide gebildet werden.<sup>20</sup> Die stereoisomeren *syn*-Produkte wurden bislang auch im Rahmen anderer, ähnlicher Forschungsarbeiten bzgl. der Aza-Claisen-Umlagerungen nicht gefunden.<sup>20,31</sup> Desweiteren konnte S. Laabs (hier am Beispiel der in Abbildung 29 dargestellten Umlagerung) durch Röntgenstrukturanalyse zeigen, dass das verwendete Auxiliar eine hohe enantioselective Steuerung hervorruft und das *anti*-Produktamid **65a** das Hauptprodukt ist.<sup>20</sup> Daher liegt der Schluss nahe, dass es sich bei den hier gefundenen Diastereomeren um die *anti*-Produktamide **51a** und **51b** handelt und **51a** ebenfalls das Hauptprodukt ist.

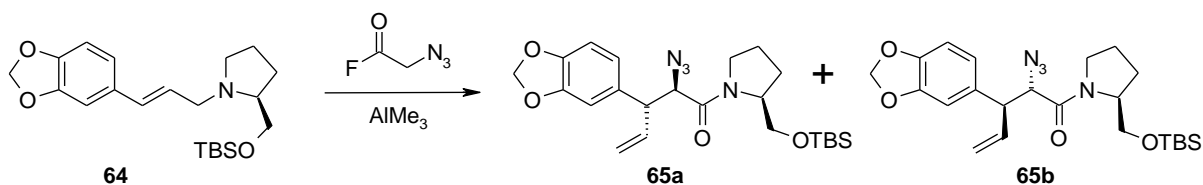
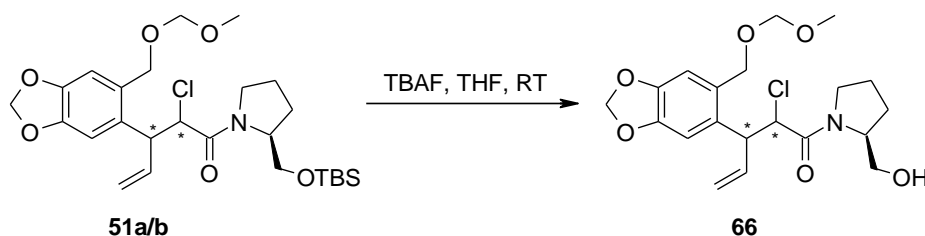


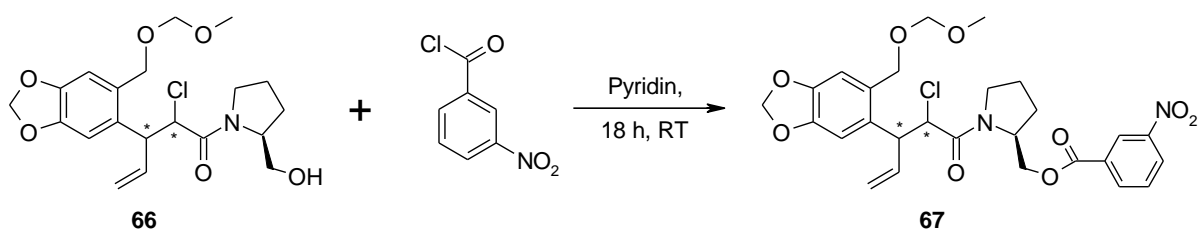
Abbildung 29: Beispiel einer Aza-Claisen-Umlagerung von S. Laabs<sup>20</sup>

Um die absolute Konfiguration jedoch beweisen zu können, müsste eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden bevor das Auxiliar abgespalten wird. Das bekannte Chiralitätszentrum ermöglicht es, dass die Informationen über die relative Konfiguration aus der Röntgenstrukturanalyse zur eindeutigen Festlegung der übrigen stereogenen Zentren genutzt werden kann. Unter Umständen könnte die Bestimmung der absoluten Konfiguration auch ohne das Auxiliar gelingen, wenn ein hochwertiger Einkristall gezüchtet werden könnte. Leider fallen die Amide **51a/b** als Öl an. Kristallisationsversuche führten bisher nicht zum Erfolg. Eine Derivatisierung könnte hier Abhilfe schaffen.

Um die Umlagerungsprodukte zu derivatisieren wurde zunächst die TBS-Schutzgruppe abgespalten. Das Amid wurde dazu in THF gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) versetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das Prolinolamid **66** mit einer Ausbeute von 81 % isoliert.



Auch der nächste Schritt, die Umsetzung zum 3-Nitrobenzoesäureester **67** gelang problemlos. Der Alkohol wurde in Pyridin gelöst und mit 3-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Nach ca. 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Der Ester **67** wurde mit einer Ausbeute von 77 % gewonnen.



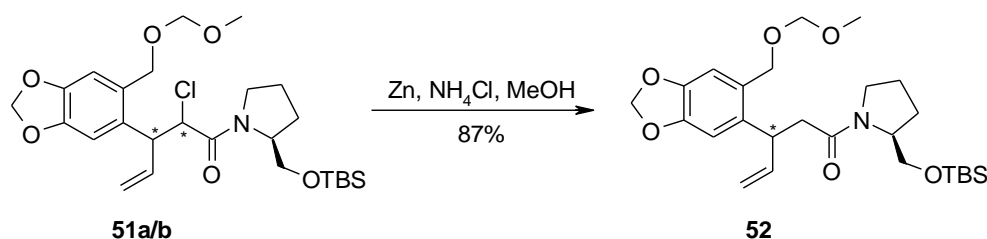
Bedauerlicherweise konnten auch mit dem Nitrobenzoesäureester keine Kristalle erhalten werden, sodass die Aufklärung der absoluten Konfiguration noch aussteht.

## 2.4.4 Folgereaktionen mit dem Umlagerungsprodukt

In diesem Kapitel sollen die Folgereaktionen, die mit den Reaktionsprodukten der Aza-Claisen-Umlagerung durchgeführt wurden, beschrieben werden.

Der Synthesepfad sieht als nächsten Schritt nach der Aza-Claisen-Umlagerung die reduktive Dehalogenierung vor. Dadurch geht das stereogene Zentrum in  $\alpha$ -Position zum Carbonylkohlenstoff des Amids verloren.

Unter milden Bedingungen sollte das Chloramid **51a/b** mittels Zink/Ammoniumchlorid reduktiv dehalogeniert werden, so dass je nach Ausgangskonfiguration das 3*R*-Amid **52** oder das 3*S*-Amid **52** entsteht. Eine Vorschrift von U. Ramesh<sup>36</sup> diente als Vorlage für diese Reaktion. Danach wurde das Chloramid **51a/b** in einer Ammoniumchlorid/Methanol-Lösung mit Zink versetzt und unter Rückfluss gekocht. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das dehalogenierte Produkt **52** in 87 %iger Ausbeute erhalten. Diese Synthese wurde analog zu den Versuchen der Diplomarbeit durchgeführt, es zeigte sich jedoch, dass es für eine gute Ausbeute von entscheidender Bedeutung ist, die Reaktion penibel mittels Dünnschichtchromatographie zu verfolgen. Sobald kein Edukt mehr festzustellen ist, muss die Reaktion unterbrochen werden, da sonst auftretende Nebenreaktionen die Ausbeute schmälern. Welche Nebenprodukte entstehen, konnte nicht geklärt werden. Sicher ist allerdings, dass unter anderem die Silylschutzgruppe abgespalten wird.

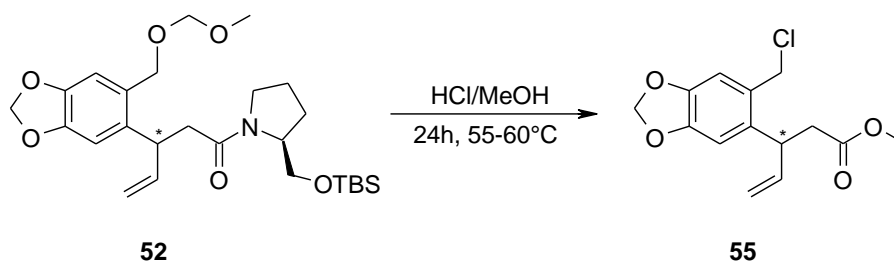


In der Arbeit von E. Klöppel gelang die Dehalogenierung nicht nach der hier beschriebenen Vorgehensweise.<sup>18</sup> Es mussten drastischere Bedingungen angewendet werden, die zur Abspaltung sämtlicher Schutzgruppen, zu Amid-Ester-Umwandlungen oder zur Abspaltung des Auxiliars führten.

Als nächster Schritt folgt nun die Abspaltung des Auxiliars und der MOM-Schutzgruppe. Als Vorlage diente auch hier wieder eine Vorschrift von S. Laabs.<sup>20</sup> Das Amid **52** wurde in absolutem Methanol gelöst und so viel Acetylchlorid zugegeben, dass eine einmolare HCl/MeOH-Lösung erhalten wurde. Dann wurde auf 55-60°C erwärmt. Nach Abdestillieren

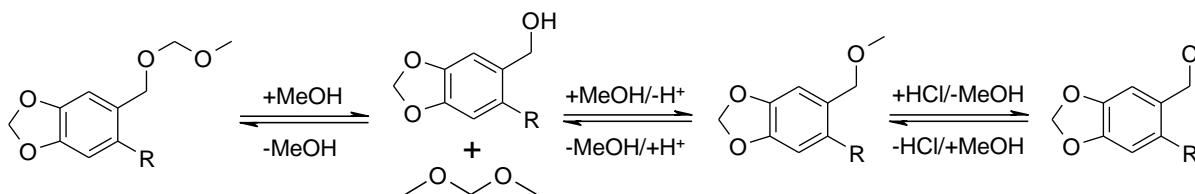
<sup>36</sup> Ramesh, U.; Waed, D.; Reusch, W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3469-3473

des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung konnte eine Ausbeute von 66 % erzielt werden. Praktischerweise wurde hier nicht der zu erwartende Benzylalkohol nach Abspalten des MOM-Schutzes erhalten, sondern das Benzylchlorid **55**. Für die weitere Synthese bedeutet dies eine Erleichterung, da das Benzylchlorid direkt weiter umgesetzt und auf eine Aktivierung verzichtet werden kann.



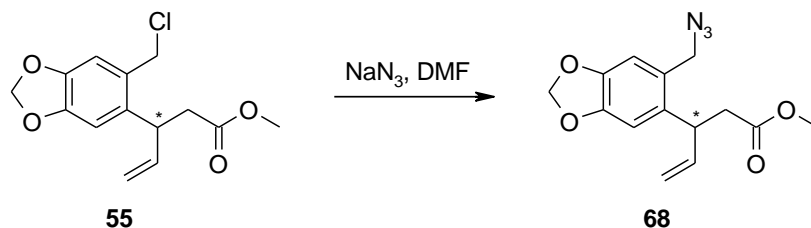
Bei dieser Reaktion zeigte sich, dass eine lange Reaktionsdauer von großer Bedeutung ist. Hier ist es wichtig, die Reaktion mindestens 24 Stunden zu erwärmen, da vermutlich mehrere Reaktionen im Gleichgewicht zueinander stehen: In Gegenwart von trockenem Methanol wird zunächst die MOM-Schutzgruppe abgespalten. In Abwesenheit von Wasser entspricht dies einer Umacetalisierung. Wenn nun der Benzylalkohol entstanden ist, kann unter den sauren Bedingungen Wasser eliminiert werden. Das Benzylkation wird dann durch den Überschuss an Methanol in den Methylether überführt. Zum Schluss wird, wieder säurekatalysiert, Methanol durch das beste Nukleophil im Reaktionsgemisch, also das Chlorid, substituiert. Die ganze Sequenz entspricht also einer Folge von  $S_N1$ -Reaktionen und wird durch den elektronenreichen Aromaten begünstigt.

Für diese Analyse spricht, dass nach der Aufarbeitung stets geringe Mengen des Methylethers isoliert wurden, die dann erneut eingesetzt werden konnten. Demnach würde die Reaktion zum Methylether in Gegenwart des großen Überschusses an Methanol schnell ablaufen, die Reaktion des Methylethers zum Chlorid dagegen langsamer.

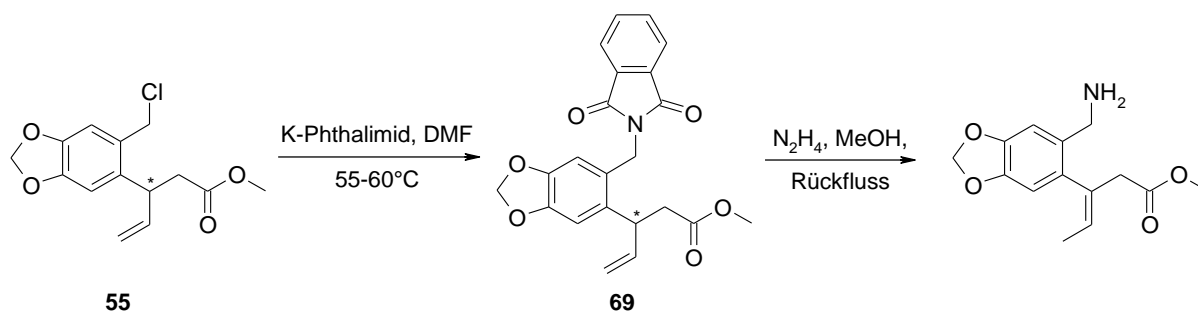


Um nun den Ring zum Lactam zu schließen, war es nötig, eine Aminofunktion einzuführen. Wie bereits erwähnt, kam dabei die Tatsache zu Hilfe, dass bei der vorigen Abspaltung der MOM-Schutzgruppe das Benzylchlorid entstanden war, welches sich gut substituieren lassen müsste. Der erste Versuch, mit Natriumazid den benötigten Stickstoff einzuführen, war nicht befriedigend. Die Reaktion wurde in DMF bei ca. 50°C durchgeführt, nach Aufarbeitung und Reinigung konnten nur Spuren des entsprechenden Benzylazids **68** isoliert werden. Offenbar

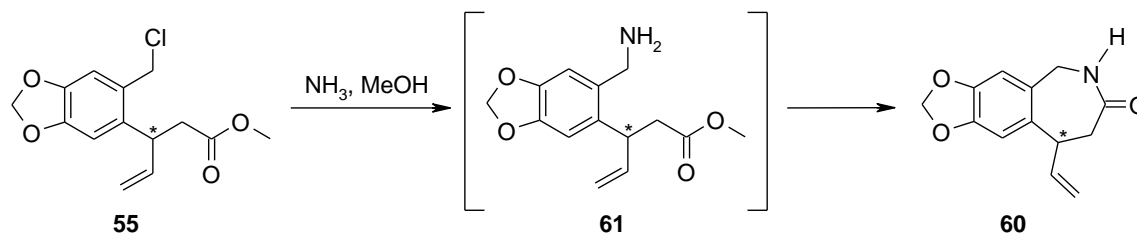
ist auch das Azid eine zu gute Fluchtgruppe und wird leicht durch Wasser zum Benzylalkohol substituiert. Deshalb wurde dieser Syntheseweg verworfen.



Eine weitere Möglichkeit, den Stickstoff einzuführen, besteht darin, das Benzylchlorid zunächst mit Kaliumphthalimid umzusetzen und dann mit Hydrazin das Imid zu spalten, um damit das Amin freizusetzen. Bei den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung mit Natriumazid konnte hier das Phthalimid **69** in sehr guten Ausbeuten von 97 % eingeführt werden. Die anschließende Hydrazinolyse in Methanol unter Rückfluss spaltete zwar das Imid, doch wurde unter diesen Reaktionsbedingungen die Doppelbindung in die Kohlenstoffkette isomerisiert. Durch den Verlust des Stereozentrums muss auch dieses Vorhaben aufgegeben werden.



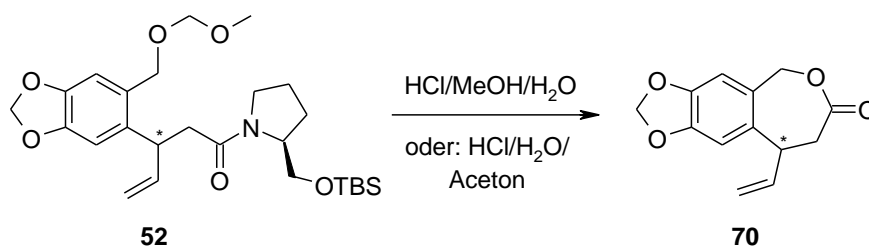
Schlussendlich bestand noch die Möglichkeit, den Stickstoff mittels Ammoniak einzuführen. In den ersten Versuchen hierzu wurde das Chlorid **55** einfach in einer gesättigten methanolischen Ammoniumchloridlösung gelöst und mit Base versetzt. Die Hoffnung bestand darin, dass die Base im Gleichgewicht mit dem Ammoniumchlorid immer etwas Ammoniak freisetzt, sodass das Chlorid substituiert werden kann. Dies bestätigte sich leider nicht, es konnte keine Substitution festgestellt werden. Deshalb wurde die Versuchsdurchführung so geändert, dass eine gesättigte Lösung von Ammoniak in trockenem Methanol verwendet wurde. Dazu wurde das Chlorid **55** in absolutem Methanol über 24 Stunden mit dem ammoniakalischen Methanol gerührt. Zur Aufarbeitung wurde einfach das Lösungsmittel abdestilliert. Nach der Reinigung konnte das Lactam **60** mit einer Ausbeute von 71 % isoliert werden. Der Verzicht auf wässrige Aufarbeitung bzw. Bedingungen erlaubt es, Piperonylderivate mit guten Fluchtgruppen in Benzylposition effizient umzusetzen.



Hier stellte sich ebenfalls heraus, dass eine lange Reaktionsdauer von Vorteil ist. Auch hier wurden stets geringe Mengen des Methyl ethers isoliert. Ursache dafür ist wohl eine Art basische Williamson-Ethersynthese. Es konnte nicht geklärt werden, ob aus dem Ester teilweise direkt das offenkettige Amid gebildet wird, das vermutlich nur noch sehr langsam zum Benzazepinon reagieren würde und aufgrund der sehr hohen Polarität nur schwer löslich wäre. Trotz der erfreulichen Ausbeute von 71 % bei der Azepinonbildung wurden weitere Experimente zur Verbesserung unternommen, die jedoch nicht erfolgreich waren.

Es wurde intensiv getestet, die drei Schritte von der Dechlorierung des Umlagerungsproduktes **51a/b** bis zur Bildung des Lactams **60** direkt aufeinanderfolgend ohne Aufreinigung der Rohprodukte durchzuführen. Allerdings waren die Ausbeuten stark schwankend und damit nicht reproduzierbar, weshalb diese Möglichkeit nicht weiter verfolgt wurde.

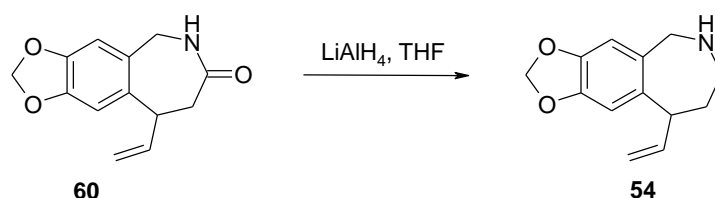
Alternativ wurde versucht, das Auxiliar und den MOM-Schutz sauer in wässrigem Methanol abzuspalten, um den Benzylalkohol statt des Benzylchlorids zu erhalten. Der Benzylalkohol könnte dann als Sulfonsäureester aktiviert und anschließend mit Ammoniak umgesetzt werden, Methyl ether sollte so nicht wieder auftreten. Allerdings bildete sich aus dem Benzylalkohol und dem Ester auch das Lacton **70**, wenn auch nur in geringen Ausbeuten. Deshalb wurde zur Abspaltung von Schutzgruppe und Auxiliar mit 6 N HCl und Aceton ein Weg ohne Methanol gewählt, um die freie Säure zu erhalten, in der Hoffnung, dass deren Aktivität nicht ausreicht, um zu lactonisieren, oder aber, dass das Lacton so gespannt ist, dass es unter den Bedingungen wieder zur Säure hydrolysiert. Die Hoffnung bestätigte sich leider nicht. Auch hier wurde das Lacton **70** gebildet, welches sich nur schwer reinigen ließ, da es auf der Kieselgelsäule vermutlich mit der offenkettigen Verbindung im Gleichgewicht steht, oder mit dem Kieselgel intermediär sauer katalysiert Umesterungen eingeht, was zur Folge hat, dass es über nahezu alle Fraktionen verteilt wurde. Der Zusatz geringer Mengen Triethylamin zum Laufmittel zum Unterdrücken sauer katalysierter Reaktionen änderte daran nichts.



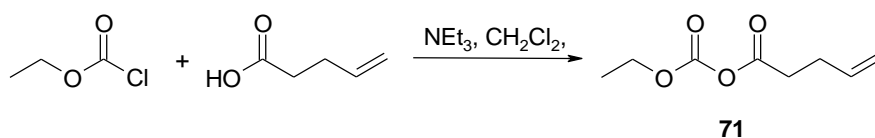
Überhaupt erwies sich das Lacton **70** nicht als günstiger Baustein, die Reinigung des Lactons blieb weiter problematisch. Weder eine basische Ringöffnung, noch die direkte Umsetzung mit Ammoniak lieferten das gewünschte Lactam **60**. So wurde dieser Syntheseweg letztendlich verworfen.

### 2.4.5 Metathesereaktionen

Für weitere Synthesen wurde also weiter vom Lactam **60** ausgegangen. Der nächste logische Schritt ist die Reduktion des Lactams zum Benzoazepin **54**. Dies gelang nach einer Vorschrift von D. Enders<sup>37</sup> mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Rückfluss mit einer Ausbeute von 84 %.



Vom Benzoazepin **54** ausgehend sollte nun eine Modellverbindung synthetisiert werden, mit der überprüft werden konnte, ob und unter welchen Bedingungen eine Ringschlussmetathese den Zugang zum gewünschten Bicyclus ermöglichen könnte. Der noch fehlende Henkel muss aus fünf Kohlenstoffatomen aufgebaut sein. Da bei der Metathese Ethen entweicht soll also der Bezoazepinstickstoff mit einem 4-Pentensäurederivat erneut zu einem Amid verknüpft werden. Um die 4-Pentensäure an den Stickstoff kuppeln zu können, lag es nahe, die Säure in einen Aktivester zu überführen. Dazu wurde 4-Pentensäure in Gegenwart von Triethylamin bei 0 °C mit Chlorameisensäureethylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel nur grob am Rotationsverdampfer abdestilliert und die erhaltene Lösung direkt weiterverwendet.<sup>38</sup>

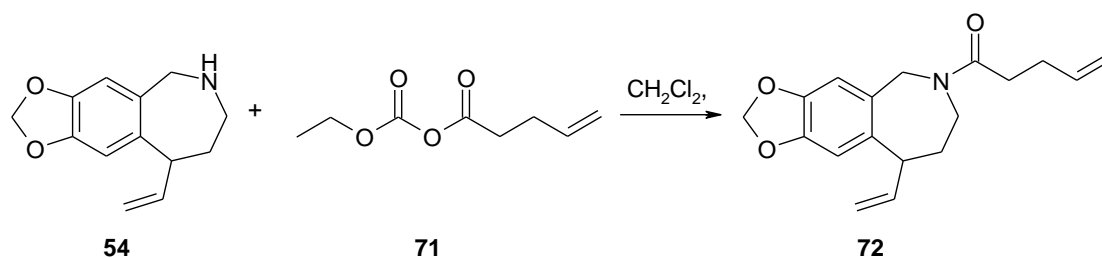


Zur Kupplung des Pentensäureaktivesters **71** wurde das Benzoazepin **54** in Dichlormethan gelöst und das Pentensäureaktivesterohprodukt zugegeben. Nach einigen Stunden rühren,

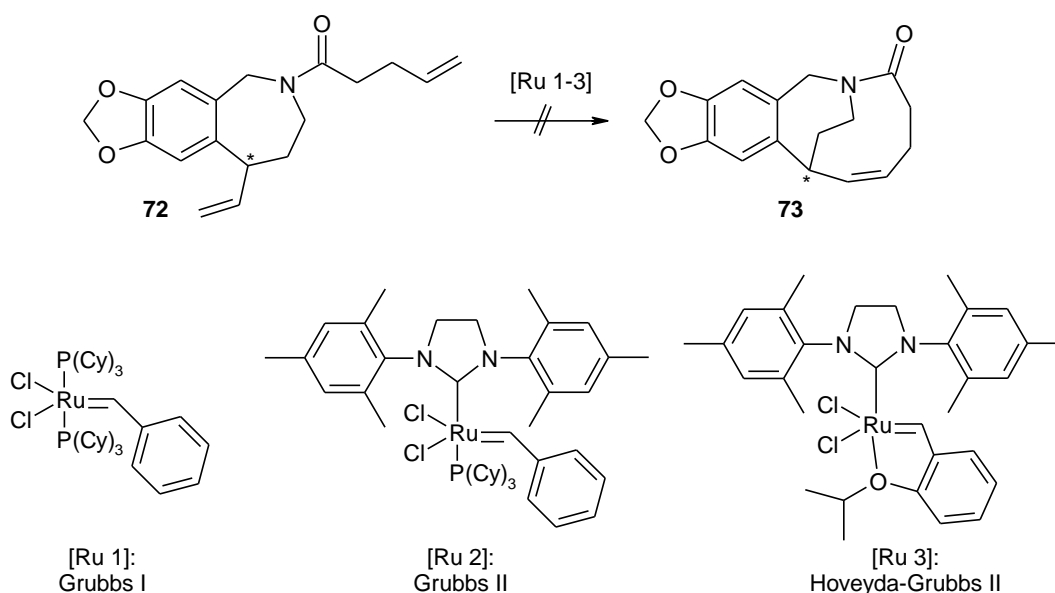
<sup>37</sup> Enders, D. et al., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10538-10551

<sup>38</sup> Exon, C.; Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 14, 4739-4749

Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das Pentensäureamid **72** mit einer Ausbeute von 83 % isoliert werden.



Mit diesem Pentensäureamid sollte nun versucht werden, eine Ringschlussmetathese mit Hilfe von Grubbs-Katalysatoren durchzuführen. Dafür sind absolute und entgaste Lösungsmittel nötig, um die empfindlichen Katalysatoren nicht zu deaktivieren. Zur Entgasung wurden die absolutierten Lösungsmittel zunächst unter Argonatmosphäre eine halbe Stunde im Ultraschallbad beschallt. Dabei wurde aus einem Argonballon alle fünf Minuten etwas Argon über das Lösungsmittel geleitet. Anschließend wurde durch eine Fritte ebenfalls für eine halbe Stunde Argon durch das Lösungsmittel geleitet. Für die Reaktionen wurde der Grubbs-Katalysator in der entsprechenden Menge Lösungsmittel vorgelegt. Dann wurde zum Rückfluss erhitzt und das Pentensäureamid **72**, gelöst in ca. 10 ml Lösungsmittel, langsam zugetropft und weitere drei bis 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Menge des Lösungsmittels wurde so berechnet, dass man eine 2 mM oder 1 mM Lösung (bezogen auf das Pentensäureamid) erhielt.

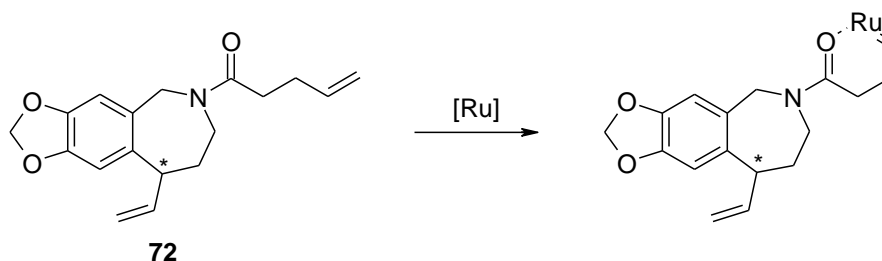


Allerdings konnte in keinem Fall das bicyclische Produkt **73** gefunden oder gar isoliert werden. Die ersten Metathesereaktionen mit Grubbs I<sup>39</sup>- und Grubbs II<sup>40</sup>-Katalysatoren ([Ru

<sup>39</sup> a) Fink, B. E.; Kym, P. E.; Katzenellenbogen J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334-4434; b) Rutjes, F.; Schoemaker H. E. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 4, 677-680

<sup>40</sup> Grubbs, R. H. et al. *Organic Letters* **2007**, *9*, 8, 1598-1592

1] und [Ru 2]) wurden in Dichlormethan durchgeführt. Als sich hier kein Erfolg einstellte, wurde die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass der Amidsauerstoff nach dem ersten Metatheseschritt durch die passende Entfernung eines sechsgliedrigen Ringes als Lewisbase an das Ruthenium koordinieren kann und damit den Katalysator in der weiteren Reaktion blockiert.



Von dieser Annahme ausgehend wurde bei den nächsten Syntheseversuchen Tetraisopropylorthotitanat ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ) zugesetzt. Titan(IV) als Lewissäure soll hierbei den Amidsauerstoff blockieren, damit das Ruthenium nicht mehr koordiniert werden kann. Doch auch unter diesen Bedingungen fand keine Reaktion statt. Schließlich wurde versucht, die Metathese mit einem Hoveyda-Grubbs II-Katalysator ([Ru 3]) durchzuführen.<sup>41</sup> Als Lösungsmittel wurde Hexafluorbenzol verwendet.<sup>42</sup> Aber auch hier wurde kein bicyclisches Produkt gefunden. Warum keine der Metathesereaktionen funktionierte, konnte nicht geklärt werden. Dass der Amidsauerstoff als Lewisbase eine Rolle spielt, ist möglich, aber nicht nachzuweisen. Nicht zu vernachlässigen ist aber auch die Spannung des bicyclischen Systems im Produkt, die unter Umständen eine Reaktion verhinderte. Darüber hinaus könnte auch eine mangelnde Beweglichkeit der Doppelbindung am chiralen benzylicischen Kohlenstoff ausschlaggebend sein. Um von dieser Seite mehr Flexibilität zu erreichen, sollte nun ausgehend vom Lactam **60** versucht werden, die ungesättigte Seitenkette zu verlängern.

## 2.4.6 Epoxidierungen

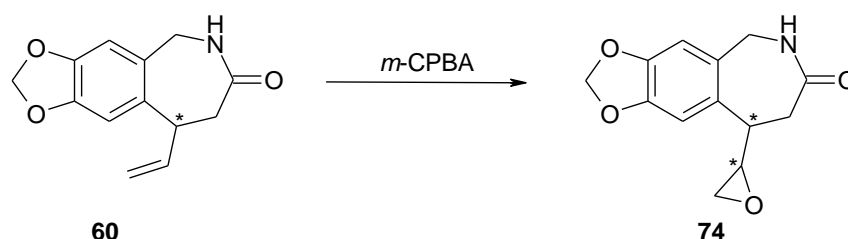
Um die ungesättigte Seitenkette zu verlängern, sieht der Synthesepfad hier eine Epoxidierung der Doppelbindung vor. Das Epoxid könnte dann durch eine Addition eines Vinylcuprates wieder geöffnet werden. Die Seitenkette wäre um zwei Kohlenstoffatome verlängert und neben dem stereogenen Zentrum entstünde eine OH-Gruppe, die in der späteren Synthese nur noch oxidiert werden müsste, um an der richtigen Stelle eine Ketofunktion zu erzeugen. Generell ist zu beachten, dass durch die Epoxidierung ein neues Stereozentrum generiert wird,

<sup>41</sup> Hoveyda, A. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179

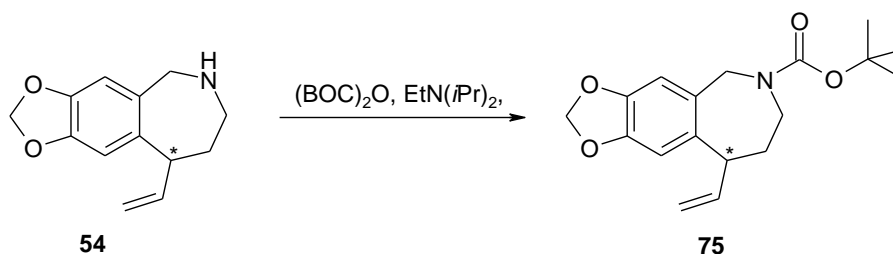
<sup>42</sup> Blechert, S. TU Berlin, persönliche Mitteilung

sodass zwei Diastereomere entstehen können. Allerdings wurden keine Diastereomere getrennt.

Die einfachste Möglichkeit, eine Doppelbindung in ein Epoxid zu überführen ist sicherlich die Reaktion mit *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA). Nach Vorschrift<sup>43</sup> wurde das Amid **60** in Dichlormethan mit *m*-CPBA versetzt. Offenbar verläuft die Reaktion jedoch sehr langsam. Nach fünf Tagen Reaktionsdauer konnten nur 12 % des Epoxids **74** isoliert werden. Dagegen wurden 42 % des Eduktes zurückgewonnen. Auch nach einigen Variationen der Reaktionsbedingungen (bis zu fünf Äquivalente *m*-CPBA, Lösungsmittel, Temperatur, Reaktionsdauer, Verwendung von Phosphatpuffer) konnte die Ausbeute nicht weiter gesteigert werden.



Für den Fall, dass das Amid in irgendeiner Weise einen negativen Einfluss auf die Reaktion ausüben könnte, wurde ausgehend vom Benzoazepin **54** die Aminfunktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat zum Carbamat **75** geschützt. Die Reaktion in Dichlormethan in Gegenwart von Hünig-Base bei 0 °C brachte nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung eine Ausbeute von 90 %.



Allerdings führten die Versuche, das BOC-geschützte Benzoazepin **75** mit *m*-CPBA zum Epoxid zu oxidieren, nicht zum gewünschten Erfolg.

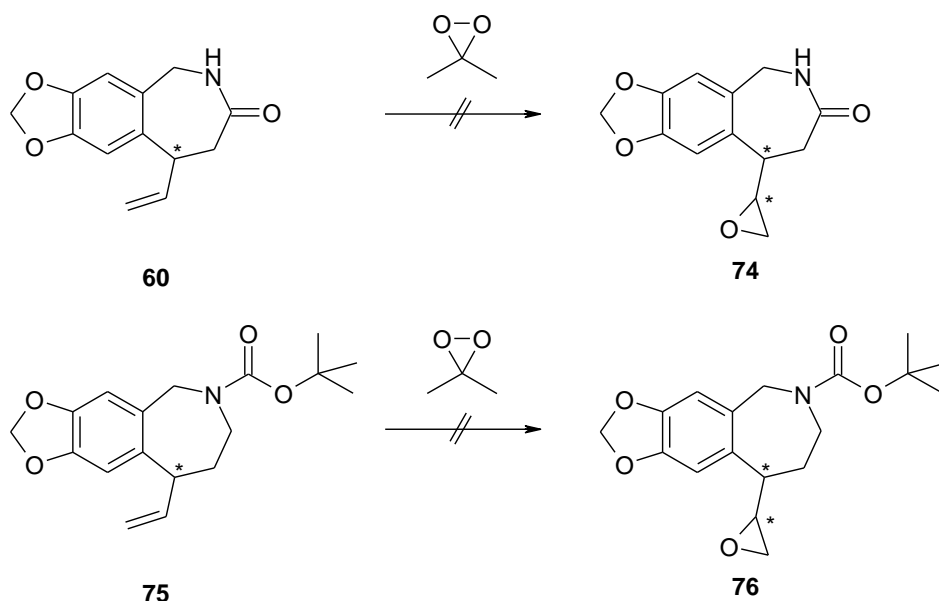
Eine weitere gängige Methode zur Epoxidierung von Doppelbindungen ist die Umsetzung mit dem sehr reaktiven Dimethyldioxiran (DMDO). Zur Darstellung<sup>44</sup> von DMDO wird Aceton in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat von Oxon (2KHSO<sub>5</sub>\*KHSO<sub>4</sub>\*K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) oxidiert. Während der Reaktion wird entstandenes DMDO kontinuierlich zusammen mit Aceton mit Hilfe eines Argonstroms aus dem Reaktionskolben ausgetrieben und in einer Kühlfalle kondensiert. Man erhält eine gelbliche Lösung von DMDO in Aceton. Die Konzentration

<sup>43</sup> Tietze, L.-F.; Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1991**, 67-68

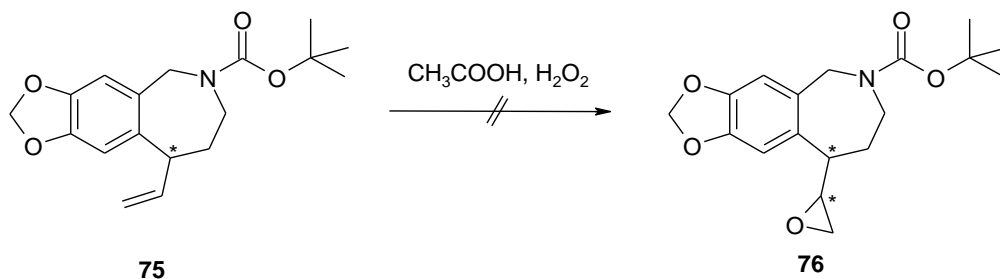
<sup>44</sup> Murray, R. W.; Singh, M. *Org. Synth.* **1997**, 74, 91-96

kann titrimetrisch oder durch Gaschromatographie bestimmt werden,<sup>44</sup> wurde hier aber nach Erfahrungen von A. Lehr auf 0.05 mol/l geschätzt.

Zur Umsetzung des Lactams **60** und des BOC-geschützten Benzoazepins **75** wurde das jeweilige Olefin in absolutem Dichlormethan gelöst, mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt und mit einem Äquivalent DMDO versetzt. Da die Konzentration der DMDO-Lösung nicht genau bekannt war, wurde unter Umständen während der Reaktion noch etwas DMDO-Lösung nachdosiert. Nach der Aufarbeitung konnte die entsprechenden Epoxide jedoch nicht gefunden werden, das Edukt wurde zersetzt.

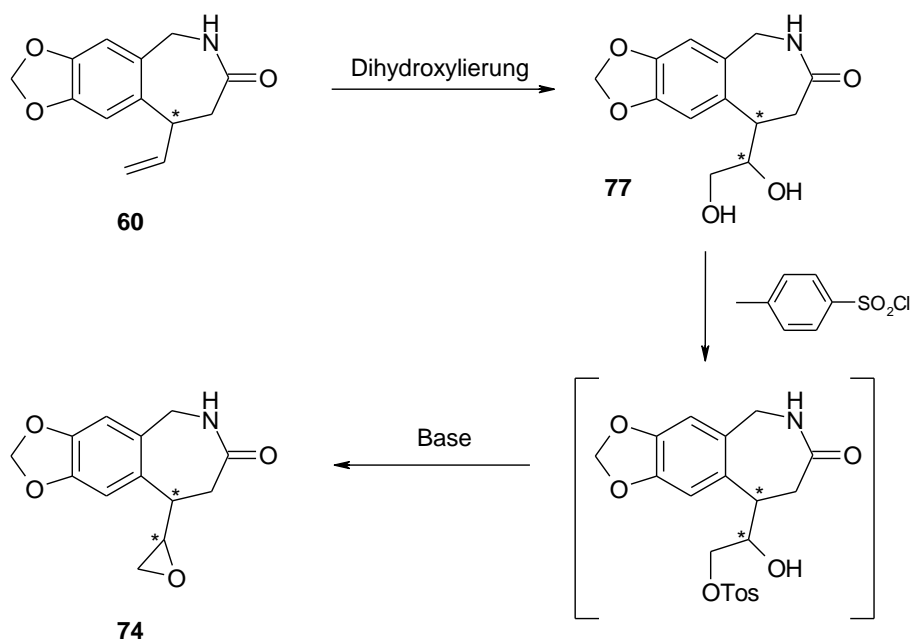


Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Epoxiden ist die Umsetzung der entsprechenden Olefine mit Peressigsäure. Dazu wurde Eisessig mit 35 %iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung unter Eisbadkühlung *in situ* zu Peressigsäure umgesetzt und dann das Olefin **75** zugegeben. Es wurden 24 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung auftaute. Bedauerlicherweise konnte auch hier kein Epoxid isoliert werden, das Edukt wurde zersetzt.

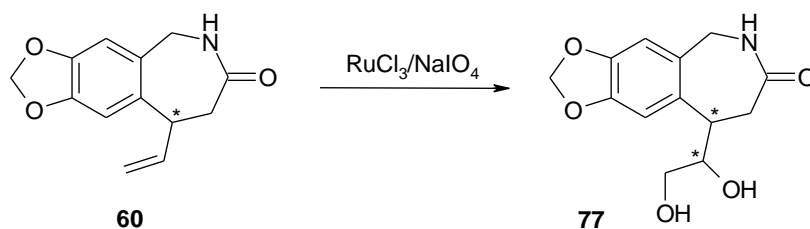


### 2.4.7 Dihydroxylierungen

Da die bisherigen Versuche, die Doppelbindung in den Olefinen **60** und **75** direkt zu epoxidieren fehlschlugen oder nur sehr unbefriedigende Ausbeuten lieferten, wurde überlegt, das Epoxid über zwei Stufen zu synthetisieren. Der erste Weg, der sich anbot, war die Möglichkeit, die Doppelbindung zunächst zu dihydroxylieren. Anschließend kann eine Hydroxylfunktion mit einem Äquivalent eines Sulfonsäurechlorids, z. B. Tosylchlorid, in eine Fluchtgruppe umgewandelt werden und diese dann durch die zweite OH-Gruppe in Anwesenheit von Base substituiert werden, wobei der Oxiranring geschlossen wird.



Die ersten Versuche zur Dihydroxylierung wurden mit  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$  nach der Dissertation von S. Laabs<sup>20</sup> durchgeführt. Danach wurde das Olefin **60** in einem Gemisch aus Acetonitril und Ethylacetat unter Kühlung mit Natriumperiodat und Rutheniumtrichlorid verätzt und kräftig gerührt. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe einer wässrigen Natriumhydrogensulfidlösung unterbrochen.

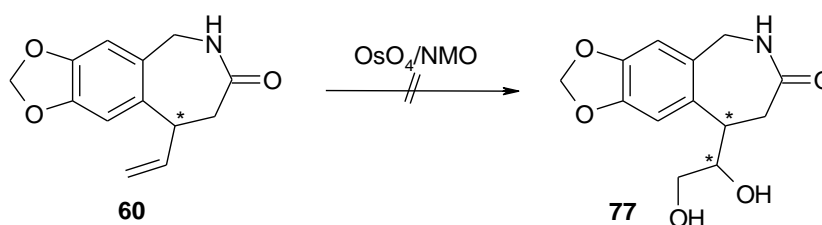


Die Reaktion verlief jedoch nicht wie gewünscht. Wie sich zeigte, wurde die ungesättigte Seitenkette nicht nur bis zum Diol **77**, sondern zu verschiedenen höher oxidierten Spezies oxidiert. Diese Oxidationsprozesse gingen offenbar bis zum kompletten Abbau der Seiten-

kette. Die verschiedenen Oxidationsprodukte konnten durch Massenspektren belegt werden. Darüber hinaus war schon die Rohausbeute sehr unbefriedigend.

Nach mehreren Versuchen wurde schließlich die Temperatur auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgesenkt und die Reaktionszeit auf fünf Minuten verkürzt. Dadurch konnte nach massenspektroskopischen Analysen zwar der Anteil an Diol erhöht werden, allerdings traten weiterhin große Mengen an unerwünschten Oxidationsprodukten auf und die Rohausbeute war weiterhin unbefriedigend, sodass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

Eine andere Möglichkeit, die Doppelbindung zu dihydroxylieren, besteht darin, das Lactam **60** mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und einem Kooxidans umzusetzen. Hier wurde zunächst entsprechend einer Vorschrift von D. S. Matteson<sup>45</sup> das Lactam in *t*-Butanol gelöst und mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und Wasser versetzt. Dann wurden einige Tropfen einer wässrigen  $\text{OsO}_4$ -Lösung zugegeben und zum Rückfluss erhitzt. Später wurde noch Pyridin zugegeben, da Pyridin die Spaltung gebildeter Osmatester fördert.<sup>46</sup> Es fand jedoch leider keine Reaktion statt. Auch nach diversen Variationen der Reaktionsbedingungen konnte kein Diol gefunden werden. So wurde Aceton statt *t*-Butanol verwendet,<sup>47</sup> die Temperatur variiert oder auch Sharpless ADmix- $\alpha$  und - $\beta$  verwendet,<sup>48</sup> in der Überlegung, durch das stereogene Zentrum könnte mit den chiralen Katalysatoren eine positive Wechselwirkung zustande kommen. Auch bei allen durchgeführten Variationen fand keine Umsetzung statt.



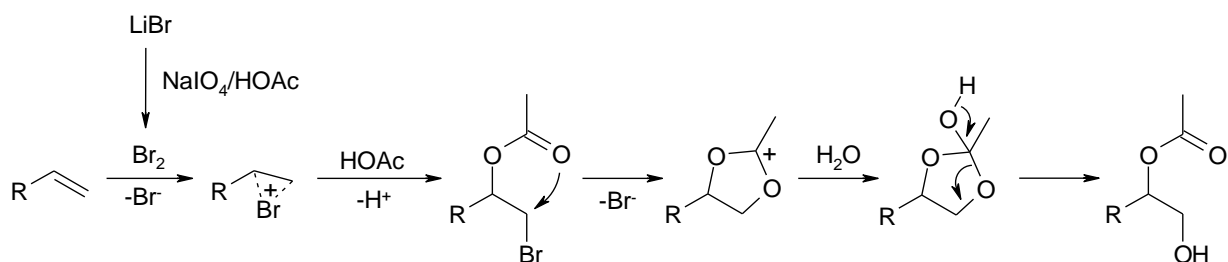
Ein weiterer Ansatz zur Dihydroxylierung ist die Prevost-Woodward-Reaktion, bei der ein Olefin mit einer Mischung von Essigsäure, Natriumperiodat und Lithiumbromid umgesetzt wird. Der erste Schritt ist dabei die Oxidation des Bromids zu elementarem Brom durch das Periodat. Brom reagiert dann mit der Doppelbindung zu einem Bromoniumion, welches durch die Essigsäure in Form eines Acetalkations abgefangen wird. Dieses wird dann durch Wasser hydrolysiert. Durch basische Esterspaltung erhält man das Diol.

<sup>45</sup> Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 449-450

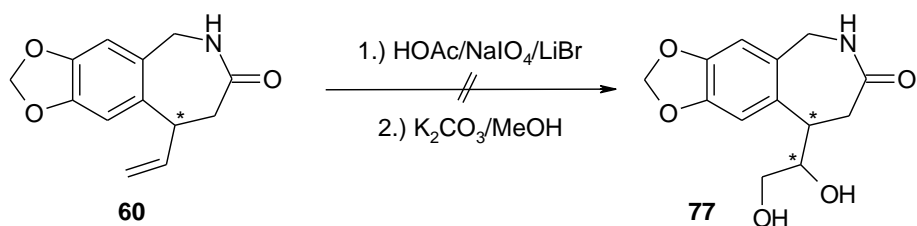
<sup>46</sup> a) Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1986-1987; b) Akashi, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2063-2066

<sup>47</sup> a) Yokohama, Y. et al. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 52, 9309-9312; b) Kardos, N.; Genet, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 8, 1525-1534

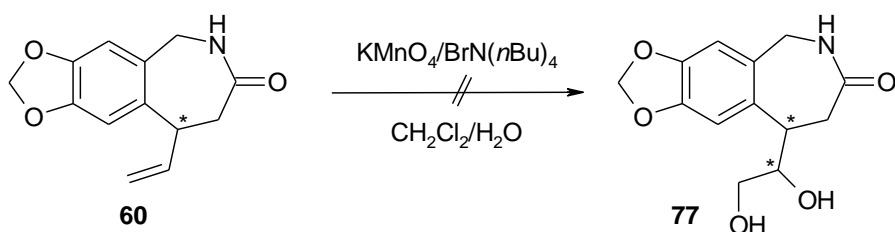
<sup>48</sup> Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S. *Chemical Reviews* **1994**, 94, 8, 2483-2547



Als Vorlage für diesen Syntheseweg diente eine Vorschrift von A. Sudalai:<sup>49</sup> Das Amid **60** wurde zusammen mit Natriumperiodat und Lithiumbromid in Eisessig vermischt und auf 95 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung konnte allerdings kein Produkt isoliert werden.



Eine andere klassische Methode, Doppelbindungen zu oxidieren, ist die Reaktion mit Kaliumpermanganat. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass  $\text{KMnO}_4$  als starkes Oxidationsmittel das entstehende Diol weiter oxidieren kann. Deshalb wurde hier eine Vorschrift von M. M. Joullié<sup>50</sup> als Vorlage gewählt, da dort die Reaktion in einem zweiphasigen Gemisch mit einem Phasentransferkatalysator bei niedrigen Temperaturen beschrieben wurde. Das Amid **60** wurde zusammen mit Tetra-*n*-butylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator in Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurde eine frisch hergestellte wässrige  $\text{KMnO}_4$ -Lösung zugetropft und für einige Stunden kräftig gerührt. Nach der Aufarbeitung stellte sich leider heraus, dass kein Umsatz stattgefunden hat, obwohl nach der Zugabe des  $\text{KMnO}_4$  relativ schnell Braunstein gebildet wurde.



Ein weiterer Ansatz, dem Weg der Dihydroxylierung ähnlich, ermöglicht den Zugang zu Halohydrinen aus Doppelbindungen. Mit einem Halogen als Fluchtgruppe direkt neben einer OH-Gruppe ließe sich ebenfalls durch Basenzusatz das Epoxid schließen. Der erste Versuch in diese Richtung wurde nach einer Vorschrift von M. K. Agrawal<sup>51</sup> durchgeführt. Der erste

<sup>49</sup> Sudalai, A. et al. *Organic Letters* **2005**, 7, 22, 5071-5074

<sup>50</sup> Joullié, M. M. et al. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 12, 2369-2376

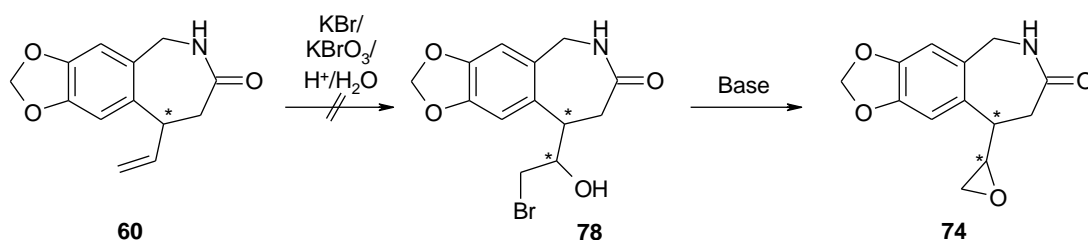
<sup>51</sup> Agrawal, M. K. et al, *Tetrahedron* **2009**, 65, 2791-1797

Schritt in dieser Sequenz ist die Reaktion von Bromid und Bromat, wobei in saurem Medium *in situ* Brom erzeugt wird:

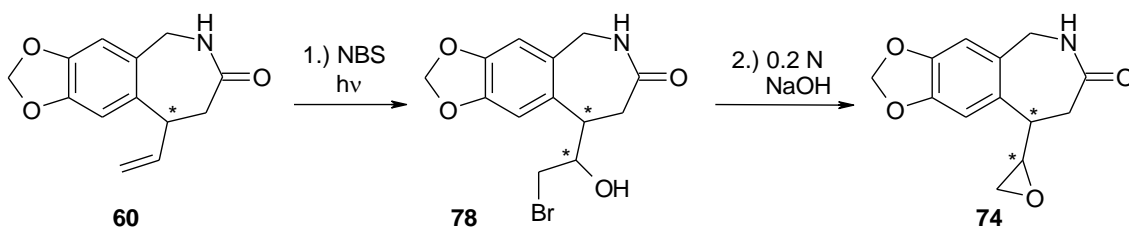


Das Brom reagiert mit der Doppelbindung, das entstehende Bromoniumion reagiert dann mit Wasser und es kommt nach Protonenabspaltung zur Bildung eines Bromhydrins **77**. Dieses müsste dann nur noch mit Base behandelt werden, damit das entsprechende Epoxid entsteht.

Zur Reaktion wurde das Olefin **60** in DMSO gelöst und mit Kaliumbromid und Kaliumbromat versetzt. Anschließend wurde wässrige Schwefelsäure zugegeben und auf 70-80°C erwärmt. Leider konnte nach der Aufarbeitung nicht das Bromhydrin **78** isoliert werden.



Ein anderer Weg, zum Bromhydrin und darüber zum Epoxid zu gelangen, wird von E. Brown<sup>52</sup> beschrieben. Danach wurde das Olefin **60** in einem THF/Wasser-Gemisch gelöst, *N*-Bromsuccinimid zugegeben und für mehrere Stunden mit einer 150 W-Halogenlampe bestrahlt. Direkt im Anschluss wurde zu dem nun gebildeten Bromhydrin 0.2 N NaOH gegeben und für 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Neutralisation, Aufarbeitung und Reinigung konnte dann das gewünschte Epoxid **74** isoliert werden. Allerdings waren die Ausbeuten sehr unbefriedigend: Sie blieben stets unter 20 %. Nach einigen Variationen konnte die beste Ausbeute von 18 % erzielt werden, indem vier Stunden bestrahlt und auf die Neutralisation am Ende verzichtet wurde.



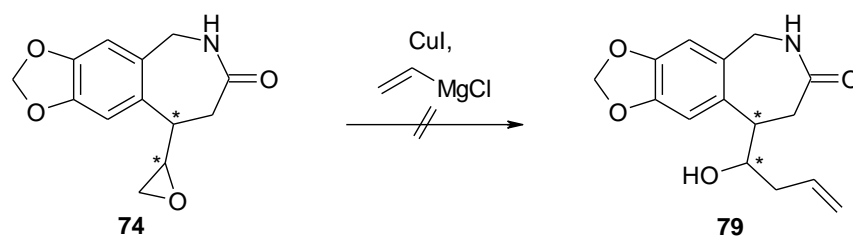
## 2.4.8 Kettenverlängerungen

Auch wenn die Ausbeuten aus den Epoxidierungen nicht befriedigend waren, sollte nun mit den geringen Mengen des isolierten Epoxids **74** versucht werden, die Kohlenstoffkette in

<sup>52</sup> Brown, E. et al. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11, 3363-3380

einer Cupratreaktion mit einem Grignard-Reagenz und Kupfer(I)diodid zu verlängern. Hier fiel die Wahl des Grignard-Reagenzes entsprechend des Syntheseplans zunächst auf Vinylmagnesiumchlorid. Die Verlängerung der Kohlenstoffkette um zwei weitere Kohlenstoffe in Form einer neuen Doppelbindung würde die Möglichkeit erschließen, nach Reduktion des Amids zum Amin und dessen Umsetzung mit Acrylsäurechlorid zum Acrylsäureamid erneut eine Metathese zum bicyclischen System zu versuchen. Die Hypothese besteht, dass im Gegensatz zu den bisherigen Metatheseversuchen einerseits die Beweglichkeit der Doppelbindung durch die Verlängerung erhöht wird und andererseits der Abstand zwischen Amid und der Acrylamid-Doppelbindung viel kleiner ist als beim Pentensäureamid. Dadurch sollte die Koordination des Rutheniumkatalysators auf den Amidsauerstoff deutlich weniger begünstigt sein. Als Vorlage wurde hier eine Vorschrift von M. Schlosser<sup>53</sup> verwendet. 1.7 Äquivalente Vinylmagnesiumchlorid wurden in absolutem THF vorgelegt und mit CuI versetzt. Anschließend wurde auf -30°C gekühlt und das Epoxid **74** gelöst in THF zugespritzt. Es konnte allerdings auch nach mehreren Stunden kein Produkt **79** gefunden werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur und Zugabe von mehreren Äquivalenten des Vinylmagnesiumchlorids brachte keinen Erfolg.

Die geringen Mengen an zur Verfügung stehendem Epoxid erlaubten leider keine breit gefächerten Experimente und damit eine genauere Untersuchung. Für Folgeprojekte muss zunächst die Epoxidsynthese auf eine solide Basis gestellt werden.

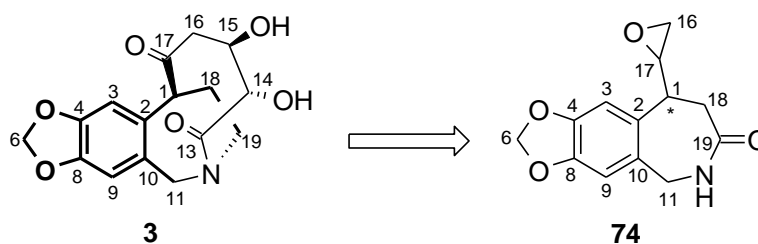


## 2.5 Zusammenfassung

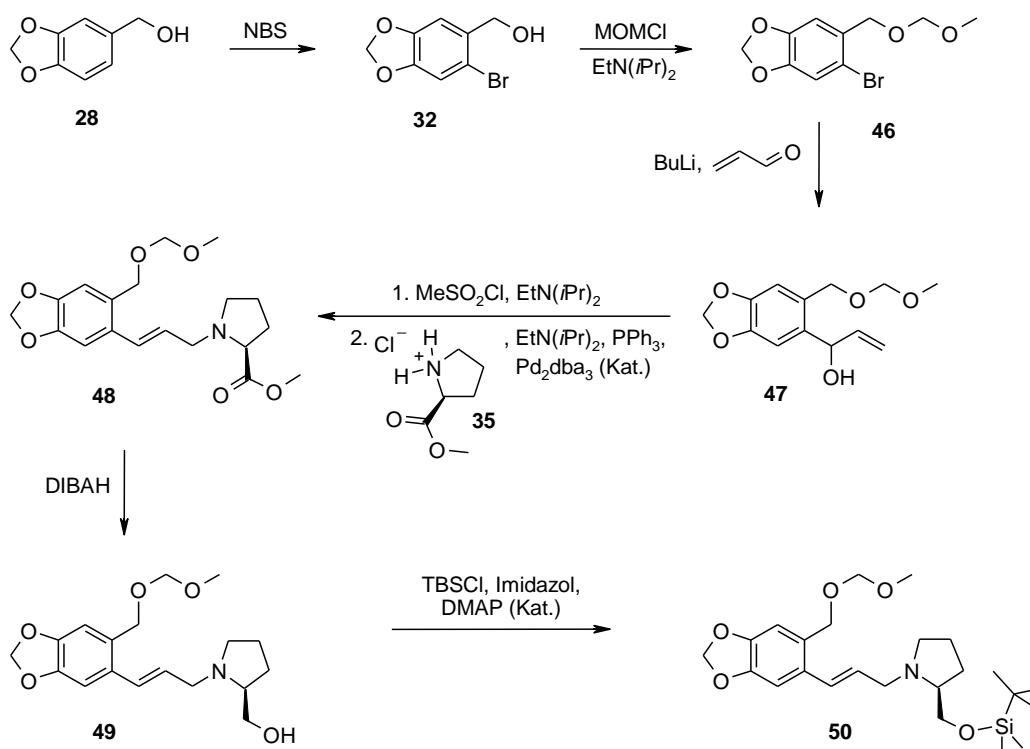
Aufbauend auf die Staatsexamensarbeit von E. Klöppel<sup>18</sup> und auf die eigene Diplomarbeit<sup>19</sup> konnten wichtige Schritte auf dem Weg zur asymmetrischen Totalsynthese des Cripowellin-Aglycons **3** gemacht und wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Im Rahmen dieser Arbeit

<sup>53</sup> Schlosser, M. (Hrsg.) *Organometallics in Synthesis, A Manual* Second Edition, **2002**, John Wiley & Sons Ltd, 743

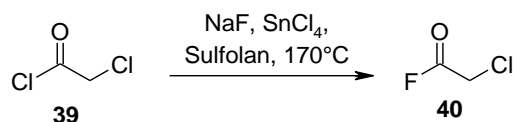
konnten frühere Synthesen teilweise deutlich verbessert werden. Es gelang dabei, einen Teil des Grundgerüsts des Kerns mit dem entscheidenden stereogenen Zentrum am C-1 optisch aktiv aufzubauen.



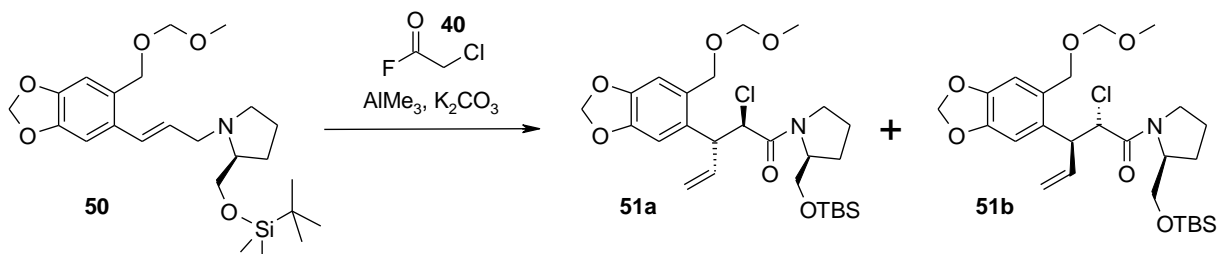
Die Aza-Claisen-Umlagerung diente hierbei als Schlüsselschritt zum stereoselektiven Aufbau des Epoxids **73**. Die Synthese des dafür benötigten Allylamins **50** als ersten Baustein erfolgte über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 56% und wurde im Wesentlichen von der Diplomarbeit übernommen. Dazu wurde der Piperonylalkohol **28** nach Kernbromierung in den MOM-Ether **46** überführt. Einmal mehr erwies sich die MOM-Schutzgruppe wie schon in der Diplomarbeit als sehr viel bessere Wahl gegenüber dem in der Arbeit von E. Klöppel verwendeten THP-Ether, da sie stabiler, sterisch weniger anspruchsvoll ist und kein neues stereogenes Zentrum mit sich bringt. Nach Halogen-Metallaustausch wurde Acrolein in einer Grignard Reaktion addiert. Der entstandene Allylalkohol **47** konnte mit Mesylchlorid aktiviert und in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators im Sinne einer  $S_N2'$ -Substitution in den Allylaminoester **48** überführt werden. Die Reduktion der Estergruppe mit DIBAH und der Schutz der resultierenden OH-Funktion mit TBSCl lieferten dann das Allylamin **50** in sehr guter Ausbeute.



Der zweite Baustein für die Aza-Claisen-Umlagerung ist das Säurefluorid **40**, das über eine Stufe aus dem Chloracetylchlorid **39** synthetisiert wurde. Hier konnten deutliche Verbesserungen hinsichtlich der Ausbeute und insbesondere auch der Reinheit gegenüber der Synthese aus der Diplomarbeit erzielt werden.



Bei der anschließenden Auxiliar-kontrollierten Aza-Claisen-Umlagerung wurde das *N*-Allylamin **50** mit dem Säurefluorid **40** zu den Amiden **51a/b** umgesetzt. Aufgrund der verbesserten Synthese des Säurefluorids und der damit verbundenen höheren Reinheit konnte die Ausbeute der Umlagerung von 55 % in der Diplomarbeit auf jetzt 91 % gesteigert werden.

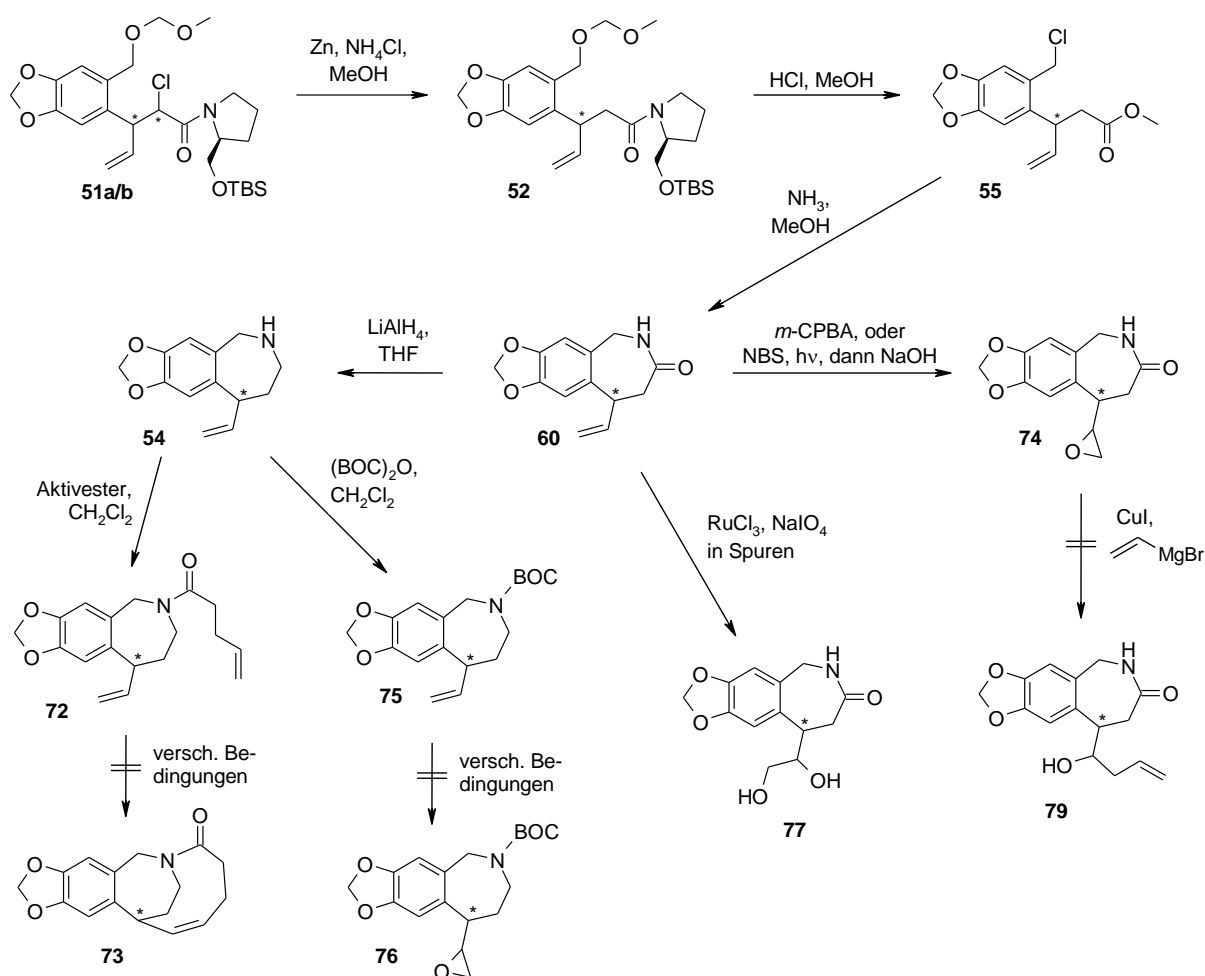


Auch die Ansatzgrößen wurden wegen der besseren Verfügbarkeit des Säurefluorids größer. Dadurch konnten auch erstmals zwei Diastereomere **51a/b** im Verhältnis 92:8 gefunden und charakterisiert werden. Der endgültige Strukturbeweis mittels einer Kristallstruktur konnte leider nicht erbracht werden. Kristallisationsversuche schlugen fehl, auch eine Derivatisierung

(entschützen des Alkohols und Veresterung mit 3-Nitrobenzoylchlorid) brachte nicht den erhofften Erfolg. In Analogie zu den Erfahrungen und Ergebnissen von S. Laabs<sup>20</sup> ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit das Diastereomer **51a** das Hauptprodukt.

Der erste Folgeschritt nach der Umlagerung war die reduktive Dehalogenierung mit Zn/NH<sub>4</sub>Cl zum Amid **52**. Die saure Abspaltung von Auxiliar und MOM-Schutzgruppe gelang in einem Schritt und brachte das Benzylchlorid **55** in 66 %iger Ausbeute. Die Umsetzung des Chlorids **55** mit Ammoniak ergab dann das Lactam **60**, womit der erste Ring geschlossen wurde, Umsetzungen des Benzylchlorids **55** mit Natriumazid oder Kaliumphthalimid führten nicht zum Erfolg.

Ausgehend vom Lactam **60** wurde die Doppelbindung mit *m*-CPBA oder über das Bromhydrin **78** epoxidiert, wenn auch mit unbefriedigenden Ausbeuten. Die Öffnung des Epoxids mit gleichzeitiger Kettenverlängerung mit einem Vinylmagnesiumcuprat gelang in ersten Versuchen nicht. Die Versuche, die Doppelbindung zu dihydroxylieren gelangen trotz vielfältiger Variationen nur mit RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>, und dabei lag das Diol **77** auch nur neben einer Vielzahl weiterer Oxidationsprodukte vor. Die Reduktion des Lactams **60** mit Lithiumaluminiumhydrid zum Amin **54** gelang dagegen in akzeptabler Ausbeute von 84 %, ebenso wie der Schutz desamins zum *tert*-Butylcarbammat **75**. Von diesem ausgehend gelang jedoch keine Epoxidierung.

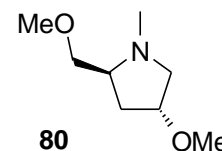


Das Amin **54** sollte zur Darstellung einer Modells substanz für Metathesereaktionen zum Pentensäureamid umgesetzt werden. Dies gelang mit einem Pentensäureaktivester in guten Ausbeuten. Die anschließende Ringschluss-Metathese brachte trotz Variation der Grubbs-Katalysatoren und der Reaktionsbedingungen kein bicyclisches Produkt **73**.

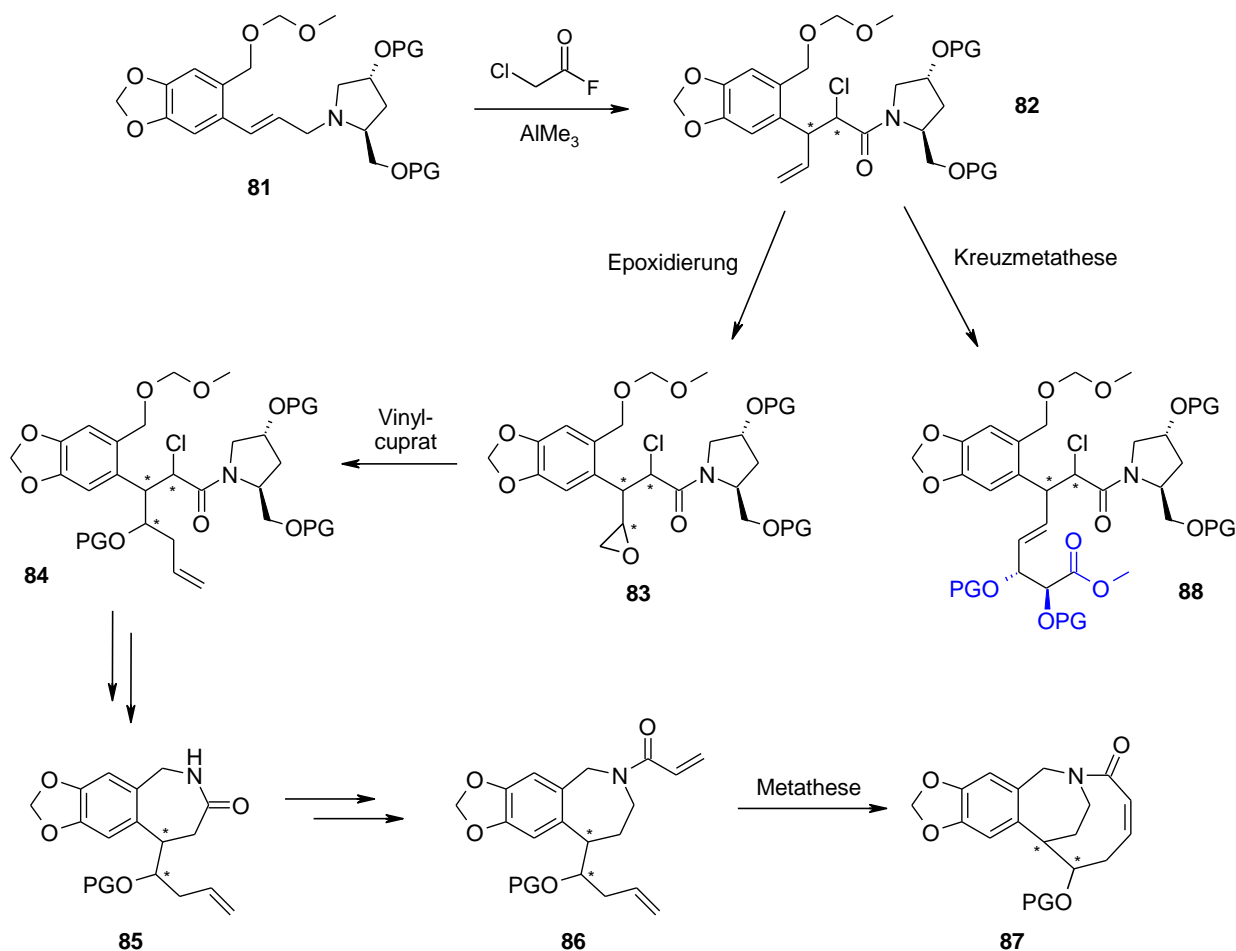
## 2.6 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten Schlüsselverbindungen, die als Ausgangspunkt für eine Cripowellin-Totalsynthese dienen sollen, synthetisiert werden, bzw. deren Synthese verbessert werden. Aufgrund der im Verlauf der Arbeit gemachten Erfahrungen bieten sich bei dem beschriebenen Syntheseweg diverse Optimierungen und Synthesevariationen an:

1. Eine der wichtigsten Aufgaben stellt die Struktursicherung dar. Zwar konnten zwei Diastereomere als Produkte der Aza-Claisen-Umlagerung identifiziert werden, der Beweis der absoluten Konfiguration konnte jedoch leider nicht erbracht werden. Da zur Klärung der absoluten Konfiguration eine Röntgenstrukturanalyse nötig ist, muss ein Umlagerungsprodukt kristallisiert werden. Die bisherigen Kristallisationsversuche schlugen fehl, deshalb sollte über weitere Derivatisierungen nachgedacht werden. Denkbar wäre auch, die beiden Enantiomere des Amins **54** mit einer chiralen Säure als Salze zu fällen und zu trennen.
2. Bei der Umlagerung konnte ein Diastereomerenverhältnis von 92:8 festgestellt werden. Allerdings kann ggf. versucht werden, dieses mittels eines anderen Auxiliars noch zu verbessern. Hier wurden bereits Versuche von Herrn Alexander Lehr unternommen. Er verwendete das Derivat **80** als Auxiliar, welches sich aus dem *R*-4-Hydroxy-*S*-Prolin ableitet. Es zeigte sich jedoch, dass bei der Umlagerung alle vier möglichen Diastereomere im Verhältnis 100:10:10:1 entstanden sind. Allerdings sind weitere Variationen des Auxiliars denkbar, die die Selektivität der Ketenaddition optimieren und darauf folgend der gesamte Umlagerungsprozess weitestgehend in Richtung der Bildung eines einzigen diastereomeren Produkts dirigiert wird.
3. Die Doppelbindung im Lactam **60** hat sich als sehr reaktionsträge oder zumindest als schlecht angreifbar erwiesen. Möglicherweise wäre es sinnvoll, die Doppelbindung nach der Aza-Claisen-Umlagerung schon zu funktionalisieren. Hier sind prinzipiell die gleichen Wege denkbar, wie bei dem vorgestellten Syntheseplan. Ausgehend von Allylamin **81** (hier mit variiertem Auxiliar) müsste nach der Umlagerung das Amid **82** epoxidiert werden. Anschließend könnte erneut versucht werden, das Epoxid **83** mit einem Vinylcuprat zu öffnen und die Seitenkette zu verlängern. Die dann folgenden Reaktionen vom Intermediat **84** zum Lactam **85** sind schon bekannt und haben sich bewährt, daher erscheint es sinnvoll, diesen Weg weiter zu verfolgen. Das Lactam **85** könnte reduziert und mit Acrylsäurechlorid zum Metathesevorläufer **86** umgesetzt werden, um erneut eine



Metathese zum bicyclischen Produkt **87** zu versuchen. Eine weitere Möglichkeit wäre, die Doppelbindung im Umlagerungsprodukt **82** durch eine Kreuzmetathese zu verlängern, gegebenenfalls auch schon mit der richtigen Sauerstoff-Funktionalisierung und einer anderen Seitenkettenendgruppe (blau). Dabei ist allerdings darauf zu achten, dass die neue Doppelbindung später am richtigen Kohlenstoff neben dem benzylicen Zentrum oxidiert werden muss, um zum Cripowellin zu gelangen. Vom Kreuzmetatheseprodukt **88** ausgehend könnten die bekannten Reaktionen zunächst zum Lactam (erster Ringschluss) und dann zum bicyclischen Produkt (zweiter Ringschluss) durchgeführt werden.



4. Die Reaktionen nach dem ersten Ringschluss zum Lactam **60** sind noch optimierungsbedürftig. Es konnte gezeigt werden, dass eine Epoxidierung der Doppelbindung möglich ist, allerdings waren die bislang erzielten Ausbeuten nicht befriedigend. Ebenso sollten diese Reaktionen auch mit dem BOC-geschützten Benzoazepin **75** durchführbar sein. Hier besteht noch Klärungsbedarf.

## 3 Experimenteller Teil

### 3.1 Methoden und Material

#### 3.1.1 Analytik

##### 3.1.1.1 <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Sämtliche Substanzen wurden mit Spektrometern der Firma Bruker vermessen (ARX 400: 400 MHz; AC 300: 300 MHz.) Die Spektren wurden in Chloroform-d<sub>1</sub> oder in Methanol-d<sub>4</sub> aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  der Signalsätze sind als dimensionslose, charakteristische Größe in ppm angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität durch Spin-Spin-Kopplung werden folgende Abkürzungen benutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multipllett. Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch direkt aufeinander folgende Abkürzungen beschrieben; z. B. dd = Doppeldublett. Die Angaben der Kopplungskonstanten lauten [<sup>n</sup>J] = Hz; n ist dabei die Zahl der Bindungen zwischen zwei koppelnden Kernen d.h. bei <sup>n</sup>J, mit n = 2 liegt eine geminale Kopplung, bei n = 3 eine vicinale Kopplung vor.

Als Standard gilt das Signal von Chloroform:  $\delta = 7.24$  ppm (s), oder Methanol:  $\delta = 3.35$  ppm (m).

Die Zuordnung der zum entsprechenden Signal gehörenden Protonen erfolgt bezüglich der vorangestellten durchnummerierten Strukturformel. Die Nummerierung ist willkürlich und unterscheidet sich, um Verwechslungen vorzubeugen, deutlich von der bisherigen Nummerierung.

Bei vorliegenden Diastereomergemischen ist folgendes zu beachten: Diastereotope Gruppen sind chemisch nicht äquivalent und können allenfalls zufällig isochron sein.<sup>54</sup> So kommt es zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Verdopplung der Signalsätze, auf die hier nur bei ausgewählten Atomen eingegangen werden soll. Die kleineren Signalverdopplungen werden als ein einzelnes Signal interpretiert. Analoges gilt für Konformerengemische.

---

<sup>54</sup> Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; Thieme: Stuttgart, New York, 2002

### 3.1.1.2 $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie

Die Substanzen wurden mit dem ARX 400-Spektrometer (100,6 MHz) oder mit dem AC 300-Spektrometer (75,5 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  ist ebenfalls in ppm angegeben. Als deuteriertes Lösungsmittel wurde ausschließlich  $\text{CDCl}_3$  verwendet, dessen Triplet bei  $\delta = 77$  ppm als Standard diente. Die Spektren sind  $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt. Zur sicheren Zuordnung wurden gegebenenfalls DEPT-Spektren aufgenommen. Auch hier erfolgt die Zuordnung des zum entsprechenden Signal gehörenden Kohlenstoffs bezüglich der vorangestellten durchnummerierten Strukturformel.

Signalverdopplungen aufgrund von Diastereomeren- bzw. Konformerengemischen werden wie beim  $^1\text{H}$ -NMR gehandhabt.

### 3.1.1.3 IR-Spektroskopie

Die Infrarot Spektren wurden mit einem Fourier Transform Infrarot Spektrometer (FT/IR-400plus) mit der single reflection horizontale ATR (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco aufgenommen und mit Jasco Spectra Manager für Windows bearbeitet. Die Wellenzahl-Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in  $\text{cm}^{-1}$ . Die Bandenintensität wird durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s = stark, m = mittel, w = wenig intensiv. Sehr breite Signale werden zudem durch die Abkürzung br = breit gekennzeichnet.

### 3.1.1.4 Massenspektroskopie

Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan im FD-Modus durchgeführt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Masse-Ladungsverteilungen ( $m/z$ -Wert) der Molekülkationen. Dabei ist der Molekülpeak, mit  $\text{M}^+$  gekennzeichnet. Die Aufnahme der hochaufgelösten Massenspektren erfolgte mit dem Gerät MAT 711 der Firma Varian und wurde mit der peak-match-Methode durchgeführt. Die Aufnahmebedingungen (Elektronenenergie und Temperatur) sind vorangestellt.

### 3.1.1.5 Polarimetrie

Die Drehwerte wurden an dem Polarimeter des Typs 241 der Firma Perkin-Elmer bei  $[\alpha]_{546}$  und  $[\alpha]_{578}$  gemessen. Die spezifischen Drehwerte wurden mit Hilfe der untenstehenden Gleichung berechnet. (Zur Probenvorbereitung wurde eine exakte Einwaage bei ca. 20 mg durchgeführt, diese mit Dichlormethan (Merck Uvasol Dichlormethan für die Spektroskopie) auf 2 ml aufgefüllt und anschließend ca. 1 ml für die Messung entnommen.)

$$A = \frac{\alpha_{578 \text{ gemessen}}}{\alpha_{546 \text{ gemessen}} - \alpha_{578 \text{ gemessen}}}$$
$$\alpha_{D \text{ gemessen}} = \frac{A \cdot \alpha_{546 \text{ gemessen}}}{A + 1,3727}$$
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_{D \text{ gemessen}} \cdot 2000}{\text{Einwaage [mg]}}$$

### 3.1.1.6 Elementaranalyse

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

### 3.1.1.7 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden an Bestimmungsapparaten der Firma Stuart Scientific (Bibby, SMP 10) gemessen und unkorrigiert angegeben.

## 3.1.2 Chromatographische Verfahren

### 3.1.2.1 Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionsverläufe wurden, wenn möglich, per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden mit Kieselgel 60 beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenz-Indikator F<sub>254</sub> der Firma Merck verwendet.

Als Laufmittel wurden sowohl Gemische aus Essigsäureethylester (EE) und Petrolether (PE) (Siedetemperatur: 40°C-70°C) als auch aus EE und Methanol (MeOH) verschiedener Polaritäten verwendet.

Substanzen konnten neben der UV-Detektion auch mit folgenden Färbereagenzien sichtbar gemacht werden:

Bromkresolgrün-Lösung:	Lösung aus 40 mg Bromkresolgrün und 100 ml Ethanol wird mit 0.1 molarer NaOH-Lösung bis zur Blaufärbung titriert
Cer-Reagenz:	10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ , 25 g Phosphormolybdänsäure und 80 ml konz. $\text{H}_2\text{SO}_4$ , werden mit destilliertem Wasser auf 1 Liter aufgefüllt
Kaliumpermanganat-Lösung:	0.05%-ige wässrige Lösung von $\text{KMnO}_4$
Ninhydrin-Lösung:	200 mg Ninhydrin werden in 100 ml Ethanol gelöst
Schlittlers-Reagenz:	Mischung aus 3 ml 10%-iger wässriger $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ -Lösung, 100 ml destilliertem Wasser und 100 ml 6%-iger wässriger KI-Lösung

### 3.1.2.2 Säulenchromatographie

Bei der präparativen Säulenchromatographie wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60; 0.040-0.063 mm Korngröße; 230-400 mesh ASTM) verwendet. Das Elutionsmittel aus Gemischen von EE/PE und PE/MeOH wurde möglichst so gewählt, dass sich bei der DC-Kontrolle für die zu trennende Substanz mit diesem Laufmittel ein  $R_f$ -Wert kleiner 0.35 ergab.

### 3.1.2.3 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die semi-präparative HPLC-Trennung wurde mit Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektion, Schreiber) und Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) vorgenommen.

Spektroskopische und chromatographische Untersuchungen wurden an der Luft durchgeführt.

### 3.1.3 Präparative Verfahren und Reagenzien

#### 3.1.3.1 Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Alle verwendeten organischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Je nach erforderlichem Trockenheitsgrad wurden die Lösungsmittel dann noch folgendermaßen absolutiert:

Dichlormethan:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und nach ca. einer Stunde abdestilliert.

Methanol Methanol wurde ca. 2 gew% Magnesium-Späne zugegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann abdestilliert.

Tetrahydrofuran: THF der Reinheit „p.a.“ wurde unter einer Argonatmosphäre über Natrium unter Rückfluss erhitzt. Bei Zugabe von Benzophenon indiziert eine intensive Blaufärbung Wasserfreiheit.

Triethylamin:  $\text{Et}_3\text{N}$  wird über Kaliumhydroxid gekocht und bei Normaldruck destilliert.

Die absolutierten Lösungsmittel wurden über aktiviertem Molekularsieb (3Å und 4Å) aufbewahrt. Diethylether und Acetonitril der Reinheit „p.a.“ wurden direkt eingesetzt.

#### 3.1.3.2 Verwendete Reagenzien

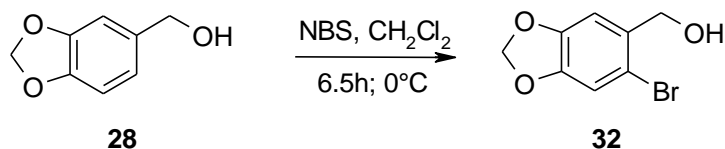
Die Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen ACROS, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck-Schuchard und Schering bezogen. *n*-BuLi wurde als 2,5 molare Lösung in *n*-Hexan oder in Toluol eingesetzt. DIBAH wurde als 1,5 molare Lösung in Toluol und TBSCl 50%-ig in Toluol oder in Substanz eingesetzt. Trimethylaluminium wurde als 2 molare Lösung in Heptan oder in Toluol eingesetzt.

### 3.1.3.3 Präparative Methoden

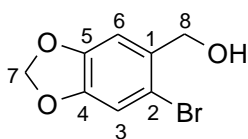
Alle metallorganischen Reaktionen und Synthesen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in einer Argonschutzatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen wurden zuvor unter Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Alle Reaktionsgemische wurden magnetisch gerührt.

## 3.2 Synthesevorschriften und analytische Daten

### 3.2.1 Darstellung von 6-Brom-3,4-methylenedioxybenzylalkohol<sup>30</sup>



7.5 g des Piperonylalkohols **28** ( $M = 152.15 \text{ g/mol}$ ; 49.29 mmol) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben in 80 ml Dichlormethan gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Dann wurden über 1.5 Stunden in mehreren Portionen insgesamt 8.8 g *N*-Bromsuccinimid (NBS;  $M = 177.99 \text{ g/mol}$ ; 49.44 mmol; 1.0 Äq) nach und nach hinzugegeben. Nachdem ca. 5 Stunden gerührt wurde und auf dem Dünnschichtchromatogramm kein Edukt erkennbar war, wurden 40 ml einer 10%-igen Natriumsulfit-Lösung hinzugegeben und für weitere 5 Minuten gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend zweimal mit Wasser, einmal mit 10%-iger Natriumsulfit-Lösung und zweimal mit 8%-iger Natronlauge gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnten 11.1 g (48.04 mmol, 97 % der Theorie) in Form farbloser Kristalle isoliert werden. Weitere Reinigungsschritte waren nicht nötig.



**32**,  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_4$ ,  
 $M = 231.05 \text{ g/mol}$

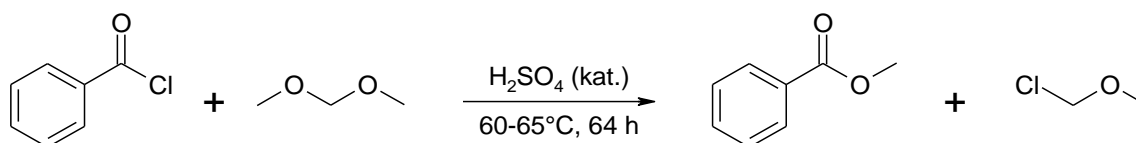
**Schmelzpunkt:** 89 °C (Literatur: 87-88 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

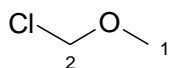
$\delta$  [ppm] = 1.85 (s, br, 1H, -OH); 4.62 (s, 2H, H-8); 5.95 (s, 2H, H-7); 6.95 (s, 1H, H-6); 6.97 (s, 1H, H-3)

Weitere spektroskopische Daten: siehe Literatur<sup>30</sup>

### 3.2.2 Darstellung von Chlormethylmethylether (MOMCl)<sup>55</sup>



In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Gasableitung in eine Gaswaschflasche (mit KOH-Plätzchen) wurden 140.6 g Benzoylchlorid ( $d = 1.21 \text{ g/ml}$ ;  $M = 140.57 \text{ g/mol}$ ; 1 mol; 1Äq), 76.1 g Dimethoxymethan ( $d = 0.86 \text{ g/ml}$ ;  $M = 76.1 \text{ g/mol}$ ; 1 mol; 1Äq) und 5 g konz. Schwefelsäure ( $d = 1.84 \text{ g/ml}$ ;  $M = 98.08 \text{ g/mol}$ ; 0.049 mol; 4.9 mol%) unter Rühren für 64 Stunden auf 60-65 °C erwärmt. Anschließend wurde der Rückflusskühler gegen eine Destillationsbrücke ausgetauscht. Schrittweise wurde die Ölbadtemperatur auf 130°C erhöht und dabei der Chlormethylmethylether abdestilliert. Es wurden 56.49 g Chlormethylmethylether (0.7 mol; 70 % der Theorie) isoliert.



XXX,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$   
 $M = 80.51 \text{ g/mol}$

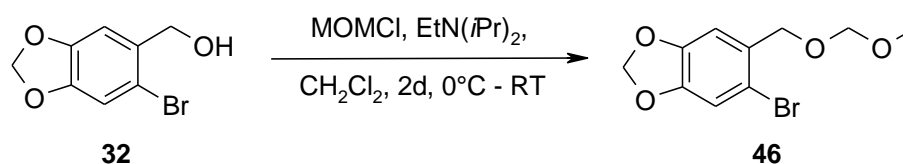
**Siedepunkt:** 55-57 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

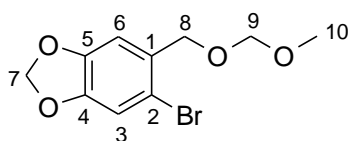
$\delta$  [ppm] = 3.49 (s, 3H, H-1); 5.44 (s, 2H, H-2)

<sup>55</sup> Reggelin, M.; Doerr, S. *Synlett* **2004**, 6, 1117

### 3.2.3 Darstellung von 4-Brom-5-(methoxymethoxymethyl)-1,2-methyldioxybenzol



In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 70 ml abs. Dichlormethan und 50 ml *N*-Ethyldiisopropylamin gemischt und 6.8 g des bromierten Alkohols **32** ( $M = 231.05 \text{ g/mol}$ ; 29.43 mmol) darin gelöst. Anschließend wurde eine Spatelspitze *N,N*-4-Dimethylaminopyridin (DMAP) zugegeben und das Gemisch in einem Eisbad gekühlt. Danach wurden 6.9 ml Chlormethylmethylether ( $d = 1.07$ ;  $M = 80.51 \text{ g/mol}$ ; 91.7 mmol; 3.1 Äq) über eine Spritze zügig zugeführt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren langsam auf Raumtemperatur erwärmt und ca. zwei Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 50 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und es wurde eine weitere Stunde gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und zweimal mit einer 2 molaren Salzsäure extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten wässrigen Phasen mit 2 molarer Salzsäure angesäuert (pH 2) und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Abschließend wurden die organischen Phasen vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Es wurden 8.51 g eines gelblichen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 7.88 g (28.64 mmol, 97 % der Theorie) des Bromids **46** als ein blass gelbes Öl erhalten.



**46**,  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$ ,  
 $M = 275.1 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 3.40 (s, 3H, H-10); 4.54 (s, 2H, H-8); 4.70 (s, 2H, H-9); 5.94 (s, 2H, H-7); 6.94 (s, 1H, H-6); 6.97 (s, 1H, H-3)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 55.6 (C-10); 68.7 (C-8); 96.0 (C-9); 101.7 (C-7); 109.5 (C-6); 112.7 (C-3); 113.5 (C-2); 130.5 (C-1); 147.4 (C-5); 147.8 (C-4)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2937 (w); 2888 (w); 1502 (m); 1477 (s); 1413 (m); 1235 (s); 1148 (m); 1105 (s); 1032 (s); 930 (m); 863 (m); 830 (m); 680 (w)

**MS (FD):**

274.1, 276.1 [ $\text{M}^+$ ] (zwei Bromisotope)

**HRMS** (80 eV,  $70^\circ\text{C}$ ):

Ber.: 296.9738

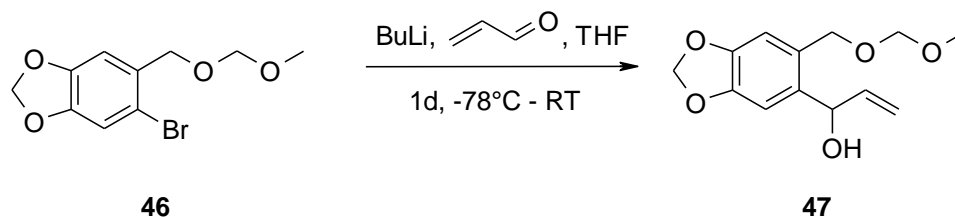
Gef.: 296.9733 (für  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{BrNa}$ )

**EA** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$ )

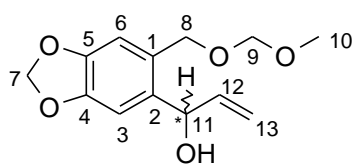
Ber.: C 43.66, H 4.03

Gef.: C 43.62, H 4.05

### 3.2.4 Darstellung von 1-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-2-propen-1-ol



In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 5.0 g des geschützten Bromids **46** ( $M = 275.1$  g/mol; 18.17 mmol) vorgelegt, in 100 ml abs. THF gelöst und mittels eines Aceton-Trockeneisgemisches auf  $-78$  °C gekühlt. Über ein Septum wurden mit einer Spritze anschließend 25 ml *n*-Butyllithium-Lösung (*n*-BuLi 2.5 M in *n*-Hexan; 62.5 mmol; 3.4 Äq) zugetropft und zwei Stunden gerührt. Nach dem darauf folgenden Zuspritzen von 2.8 ml Acrolein ( $d = 0.844$  g/ml;  $M = 56.06$  g/mol; 42.15 mmol; 2.3 Äq) wurde das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt, wobei es langsam auftaute. Zur Aufarbeitung wurden ca. 100 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und 40 ml Wasser hinzugegeben. Anschließend wurde die abgetrennte wässrige Phase fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 6.28 g eines braunen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 5:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 3.24 g (12.84 mmol, 71 % der Theorie) des Allylalkohols **47** als gelbes Öl erhalten.



**47**,  $C_{13}H_{16}O_5$ ,  
 $M = 252.27$  g/mol

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.79 (s, 1H, OH); 3.37 (s, 3H, H-10); 4.52 (d, 1H, H-8a,  $^2J = 11.9$  Hz mit H-8b); 4.63 (s, 2H, H-9); 4.65 (d, 1H, H-8b,  $^2J = 11.9$  Hz mit H-8a); 5.21 (m, 1H, H-13a); 5.36 (m, 2H, H-11, H13b); 5.91 (s, 2H, H-7); 6.00 (m, 1H, H-12); 6.78 (s, 1H, H-3); 6.94 (s, 1H, H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 55.6 (C-10); 66.9 (C-8); 70.7 (C-11); 95.4 (C-9); 101.2 (C-7); 107.7 (C-6); 110.2 (C-3); 114.8 (C-13); 128.5 (C-1); 135.9 (C-2); 139.2 (C-12); 146.9 (C-5); 147.7 (C-4)

**IR:**

$\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3421 (m, br); 2942 (w); 2888 (m); 1621 (w); 1503 (m); 1484 (s); 1380 (m); 1235 (s); 1146 (m); 1097 (m); 1030 (s); 987 (s); 922 (s); 869 (m); 803 (m)

**MS (FD):**

252.3 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS (80 eV, 70°C):**

Ber.: 275.0895

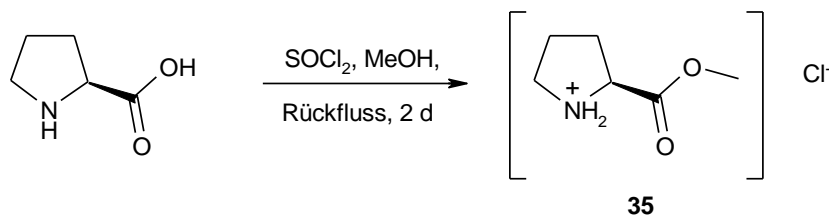
Gef.: 275.0897 (für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ )

**EA ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ )**

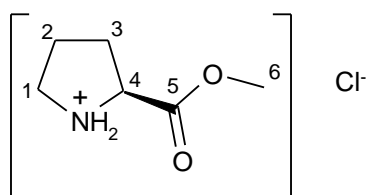
Ber.: C 61.90, H 6.39

Gef.: C 62.05, H 6.27

### 3.2.5 Darstellung von (*S*)-Prolinmethylesterhydrochlorid<sup>32</sup>



In einem 1 l Dreihalskolben wurden 100 g (*S*)-Prolin ( $M = 115.13 \text{ g/mol}$ ; 0.869 mol) in 500 ml abs. Methanol gelöst und tropfenweise mit 107 ml Thionylchlorid ( $d = 1.64 \text{ g/ml}$ ;  $M = 118.97 \text{ g/mol}$ ; 1.477 mol; 1.7 Äq) versetzt, so dass das Reaktionsgemisch leicht siedete. Anschließend wurde unter Rückfluss für ca. zwei Tage erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden das Methanol und das Thionylchlorid am Rotationsverdampfer abdestilliert. Im Ölpumpenvakuum wurden letzte Lösungsmittelreste entfernt. Es wurden 155.3 g eines farblosen Öls isoliert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte sich, dass ca. 80 % des (*S*)-Prolinmethylesterhydrochlorids **35** entstanden sind.



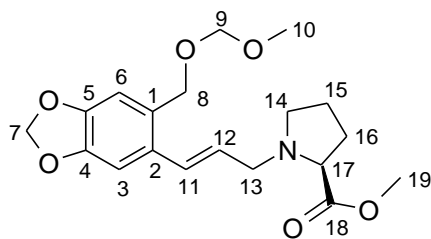
**35**,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ ,  
 $M = 165.62 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.16 (m, 3H, H-3b, H-2); 2.48 (m, 1H, H-3a); 3.44 (m, 2H, H-1); 3.90 (s, 3H, H-6); 4.43 (m, 1H, H-4)

Weitere spektroskopische Daten: siehe Literatur<sup>32</sup>





**48**, C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>,  
M = 363.41 g/mol

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

δ [ppm] = 1.78 (m, 1H, H-15a); 1.90 (m, 2H, H-16); 2.12 (m, 1H, H-15b); 2.40 (m, 1H, H-14a); 3.16 (m, 2H, H-14b, H-17); 3.28 (dd, 1H, H-13a, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz mit H-13b, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz mit H-12); 3.38 (dd, 1H, H-13b, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz mit H-13a, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz mit H-12); 3.37 (s, 3H, H-10); 3.63 (s, 3H, H-19); 4.51 (s, 2H, H-9); 4.64 (s, 2H, H-8); 5.90 (s, 2H, H-7); 6.08 (dt, 1H, H-12, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz mit H-13a, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz mit H-13b, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz mit H-11); 6.69 (d, 1H, H-11, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz mit H-12); 6.79 (s, 1H, H-3), 6.94 (s, 1H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ [ppm] = 23.2 (C-15); 29.6 (C-16); 51.9 (C-19); 53.7 (C-14); 55.5 (C-13); 57.2 (C-10); 65.3 (C-17); 66.7 (C-8); 95.5 (C-9); 101.1 (C-7); 105.9 (C-3); 109.6 (C-6); 127.6 (C-12); 128.5 (C-1); 129.0 (C-2); 130.4 (C-11); 147.0 (C-5); 147.6 (C-4); 174.7 (C-18)

**IR:**

ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 2949 (w); 2886 (w); 2822 (w); 1731 (s); 1503 (m); 1482 (s); 1437 (w); 1358 (w); 1266 (m); 1198 (m); 1145 (s); 1098 (m); 1030 (s); 930 (m); 870 (m)

**MS (FD):**

363.3 [M<sup>+</sup>]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 264.1760

Gef.: 264.1758 (für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>6</sub>)

**EA** (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>)

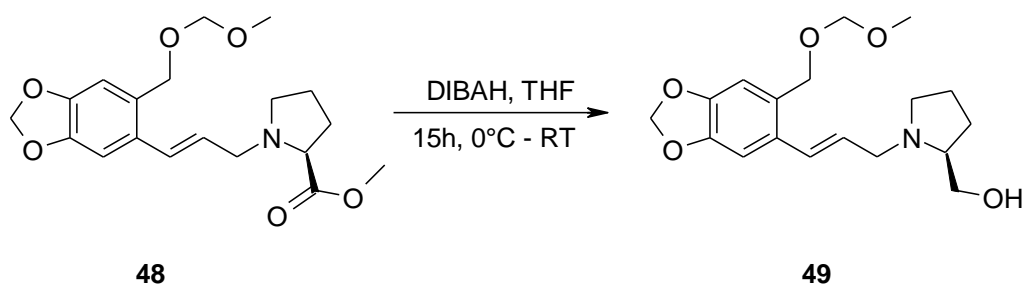
Ber.: C 62.80, H 6.93, N 3.85

Gef.: C 62.94, H 6.90, N 3.98

**Polarimetrie:**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -51.9^{\circ} \quad (c = 0.96 \text{ g/100 ml})$$

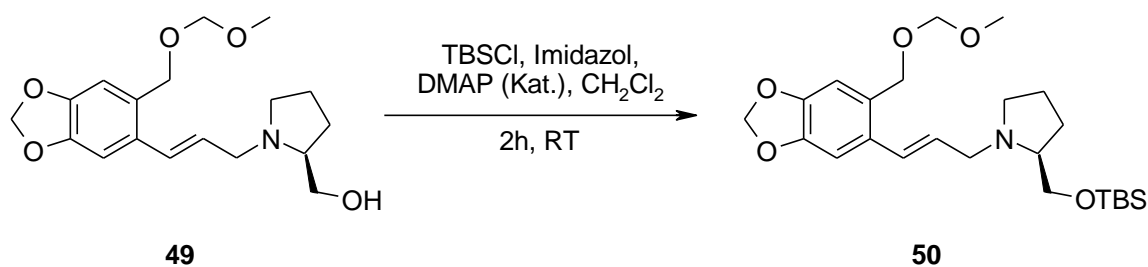
### 3.2.7 Darstellung von *N*-{3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-2*E*-propenyl}-2*S*-prolinol<sup>33</sup>



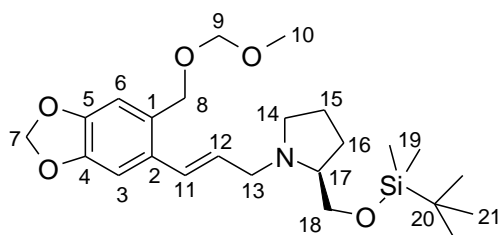
In einem 100 ml Schlenkkolben wurden 1.0 g des Allylamoesters **48** ( $M = 363.41$  g/mol; 2.97 mmol) in 40 ml abs. THF unter Argonatmosphäre gelöst und mit einem Kryostaten auf  $-20$  °C gekühlt. Nach Zugabe von 7 ml Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (DIBALH 1.5 M in Toluol; 10.5 mmol; 3.5 Äq) wurde für 15 Stunden gerührt. Anschließend wurden ca. 10 ml Methanol zugegeben und erneut 10 Minuten gerührt. Danach wurden ca. 10 ml Wasser, ca. 5 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ca. 5 ml gesättigte Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung dazugegeben. Nach der Trennung der organischen und wässrigen Phase wurde die wässrige noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.94 g eines gelbbraunen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde ungereinigt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Die vollständige Charakterisierung erfolgt nach Schutz der OH-Gruppe als Silyl-Ether (s. Kapitel 3.2.6).

### 3.2.8 Darstellung von *N*-3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-2*E*-propenyl-2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidin<sup>33,36</sup>



In einem 25 ml Schlenkkolben wurden 0.94 g des Allylaminoalkohol-Rohöls **49** ( $M = 335.40$  g/mol;  $\leq 2.8$  mmol, vgl. 3.2.7) in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und 0.41 g Imidazol ( $M = 68.08$  g/mol; 6.02 mmol; 2.2 Äq) hinzugegeben. Anschließend wurden 1.0 g tert-Butyldimethylchlorosilan-Lösung (TBSCl 50 %ig in Toluol;  $M = 150.73$  g/mol; 3.32 mmol; 1.2 Äq) zugetropft, eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator zugegeben und 15 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml Methanol und 10 ml Wasser zugegeben. Es wurde viermal mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 1.43 g eines braunen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit EE:MeOH = 3:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 1.27 g (2.8 mmol, 95 % der Theorie) des geschützten Allylamins **50** als ein hellgelbes Öl erhalten.



**50**,  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$ ,  
 $M = 449.67$  g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 0.02 (s, 6H, H-19); 0.87 (s, 9H, H-21); 1.57 (m, 1H, H-16a); 1.70 (m, 2H, H-15); 1.88 (m, 1H, H-16b); 2.28 (m, 1H, H-14a); 2.61 (m, 1H, H-17, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz mit H-18); 3.09 (m, 2H, H-13a, H-14b); 3.39 (s, 3H, H-10); 3.45 (dd, 1H, H-18a, <sup>2</sup>J = 10.2 Hz mit H-18b, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz mit H-17); 3.68 (m, 2H, H-13b, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz mit H-12; H-18b, <sup>2</sup>J = 10.2 Hz mit H-18a); 4.53 (s, 2H, H-9); 4.66 (s, 2H, H-8); 5.91 (s, 2H, H-7); 6.10 (dt, 1H, H-12, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz

mit H-13a,  $^3J = 7.4$  Hz mit H-13b,  $^3J = 15.7$  Hz mit H-11); 6.71 (d, 1H, H-11,  $^3J = 15.7$  Hz mit H-12); 6.80 (s, 1H, H-3); 6.97 (s, 1H, H-6)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = -5.4 (C-19); 18.3 (C-20); 22.9 (C-15); 25.9 (C-21); 28.4 (C-16); 54.8 (C-14); 55.4 (C-13); 58.0 (C-10); 64.8 (C-17); 66.8 (C-18); 67.0 (C-8); 95.5 (C-9); 101.0 (C-7); 105.9 (C-3); 109.6 (C-6); 128.2 (C-1); 128.4 (C-12); 128.7 (C-11); 130.7 (C-2); 146.9 (C-5); 147.6 (C-4)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2928 (m); 2855 (m); 1503 (w); 1483 (m); 1386 (w); 1360 (w); 1252 (m); 1147 (m); 1096 (s); 1034 (s); 934 (m); 834 (s); 774 (s); 664 (m)

**MS (FD):**

449.3 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV,  $70^\circ\text{C}$ ):

Ber.: 450.2676

Gef.: 450.2657 (für  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{Si}$ )

**EA** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$ )

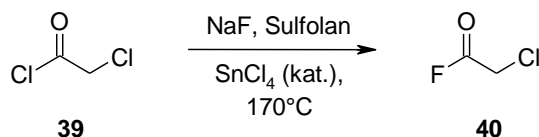
Ber.: C 64.11, H 8.74, N 3.11

Gef.: C 64.24, H 8.55, N 3.08

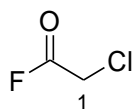
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -40.28^\circ$  (c = 1.00 g/100 ml)

### 3.2.9 Darstellung von Chloracetylfluorid



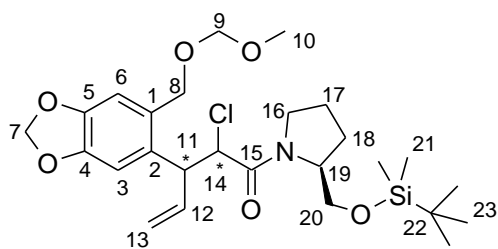
In einem 100 ml Rundkolben mit Vigreuxkolonne, Claisenaufsatz, Liebigkühler und Calciumchlorid-Trockenrohr wurden 19 g Natriumfluorid ( $M = 41.99 \text{ g/mol}$ ; 0.453 mol, 2.5 Äq) mit ca. 40 ml Sulfolan intensiv vermischt. Zu dieser Suspension wurden 20 g Chloroacetylchlorid **39** ( $M = 112.94 \text{ g/mol}$ , 14 ml;  $d = 1.42 \text{ g/ml}$ ; 0.177 mol) und ca. 3 ml Zinntetrachlorid ( $M = 260.5 \text{ g/mol}$ ; 6,7 g;  $d = 2.23 \text{ g/ml}$ ; 0.023 mol; 15 mol%) gegeben. Anschließend wurde das Ölbad auf  $170 \text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgeheizt. Bei Erreichen der Temperatur wurde das Ölbad unter den Reaktionskolben angehoben. Das Reaktionsgemisch wurde intensiv gerührt. 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 Chloroacetylfluorid **40** bei Normaldruck destilliert. Es konnten 8.9 g (0.092 mol, 51 % der Theorie) des Säurefluorids als farblose Flüssigkeit isoliert werden.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 4.23 (s, 2H, H-1)





**51a/b**, C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>ClNO<sub>6</sub>Si,  
M = 526.15 g/mol

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

δ [ppm] = 0.04 (m, 6H, H-21); 0.86 (m, 9H, H-23); 1.96 (m, 4H, H-17, H-18); 3.39 (s, 3H, H-10); 3.50 (m, 3H, H-16, H-20a); 3.73 (m, 1H, H-20b); 4.12 (m, 2H, H-11, H-19); 4.59 (m, 5H, H-8, H-9, H-14); 5.05 (m, 2H, H-13); 5.92 (m, 1H, H-12); 5.92 (s, 2H, H-7); 6.70 (m, 1H, H-3); 6.87 (m, 1H, H-6)

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

δ [ppm] = 0.03 (mehrere s, 6H, H-21); 0.84 (mehrere s, 9H, H-23); 1.81 (m, 4H, H-17, H-18); 3.33 (m, 3H, H-16, H-20a); 3.37 (s, 3H, H-10); 3.57 (m, 1H, H-20b); 3.69 (m, 1H, H-19); 4.26 (m, 1H, H-11); 4.55 (m, 5H, H-8, H-9, H-14); 5.13 (m, 2H, H-13); 5.89 (s, 2H, H-7); 6.06 (m, 1H, H-12); 6.63 (s, 1H, H-3); 6.85 (s, 1H, H-6)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Hauptdiastereomer):

δ [ppm] = -5.5 (C-21); 18.1 (C-22); 21.9 (C-17); 25.8 (C-23); 27.0 (C-18); 47.4 (C-16); 47.5 (C-11); 55.5 (C-10); 58.0 (C-20); 59.0 (C-19); 62.0 (C-14); 67.0 (C-8); 95.6 (C-9); 101.2 (C-7); 107.5 (C-3); 109.3 (C-6); 118.3 (C-13); 130.5 (C-1); 132.0 (C-2); 136.6 (C-12); 146.3 (C-4); 147.5 (C-5); 166.4 (C-15)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (Nebendiastereomer):

δ [ppm] = -5.5 (C-21); 18.1 (C-22); 21.6 (C-17); 25.8 (C-23); 26.8 (C-18); 47.0 (C-11); 47.4 (C-16); 55.4 (C-10); 58.0 (C-19); 58.6 (C-14); 61.9 (C-20); 66.8 (C-8); 95.4 (C-9); 101.1 (C-7); 106.8 (C-3); 110.3 (C-6); 117.9 (C-13); 130.4 (C-1); 132.4 (C-2); 137.3 (C-12); 146.3 (C-4); 147.1 (C-5); 166.2 (C-15)

**IR:**

$\nu_{\max}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2928 (w); 2884 (w); 1756 (w); 1655 (m); 1504 (m); 1487 (m); 1424 (m); 1250 (m); 1147 (m); 1098 (s); 1033 (s); 922 (m); 834 (s); 777 (s); 668 (m)

**MS (FD):**

525.3 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 548.2211

Gef.: 548.2199 (für  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClNO}_6\text{SiNa}$ )

**EA** ( $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClNO}_6\text{Si}$ )

Ber.: C 59.35, H 7.66, N 2.66

Gef.: C 59.31, H 7.65, N 2.68

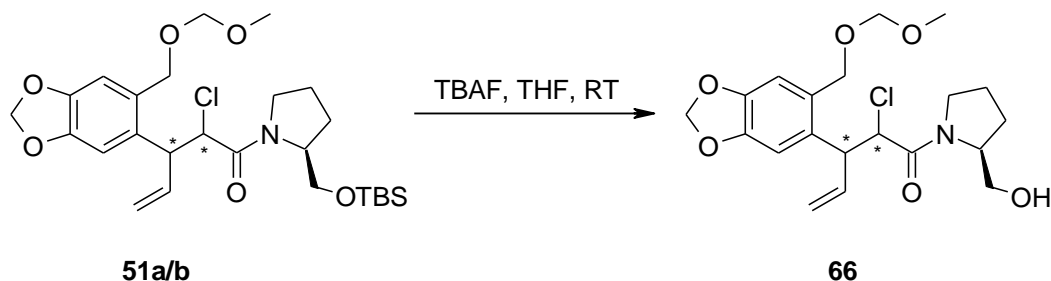
**Polarimetrie** (Hauptdiastereomer):

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -50.53^\circ$  (c = 1.07 g/100 ml)

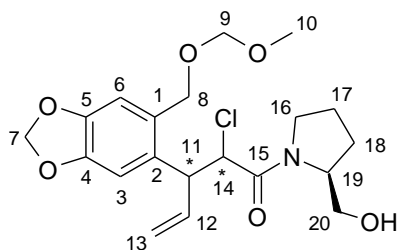
**Polarimetrie** (Nebendiastereomer):

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -28.49^\circ$  (c = 0.95 g/100 ml)

### 3.2.11 Darstellung von 2-Chlor-3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)-4-pentensäure-(2*S*-(hydroxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid



In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 25 ml Schlenk Kolben wurden 0.3195 g des Umlagerungsproduktes **51a/b** ( $M = 526.15 \text{ g/mol}$ ; 0.607 mmol) in 10 ml abs. THF gelöst und 0.22 g Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF;  $M = 315.52 \text{ g/mol}$ ; 0.7 mmol; 1.15 Äq), gelöst in THF, zugegeben. Anschließend wurde drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden ca. 15 ml Wasser zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.293 g eines gelb-braunen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit EE als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0.201 g (0.49 mmol, 81 % der Theorie) des entschützten Umlagerungsproduktes **66** als ein gelbes Öl erhalten. Die vollständige Charakterisierung erfolgte nach der Umsetzung zum Nitrobenzoesäureester.

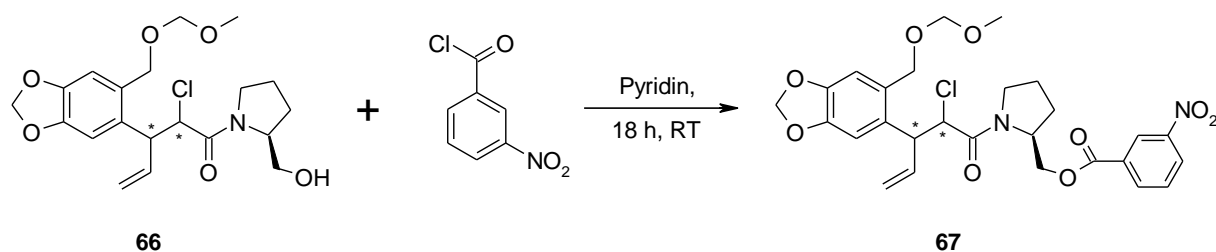


**66**,  $C_{20}H_{26}ClNO_6$ ,  
 $M = 411.89 \text{ g/mol}$

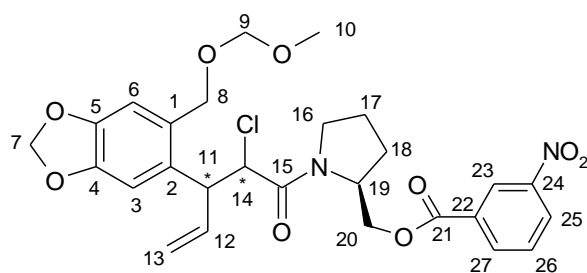
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Hauptdiastereomer):

$\delta$  [ppm] = 1.90 (m, 4H, H-17, H-18); 3.40 (s, 3H, H-10); 3.49 (m, 1H, H-20a); 3.63 (m, 3H, H-16, H-20b); 4.20 (m, 1H, H-11); 4.41 (m, 1H, H-19); 4.52 (m, 1H, H-14); 4.63 (m, 4H, H-8, H-9); 5.08 (m, 2H, H-13); 5.94 (m, 3H, H-7, H-12); 6.70 (s, 1H, H-3); 6.86 (s, 1H, H-6)

### 3.2.12 Darstellung von 2-Chlor-3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-(methylenedioxyphenyl)]-4-pentensäure-(2*S*-(3-nitrobenzoyloxymethyl)-pyrrolidiny)-amid



In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 25 ml Schlenckkolben wurden 0.2 g des Alkohols **66** ( $M = 411.89 \text{ g/mol}$ ; 0.486 mmol) in 10 ml abs. Pyridin gelöst. Anschließend wurden 0.1 g 3-Nitrobenzoylchlorid ( $M = 185.57 \text{ g/mol}$ ; 0.54 mmol, 1.1 Äq) zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 10 ml Wasser zugegeben. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.2598 g eines gelblichen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0.21 g (0.374 mmol, 77 % der Theorie) des Esters **67** als ein blass gelbes Öl erhalten.



**67**,  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_9$ ,  
 $M = 560.99 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.04 (m, 4H, H-17, H-18); 3.40 (s, 3H, H-10); 3.50 (m, 1H, H-16a); 3.59 (m, 1H, H-16b); 3.73 (m, 1H, H-11); 4.40 (m, 1H, H-19); 4.58 (m, 7H, H-8, H-9, H-14, H-20); 5.08 (m, 2H, H-13); 5.93 (m, 3H, H-12, H-7); 6.72 (s 1H, H-3); 6.86 (s, 1H, H-6); 7.66 (m, 1H, H-

26,  $^3J = 8.2$  Hz mit H-25, H-27); 8.40 (m, 2H, H-25, H-27,  $^3J = 8.2$  Hz mit H-26); 8.84 (m, 1H, H-23)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 21.5 (C-17); 27.5 (C-18); 47.0 (C-16); 47.1 (C-11); 55.6 (C-10); 56.0 (C-20); 58.0 (C-19); 64.5 (C-14); 67.0 (C-8); 95.6 (C-9); 101.3 (C-7); 107.5 (C-3); 110.1 (C-6); 118.4 (C-13); 124.6 (C-23); 127.5 (C-25); 129.7 (C-26); 130.1 (C-1); 131.7 (C-2); 131.9 (C-27); 135.4 (C-12); 136.6 (C-4); 146.4 (C-5); 147.6 (C-22); 148.2 (C-24); 164.3 (C-21); 166.9 (C-15)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3446 (s); 2955 (m); 2886 (m); 1728 (s); 1656 (s); 2535 (s); 1505 (m); 1488 (m); 1427 (m); 1352 (s); 1294 (m); 1264 (s); 1146 (m); 1100 (m); 1037 (s); 929 (m); 817 (m)

**MS (FD):**

560.4 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 583.1459

Gef.: 583.1470 (für  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_9\text{Na}$ )

**EA** ( $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_9$ )

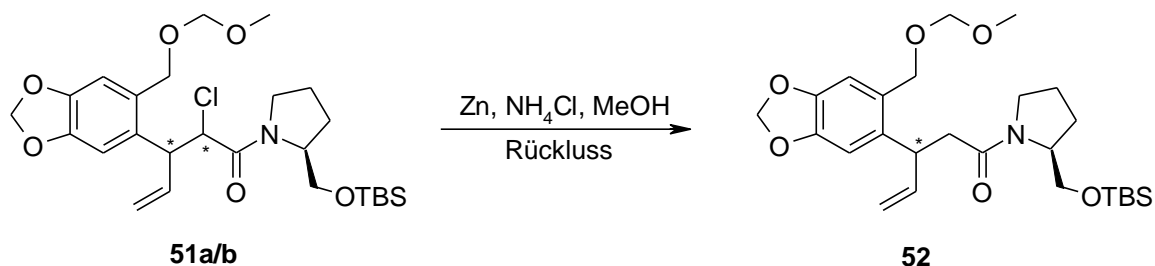
Ber.: C 57.81, H 5.21, N 4.99

Gef.: C 57.19, H 5.14, N 4.63

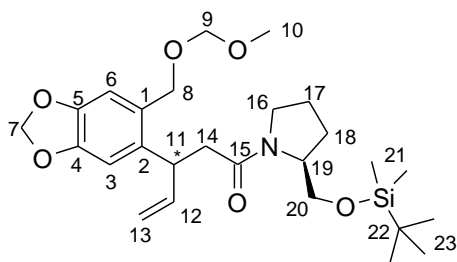
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -57.24^\circ$  (c = 1.09 g/100 ml)

### 3.2.13 Darstellung von 3-[2-(Methoxymethoxymethyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäure-(2*S*-(*t*-butyl-dimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid



In einem 100 ml Rundkolben wurden 1.23 g des Chloramids **51a/b** ( $M = 526.15 \text{ g/mol}$ ; 2.34 mmol) in 60 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid/Methanol-Lösung gelöst, mit 1 g Zinkstaub ( $M = 65.38 \text{ g/mol}$ ; 0.0153 mol; 6.5 eq) versetzt und 30 min unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurden ca. 10 ml Wasser dazugegeben, wobei ein voluminöser farbloser Niederschlag ausfiel. Anschließend wurde viermal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnten 1.1 g eines braunen Öls isoliert werden. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 3:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0.95g (1.93 mmol, 83 % der Theorie) des dechlorierten Amids **52** als braunes Öl erhalten.



**52**,  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Si}$ ,  
 $M = 491.71 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 0.25 (m, 6H, H-21); 0.84 (m, 9H, H-23); 1.79 (m, 2H, H-17); 1.97 (m, 2H, H-18); 2.62 (m, 2H, H-14); 3.41 (m, 3H, H-16, H-20a); 3.38 (s, 3H, H-10); 3.60 (m, 1H, H-20b); 4.09 (m, 1H, H-19); 4.24 (m, 1H, H-11); 4.51 (m, 1H, H-8a); 4.65 (s, 2H, H-9); 4.66 (m, 1H, H-8b); 4.93 (m, 1H, H-13a,  $^3J = 10.6 \text{ Hz}$  mit H-12); 5.01 (m, 1H, H-13b); 5.89 (s, 2H, H-7); 5.97 (m, 1H, H-12,  $^3J = 10.6 \text{ Hz}$  mit H-13a); 6.68 (s, 1H, H-3); 6.83 (s, 1H, H-6)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = -5.4 (C-21); 21.8 (C-22); 24.2 (C-17); 25.9 (C-23); 27.0 (C-18); 39.7 (C-11); 40.5 (C-14); 47.6 (C-16); 55.4 (C-10); 58.3 (C-19); 62.7 (C-20); 66.9 (C-8); 95.6 (C-9); 101.0 (C-7); 107.4 (C-3); 109.8 (C-6); 114.4 (C-13); 129.1 (C-1); 135.7 (C-2); 140.9 (C-12); 145.8 (C-5); 147.3 (C-4); 169.6 (C-15)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3391 (m, br); 2955 (m); 2883 (m); 1618 (m); 1504 (m); 1486 (m); 1429 (m); 1265 (m); 1235 (m); 1147 (m); 1099 (s); 1035 (s); 920 (s); 869 (m); 735 (s)

**MS (FD):**

491.5 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 514.2601

Gef.: 514.2597 (für  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{SiNa}$ )

**EA** ( $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Si}$ )

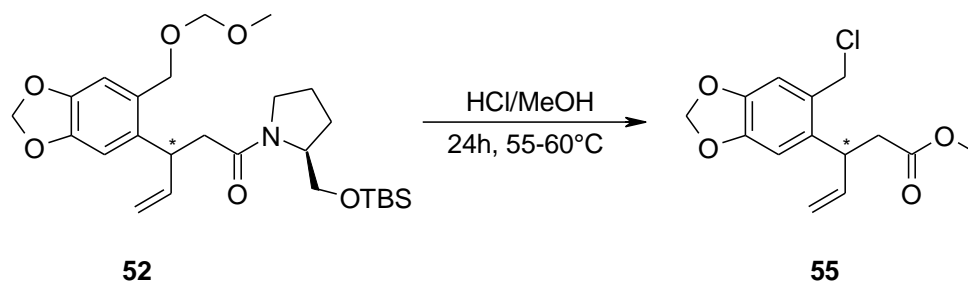
Ber.: C 63.51, H 8.40, N 2.85

Gef.: C 62.26, H 8.28, N 2.82

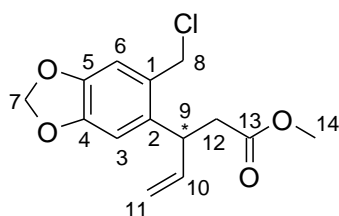
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -23.96^\circ$  (c = 1.04 g/100 ml)

### 3.2.14 Darstellung von 3-[2-Chlormethyl-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäuremethylester<sup>20</sup>



In einem 25 ml Schlenk Kolben wurden 0.20 g des Amids **52** ( $M = 491.71 \text{ g/mol}$ ; 0.41 mmol) in 15 ml absolutem Methanol gelöst und anschließend 1.1 ml Acetylchlorid ( $d = 1.1 \text{ g/mL}$ ,  $M = 78.5 \text{ g/mol}$ , 15 mmol) vorsichtig zugetropft. Dann wurde die Lösung auf 55-60 °C erwärmt. Nach 24 Stunden wurde die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende braun-schwarze Rückstand wurde in ca. 15 ml Ethylacetat suspendiert und über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.0931 g eines blassgelben Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 3:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0.0714 g (0.27 mmol, 66 % der Theorie) des Chlorids **55** als farbloses Öl gewonnen.



**55**,  $C_{14}H_{15}ClO_4$ ,  
 $M = 282.73 \text{ g/mol}$

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

$\delta$  [ppm] = 2.66 (dd, 1H, H-12a, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz mit H-12b, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz mit H-9); 2.76 (dd, 1H, H-12b, <sup>2</sup>J = 15.7 Hz mit H-12a, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz mit H-9); 3.59 (s, 3H, H-14); 4.18 (m, 1H, H-9, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz mit H-12a, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz mit H-12b); 4.53 (d, 1H, H-8a, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz mit H-8b); 4.75 (d, 1H, H-8b, <sup>2</sup>J = 11.4 Hz mit H-8a); 5.06 (m, 2H, H-11); 5.93 (m, 1H, H-10); 5.91 (s, 2H, H-7); 6.66 (s, 1H, H-3); 6.77 (s, 1H, H-6)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 39.8 (C-12); 39.9 (C-9); 44.5 (C-14); 51.7 (C-8); 101.4 (C-7); 107.7 (C-3); 110.3 (C-6); 115.0 (C-11); 128.5 (C-1); 135.5 (C-2); 139.8 (C-10); 146.2 (C-5); 148.4 (C-4); 172.0 (C-13)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2952 (w); 2896 (w); 1734 (s); 1637 (w); 1504 (m); 1486 (s); 1436 (w); 1378 (w); 1252 (s); 1166 (m); 1127 (w); 1038 (s); 932 (m); 869 (m); 750 (w); 699 (m)

**MS (FD):**

282.2 [ $\text{M}^+$ ]

**EA** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ )

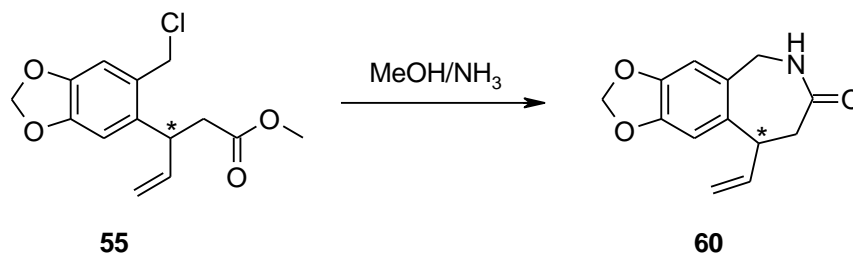
Ber.: C 59.48, H 5.35

Gef.: C 60.04, H 4.98

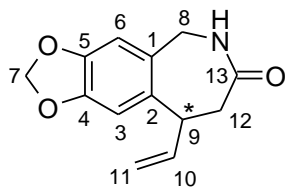
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.39^\circ$  (c = 1.35 g/100 ml)

### 3.2.15 Darstellung von 7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-3-on



In einem 250 ml Dreihalskolben wurden ca. 100 ml absolutes Methanol vorgelegt und unter Eisbadkühlung über eine Fritte bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet. Anschließend wurden 0.4 g des Esters **55** ( $M = 282.73 \text{ g/mol}$ ; 1.41 mmol), gelöst in ca. 10 ml absolutem Methanol, zugegeben. Der Ansatz wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 0.32 g eines gelben Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0.2302 g (0.995 mmol, 71 % der Theorie) des Lactams **60** als farbloser Feststoff erhalten.



**60**,  $C_{13}H_{13}NO_3$ ,  
 $M = 231.25 \text{ g/mol}$

**Schmelzpunkt:** 127 °C (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.72 (dd, 1H, H-12a,  $^2J = 14.9 \text{ Hz}$  mit H-12b,  $^3J = 9.6 \text{ Hz}$  mit H-9); 2.95 (dd, 1H, H-12b,  $^2J = 14.9 \text{ Hz}$  mit H-12a,  $^3J = 4.2 \text{ Hz}$  mit H-9); 3.78 (m, 1H, H-9,  $^3J = 9.3 \text{ Hz}$  mit H-12a,  $^3J = 4.2 \text{ Hz}$  mit H-12b); 4.17 (d, 1H, H-8a,  $^2J = 16 \text{ Hz}$  mit H-8b); 4.34 (d, 1H, H-8b,  $^2J = 16 \text{ Hz}$  mit H-8a); 5.12 (m, 2H, H-11,  $^3J = 10.2 \text{ Hz}$  und 17 Hz mit H-10); 5.93 (m, 3H, H-10, H-7); 6.54 (s, 1H, H-6); 6.68 (s, 1H, H-3)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 39.3 (C-12); 42.4 (C-9); 48.8 (C-8); 101.2 (C-7); 108.6 (C-3); 110.4 (C-6); 115.8 (C-11); 128.8 (C-1); 133.4 (C-2); 140.3 (C-10); 145.9 (C-5); 147.3 (C-4); 174.2 (C-13)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3206 (w); 3076 (w); 2890 (w); 1668 (s); 1505 (m); 1484 (m); 1447 (m); 1403 (m); 1366 (m); 1339 (m); 1231 (s); 1103 (m); 1035 (s); 915 (s); 868 (m); 771 (s); 616 (m)

**MS (FD):**

231.3 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 254.0793

Gef.: 254.0798 (für  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ )

**EA** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ )

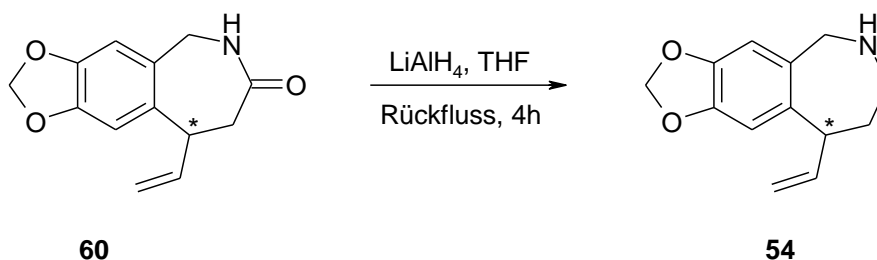
Ber.: C 67.52, H 5.67, N 6.06

Gef.: C 67.61, H 5.76, N 6.03

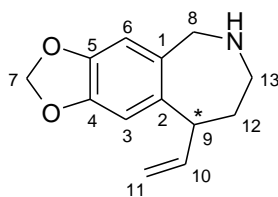
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -49.38^\circ$  (c = 1.11 g/100 ml)

### 3.2.16 Darstellung von 7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-benzazepin<sup>37</sup>



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 0.16 g Lithiumaluminiumhydrid ( $M = 37.95 \text{ g/mol}$ ; 4.2 mmol; 5.3 Äq) in 40 ml abs. THF auf ca. 50 °C erwärmt. Anschließend wurden 0.183 g des Lactams **60** ( $M = 231.25 \text{ g/mol}$ , 0.79 mmol), gelöst in ca. 10 ml abs. THF, so zugetropft, dass die Lösung leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde für vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml Wasser und danach 5 ml 2 N NaOH vorsichtig zugetropft. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit THF gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.17 g eines gelblichen Öls isoliert. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit EE:MeOH = 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es wurden 0.1447 g (0.67 mmol, 84 % der Theorie) des Amins **54** als ein blass gelbes Öl erhalten.



**54**,  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   
 $M = 217.27 \text{ g/mol}$

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

$\delta$  [ppm] = 1.55 (s, 1H, NH); 1.80 (m, 2H, H-12, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz mit H-9); 3.09 und 3.22 (m, 2H, H-13); 3.63 (m, 1H, H-9, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz mit H-12); 3.78 (d, 1H, H-8a, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz mit H-8b); 3.86 (d, 1H, H-8b, <sup>2</sup>J = 14.9 Hz mit H-8a); 4.89 (m, 1H, H-11a, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz mit H-10); 5.13 (m, 1H, H-11b, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz mit H-10); 5.87 (s, 2H, H-7); 6.06 (m, 1H, H-10, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz mit H-11a, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz mit H-11b); 6.60 (s, 1H, H-6); 6.68 (s, 1H, H-3)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 35.7 (C-12); 40.3 (C-9); 48.1 (C-8); 50.2 (C-13); 100.9 (C-7); 105.8 (C-3); 109.7 (C-6); 115.2 (C-11); 121.7 (C-1); 135.9 (C-2); 140.5 (C-10); 145.3 (C-5); 146.2 (C-4)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3232 (w); 2905 (m); 1640 (w); 1500 (m); 1480 (s); 1452 (m); 1361 (m); 1335 (m); 1259 (s); 1228 (s); 1136 (m); 1038 (s); 911 (s); 870 (m); 848 (s); 810 (m); 730 (m)

**MS (FD):**

217.1 [ $\text{M}^+$ ]

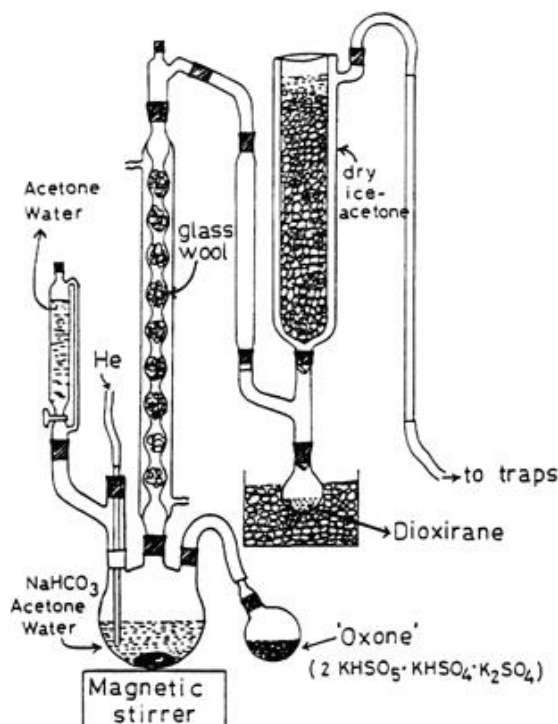
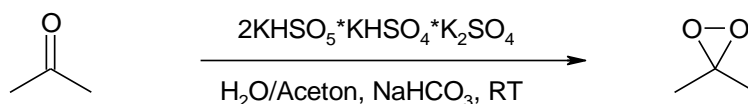
**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 218.1181

Gef.: 218.1174 (für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ )

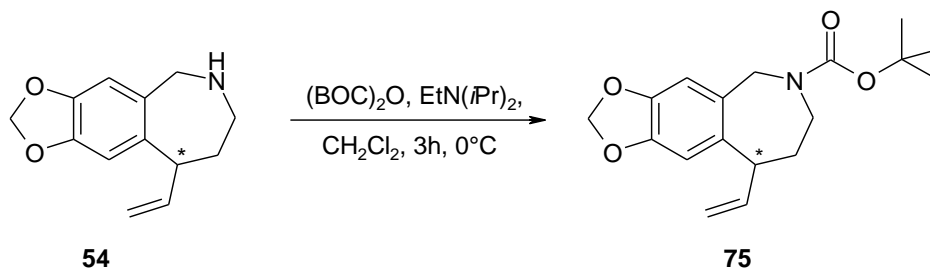
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -44.03^\circ$  (c = 0.85 g/100 ml)

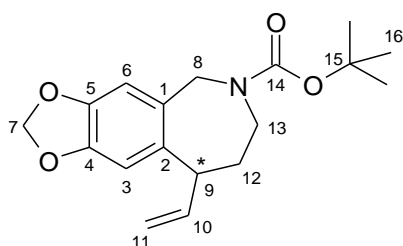
3.2.17 Darstellung von Dimethyldioxiran (DMDO)<sup>44</sup>

Die Apparatur wurde entsprechend der Skizze aufgebaut: In einem 2 l Dreihalskolben wurden 80 ml Wasser, 50 ml Aceton ( $d = 0.79 \text{ g/ml}$ ;  $M = 58.08 \text{ g/mol}$ ;  $0.68 \text{ mol}$ ) und 96 g Natriumhydrogencarbonat ( $M = 84.01 \text{ g/mol}$ ;  $1.14 \text{ mol}$ ) vorgelegt. Mittels eines Tropftrichters, gefüllt mit 60 ml Wasser und 60 ml Aceton ( $0.82 \text{ mol}$ ) wurde im Laufe der Reaktion Wasser/Aceton nachgetropft. Über einen mit einem Gummischlauch angeschlossenen Rundkolben wurde portionsweise 180 g Oxon ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ;  $M = 344.92 \text{ g/mol}$ ;  $0.522 \text{ mol}$ ;  $0.35 \text{ Äq}$ ) zugegeben. Mit Hilfe eines Gaseinleitungsrohres, welches in die Reaktionsmischung hineinragt, wurde mit Argon Aceton und Dimethyldioxiran ausgetrieben. Die ausgetriebenen Gase wurden durch einen mit Glaswolle locker befüllten Luftkühler in eine Kühlfalle (Aceton/Trockeneis) geleitet, von der aus das kondensierte Aceton/DMDO-Gemisch als gelbliche Lösung entsprechend der Skizze in einer gekühlten Vorlage aufgefangen wurde. Überschüssige Gase wurden durch eine mit KI-Lösung gefüllte Gaswaschflasche geleitet. Es konnten 61 ml der Aceton/DMDO-Lösung isoliert werden, die Konzentration wurde früheren Erfahrungen gemäß mit  $0.05 \text{ M}$  angenommen.

### 3.2.18 Darstellung des 7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,3,4,5-pentahydro-2-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-benzazepin



In einem ausgeheizten 50 ml Schlenk Kolben wurden unter Argonatmosphäre 0.1138 g des Amins **54** ( $M = 217.27 \text{ g/mol}$ ; 0.524 mmol) in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.15 ml *N*-Ethyldiisopropylamin ( $d = 0.76 \text{ g/ml}$ ;  $M = 129.25 \text{ g/mol}$ ; 0.9 mmol; 1.7 Äq) versetzt. Anschließend wurde mit einem Eisbad gekühlt und 0.15 ml Di-*tert*-butyldicarbonat ( $(\text{BOC})_2\text{O}$ ;  $d = 1.02 \text{ g/ml}$ ;  $M = 218.25 \text{ g/mol}$ ; 0.69 mmol; 1.3 Äq) zugetropft und ca. 18 Stunden gerührt, wobei der Ansatz auftaute. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch zunächst mit Phosphatpufferlösung (pH 7), dann zweimal mit konzentrierter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.19 g eines gelblichen Öls als Rohprodukt erhalten, das durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 10:1 als Laufmittel gereinigt wurde. Es konnten 0.1503 g (0.4735 mmol, 90 % der Theorie) des geschützten Amins **75** als farblosen Öls isoliert werden.



**75**,  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ,  
 $M = 317.39 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 1.39 (s, 9H, H-16); 1.76 (m, 1H, H-12a); 1.96 (m, 1H, H-12b); 3.56 (m, 3H, H-9, H-13); 4.26 (d, 1H, H-8a,  $^2J = 15 \text{ Hz}$  mit H-8b); 4.37 (d, 1H, H-8b,  $^2J = 15 \text{ Hz}$  mit H-8a); 4.89 (m, 1H, H-11a,  $^3J = 17.1 \text{ Hz}$  mit H-10); 5.14 (m, 1H, H-11b,  $^3J = 10.4 \text{ Hz}$  mit H-10); 5.90 (s,

2H, H-7); 6.03 (m, 1H, H10,  $^3J = 17.1$  Hz mit H-11a,  $^3J = 10.4$  Hz mit H-11b); 6.65 (s, 1H, H-6); 6.66 (s, 1H, H-3)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 28.5 (C-16); 32.6 (C-12); 46.0 (C-13); 47.5 (C-9); 51.4 (C-8); 79.5 (C-15); 100.9 (C-7); 110.2 (C-3); 110.7 (C-6); 115.5 (C-11); 131.8 (C-1); 135.9 (C-2); 139.9 (C-10); 145.3 (C-5); 146.5 (C-4); 154.8 (C-14)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2976 (m); 2932 (m); 1693 (s); 1505 (s); 1487 (s); 1463 (s); 1415 (s); 1366 (s); 1256 (s); 1164 (s); 1119 (m); 1040 (s); 964 (w); 928 (m); 867 (m); 818 (w); 785 (w); 734 (w)

**MS (FD):**

317.2 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV,  $70^\circ\text{C}$ ):

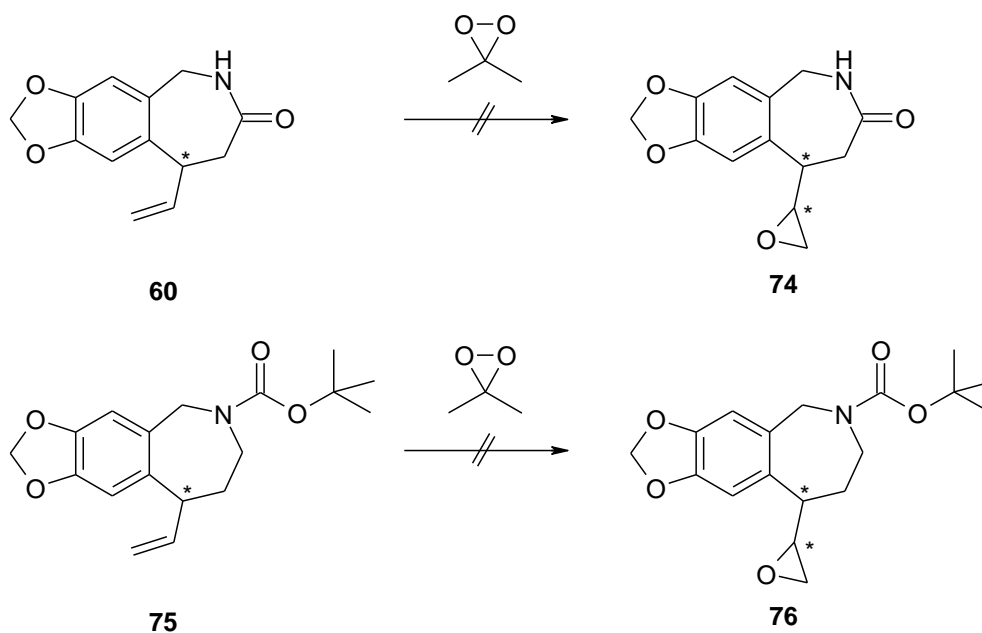
Ber.: 340.1525

Gef.: 340.1539 (für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ )

**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16.79^\circ$  (c = 1.19 g/100 ml)

### 3.2.19 Versuche der Epoxidierung mit DMDO



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

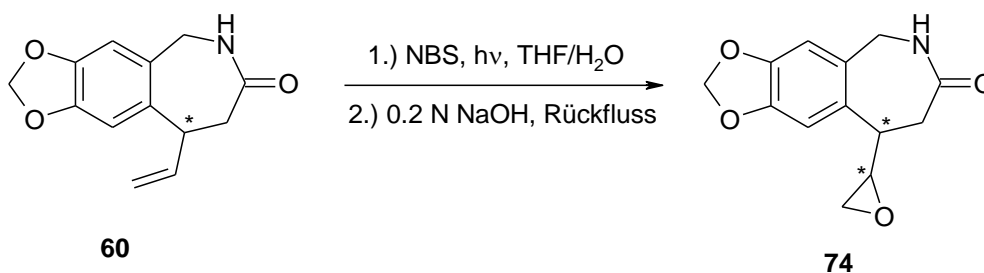
In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten Schlenk Kolben wurde das Olefin in abs. Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 1-1.5 Äquivalente Dimethyldioxiran (DMDO), gelöst in Aceton, zugegeben und für ca. 18 Stunden gerührt. Die Konzentration der DMDO-Lösung wurde auf 0.05 mol/l geschätzt. Zur Aufarbeitung wurden die Lösungsmittel und überschüssiges DMDO bei Raumtemperatur und Unterdruck in eine Kühlfalle destilliert. Anschließend wurde erneut Dichlormethan zugegeben und auf die gleiche Weise abdestilliert.

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 36.1 mg des Lactams **60** ( $M = 231.25$  g/mol; 0.156 mmol) in ca. 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 4.7 ml DMDO-Lösung (74.08 g/mol; 0.234 mmol; 1.5 Äq) umgesetzt. Es konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte gefunden werden.

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 28.1 mg des BOC-geschützten Amins **75** ( $M = 317.39$  g/mol; 0.0885 mmol) in ca. 15 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 1.8 ml DMDO-Lösung (74.08 g/mol; 0.09 mmol; 1 Äq) umgesetzt. Es konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte gefunden werden.

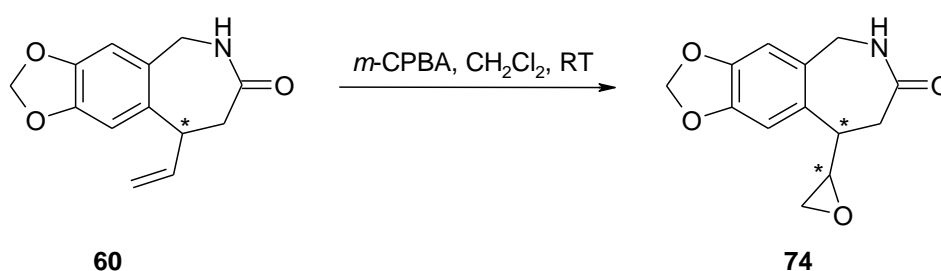
### 3.2.20 Darstellung von 7,8-Methylenedioxy-5-oxyranyl-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-3-on

#### Variante A:<sup>52</sup>



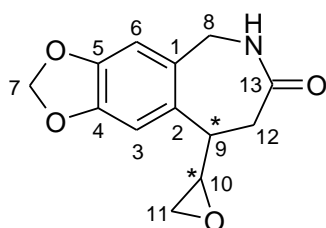
In einem 25 ml Schlenkkolben mit Rückflusskühler wurden 0.1287 g des Lactams **60** ( $M = 231.25\ \text{g/mol}$ ; 0.556 mmol) in 10 ml eines THF/Wasser-Gemisches (v:v = 4:1) gelöst, mit 0.0987 g *N*-Bromsuccinimid (NBS;  $M = 177.99\ \text{g/mol}$ ; 0.556 mmol; 1 Äq) versetzt und mit einer 150 W-Halogenlampe für zwei Stunden bestrahlt. Anschließend wurden 5 ml einer 0.2 N NaOH-Lösung zugegeben und für 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem abkühlen wurde die Reaktionsmischung viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.1201 g eines gelb-braunen Öls als Rohprodukt erhalten, das durch Säulenchromatographie mit EE als Laufmittel gereinigt wurde. Es konnten 0.0243 g (0.0983 mmol, 18 % der Theorie) des Epoxids **74** als farbloser Feststoff isoliert werden. Möglicherweise entstandene Diastereomere wurden nicht getrennt.

#### Variante B:<sup>43</sup>



In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 25 ml Schlenkkolben wurden 0.1 g des Lactams **60** ( $M = 231.25\ \text{g/mol}$ ; 0.432 mmol) in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 0.116 g *m*-Chlorperbenzoesäure (70 %ig;  $M = 172.57\ \text{g/mol}$ ; 0.471 mmol; 1.1 Äq) versetzt. Der Ansatz wurde fünf Tage gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz dreimal mit einer 10 %igen Natriumdisulfit-Lösung ( $Na_2S_2O_5$ ) geschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurden die

vereinigten organischen Phasen dreimal mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt und die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.11 g eines gelb-braunen Öls als Rohprodukt erhalten, das durch Säulenchromatographie mit EE als Laufmittel gereinigt wurde. Es konnten 0.0129 g (0.0522 mmol, 12 % der Theorie) des Epoxids **74** als farbloser Feststoff isoliert werden. Außerdem konnten 0.0424 g (0.183 mmol, 42 % der Theorie) des Edukts wieder zurückgewonnen werden. Möglicherweise entstandene Diastereomere wurden nicht getrennt.



**74**, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>,  
M = 247.25 g/mol

**Schmelzpunkt:** 150 °C (Zersetzung)

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

δ [ppm] = 2.58 (dd, 1H, H-11a, <sup>2</sup>J = 4.8 Hz mit H-11b); 2.78 (m, 1H, H-12a, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz mit H-12b); 2.84 (m, 1H H-11b, <sup>2</sup>J = 4.8 Hz mit H-11a); 2.99 (m, 1H, H-10); 3.08 (m, 2H, H-9, H-12b, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz mit H-12a); 4.12 (m, 1H, H-8a, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz mit H-8b); 4.34 (m, 1H, H-8b, <sup>2</sup>J = 16.2 Hz mit H-8a); 5.92 (s, 2H, H-7); 6.56 (s, 1H, H-6); 6.73 (s, 1H, H-3)

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

δ [ppm] = 36.1 (C-12); 40.6 (C-9); 44.5 (C-8); 46.8 (C-11); 55.5 (C-10); 101.1 (C-7); 108.9 (C-3); 110.2 (C-6); 130.2 (C-2); 131.1 (C-1); 145.7 (C-5); 146.4 (C-4); 173.0 (C-13)

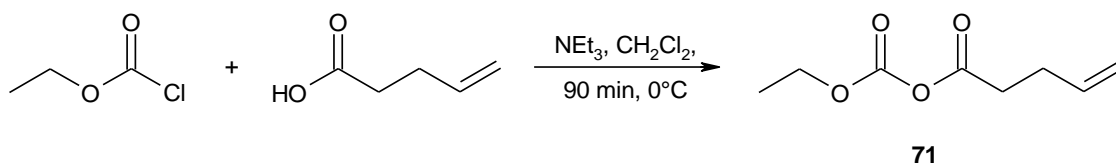
**IR:**

ν<sub>max</sub> [cm<sup>-1</sup>] = 3271 (w); 3165 (w); 2961 (w); 2916 (w); 1652 (s); 1503 (m); 1482 (s); 1402 (m); 1372 (m); 1336 (m); 1261 (s); 1242 (m); 1227 (m); 1092 (s); 1033 (s); 925 (s); 866 (s); 798 (s); 701 (m); 660 (w)

**MS (FD):**247.1 [M<sup>+</sup>]**HRMS (80 eV, 70°C):**

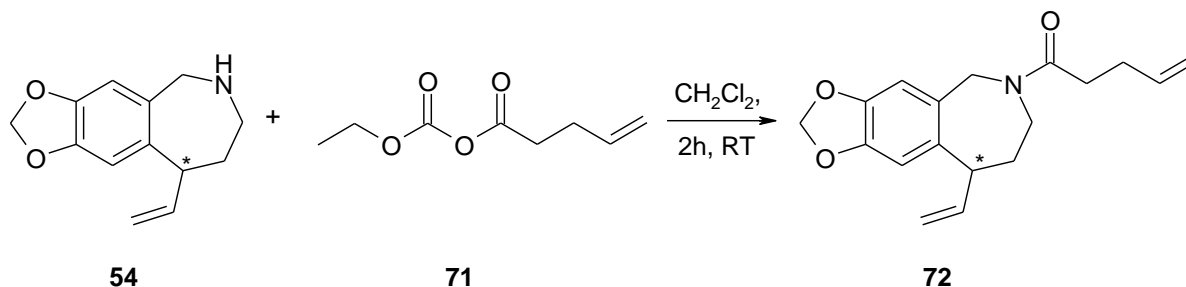
Ber.: 270.0742

Gef.: 270.0752 (für C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Na)**Polarimetrie:** $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -25.35^{\circ}$  (c = 0.51 g/100 ml DMSO)

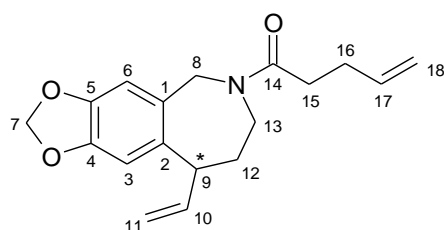
**3.2.21 Darstellung des Ethyl-4-pentenoylcarbonat<sup>38</sup>**

In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 50 ml Schlenkkolben wurden 0.3 g Pentensäure ( $d = 0.975 \text{ g/ml}$ ;  $M = 100.1 \text{ g/mol}$ ; 3 mmol) und 0.303 g Triethylamin ( $d = 0.73 \text{ g/ml}$ ;  $M = 101.19 \text{ g/mol}$ ; 3 mmol; 1 Äq) in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 0.326 g Chlorameisensäureethylester ( $d = 1.135 \text{ g/ml}$ ;  $M = 108.5 \text{ g/mol}$ ; 3 mmol; 1 Äq) zugetropft, worauf eine Trübung auftrat. Nach 45 min wurden erneut 0.326 g Chlorameisensäureethylester und 0.303 g Triethylamin hinzugegeben. Nach insgesamt 90 min wurden 20 ml Diethylether zur Reaktionsmischung gegeben, worauf ein voluminöser farbloser Niederschlag ausfiel, der über eine Fritte abfiltriert wurde. Anschließend wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.93 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

### 3.2.22 Darstellung von 4-Pentensäure-(7,8-Methylenedioxy-5-vinyl-1,2,4,5-tetrahydro-2-benz[c]azepinyl)-amid



In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 25 ml Schlenk Kolben wurden 0.075 g des Amins **54** ( $M = 217.27$  g/mol; 0.345 mmol) in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden 0.6 ml des Pentensäureaktivesterrohprodukts **71** zugegeben und zwei Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung dreimal mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung geschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dann dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.1401 g eines braunen Öls als Rohprodukt erhalten, das durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 4:1 als Laufmittel gereinigt wurde. Es konnten 0.0858 g (0.2866 mmol, 83 % der Theorie) des Pentensäureamids **72** als gelbes Öl isoliert werden.



**72**,  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ,  
 $M = 299.37$  g/mol

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 1.89 (m, 2H, H-12); 2.37 (m, 4H, H-15, H-16); 3.61 (m, 3H, H-9, H-13); 3.54 (d, 1H, H-8a,  $^2J = 14.6$  Hz mit H-8b); 4.81 (d, 1H, H-8b,  $^2J = 14.6$  Hz mit H-8a); 4.96 (m, 2H, H-18,  $^3J = 17.1$  Hz mit H-17,  $^3J = 10.2$  Hz mit H-17); 5.16 (m, 2H, H-11,  $^3J = 10.4$  Hz mit H-10); 5.80 (m, 1H, H-17,  $^3J = 17.1$  Hz mit H-18,  $^3J = 10.2$  Hz mit H-18); 5.92 (s, 2H, H-7); 6.01 (m, 1H, H-10,  $^3J = 10.4$  Hz mit H-11); 6.63 (s, 1H, H-6); 6.84 (s, 1H, H-3)

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 29.1 (C-16); 31.9 (C-12); 33.6 (C-15); 44.4 (C-9); 46.4 (C-13); 47.6 (C-8); 101.0 (C-7); 109.5 (C-3); 111.0 (C-6); 115.1 (C-11); 116.1 (C-18); 121.9 (C-2); 130.2 (C-1); 137.7 (C-17); 145.6 (C-10); 145.7 (C-5); 146.8 (C-4); 171.4 (C-14)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3473 (w); 3076 (w); 2911 (m); 1640 (s); 1504 (s); 1487 (s); 1428 (m); 1359 (w); 1253 (m); 1209 (w); 1038 (m); 922 (m); 866 (w); 790 (w)

**MS (FD):**

299.1 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

Ber.: 322.1419

Gef.: 322.1407 (für  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ )

**EA** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ )

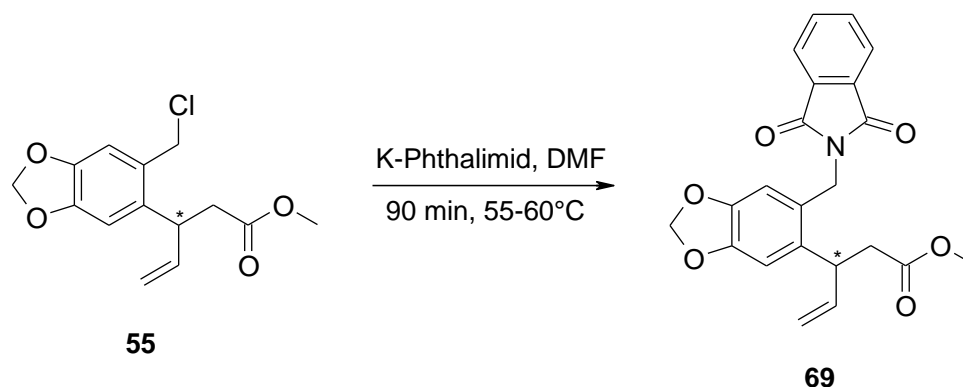
Ber.: C 72.22, H 7.07, N 4.68

Gef.: C 71.21, H 6.76, N 5.03

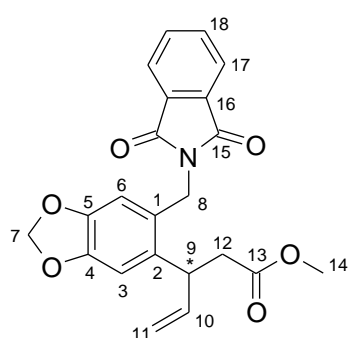
**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.30^\circ$  (c = 1.33 g/100 ml)

### 3.2.23 Darstellung von 3-[2-(*N*-Phthalimidomethyl)-4,5-methylenedioxyphenyl]-4-pentensäuremethylester



In einem ausgeheizten und mit Argon belüfteten 25 ml Schlenkcolben wurden 0.111 g des Chlorids **55** ( $M = 282.73 \text{ g/mol}$ ; 0.392 mmol) in 12 ml abs. DMF gelöst, 0.084 g Kaliumphthalimid ( $M = 185.23 \text{ g/mol}$ ; 0.45 mmol; 1.1 Äq) zugegeben und anschließend für 90 min auf 55-60 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurden ca. 30 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Die Mischung wurde viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.1713 g eines gelben Öls als Rohprodukt erhalten, das durch Säulenchromatographie mit PE:EE = 5:1 als Laufmittel gereinigt wurde. Es konnten 0.1503 g (0.382 mmol, 97 % der Theorie) des Phthalimids **69** als gelbes Öl isoliert werden.



**69**,  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ ,  
 $M = 393.40 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 2.69 (dd, 1H, H-12a,  $^2J = 15.5 \text{ Hz}$  mit H-12b,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$  mit H-9); 2.78 (dd, 1H, H-12b,  $^2J = 15.5 \text{ Hz}$  mit H-12a,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$  mit H-9); 3.59 (s, 3H, H-14); 4.48 (m, 1H, H-9,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$  mit H-12a,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$  mit H-12b,  $^3J = 6.0 \text{ Hz}$  mit H-10); 4.81 (d, 1H, H-8a,  $^2J =$

15.1 Hz mit H-8b); 4.95 (d, 1H, H-8b,  $^2J = 15.1$  Hz mit H-8a); 5.02 (m, 2H, H-11); 5.93 (m, 3H, H-10, H-7); 6.63 (s, 1H, H-3); 6.84 (s, 1H, H-6); 7.69 (m, 2H, H-17); 7.83 (m, 2H, H-18)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 38.8 (C-12); 39.6 (C-9); 39.8 (C-8); 51.6 (C-14); 101.1 (C-7); 107.0 (C-3); 109.6 (C-6); 114.8 (C-11); 123.3 (C-17); 127.3 (C-1); 132.1(C-16); 134.0 (C-18); 134.1 (C-2); 140.1 (C-10); 146.2 (C-5); 147.5 (C-4); 168.1 (C-15); 172.1 (C-13)

**IR:**

$\nu_{\text{max}}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2951 (w); 2905 (w); 1770 (w); 1735 (m); 1708 (s); 1636 (w); 1504 (m); 1486 (m); 1435 (m); 1392 (m); 1380 (m); 1332 (m); 1273 (w); 1237 (s); 1169 (m); 1088 (m); 1037 (s); 928 (s); 872 (w); 777 (w); 718 (s)

**MS (FD):**

393.3 [ $\text{M}^+$ ]

**HRMS** (80 eV, 70°C):

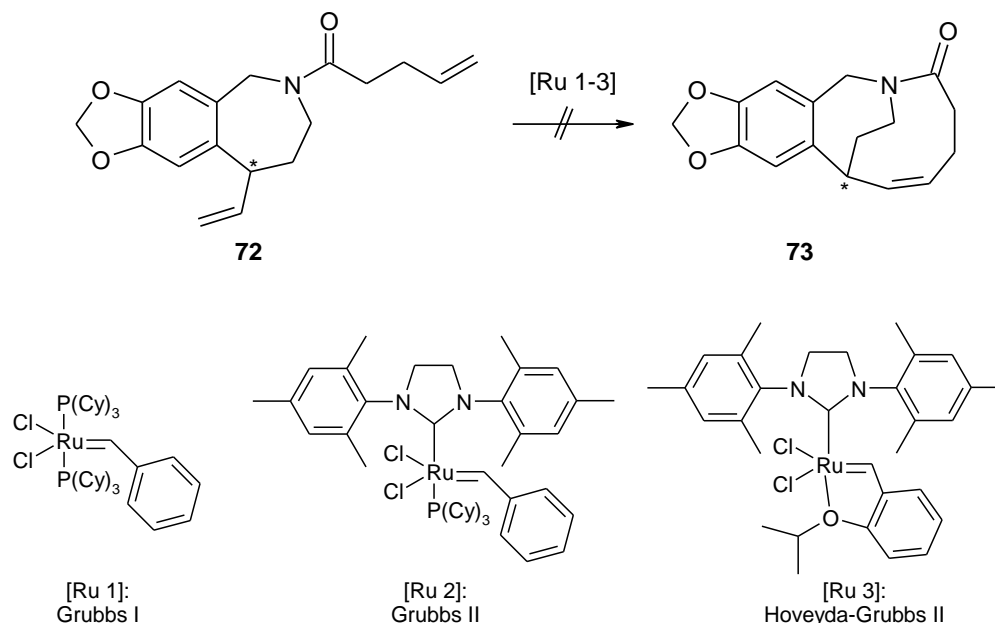
Ber.: 416.1110

Gef.: 416.1104 (für  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$ )

**Polarimetrie:**

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +20.55^\circ$  (c = 1.04 g/100 ml)

### 3.2.24 Versuche der Ringschlussmetathese (RCM)



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift:

10 mol% des Katalysators [Ru 1-3] wurde in absolutiertem und entgastem Lösungsmittel vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Die Menge des Lösungsmittels wurde so bemessen, dass eine 1 mM oder eine 2 mM Lösung, bezogen auf das Dien **72**, entstand. Anschließend wurde das Dien **72**, gelöst in ca. 2-10 ml Lösungsmittel, langsam zugetropft. Dann wurde 18-48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die abgekühlte Lösung ca. zwei Stunden an der Luft gerührt, wobei sich die Lösung schwarz verfärbte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der verbleibende schwarzbraune Rückstand wurde zur groben Reinigung in Ethylacetat aufgenommen und über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel wieder am Rotationsverdampfer abdestilliert.

#### Versuche mit dem Grubbs I-Katalysator [Ru 1]:<sup>39</sup>

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 0.09 g des Diens **72** ( $M = 299.37$  g/mol; 0.3 mmol) und 0.025 g des Grubbs I-Katalysators [Ru 1] ( $M = 822.96$  g/mol; 0.03 mmol; 10 mol%) eingesetzt. Als Lösungsmittel wurden 150 ml Dichlormethan verwendet (entspricht einer 2 mM Lösung). Es konnte kein Metatheseprodukt isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 0.026 g des Diens **72** ( $M = 299.37$  g/mol; 0.087 mmol) und 0.007 g des Grubbs I-Katalysators [Ru 1] ( $M = 822.96$  g/mol; 0.0087 mmol; 10 mol%) eingesetzt. Zusätzlich wurden 0.025 g  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  ( $M = 284.25$  g/mol; 0.087 mmol; 1 Äq) zugegeben. Als Lösungsmittel wurden 45 ml Dichlormethan verwendet (entspricht einer 2 mM Lösung). Es konnte kein Metatheseprodukt isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

#### **Versuche mit dem Grubbs II-Katalysator [Ru 2]:<sup>40</sup>**

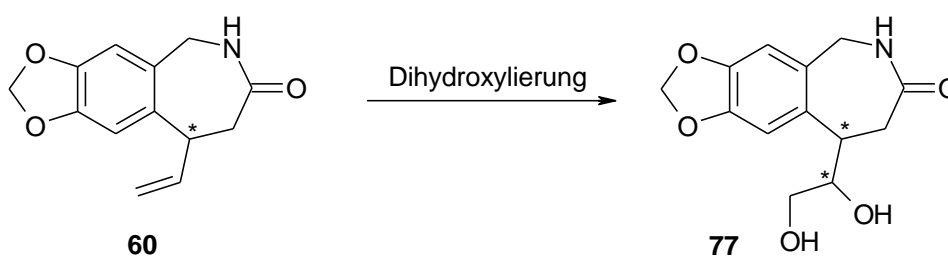
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 0.09 g des Diens **72** ( $M = 299.37$  g/mol; 0.3 mmol) und 0.025 g des Grubbs II-Katalysators [Ru 2] ( $M = 848.97$  g/mol; 0.03 mmol; 10 mol%) eingesetzt. Als Lösungsmittel wurden 300 ml Dichlormethan verwendet (entspricht einer 1 mM Lösung). Es konnte kein Metatheseprodukt isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 0.026 g des Diens **72** ( $M = 299.37$  g/mol; 0.087 mmol) und 0.007 g des Grubbs II-Katalysators [Ru 2] ( $M = 848.97$  g/mol; 0.0087 mmol; 10 mol%) eingesetzt. Zusätzlich wurden 0.025 g  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  ( $M = 284.25$  g/mol; 0.087 mmol; 1 Äq) zugegeben. Als Lösungsmittel wurden 90 ml Dichlormethan verwendet (entspricht einer 1 mM Lösung). Es konnte kein Metatheseprodukt isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

#### **Versuch mit dem Hoveyda-Grubbs II-Katalysator [Ru 3]:<sup>41,42</sup>**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden 0.0143 g des Diens **72** ( $M = 299.37$  g/mol; 0.048 mmol) und 0.003 g des Hoveyda-Grubbs II-Katalysators [Ru 3] ( $M = 626.62$  g/mol; 0.0048 mmol; 10 mol%) eingesetzt. Als Lösungsmittel wurden 25 ml Hexafluorbenzol verwendet (entspricht einer 2 mM Lösung). Es konnte kein Metatheseprodukt isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

### 3.2.25 Versuche der Dihydroxylierung



#### Versuche mit Rutheniumtrichlorid ( $\text{RuCl}_3$ ):<sup>20</sup>

In einem 50 ml Kolben wurden 0.0652 g des Lactams **60** ( $M = 231.25 \text{ g/mol}$ ; 0.282 mmol) in 20 ml eines Acetonitril/Ethylacetat-Gemisches (1:1) gelöst und auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurde eine wässrige Lösung von 0.091g Natriumperodat ( $M = 213.89 \text{ g/mol}$ ; 0.423 mmol; 1.5 eq) und 0.004 g Rutheniumtrichlorid ( $M = 207.43 \text{ g/mol}$ ; 0.019 mmol; 7 mol%) zugegeben und fünf Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Natriumhydrogensulfid-Lösung unterbrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurden 0.028 g eines braunen öligen Rohprodukts erhalten, das nach massenspektrometrischer Analyse neben dem Diol **77** noch diverse andere Oxidationsprodukte enthielt.

#### Versuche mit Osmiumtetroxid ( $\text{OsO}_4$ ):

Entsprechend der Literatur<sup>45,46</sup> wurden 0.1067 g des Lactams **60** ( $M = 231.25 \text{ g/mol}$ ; 0.46 mmol) in einem 25 ml Schlenkkolben unter Argonatmosphäre in ca. 10 ml *t*-Butanol gelöst. Dann wurden 0.1 g *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Dihydrat ( $M = 143.25 \text{ g/mol}$ ; 0.69 mmol; 1.5 Äq), 2 ml Pyridin und 5 ml Wasser zugegeben. Nach Zugabe von fünf Tropfen einer 4 %igen wässrigen Osmiumtetroxid-Lösung ( $M = 254.2 \text{ g/mol}$ ) wurde für 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zugabe einer 20 %igen Natriumbisulfid-Lösung wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnte jedoch nur das Edukt isoliert werden.

Entsprechend der Vorschrift<sup>47</sup> wurde 0.1 g des Lactams **60** ( $M = 231.25 \text{ g/mol}$ ; 0.43 mmol) in einem 25 ml Schlenkkolben unter Argonatmosphäre in ca. 12 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 3 ml Wasser wurden fünf Tropfen einer 4 %igen wässrigen Osmiumtetroxid-Lösung ( $M = 254.2 \text{ g/mol}$ ) zugetropft und 0.064 g *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Dihydrat ( $M = 143.25 \text{ g/mol}$ ; 0.45 mmol; 1.05 Äq) zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und

Zugabe einer 20 %igen Natirumbisulfidlösung wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnte jedoch nur das Edukt isoliert werden.

Entsprechend der Vorschrift<sup>48</sup> wurde 0.54 g des ADmix- $\alpha$  (entspricht 0.4 mol% OsO<sub>4</sub> und 1 mol% (DHQ)<sub>2</sub>PHAL) in 10 ml eines *t*-Butanol/Wasser-Gemisches (1:1) in einem Schlenk- kolben unter Argonatmosphäre gelöst. Dann wurden 0.1 ml Pyridin und 0.0877 g des Lactams **60** (M = 231.25 g/mol; 0.38 mmol) zugegeben und 20 Stunden gerührt. Nach Zugabe einer 20 %igen Natirumbisulfidlösung wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnte jedoch nur das Edukt isoliert werden.

Der Versuch wurde analog mit 0.084 g des Lactams **60** (0.36 mmol) und 0.54 g des ADmix- $\beta$  (entspricht 0.4 mol% OsO<sub>4</sub> und 1 mol% (DHQD)<sub>2</sub>PHAL) durchgeführt. Auch hier konnte nur das Edukt isoliert werden.

#### **Versuch mit LiBr/NaIO<sub>4</sub>:**

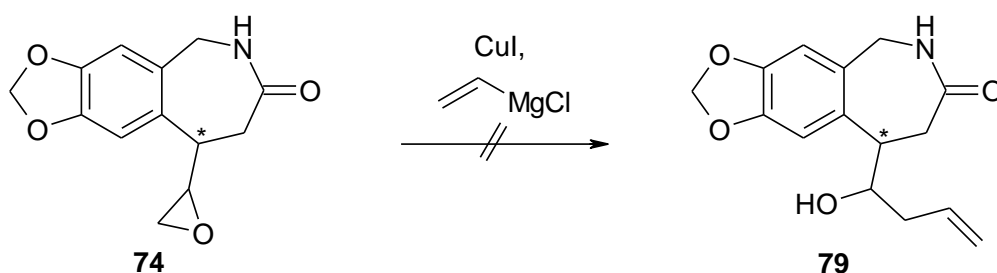
Entsprechend der Vorschrift<sup>49</sup> wurden 0.1084 g des Lactams **60** (M = 231.25 g/mol; 0.469 mmol) in ca. 10 ml Eisessig gelöst und 0.03 g Natriumperiodat (M = 213.89 g/mol; 0.14 mmol; 30 mol%) und 0.008 g Lithiumbromid (M = 86.85 g/mol; 0.092mmol; 20 mo%) zugegeben und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Nach fünf Stunden wurde die Reaktions- mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdesilliert. Es konnte jedoch kein Diol **77** isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

#### **Versuche mit Kaliumpermanganat (KMnO<sub>4</sub>):**

Entsprechend der Vorschrift<sup>50</sup> wurden 0.075g des Lactams **60** (M = 231.25 g/mol; 0.324 mmol) und 0.157 g Tetra-*n*-butylammoniumbromid (M = 322.38 g/mol; 0.486 mol; 1.5 eq) in ca. 10 ml Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurden 0.077 g Kaliumpermanganat (M = 158.04 g/mol; 0.486 mmol; 1.5 eq), gelöst in 10 ml Wasser, langsam zugetropft. Nachdem sich die Lösung braun verfärbte, wurden 5 ml einer 6 %igen Natriumhydroxidlösung zugegeben und ca. 18 Stunden gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam auftaute. Dann wurde die Reaktionsmischung über eine mit Celite gefüllte Glasfritte filtriert. Die Phasen wurden getrennt und wässrige Phase viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Es konnte jedoch kein Diol **77** isoliert werden. Es fand keine Reaktion statt.

### 3.2.26 Experimente zur Cupratreaktion



Entsprechend der Vorschrift<sup>53</sup> wurde 0.1 ml einer Lösung von Vinylmagnesiumchlorid in THF (15 gew%;  $M = 86.8 \text{ g/mol}$ ; 0.0147 g; 0.17 mmol; 1.7 Äq) in 10 ml THF gegeben und mit einer Mikrospatelspitze Kupfer(I)iodid versetzt. Anschließend wurde auf  $-30^\circ\text{C}$  gekühlt und 0.0243 g des Epoxids **74** ( $M = 247.25 \text{ g/mol}$ ; 0.0983 mmol), gelöst in THF, wurden langsam zugetropft. Nach sechs Stunden wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.

Der Versuch wurde mit drei Äquivalenten Vinylmagnesiumchlorid und  $0^\circ\text{C}$  Reaktionstemperatur wiederholt. Allerdings konnte wieder kein Produkt isoliert werden.

## 4 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ac	Acetyl (C(O)CH <sub>3</sub> )
Äq	Äquivalente
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHP	Dihydropyran
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
h	Stunde
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochdruckflüssigkeitschromatographie)
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molare Masse
m	Multipllett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute
MOM	Methoxymethyl
MOMCl	Chlormethylmethylether
MS	Massenspektroskopie
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium

---

NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
p.a.	pro analysi
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium
PE	Petrolether
RAMP	( <i>R</i> )-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
t	Triplett
TBS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
TBSCl	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) *CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart/New York, **1995**
- (2) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 22, 8329-8351
- (3) Nicolaou, K. C. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122
- (4) *Urania Pflanzenreich - Höhere Pflanzen 2*; Urania-Verlag: Leipzig, Jena, Berlin, **1976**
- (5) *Lexikon der Biochemie und Molekularbiologie*; Herder Verlag: Freiburg, **1991**
- (6) Backes, M. *Dissertation*, RWTH Aachen, **2004**
- (7) Janeck, C. F. *Dissertation*, RWTH Aachen, **2000**
- (8) Schubert, R.; Wagner, G. *Botanisches Wörterbuch*; Ullmer Verlag: Stuttgart, **1993**
- (9) Erhardt, W.; Götz, E.; Bödeker, N.; Seybold, S. *Zander Handwörterbuch der Pflanzennamen*; Ullmer Verlag: Stuttgart, **2002**
- (10) *eigener Anbau*
- (11) Velten, R.; Erdelen, C.; Gehling, M.; Göhrt, A.; Gondel, D.; Lenz, J.; Lockhoff, O.; Wachendorff, U.; Wendisch, D. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 13, 1737-1740
- (12) Gehling, M. et al. (Bayer AG), DE 196 10 279 A1, **1997**; *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 278406
- (13) Jordan, M. A.; Wilson, L. *Nature Rev* **2004**, *4*, 253-265
- (14) Antonicek, H.-P. et al. (Bayer AG), WO 2006/136309 A1, **2006**
- (15) Enders, D.; Lenzen, A.; Raabe, G. *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 3832-3835
- (16) Moon B., H. S., Yoon Y., Kwon H. *Organic Letters* **2005**, *7*, 1031-1034
- (17) Kuwajima, I.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 24, 6831-6833
- (18) Klöppel, E. *Staatsexamensarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2004**
- (19) Vanecek, M. *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2006**
- (20) Laabs, S. *Dissertation*, FU Berlin, **2001**
- (21) Nubbemeyer, U. *Synthesis* **2003**, *7*, 961-1008
- (22) Fleming, I. *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*; VCH-Verlag: Weinheim, **1988**
- (23) Brandes, S. *Diplomarbeit*, TU Berlin, **2001**
- (24) Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Diederich, M.; Kierig, C.; Nubbemeyer, U. *Synlett* **1999**, *1*, 25-28
- (25) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29
- (26) Ivin, K. J.; Mol, J. C.; *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, London, **1997**
- (27) Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N. *Tetrahedron Letters* **1976**, *47*, 4247-4250

- (28) Grubbs, R. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975
- (29) Herrison, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176
- (30) Rigby, J. H.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3664-3670
- (31) Sudau, A. *Dissertation*, FU Berlin, **2002**
- (32) Scherramnn; A. *Diplomarbeit*, 1997, TU Berlin
- (33) Zhang, N. *Dissertation*, FU Berlin, **2003**
- (34) P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**, 323
- (35) Perscheid, M. *Dissertation* (noch nicht veröffentlicht), Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2009**
- (36) Ramesh, U.; Waed, D.; Reusch, W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3469-3473
- (37) Enders, D. et al., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10538-10551
- (38) Exon, C.; Gallagher, T.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 14, 4739-4749
- (39) a) Fink, B. E.; Kym, P. E.; Katzenellenbogen J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4334-4434; b) Rutjes, F.; Schoemaker H. E. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 4, 677-680
- (40) Grubbs, R. H. et al. *Organic Letters* **2007**, *9*, 8, 1598-1592
- (41) Hoveyda, A. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179
- (42) Blechert, S. TU Berlin, persönliche Mitteilung
- (43) Tietze, L.-F.; Eicher, T. *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1991**, 67-68
- (44) Murray, R. W.; Singh, M. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 91-96
- (45) Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 449-450
- (46) a) Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986-1987; b) Akashi, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2063-2066
- (47) a) Yokohama, Y. et al. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 52, 9309-9312; b) Kardos, N.; Genet, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 8, 1525-1534
- (48) Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S. *Chemical Reviews* **1994**, *94*, 8, 2483-2547
- (49) Sudalai, A. et al. *Organic Letters* **2005**, *7*, 22, 5071-5074
- (50) Joullié, M. M. et al. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 12, 2369-2376
- (51) Agrawal, M. K. et al, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2791-1797
- (52) Brown, E. et al. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11, 3363-3380
- (53) Schlosser, M. (Hrsg.) *Organometallics in Synthesis, A Manual* Second Edition, **2002**, John Wiley & Sons Ltd, 743
- (54) Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; Thieme: Stuttgart, New York, **2002**

(55) Reggelin, M.; Doerr, S. *Synlett* **2004**, 6, 1117