

Untersuchungen zur stereokontrollierten Synthese
von 3-Mercaptolysinderivaten

und

Untersuchungen zur Synthese von Ansa-Seco-Steroiden

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bernhard Geisel

geb. in Berlin-Tempelhof

Mainz, 2006

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2006

Hiermit versichere ich, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen genutzt habe.

Mainz im April 2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2000 bis zum Oktober 2002 am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin und in der Zeit vom November 2002 bis zum April 2006 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter Betreuung des Herrn Prof. Dr. Udo Nubbemeyer angefertigt.

Danksagung

Meinem Doktorvater danke ich sehr für die Bereitstellung jeweils sehr gut ausgestatteter Arbeitsplätze sowie für sein fachliches und persönliches Engagement bei der Unterstützung dieser Arbeit. Er ermöglichte mir ferner die Teilnahme am 37th IUPAC Congress 1999 und an der ORCHEM 2004. Ferner vermittelte er mir auch die Förderung durch die Schering AG im Rahmen eines Werkvertrags.

Ein herzliches Dankeschön gilt den Kollegen in Berlin und Mainz für die freundliche und produktive Atmosphäre im Arbeitskreis.

Den Studentinnen und Studenten, die ich im Rahmen dieser Arbeit betreuen durfte, danke ich für ihre Mitarbeit.

Bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen in Berlin und in Mainz möchte ich mich für die hilfreiche Unterstützung bedanken.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Freundin, auf deren Unterstützung ich stets bauen konnte.

Liste der Abkürzungen

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Acetanhydrid
AcCl	Acetylchlorid
AcO	Acetoxy
AcOH	Essigsäure
AIBN	α,α -Azo-bis-isobutyronitril
aq.	aquatic (wässrige Lösung)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOC ₂ O	<i>Tert</i> -Butyl-dicarbonat
Brine	Gesättigte Natriumchloridlösung
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Bz	Benzoyl
ca.	circa
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DA-Reaktion	Diels-Alder-Reaktion
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie bzw. Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethyl-azo-dicarboxylat
dest.	destilliert
DHP	Dihydropyran
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
dm	Dezimeter
DMAP	4-(N,N-dimethylamino)pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

EE	Essigsäureethylester
eq.	Molequivalent
Essigester	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
Ether	Diethylether
EtOH	Ethanol
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
Hex	<i>n</i> -Hexan
HOBT	1-Hydroxy-benzotriazol
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons (-Reaktion)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
kat.	katalytisch
KHMDS	Kalium-hexamethyldisilazid
konz.	konzentriert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithium-hexamethyldisilazid
Lit.	Literatur
M	molar
MCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mmol	Millimol
mol	Mol
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie

MsCl	Mesylchlorid (Methansulfonsäurechlorid)
NMP	N-Methyl-pyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NOE	Nuclear overhauser effect
OAc	Acetoxy-
Org.	Organisch
PCC	Pyridiniumchlorchromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (protective group)
Ph	Phenyl
PhO	Phenoxy-, Phenylloxy-
PMB	para-Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium-para-toluolsulfonat
PTAD	4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion
p-TsCl	para-Toluolsulfonsäurechlorid
p-TsOH	para-Toluolsulfonsäure
R _f	Refraktionswert
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
TBP	Tri- <i>n</i> -butylphosphin
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TBSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBSOH	<i>tert</i> -Butyldimethylsilanol
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl
Tert.	Tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl- (auch Tetramethylsilan)
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TPP	Triphenylphosphin
Z	Benzyloxycarbonyl (ehemals als Cbz bezeichnet)

Kurzzusammenfassung

Untersuchungen zur stereokontrollierten Synthese von 3-Mercaptolysin-derivaten

3-Mercaptolysin und Peptide mit einer 3-Mercaptolysin-Einheit sind als Liganden für Nukleardiagnostika in der Kontrastmittelforschung von großem Interesse. Für das Screening Gewebe-selektiver Diagnostika sollten Mercaptolysin-derivate, die sich für den Einbau in Peptide eignen, stereokontrolliert aufgebaut werden.

Als Grundlage wurde im Rahmen dieser Arbeit eine sehr effiziente Synthese von *Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbaminsäure-tert-butylester* aus *Pent-4-en-1-ol* entwickelt. Nach Olefinierung des Aldehyds konnten Auxiliar-substituierte 6-Amino-hexensäure-derivate in guten Ausbeuten erhalten werden. Diese bildeten die Startmaterialien für auxiliargesteuerte Aziridinierungen mit anschließender Ringöffnung durch Schwefel-Nukleophile.

Zudem wurden Azidierungen an Auxiliar-bewehrten Substraten, Michael-Additionen von Schwefel-Nukleophilen an Dehydroaminosäuren und viele weitere Reaktionen untersucht. Es galt dabei auf patentrechtlich geschützte Reaktionen zu verzichten, weil die Produkte ggf. in großem Maßstab kommerziell genutzt werden sollen. Dabei konnten alle vier stereoisomeren *2-Acetylamino-6-(tert-butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäurementhylester* in guter Ausbeute synthetisiert werden. Nach Herstellung größerer Mengen der entsprechenden am Schwefelatom ungeschützten N-Fmoc-Aminosäurederivate sollen alle vier Stereoisomere in Peptide eingebaut und auf ihre Eignung als Liganden in Nukleardiagnostika untersucht werden.

Untersuchungen zur Synthese neuartiger Ansa-Steroide

Über die Synthese von Ansa-Seco-Steroiden mittels einer Kaskade von intermolekularer Diels-Alder-Reaktion und anschließender Retro-Diels-Alder-Reaktion an $\Delta^{5,7}$ -Steroiden wurde erstmals 1986 von E. Winterfeldt et al. berichtet. Die damit eröffnete Möglichkeit eines völlig neuen Zugangs zu pharmakologisch interessanten Makrolid-Substraten konnte aber bislang nicht effektiv genutzt werden, weil insbesondere im Zusammenhang mit der Diels-Alder-Reaktion erhebliche präparative Probleme auftraten: Brauchbare Reaktivität nur bei sehr wenigen Dienophilen, Regioselektivitätsprobleme, etc. Hier galt es zu untersuchen, inwiefern sich diese Probleme durch die intramolekulare Reaktionsführung der Cycloaddition unterdrücken lassen können.

Für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen der 5,7-Dien-Einheit des Steroids und einer an das Substrat gebundenen Dienophil-Einheit ist die Möglichkeit einer günstigen Anordnung der beiden Reaktanden-Gruppen entscheidend. Dafür wurden umfangreiche Untersuchungen zur α -konfigurierten Anbindung eines Dienophils in die 3-Position an 3-Hydroxy- $\Delta^{5,7}$ -Steroiden durchgeführt: Mitsunobu-Reaktionen, Oxidations-Reduktions-Sequenzen, Oxidations-Ketalisierungs-Sequenzen, etc. Hierbei wurden zahlreiche neue Steroide synthetisiert. Es gelang jedoch nicht, $\Delta^{5,7}$ -Steroide mit axial in Position 3 eingebundenen Dienophilen in präparativ nutzbaren Mengen zu synthetisieren.

Bei der Untersuchung intermolekularer Diels-Alder-Reaktionen zwischen Ergosterol und Brommaleinsäureanhydrid wurde vorzugsweise die Bildung der Addukte des $\Delta^{7,14}$ -Isomers des Ergosterols beobachtet.

Abstract

Synthesis of novel derivatives of 3-mercaptolysin

3-mercaptolysin and peptides with a 3-mercaptolysin subunit are of special interest as novel diagnostic agents in the field of diagnostic nuclear medicine. In order to develop tissue-selective diagnostics chiral 3-mercaptolysin derivatives suitable for the direct incorporation into a peptide chain were synthesized as part of this work.

Starting from *pent-4-en-1-ol* an efficient synthesis of *Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbamic acid tert-butylester* was developed. After olefination of the aldehyde various auxiliary connected 6-aminohexenoic acid derivatives were prepared in good yields. These compounds served as starting materials for auxiliary-controlled aziridine opening reactions by sulfur nucleophiles. Other reactions covered by this work include the auxiliary directed introduction of azide and 1,4-additions of sulfur nucleophiles to dehydroamino acids. All employed routes had to be free of any patent protection in order to enable a potential commercial use of the developed routes on an industrial scale.

As a result of this work all four stereoisomers of *2-Acetylamino-6-(tert-butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexenoic acid menthylester* were synthesized in a good yield. After the preparation of sufficient quantities of various Fmoc-protected 3-mercapto substituted amino acids these compounds can be incorporated into peptides and their potential use as novel nuclear diagnostic agents will be explored.

Synthesis towards novel ansa-steroids

The synthesis of ansa-seco steroids via a reaction cascade of an intermolecular Diels-Alder reaction followed by a retro-Diels-Alder process was first described in 1986 by the group of E. Winderfeldt. This reaction sequence allowed a novel access to a pharmacologically interesting class of macrolide substrates. However, the synthetic access to these compounds was limited due to synthetic problems during the Diels-Alder step caused by the lack of suitably reactive dienophiles and by regioselectivity problems.

In order to address these issues preparations for an intramolecular variation of this reaction sequence were investigated as part of this PhD thesis. The success of an intramolecular Diels-Alder reaction between the 5,7-diene-unit of the steroid and the attached dienophile depends on the correct spacial orientation of both reacting groups. Using a large variety of chemical transformations numerous attempts were made in order to obtain α -attached dienophiles on the 3-position of 3-hydroxy- $\Delta^{5,7}$ -steroids. Although many novel steroid derivatives were synthesized during these attempts the synthesis of $\Delta^{5,7}$ -steroids bearing an axial 3-substituent proved to be extremely difficult.

During the investigation of the intermolecular Diels-Alder reaction between ergosterol and bromomaleic anhydride the preferred formation of adducts of the $\Delta^{7,14}$ -isomers of ergosterol was observed.

Inhaltsverzeichnis

I THEORETISCHER TEIL

1. Allgemeine Einleitung

1.1	Aufgabenstellung.....	1
1.2	Kurzeinführung zum Thema Asymmetrische Synthese.....	1

2. Untersuchungen zur stereokontrollierten Synthese von 3-Mercaptolysinderivaten

2.1	Einleitung.....	3
2.2	Retrosynthese und Syntheseplan.....	5
2.2.1	Retrosynthese.....	5
2.2.2	Syntheseplan für den Aziridin-Weg.....	8
2.2.3	Syntheseplan für den Dehydroaminosäure-Weg.....	10
2.3	Ergebnisse und Diskussion.....	12
2.3.1	Der Aufbau der Aldehyde.....	12
2.3.2	Synthese der Auxiliare.....	19
2.3.3	Aufbau der Phosphonate des Strukturtyps D in der Retrosynthese.....	25
2.3.4	Olefinierungsreaktionen mit Bausteinen aus den Kapiteln 2.3.3 und 2.3.1.....	29
2.3.5	Synthese der Diaziridin-Reagenzien.....	37
2.3.6	Aziridinierung der Doppelbindung der Olefinsysteme.....	40
2.3.6.1	Allgemeines.....	40
2.3.6.2	Experimente zur Aziridinierung und ihre Ergebnisse.....	47
2.3.7	Versuche zur Einführung der Schwefelfunktionalität in das Aziridinsystem / erste Generierung eines Mercaptolysinderivats aus Aziridin-Vorstufen.....	63
2.3.8	Synthese bereits Stickstoff enthaltender Glycinphosphonate des Strukturtyps G	66
2.3.9	Versuche zur Synthese von Auxiliar-gebundenen Glycinphosphonaten.....	72
2.3.10	Schutzgruppenoperationen am Z-Phosphonoglycinat 95 und seinen Auxiliar-bewehrten Derivaten.....	75
2.3.11	Synthese von Dehydroaminosäuren über Glycinphosphonate und Azido-Phosphonate.....	81
2.3.12	Umsetzung der Dehydroaminosäuren mit Schwefelnukleophilen.....	86
2.3.13	Schutzgruppenoperationen an 3-Mercaptolysinderivaten.....	92
2.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	94

3. Untersuchungen zur Synthese von Ansa-Seco-Steroiden

3.1	Vorbemerkungen zur Steroid-Nomenklatur.....	100
3.2	Einleitung.....	101
3.3	Retrosynthese und Syntheseplan.....	104
3.4	Ergebnisse und Diskussion.....	111
3.4.1	Doppelbindungsverschiebung in Steroid 130 vom A-Ring in den B-Ring.....	111

3.4.2	Aufbau von 5,7-Dienen und Schutzgruppenoperationen.....	112
3.4.3	Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen zur Verifikation von Nebenreaktionen und zur Einführung einer Schutzgruppe für die 5,7-Dien-Einheit im Ergosterol.....	119
3.4.4	Verkürzung der Seitenkette des Ergosterols.....	123
3.4.5	Etablierung α -konfigurierter Substituenten in die 3-Position.....	126
3.4.5.1	Versuche zur Einführung eines Dienophils am C-3 im Ergosterolsystem unter Inversion.....	127
3.4.5.2	Versuche zur Inversion am C-3 im Ergosterolsystem für anschließende Einführung eines Dienophils unter Konfigurationserhalt.....	133
3.4.5.3	Versuche zur Einführung eines Dienophils am C-3 im 5,8-Phtalazindiono-geschützten Ergosterolsystem unter Inversion.....	145
3.4.5.4	Versuche zur Inversion am C-3 im 5,8-Phtalazindiono-geschützten Ergosterolsystem zur anschließenden Einführung eines Dienophils unter Konfigurationserhalt.....	147
3.4.5.5	Versuche zur Inversion am C-3 im 5,8-Phtalazindiono-geschützten, an der Seitenkette verkürzten Ergosterolsystem.....	152
3.4.6	Versuche zu 5,7,22-Ergostatrieno-3,3-ketalen.....	159
3.4.7	Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen zwischen Brommaleinsäureanhydrid und Ergosterolderivaten.....	163
3.4.7.1	Vorbemerkungen.....	163
3.4.7.2	Reaktionsführung unter neutralen Bedingungen.....	165
3.4.7.3	Reaktionsführung unter basischen Bedingungen.....	167
3.5	Zusammenfassung und Ausblick.....	169

II EXPERIMENTELLER TEIL

1.	Allgemeine experimentelle Bedingungen	173
2.	Experimente zum Thema: Synthese von 3-Mercaptolysinderivaten	
-	Oxazolidinon- und Imidazolidinon-Synthesen.....	179
-	Synthesen zum Aufbau der C ₄ -Aldehyde.....	181
-	Synthese des Prolinol-Auxiliars.....	191
-	Synthesen der Auxiliar-bewehrten Phosphonate.....	200
-	Synthese des C ₃ -Aldehyds.....	214
-	Synthesen der Hexensäurederivate.....	216
-	Synthesen der Diaziridin-Reagenzien.....	230
-	Aziridinierungsreaktionen.....	234
-	3-Mercaptolysinderivate aus Aziridin-Vorstufen.....	259
-	Synthesen von Phosphonoglycinaten.....	267
-	Synthesen von Dehydroaminosäuren.....	293
-	Synthesen von 3-Mercaptolysinderivaten aus Dehydroaminosäuren.....	304

3. Experimente zum Thema: Untersuchungen zur Synthese von Ansa-Steroiden

3.1	Synthese der Reagenzien.....	314
3.2	Synthese der Steroide.....	315
	- Doppelbindungsverschiebung im Steroid 130.....	315
	- Synthese von 5,7-Dienen aus den Steroiden 131 und 132.....	316
	- Hetero-Diels-Alder-Reaktionen an Ergosterolderivaten.....	330
	- Abbau der Ergosterol-Seitenkette.....	337
	- Manipulationen am C-3 in Ergosterolderivaten.....	343
	- Manipulationen am C-3 in 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolderivaten.....	373
	- Manipulationen am C-3 in an der Seitenkette verkürzten 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolderivaten	383
	- Ketalisierung von Ergosteron.....	396
	- Diels-Alder-Reaktionen zwischen Brommaleinsäureanhydrid und Ergosterolderivaten.....	401

I. Theoretischer Teil

1. Allgemeine Einleitung (Aufgabenstellung)

1.1 Aufgabenstellung

Die vorliegende Arbeit behandelt zwei Themen. Beide beschäftigen sich mit Methoden und Anwendungen asymmetrischer Synthese.

i) Untersuchungen zur stereokontrollierten Synthese von 3-Mercaptolysinderivaten sind u. a. für die Kontrastmittelforschung von besonderem Interesse¹. Hiermit beschäftigt sich der erste Teil der vorliegenden Arbeit.

ii) Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit Untersuchungen zur Synthese von Ansa-Seco-Steroiden, im Hinblick auf die Möglichkeit von Makrolid-Synthesen aus Steroiden.

1.2 Allgemeine Einleitung zum Thema Asymmetrische Synthese

Die Asymmetrische Synthese ist in der modernen Organischen Chemie von fundamentaler Bedeutung. In der Wirkstoffsynthese ist es heutzutage in aller Regel nicht mehr hinnehmbar, ein Racemat zur Anwendung zu bringen, zumal fast immer nur ein Enantiomer, das Eutomer², wirksam ist bzw. eines der Enantiomere in vivo (und auch schon in vitro) eine deutlich stärkere Wirkung aufweist als das andere Enantiomer, das Distomer³. Beispielhaft sei hier nur das Thalidomid erwähnt⁴.

Dies gilt für Diagnostika praktisch genauso wie für therapeutische Präparate; auf den Bereich der Kontrastmittel wird exemplarisch in Kapitel 2.1 eingegangen.

Auch in der Duftstoffindustrie wird auf enantiomerenreine Duftstoffe geachtet; riecht für die menschliche Nase doch beispielsweise das Monoterpen S-Carvon nach Minze während das R-Carvon nach Kümmel riecht.

¹ Persönliche Mitteilung Dr. T. Brumby, Arbeitsgruppenleiter in der Kontrastmittelforschung der Schering AG

² Biologisch aktives Enantiomer eines Racemats

³ Nicht- oder wenig wirksames Enantiomer eines Racemats

Asymmetrische Synthese kann nun auf mehrerlei Wegen verwirklicht werden. Einerseits können stereogene Zentren aus wohlfeilen Naturstoffen genutzt werden („Ex chiral pool“ und „Partielle Synthese“⁴). Andererseits können hierfür auch Substratkontrolle durch bereits vorhandene Stereozentren, Reagenzkontrolle durch Verwendung chiraler Reagenzien und/oder Katalysatoren sowie Auxiliar-gestützte Synthese in Betracht kommen.

Letztere liegt den hier beschriebenen Mercaptolysin-Synthesewegen zugrunde; die ersten beiden liegen den Untersuchungen zu dem Weg von Steroiden zu Makroliden zugrunde.

Zudem spielen auch Organokatalyse⁶ und Biokatalyse⁷ eine immer größer werdende Rolle. Letztere umfasst inzwischen eine Vielzahl an Verfahren - von Reaktionen in kompletten Zellen über Enzymkatalyse bis hin zu Chemzym-Katalyse (chemzymes = von Cofaktoren befreite, „aufgereinigte“ Enzyme); ja sogar sogenannte Abzyme (abzymes = biotechnologisch optimierte Enzymsysteme für chemische Synthesen) haben schon vor mehreren Jahren erste Verwendung gefunden⁸.

Die früher übliche Racematspaltung tritt inzwischen immer mehr in den Hintergrund, weil damit automatisch in einem zusätzlich nötigen Schritt 50% der chemischen Ausbeute verloren gehen oder aufwändige Verfahren zur Racemisierung des unerwünschten Enantiomers für eine erneute Racematspaltung nötig sind⁹.

2. Untersuchungen zur stereokontrollierten Synthese von 3-Mercaptolysin-derivaten

Dieser Teil der vorliegenden Arbeit handelt vom Aufbau stereoisomerer 3-Mercapto-Lysin-Derivate. Zur Erzielung einer Stereoselektion soll die Auxiliar-Methode zum Einsatz kommen.

⁴ Roth, K.; *Chem. Unserer Zeit* **2005**, 39, 212 – 217; Eger, K.; Jalalian, B.; Verspohl, E. J.; Lupke, N.-P.; *Arzneim. Forsch.* **1990**, 40, 1073-1075; Sheskin, J.; *Clin. Pharmacol. Ther.* **1965**, 6, 303; Kumar, S.; Witzig, T. E.; Rajkumar, S. V.; *J. Cell Mol. Med.* **2002**, 6, 160-174

⁵ J. Mulzer in Houben Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, 4th edn., Eds. G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer and E. Schaumann, Thieme, Stuttgart-New York, 1995, Vol. E21a, S. 1–71

⁶ Prolin selbst oder als Ligand in heterogener Metallkatalyse: B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590

⁷ Biologische asymmetrische Synthesen: H. E. Shoemaker, D. Mink, M. C. Wubbolts, *Science* **2003**, 299, 1694-1697

⁸ D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1320-1367

⁹ J. Mulzer in Houben Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, 4th edn., Eds. G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer and E. Schaumann, Thieme, Stuttgart-New York, 1995, Vol. E21a, S. 3-29

2.1 Einleitung

Die stereoselektive Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe und anderer Wirkstoffe gehört zu den interessantesten und herausforderndsten Arbeitsgebieten der modernen organischen Chemie.

Eine herausragende Rolle unter den Naturstoffen nehmen die Aminosäuren ein. Der Einsatz natürlicher und unnatürlicher Aminosäuren hat in den letzten Jahren auf praktisch allen Gebieten der Chemie, Biologie, Pharmazie und Medizin enorm zugenommen. Abgesehen von ihrer biologischen Schlüsselposition als Bausteine von Peptiden, Proteinen und anderen Naturstoffen werden Aminosäuren in großem Umfang von der pharmazeutischen, agrochemischen und Lebensmittelchemie eingesetzt. Auch in der Totalsynthese von Naturstoffen oder anderen synthetischen Untersuchungen¹⁰ spielen Aminosäuren eine wichtige Rolle. So dienen sie in der Wirkstoffsynthese oftmals als preiswerte und leicht zugängliche chiral-pool-Reagenzien. Sie bilden auch häufig die Basis für chirale Auxiliare; beispielsweise basiert eines der verbreitetsten Auxiliare überhaupt, das klassische Evans-Auxiliar 4-Benzyl-oxazolidin-2-on, auf Phenylalanin¹¹ und ein aus Prolin synthetisiertes Prolinol-Auxiliar findet auch in der hier vorliegenden Arbeit Verwendung. Darüber hinaus werden Aminosäuren als Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese angewendet⁷.

3-Mercaptolysinderivate sind in der Kontrastmittelforschung ein vielversprechendes Synthone. Geeignete Derivate mit Fmoc-geschützter 2-Amino-Einheit und dazu orthogonal geschützter 6-Aminofunktion können für den Einbau in Peptide verwendet werden, in denen sie dann mittels der 6-Aminofunktion, der beiden Peptid-Stickstoffatome und der Schwefelfunktionalität ein Metallzentrum wie Technetium zu chelatisieren vermögen¹², siehe Bild 1.

Ziel des Einbaus der Mercaptolysinderivate in Peptide ist die Synthese hochselektiver oder gar Rezeptor-spezifischer Nukleardiagnostika. Diese sollen durch bioselektive Akkumulation eine höhere diagnostische Auflösung in den jeweils interessierenden Geweben bei gleichzeitig geringeren zu applizierenden Mengen (an radioaktivem Material) erlauben. Für entsprechende Untersuchungen werden alle vier Stereoisomere jeweils in reiner Form benötigt.

¹⁰ Beispielsweise waren Lysin-Derivate zur Aufklärung der Acetylacetonat-Decarboxylase hilfreich: Warren et al.; *Biochemistry* **1966**, 5, 817

¹¹ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77-82 and 83-89

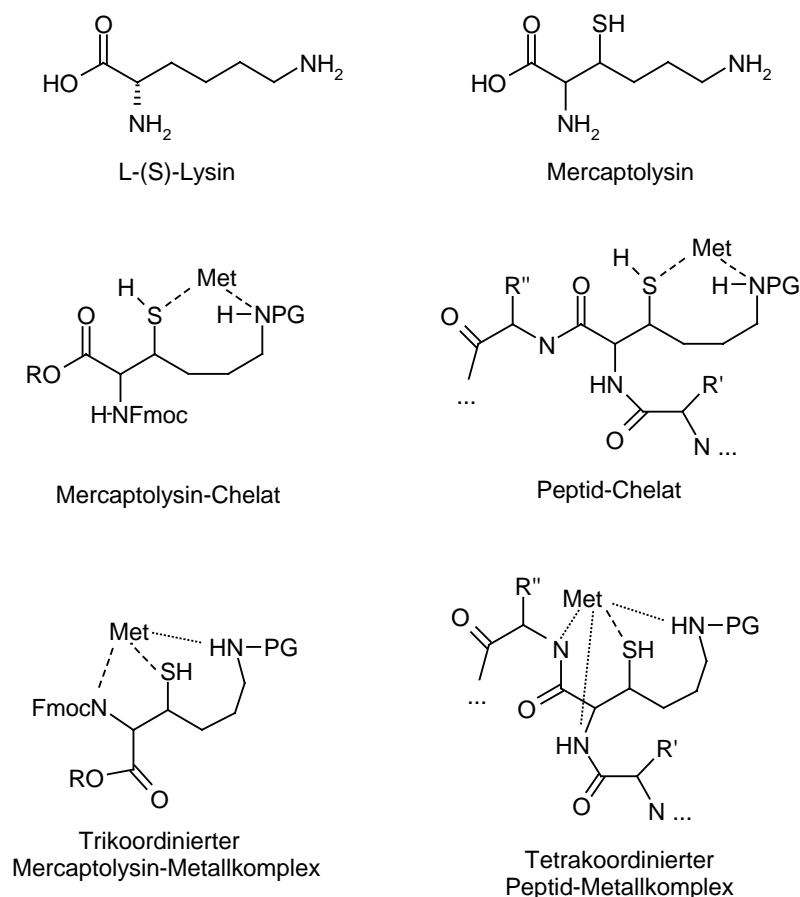


Bild 1 (Lysin, Mercaptolysin, Metallkomplexe)

Die Bildung von Chelatkomplexen ist aufgrund ihrer im Vergleich zu Komplexen mit einzähnigen Liganden wesentlich höheren Stabilität für die medizinische Anwendung besonders wichtig. Schon das Lysin selber ist wegen der guten Chelatisierungsmöglichkeiten durch die Peptidgruppe und die (vergleichsweise harte) 6-Aminofunktion ein guter Ankerpunkt¹³. Die 3-Mercaptolysin-Derivate zeichnen sich durch die zusätzliche Anwesenheit eines weichen Schwefel-Liganden aus, der für eine besonders hohe Stabilität des Komplexes sorgen soll.

Technetium-Komplexe mit Cysteinderivaten und einigen anderen 2-Amino,3-thio-Chelatliganden sind schon seit mehreren Jahren Gegenstand der Kontrastmittelforschung¹⁴ und haben es in mehreren Fällen bis zur Zulassung als Nukleardiagnostikum geschafft¹⁵.

¹² Fußnote: Auch nicht-peptidische Derivate von 3-Mercaptolysin sind als Metall-Liganden für diese Forschung interessant; Persönliche Mitteilung des Herrn Dr. T. Brumby

¹³ Zusätzlich zum vergleichsweise harten Stickstoffatom der Amid- bzw. Peptidgruppe (im Falle einer Einbindung in ein Peptid) kann auch noch ein vergleichsweise hartes Sauerstoffatom aus der Carboxylatgruppe bzw. der Peptidgruppe eine Ligandenfunktion übernehmen

¹⁴ Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, W.; Ma, Dangshe; *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1137–1158

Das 3-Mercaptolysin ist keine natürliche Aminosäure und muss deshalb für weiterführende Untersuchungen enantio- und diastereomerenrein hergestellt werden. Zur Erzielung einer Stereoselektion bei der Synthese optisch aktiver Mercaptolysinderivaten wurden hier verschiedene Vorstufen mit chiralen Auxiliaren versehen.

Chirale Auxiliare sind in der Organischen Synthese weit verbreitet¹⁶. Häufig kann mit ihnen eine hervorragende Stereoselektion erreicht werden; gegebenenfalls müssen dafür aus der Vielzahl der bekannten Auxiliare die geeignetesten ermittelt werden. Neben der Stereoselektion bei der gewünschten Reaktion sollten sich Anbindung, Inertheit gegenüber den am Auxiliar-bewehrten Substrat durchgeführten Reaktionen und Abspaltung des Auxiliars einfach gestalten bzw. gut realisieren lassen. Dann kann der hauptsächliche Nachteil der Auxiliar-Methode, nämlich die Notwendigkeit zusätzlicher Reaktionsschritte für Anbindung und Abspaltung des chiralen Auxiliars in den Hintergrund treten. Insbesondere bei größeren Ansätzen sollte in der Regel auch auf die Möglichkeit einer Rückgewinnung des eingesetzten Auxiliars für weitere Synthesezyklen gegeben sein.

In dieser Arbeit werden chirale Oxazolidinonimid-, Imidazolidinonimid-, Prolinolamid- und Mentylester-Auxiliare in die Substrate eingebaut. Auf Synthese sowie spezielle Vor- und Nachteile dieser Auxiliare wird in den Abschnitten 2.2.2 und 2.3.2 eingegangen.

Im folgenden Abschnitt wird gezeigt, wie solche 3-Mercaptolysinderivate aufgebaut werden können.

2.2 Retrosynthese und Syntheseplan

2.2.1 Retrosynthese

Die stereogenen Zentren in den Positionen 2 und 3 sollen flexibel, aber selektiv aufgebaut werden. Weil nicht bekannt ist, welches Derivat im Endeffekt benötigt wird, müssen alle vier stereoisomeren Mercaptolysinderivate aufgebaut werden.

Die Schutzgruppen an der Mercaptylgruppe¹⁷ und an der 6-Aminofunktion¹⁸ sollten sich sauer spalten lassen.

¹⁵ Jurisson, S.; Lydon, J. D.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2205–2218 und Heeg, M. J.; Jurisson, S.; *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 1053–1060

¹⁶ D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835–875

¹⁷ Prädestiniert: *tertiär*-butylat oder *para*-Methoxybenzylat

Die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung α,β -ungesättigter Lysinderivate und anschließende Substitutionsreaktionen der Hydroxylfunktionen durch Aminogruppe (in Position 2) und Thiogruppe (in Position 3) wird hierbei nicht in Betracht gezogen, weil deren Verwendung patentrechtlich geschützt ist und somit für kommerzielle Nutzung der hiermit synthetisierten Mercaptolysinderivate problematisch sein könnte. Zudem sollte die Einführung der Schwefelfunktionalität in Position 3 eines 2-heterosubstituierten Carbonsäurederivats aufgrund konkurrierender Eliminierungsreaktionen schwer zu realisieren sein.

Retrosynthetische Überlegungen (Bild 2) führen die Mercaptolysinderivate deshalb auf zwei verschiedene schwefelfreie Vorstufen zurück:

Einerseits auf 3-(3'-Aminopropyl)-2-carboxyl-Aziridine (Struktur B in Bild 2), die sich selektiv in der 3-Position durch Schwefelnukleophile öffnen lassen könnten (Aziridin-Weg) und andererseits auf 6-Amino-dehydroaminosäuren (Struktur F in Bild 2), in die sich die Schwefelfunktionalität in einer Michael-Reaktion einbringen lassen sollte (Dehydroaminosäure-Weg).

Aziridin-Weg:

Die substituierten 2,3-Epiminocarbonsäuren des Strukturtyps B lassen sich durch Retro-Aziridinierung auf geeignete α,β -ungesättigte 6-Amino-Carbonsäurederivate des Strukturtyps C zurückführen, die sich wiederum aus Phosphonaten des Strukturtyps D mit Aldehyden des Typs E mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (bzw. Wittig-Reaktion mit zu Strukturtyp D analogen Phosphinen) aufbauen lassen sollten.

Dehydroaminosäure-Weg:

Die Dehydroaminosäure des Strukturtyps F kann man sich aus dem Glycinphosphonat des Typs G und dem Aldehyd des Typs E mittels Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion zusammengesetzt vorstellen. Glycinphosphonate des Typs G lassen sich ihrerseits aus 2-Methoxy-aminosäurederivaten des Strukturtyps H durch Phosphorylierung synthetisieren. Alternativ wären sie auch auf Phosphonate des Strukturtyps D zurückzuführen, aus denen sie durch Aminierung (beispielsweise über eine Azidierung) erhältlich sein sollten.

¹⁸ Prädestiniert: Boc

Retrosynthese

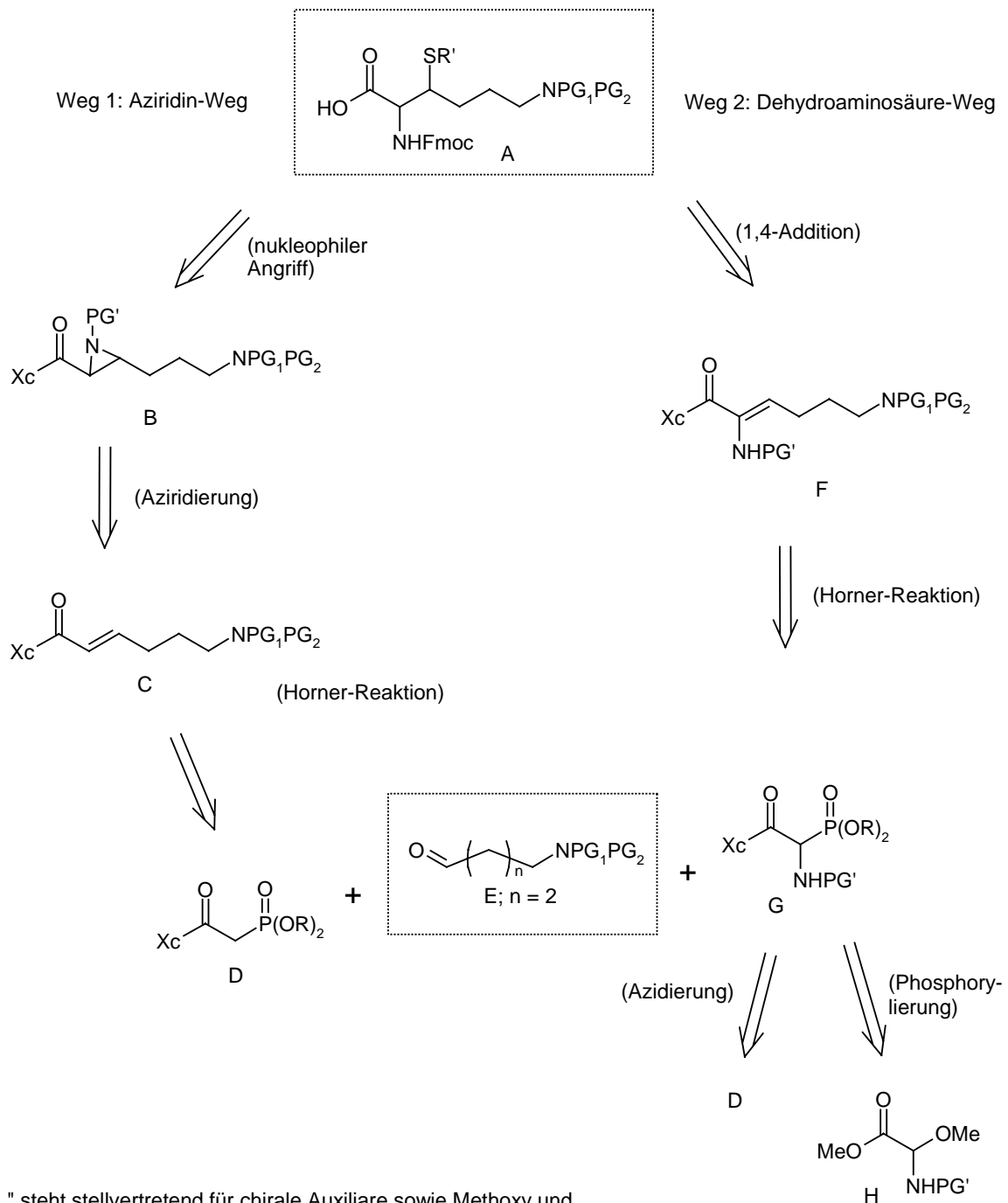


Bild 2 (Retrosynthese zur Synthese von 3-Mercaptolysinderivaten)

Beide Wege bedienen sich also des Aldehyd-Strukturtyps E, weshalb dessen Synthese (siehe Kapitel 2.3.1) große Bedeutung zukommt. Auch Phosphonate des Strukturtyps D können auf beiden Synthesewegen Verwendung finden; ihre Synthese wird in Kapitel 2.3.3 behandelt. Auf beiden Wegen sollte sich die Einführung der chiralen Auxiliare leicht realisieren lassen.

Auf einen anderen denkbaren Syntheseweg zu Mercaptolysinderivaten, nämlich der Einführung von Schwefelfunktionalität in 3-Halogen-aminosäuren durch nukleophile Substitution wird in Kapitel 2.3.7 eingegangen; auf dem Dehydroaminosäure-Weg tauchen nämlich derlei Derivate auf. In der Regel tritt bei dem Substitutionsversuch nur Eliminierung zur Dehydroaminosäure statt Bildung des Substitutionsprodukts auf.

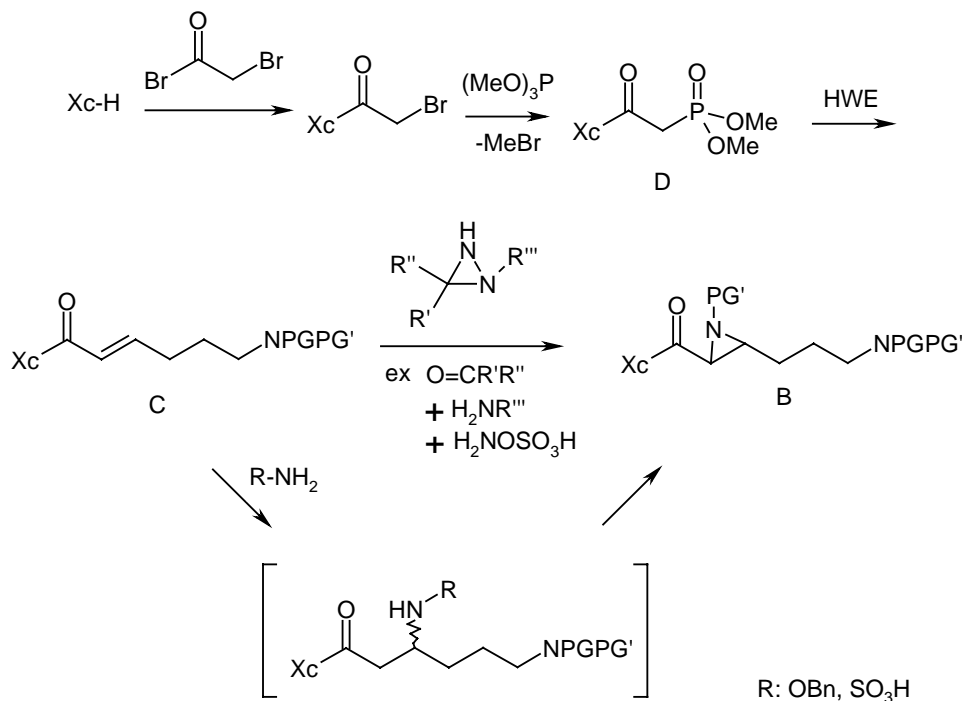
Die prinzipielle Gangbarkeit beider Synthesewege wird mit einfacher Methylester- und Pyrrolidinamid-Funktion an Stelle eines chiralen Auxiliaresters, Auxiliaramids oder Auxiliariums untersucht (in diesen Fällen ist $X_c = \text{OMe}$ bzw. NC_4H_8). Parallel hierzu werden die entsprechenden Verbindungen der Strukturtypen H und D mit den bereits genannten Auxiliaren ($X_c = \text{Imidazolidinon, Oxazolidinon, Prolinol, Menthyl}$) synthetisiert und mit diesen der jeweilige Syntheseweg besprochen. Ziel des Einbaus der chiralen Helfer ist die stereoselektive Produktbildung bei Aziridinierung und Aziridinöffnung auf dem Aziridin-Weg und bei der Michael-Addition auf dem Dehydroaminosäure-Weg.

2.2.2 Syntheseplan für den Aziridin-Weg:

Einer der beiden Wege zur selektiven Synthese der stereoisomeren Mercaptolysinderivate soll über die auxiliargestützte Aziridinierung einer geeigneten α,β -ungesättigten 6-Amino-Hexansäurederivat-Vorstufe (Weg von Strukturtyp C zu Strukturtyp B) und anschließende Öffnung der Aziridin-Spezies zum Mercaptolysinderivat verlaufen.

Hierzu werden Aldehyde des Strukturtyps E, die bereits die spätere 6-Aminofunktionalität in geschützter Form mitbringen, synthetisiert. Daneben sollen die chiralen Auxiliare durch Umsetzung mit 2-Halogen-Essigsäurehalogeniden und anschließender Arbuzov-Reaktion zu Phosphonaten des Strukturtyps D reagieren. Die Aldehyde und die Phosphonate sollen dann ihrerseits in Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen die α,β -ungesättigten 6-Amino-Hexansäurederivate (Strukturtyp C) aufbauen. Diese sollen dann einstufig mittels Diaziridin-

Reagenzien bzw. zweistufig durch Umsetzung mit O-Benzyl-Hydroxylamin oder Hydroxylamin-O-sulfonsäure und anschließende Cyclisierung zu Aziridin-Derivaten des Strukturtyps B umgesetzt werden.



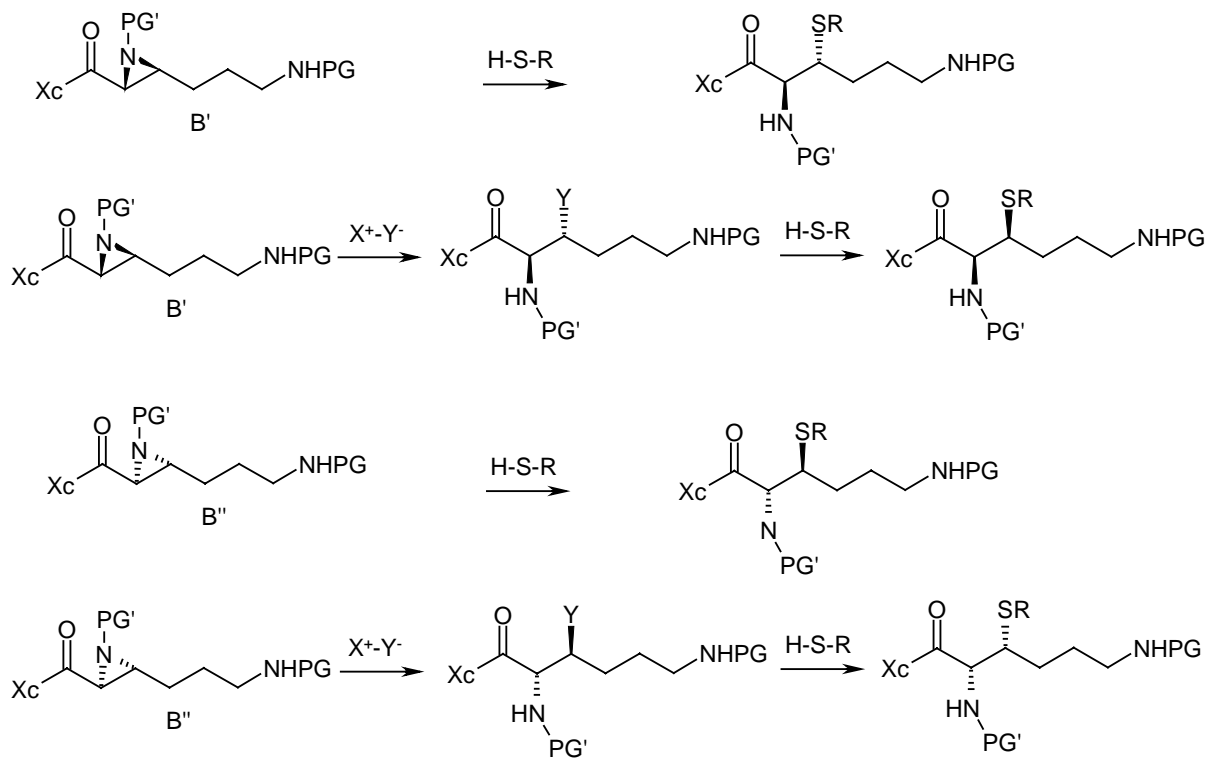
Schema 1

Durch den Einsatz der Auxiliare¹⁹ sollten sich die Aziridine stereoselektiv synthetisieren lassen.

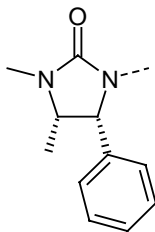
Das Mercaptolysin soll dann – nach Schutz der Aminofunktion - durch nukleophile Öffnung des Aziridinrings in Position 3 erhalten werden. Mit einem geeigneten Mercaptan als Nukleophil oder einem Platzhalter-Nukleophil, welches anschließend unter Inversion (Mitsunobu-Bedingungen) durch ein solches Mercapto-Nukleophil stereospezifisch substituiert werden kann, sollten alle Stereoisomere erhalten werden können, siehe Schema 2.

Zum Einsatz kommen hier zwei Imid-Auxiliare, die aufgrund ihrer Geometrie eine gegensätzliche Steuerung erwarten lassen. Zudem wird auch ein (Menthyl-) Ester-Auxiliar eingesetzt, um Steuerung und Handhabbarkeit von Ester- und Imid-Auxiliar vergleichend untersuchen zu können (Bild 3).

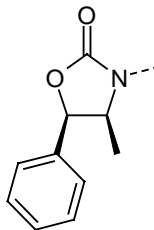
¹⁹ und geeigneter Diaziridin-Reagenzien im Falle der einstufigen Aziridinierung



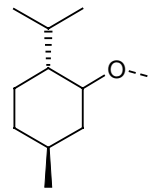
Schema 2

Auxiliare "X_c":

Imidazolidinon-(Amid-)Derivat



Oxazolidinon-(Amid-)Derivat



Menthol-(Ester-)Derivat

Bild 3 (Auxiliare Imidazolidinon, Oxazolidinon und Menthyl)

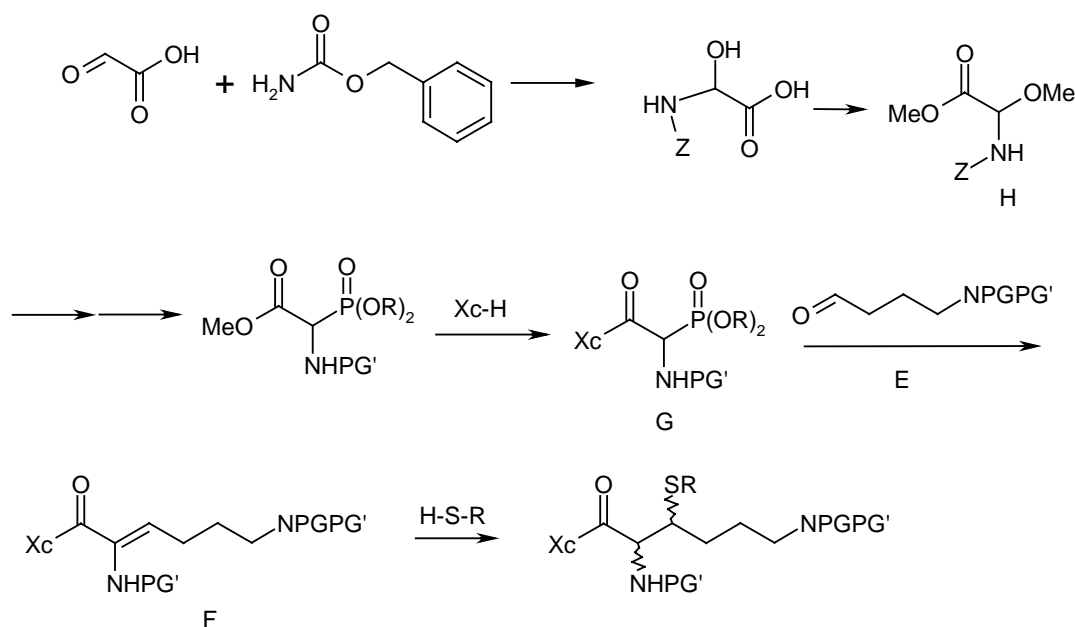
2.2.3 Synthesepfad für den Dehydroaminosäure-Weg

Der zweite Weg zur selektiven Synthese der stereoisomeren Mercaptolysinderivate soll über die Michael-Addition von Schwefelnucleophilen an geeignete Dehydroaminosäuren (Strukturtyp F) verlaufen. Der Schlüsselbaustein F soll durch Kondensation von Aldehyd E und Phosphonoglycinat G hergestellt werden.

Die Synthese der Phosphonoglycinate beginnt mit der Addition von O-Benzylcarbammat an Glyoxalsäure. Nach Veresterung mit gleichzeitiger Acetalisierung kann das Aminoacetal H in das korrespondierende Halogenid überführt werden, aus dem man mittels Arbuzov-Reaktion das Phosphonoglycinat erhält. Abschließend erfolgt der Austausch des Esters gegen das Auxiliar X_c.

Alternativ sollten sich Phosphonoglycinate des Typs G auch aus Phosphonaten des Strukturtyps D (siehe Kapitel 2.2.2) durch Azidierung und anschließende Reduktion zur Aminofunktion synthetisieren lassen (siehe Schema 4). Diese Phosphonoglycinate sollten in HWE-Reaktionen mit Aldehyden des Strukturtyps E zu Dehydroaminosäuren des Strukturtyps F reagieren.

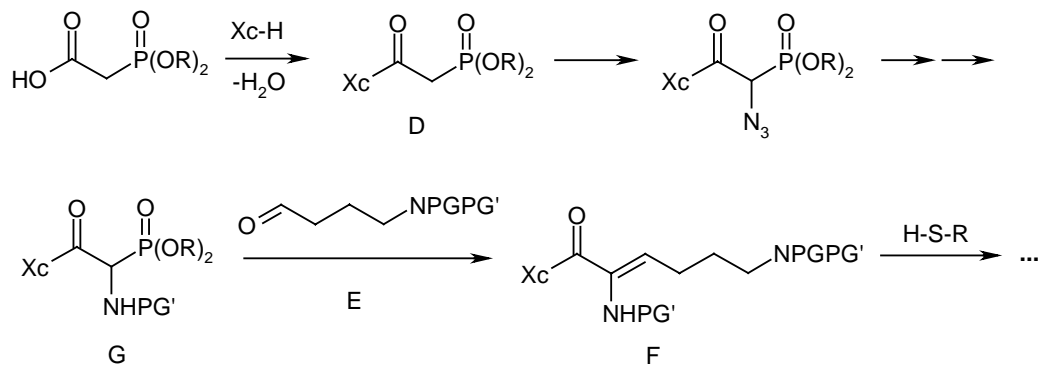
Anschließende (konjugierte) Michael-Addition mit einem Schwefelnukleophil²⁰ soll dann zu den Mercaptolysinderivaten führen (Schema 3).



Schema 3

Für Versuche zur Untersuchung der stereoselektiven Reaktionsführung bei der Michael-Reaktion mittels eines chiralen Auxiliars wird bei dem Weg über 2-Methoxy-Glycinderivate zu Glycinphosphonaten des Strukturtyps G ein Prolinol-Auxiliar (siehe Bild 4) eingesetzt.

²⁰ bzw. mit einem Platzhalter-Nukleophil und anschließender stereoselektiver Inversion unter Mitsunobu-Bedingungen, siehe Schema 2)



Schema 4 (Azidierung eines Phosphonats)

Im Falle des Wegs über die Azidierung eines Phosphonats des Strukturtyps **D** dient das Oxazolidinon-Derivat (siehe Bild 3) als Auxiliar.

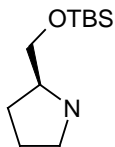
TBS-(S)-Prolinol = (S)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin

Bild 4 (Prolinol-Auxiliar)

Für beide Synthesewege ist der Aufbau des Aldehyds **E** (allgemein mit PG/H bzw. PG/PG') nötig (deshalb wird in Kapitel 2.3.1 mit dessen Darstellung begonnen).

2.3 Ergebnisse und Diskussion

2.3.1 Der Aufbau der Aldehyde

In diesem Kapitel werden Synthesen zweier Aldehyde des Strukturtyps **E** aus der Retrosynthese, nämlich *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-aminobutanal und *N*-(*tert*-butoxycarbonyl),*N*-(methoxymethyl)-4-aminobutanal, beschrieben.

Einfach *N*-geschützte 4-Aminobutyraldehyde sind besonders leicht zugänglich und wurden deshalb zuerst hergestellt und eingesetzt. Im Verlauf der Untersuchungen zeigte sich jedoch,

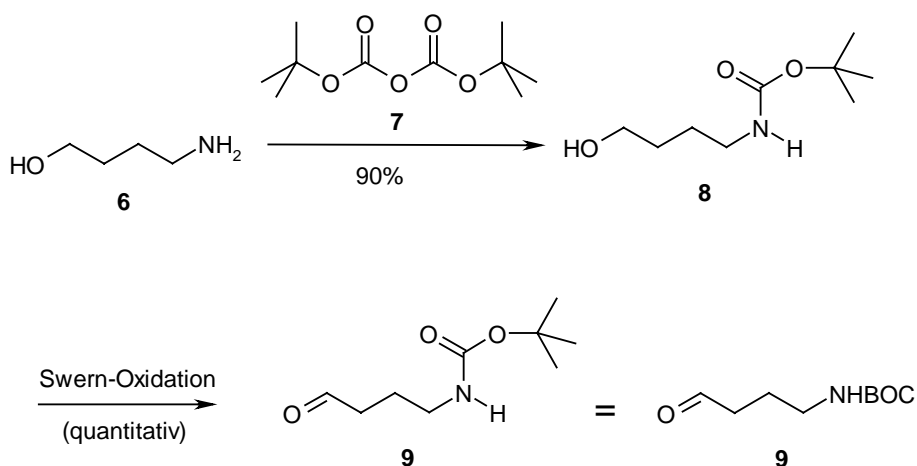
dass die verbliebene NH-Funktion immer noch nukleophil genug ist, um konkurrierend in diverse Transformationen einzugreifen. Aus diesem Grunde wurde dann vorzugsweise ein doppelt geschützter 4-Aminobutyraldehyd verwendet.

Zudem wird noch auf die Synthese eines demgegenüber um eine Methyleneinheit verkürzten Aldehyds, nämlich N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-aminopropanal eingegangen²¹.

Der Aldehyd (4-Oxo-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**9**) lässt sich in zwei Stufen aus 4-Amino-butan-1-ol (**6**)²² darstellen:

Zunächst wird 4-Amino-butan-1-ol (**6**) mit Di-*tert*-Butyldicarbonat (**7**) zum N-*tert*-Butoxycarbonyl-geschützten Aminobutanol **8** umgesetzt²³.

Anschließend wird diese Verbindung mittels Swern-Oxidation²⁴ zum N-*tert*-Butoxycarbonyl-geschützten Aminobutanal **9** oxidiert²⁵.



Schema 5a

Es bildet sich eine Mischung aus dem offenkettigen N-BOC-Aminoaldehyd und der cyclischen Halbaminalform N-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-ol²⁶, siehe Schema 5b. Im vorliegenden Fall mit einer Aufarbeitung unter neutralen bzw. leicht basischen Bedingungen

²¹ Dessen Einbau würde das Mercaptoornithin liefern

²² Preis: 48.90 Euro für 5 g, Katalog Acros Organics 2004/2005

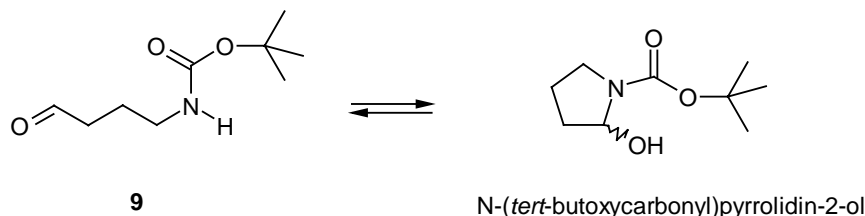
²³ a) Mattingly, P. G.; *Synthesis* **1990**, 366-368); b) NMR-Lit.: Hu, W.; Reder, E.; Hesse, M.; *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2137-2151

²⁴ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651

²⁵ Ferraccioli, R.; Croce, P. D.; Gallina, C.; Consalvi, V.; Scandurra, R.; *Farmaco* **1991**, 46, 1517-1531

²⁶ Quibell, M.; Turnell, W. G.; Johnson, T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1993**, 22, 2843-2850

überwiegt die offenkettige Form deutlich²⁷. Unter Einfluss von Säure kann sich hingegen bevorzugt die cyclische Halbaminallform bilden. Dies zeigt sich insbesondere bei der sauren Freisetzung des Aldehyds aus dem entsprechenden Diethylacetal²⁸.



Schema 5b

Auf den Versuch, den Aldehyd (**9**) aus Pyrrolidon zu synthetisieren²⁹, wird hier nicht weiter eingegangen, da sich dem gegenüber die folgende Methode als weit überlegen erwies.

Alternativ erhält man nämlich diese Verbindung aus dem im Vergleich zu 4-Amino-butan-1-ol preiswerteren Ausgangsstoff Pent-4-en-1-ol (**10**)³⁰.

Hierbei wird 4-Pentenol **10** entweder direkt unter Mitsunobu-Bedingungen mit Phtalimid (**13**) zum Pent-4-en-1-phtalimid **12** umgesetzt³¹, oder in einem zweistufigen Prozess über vorherige Bildung des Mesylats **17** mit Methansulfonylchlorid (**16**) und anschließende Substitution durch Phtalimid-Kaliumsalz (**11**)³² erhalten, siehe Schema 5c.

Anschließende Hydrazinolyse³³ liefert das 1-Amino-pent-4-en (**15**) bzw. (nach saurer Aufarbeitung) dessen Hydrochlorid³⁴. Wegen der besseren Handhabbarkeit und der besseren Haltbarkeit wird nicht das freie Amin, sondern dessen Hydrochlorid isoliert (Schema 5d).

²⁷ Protonen-NMR-Spektrum zeigt über 90%

²⁸ Eur. Pat. Appl. E. P. 58918, **1982**; Inventor: Greenlee, W. J.; Thorsett, E. D.; Applicant: Merck & Co Inc (US)

²⁹ Ausführung: Nach etwas kniffliger Einführung der BOC-Schutzgruppe am Stickstoffatom liefert Reduktion mit Lithiumtriethylborhydrid in mäßigen Ausbeuten die zyklische Halbaminallform des Aldehyds.

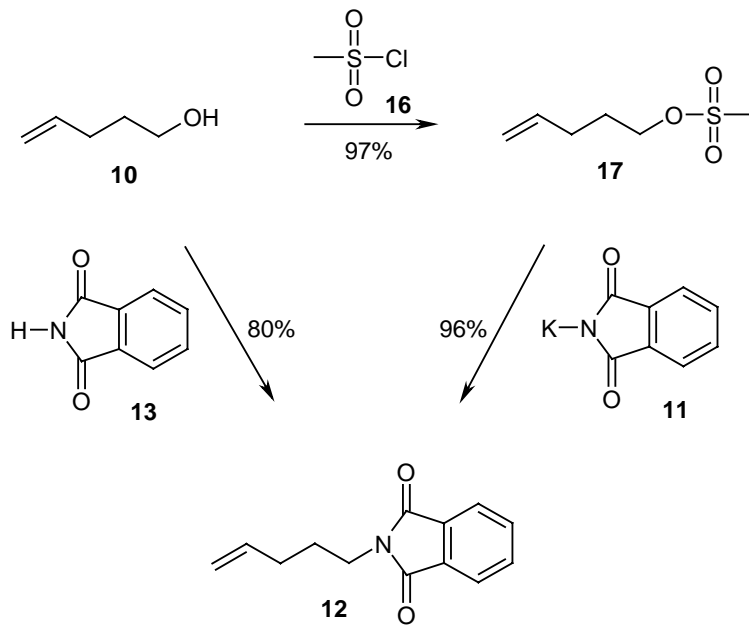
³⁰ Preis: 64.30 Euro für 10 g, Katalog Acros Organics 2004/2005

³¹ Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courtney, A.K.; Liao, Y.; Patzel, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 7251-7264

³² Analog zu a) Danishefsky, S. et al.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4783-4788; b) Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 1963-1970; c) Gagne, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275-294 und Marks, T. J.; Li, Y.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1757-1771

³³ Gagne, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, 114, 275-294

³⁴ NMR-Lit.: Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Young, A. R.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 11445-11462



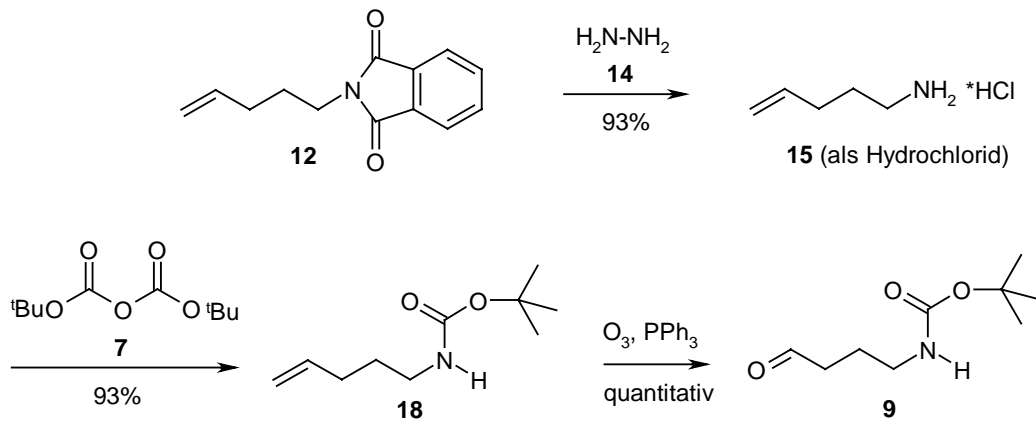
Schema 5c

Der zweistufige Prozess verläuft dabei mit höheren Ausbeuten, da die Mitsunobu-Reaktion mit dem Phthalimid nicht ganz vollständig abläuft (Phthalimid ist eine schwache Protonensäure, Protonierung des primären Addukts des Phosphinreagenzes mit DEAD erfolgt somit sehr langsam). Zudem ist nach der Mitsunobu-Reaktion eine Reinigungsoperation (Säulenchromatographie an Kieselgel) nötig, während bei beiden Stufen des zweistufigen Prozesses auf eine Aufreinigung verzichtet werden kann.

Anschließend lässt sich das 4-Aminopenten **15** mit Di-*tert*-Butyldicarbonat (**7**) zum *tert*-Butoxycarbonyl-geschützten 4-Aminopenten **18** umsetzen³⁵. Eine Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung unter Einwirkung von Triphenylphosphin liefert dann das *tert*-Butoxycarbonyl-geschütztes Aminobutanal **9** (Schema 5d).

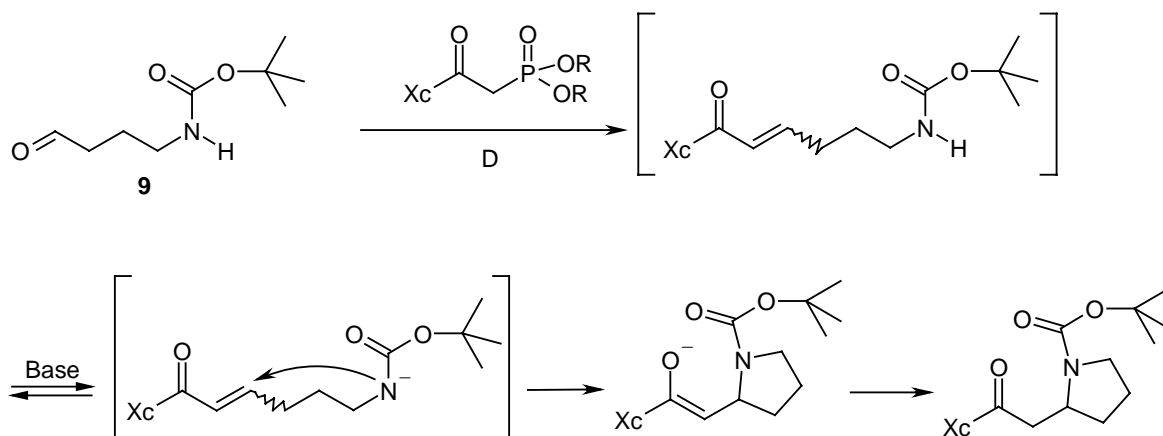
Der Aldehyd (**9**) lässt sich mit leichten Verlusten säulenchromatographisch an Kieselgel reinigen, zersetzt sich aber bei RT langsam.

³⁵ NMR-Lit.: Hunter, C.; Jackson, R. F. W.; Rami, H. K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1349-1352



Schema 5d

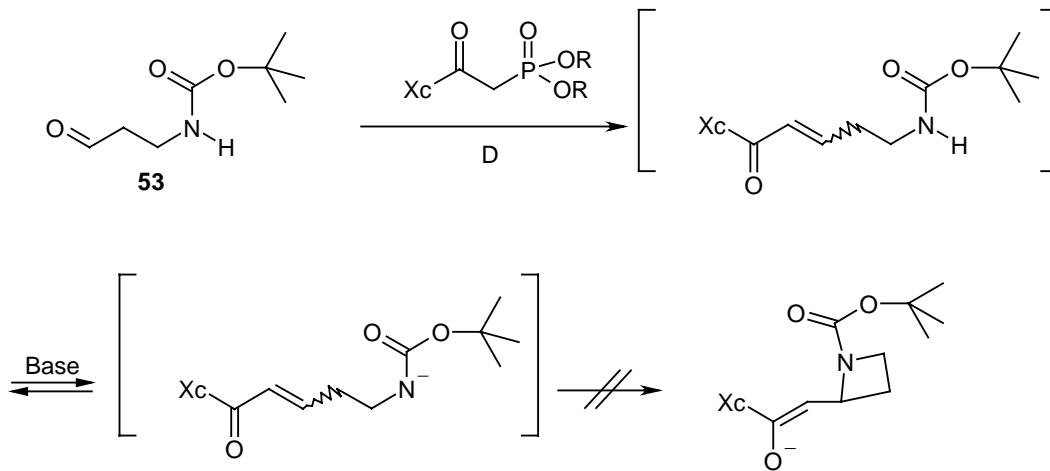
In späteren Syntheseschritten (Kapitel 2.3.4) erwies sich der einfach *tert*-Butoxycarbonylgeschützte Aminoaldehyd (**9**) wegen der auftretenden Folgereaktionen als ungeeignet: Unter Olefinierungsbedingungen ist der Carbamat-Stickstoff immer noch nukleophil genug, um intramolekular α,β -ungesättigte Carbonylsysteme (auf der Zeitskala der Olefinierungsreaktion schnell) anzugreifen, sofern diese in einem geeigneten Abstand befindlich sind. Im vorliegenden Material erwies sich die 5-*exo-trig*-Reaktion als äußerst effizient.



Schema 6a

Zur Verifikation dieses Phänomens wurde auch der um eine Methyleneinheit verkürzte Aldehyd **53** synthetisiert (siehe Ende dieses Kapitels). Bei entsprechenden Olefinierungsprodukten mit α,β -ungesättigten Carbonylsystemen ist ein intramolekularer

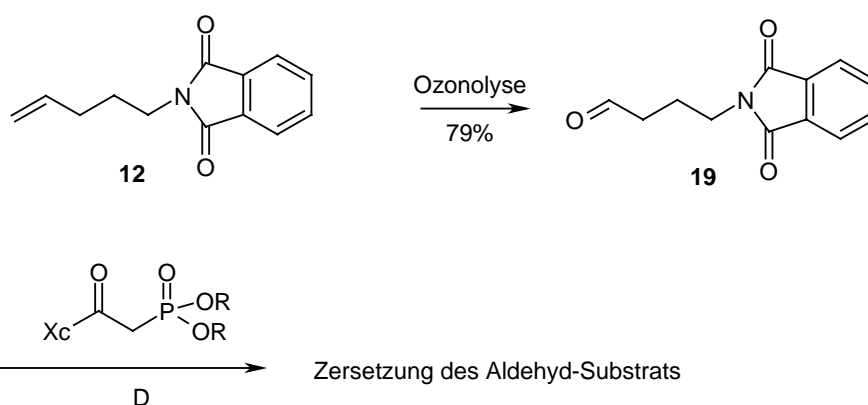
nukleophiler Angriff wegen der großen Ringspannung nicht zu erwarten, was sich experimentell bestätigte (siehe auch Kapitel 2.3.4).



Schema 6b

Zur sicheren Ausklammerung jeglicher nukleophiler Tendenz des terminalen Amins wurden NH-freie Aldehyde synthetisiert.

Der als Phtalimid-geschützte Aminoaldehyd **19** kann durch praktisch quantitativ verlaufende Ozonolyse von Pent-4-en-1-phtalimid (**12**) gewonnen werden³⁶. Er zeigt allerdings unter den Bedingungen einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion weitestgehend Zersetzung der Aldehydkomponente, wobei das Phosphonat-Edukt größtenteils zurückerhalten werden kann.



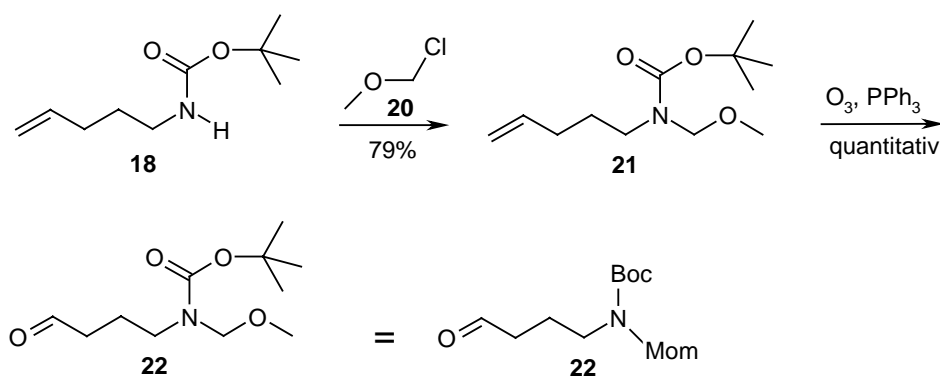
Schema 6c

³⁶ Danishefsky, S.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4783-4788; NMR-Lit.: Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 1719-1738

Auf der Suche nach einem 4-Aminobutyraldehyd mit doppelt geschützter Aminofunktion, der unter den Bedingungen einer Horner-Reaktion keiner Zersetzung unterliegt, wurde zunächst durch sukzessive Umsetzungen des Aminoaldehyds mit Di-*tert*-Butyldicarbonat (**7**) das bis-BOC-Derivat synthetisiert. Die hierbei auftretenden schlechten Ausbeuten lassen sich auf den sterischen Anspruch zurückführen. Auf weitere, aufwändigere Versuche³⁷ wurde verzichtet, weil sich der *N-tert*-Butoxycabonyl-*N*-methoxymethyl-geschützte Aminoaldehyd als leicht zugänglich und für die weiteren Umsetzungen gut geeignet erwies. Die sperrige BOC-Schutzgruppe lässt sich gut mit der vergleichsweise schlanken MOM-Schutzgruppe kombinieren ohne das Gesamtsubstrat zu sehr zu überfrachten. Darüber hinaus ist die Gefahr des nukleophilen Angriffs auf die terminalen Schutzgruppen deutlich reduziert, da der Stickstoff nur noch einfach (Carbamat) und nicht doppelt (Imid) Akzeptor-geschützt vorliegt.

Deshalb wird auf folgendem Wege der am Stickstoff sowohl BOC- als auch MOM-geschützte 4-Aminobutyraldehyd hergestellt:

Wie zuvor beschrieben lässt sich aus Pent-4-en-1-ol (**10**) in 3 Stufen (Mitsunobu-Variante mit Phtalimid **13**) bzw. 4 Stufen (Variante über Mesylat **17**) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-aminopenten (**18**) darstellen. Hieran lässt sich die Methoxymethyl-Schutzgruppe einfach mit Methoxymethylchlorid (**20**) einführen³⁸. Anschließende Ozonolyse des dabei erhaltenen *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl),*N*-(methoxymethyl)-geschützten 4-Aminopentens **21** mit reduktiver Aufarbeitung unter Einwirkung von Triphenylphosphin oder Dimethylsulfid liefert dann das doppelt geschützte 4-Aminobutanal **22** in etwa 65% Ausbeute (über 5 bzw. 6 Stufen).



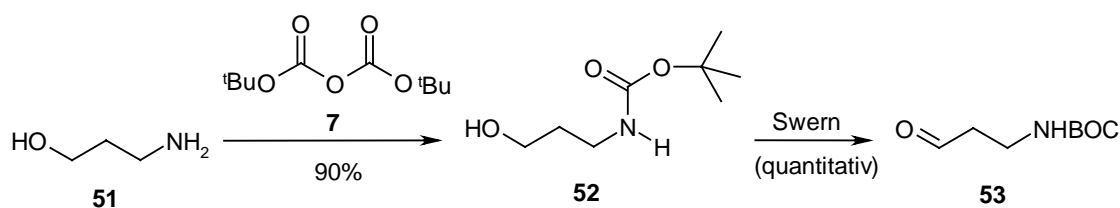
Schema 7

³⁷ Degerbeck, F.; Grehn, L.; Ragnarsson, U.; *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 896-898 und Grehn, L.; Ragnarsson, U.; *Synthesis* **1987**, 275-276

Das BOC-MOM-geschützte Derivat (**22**) bietet - neben der leichten Zugänglichkeit in guten Ausbeuten – noch weitere Vorteile. Olefin (**21**) lässt sich säulenchromatographisch an Kieselgel leicht und verlustarm reinigen und ist monatelang bei RT stabil. Unmittelbar vor geplanter Umsetzung kann der Aldehyd (**22**) durch praktisch quantitativ verlaufende Ozonolyse aus diesem Olefin freigesetzt werden. Der Aldehyd kann im Gegensatz zum Olefin nur bei Temperaturen unter 0°C längere Zeit zersetzungsfrei aufbewahrt werden.

Zu analytischen Zwecken im Rahmen der Olefinierung wurde der um eine CH₂-Einheit verkürzte Aldehyd **53** synthetisiert³⁹:

Ausgehend von 3-Aminopropanol (**51**) wird durch Umsetzung mit Di-*tert*-Butyldicarbonat (**7**) zunächst das N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-aminopropanol (**52**) hergestellt⁴⁰. Dies lässt sich durch nahezu quantitativ verlaufende Swern-Oxidation²⁴ zum N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-aminopropanal (**53**) umsetzen⁴¹.



Schema 8

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit der Synthese der Auxiliare.

2.3.2 Synthese der Auxiliare

Dieses Kapitel behandelt die Synthese der zur Untersuchung der Stereoselektion bei den Funktionalisierungen des α,β -ungesättigten Carbonylsystems eingesetzten Auxiliare

³⁸ Analog zu T. Kawabata, J. Chen, H. Suzuki, Y. Nagae, T. Kinoshita, S. Chancharunee, K. Fujii; *Org. Lett.* **2000**, 2, 3883-3885 incl. supporting information

³⁹ Dieser wird in Kapitel 2.3.4 zu einem α,β -ungesättigten Carbonylsystem mit einer geschützten δ -Aminofunktion umgesetzt. Dies dient dem Vergleich mit entsprechenden vom Aldehyd **9** abgeleiteten Olefinsystemen zur Untersuchung möglicher sich an die Bildung des α,β -ungesättigten Olefinsystems anschließender Folgereaktionen (angedeutet in Schema 6b).

⁴⁰ a) Delfourne, E.; Kiss, R.; Corre, L. Le; Dujols, F.; Bastide, J.; Collignon, F.; Lesur, B.; Frydman, A.; Darro, F.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3536 – 3545; b) Mattingly, P. G.; *Synthesis* **1990**, 366-368

⁴¹ a) siehe Fußnote 40a; b) Ishibashi, H.; Inomata, M.; Ohba, M.; Ikeda, M.; *Tetr. Lett.* **1999**, 40, 1149–1152

(Strukturtypen **C** bzw. **F** in der Retrosynthese, siehe Bild 2). Der Einsatz verschiedener Auxiliare dient hierbei der Schaffung mannigfaltiger Möglichkeiten zur Optimierung des eigentlichen Reaktionspfads und zur Einflussnahme auf die Stereoselektion der entscheidenden Reaktionsschritte.

Viele der bisher publizierten Aziridinierungen (siehe Kapitel 2.3.6 / Weg 1) erfolgten an einfachen α,β -ungesättigten Amiden. Deshalb liegt es nahe, als Auxiliar auch ein chirales Amin einzusetzen. Die Verwendung von Prolinderivaten als Auxiliar ist in der asymmetrischen Synthese durchaus verbreitet⁴².

Zunächst wird die Darstellung von an der Alkoholfunktion TBS-geschütztem L-Prolinol = (S)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-siloxymethyl)-pyrrolidin (**27**) beschrieben.

Die Darstellung kann auf mehreren Wegen erfolgen, die alle bei der Ausgangssubstanz (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (L-Prolin, **23**) starten. Bei zwei Reaktionspfaden wird die Carbonsäurefunktion zunächst zum Methylester umgesetzt; man erhält L-Prolinmethylester-Hydrochlorid **24**. Das herkömmliche Verfahren hierfür⁴³ sieht eine Umsetzung des L-Prolins mit Thionylchlorid in Methanol vor, wobei intermediär das Säurechlorid gebildet wird, welches gleich mit dem Lösungsmittel zum Methylester weiterreagiert.

Zur Vermeidung der Nutzung des Thionylchlorids ist eine Alternative⁴⁴ entwickelt worden, bei der die Reaktion mit Acetylchlorid in Methanol durchgeführt wird (intermediär entsteht das gemischte Anhydrid). Hierfür ist mehrstündiges Erhitzen zum Sieden erforderlich, die Umsetzung ist aber praktisch quantitativ.

Demgegenüber erweist sich eine Mikrowellenreaktion zwischen L-Prolin (**23**), Acetylchlorid und Methanol als wesentlich schneller – und das bei ebenfalls sehr guter Ausbeute⁴⁵.

Beim ersten Weg zum Auxiliar **27** wird das Prolinmethylester-Hydrochlorid (**24**) zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid zum L-Prolinol (**25**) reduziert⁴⁶ und anschließend mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (**26**) zum TBS-geschützten Prolinol-Auxiliar **27** umgesetzt⁴⁷; Gesamtausbeute: 57%.

⁴² D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875

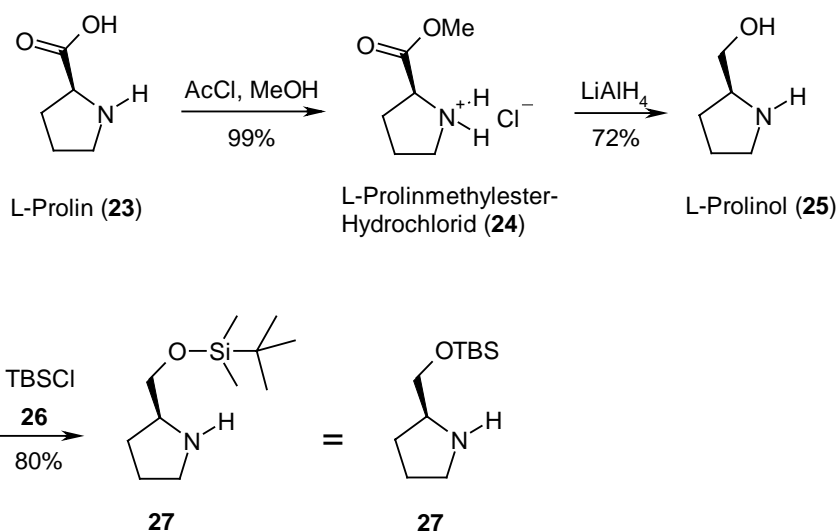
⁴³ Elliott, R. L.; Kopecka, H.; Lin, N.-H.; He, Y.; Garvey, D. S.; *Synthesis* **1995**, 772-774

⁴⁴ A. Scherrmann, Diplomarbeit, FU Berlin **1997**

⁴⁵ mündliche Mitteilung Dipl.-Chem. Alice Härter

⁴⁶ Analytik zum Vergleich: Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2887; Kinder, F. R.; Jarosinski, M. A.; Anderson, W. K.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6475-6477

⁴⁷ NMR-Lit.: Vedejs, E.; Lee, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 891



Schema 9a

Die schlechte Ausbeute der Reduktion beruht vorwiegend auf Isolierungsproblemen des sehr polaren Produkts aus dem Aluminiumschlamm.

Alternativ dazu kann man mittels eines hier sehr hilfreichen Umwegs über die Darstellung eines N-Benzyl-geschützten Prolinmethylesters (**29**) das Auxiliar **27** erhalten.

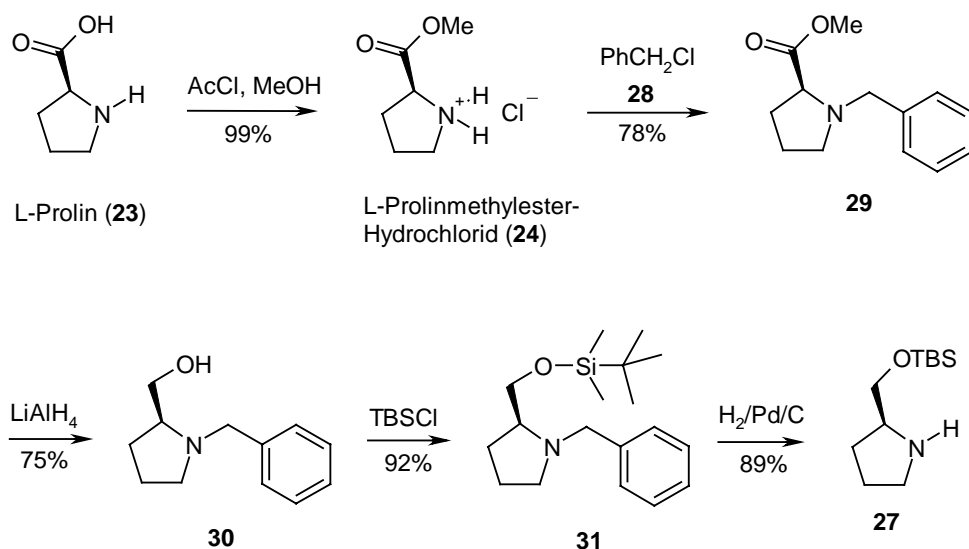
Hierzu wird das Prolinmethylester-Hydrochlorid (**24**) zunächst unter basischen Bedingungen mit Benzylchlorid zum N-Benzyl-prolinmethylester (**29**) umgesetzt⁴⁸.

Anschließend wird die Esterfunktion mit Lithiumborhydrid^{48b} oder Diisobutylaluminiumhydrid zum N-Benzyl-prolinol(**30**) reduziert⁴⁹. Nach TBS-Schutz der Hydroxyfunktion mit TBSCl zum TBS-geschützten N-Benzyl-prolinol (**31**) kann dann der Stickstoff-Benzylschutz durch heterogen katalytische Hydrierung mit Wasserstoff entfernt werden, wobei man das TBS-geschützte Prolinol (**27**) erhält⁴⁷, siehe Schema 9b.

Aufgrund sehr gut handhabbarer Reaktionen (das N-Benzyl-geschützte Derivat ist im Gegensatz zum (L)-Prolinmethylester nicht hochviskos und klebrig) mit sehr guten Ausbeuten und einfacherer Reinigungsoperationen ist diese Route mit ihren 47 % Gesamtausbeute der Vorherigen trotz der zusätzlichen Reaktionsschritte überlegen.

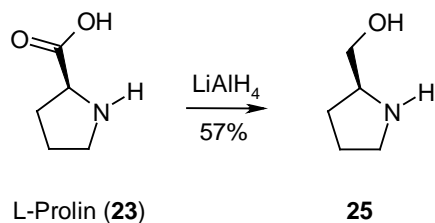
⁴⁸ a) Hedenström, E.; Andersson, F.; Hjalmarsson, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, 1513-1518 (10); b) A. Sudau, Dissertation, FU Berlin **2002**; c) Rispens, M. T.; Gelling, O. J.; de Vries, A. H. M.; Meetsma, A.; van Bolhuis, F.; Feringa, B. L.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 3521-3546

⁴⁹ Analytik: Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A.; *Synthesis* **2002**, 375 (3); Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2887; Deur, C.; Miller, M. W.; Hegedus, L. S.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2871



Schema 9b

Darüber hinaus kann das L-Prolinol (**25**) auch durch direkte Reduktion L-Prolins mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen werden. Auch hierbei - wie auch bei der Reduktion des L-Prolinmethylester-Hydrochlorids - zeigen sich aber Schwierigkeiten bei der Isolierung des polaren Produkts aus der Reaktionsmischung mit den gelartig ausfallenden Aluminiumsalzen und somit weniger gute Ausbeuten.

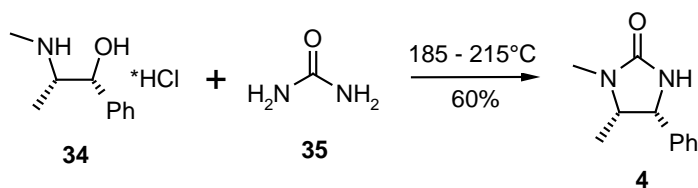


Schema 9c

Außerdem kann L-Prolinol (**25**) käuflich erworben werden und gemäß Schema 8a zum TBS-geschützten L-Prolinol **27** umgesetzt werden. Der hohe Preis des Prolinols verbietet jedoch den Einsatz größerer Mengen auf einer so frühen Stufe.

L-(-)-Menthol (**2**) wurde käuflich erworben. Ein großer Vorteil liegt in der guten und günstigen Verfügbarkeit enantiomerenreiner Substanz. Nachteilig wirken sich bei Auxiliaren auf Basis von Menthol allerdings die vielen und recht breit gestreuten Signale des Auxiliar-

Sich dabei bildende Nebenprodukte können leicht durch Umkristallisation abgetrennt werden.



Schema 11

Das Imidazolidinon (**4**) ist also in nur einer Stufe aus natürlichem (1R,2S)-Ephedrinhydrochlorid und Harnstoff zugänglich. Es ist demzufolge preiswert und schnell in beliebigen Mengen herzustellen. Das Enantiomer des Auxiliars ist aus ebenso preiswertem (1S,2R)-Ephedrinhydrochlorid erhältlich. Von der Struktur her ähnelt das Imidazolidinon den Evans-Oxazolidinonen, zeichnet sich aber durch noch größere Stabilität des Carbonyl-Kohlenstoffs gegen nucleophilen Angriff aus. Die größere Stabilität begründet sich in der desaktivierenden Wirkung der Methylgruppe am Stickstoff und in der schlechteren Fluchtgruppeneigenschaft des Harnstoffs (im Vergleich zum Carbamat im Fall des Evans-Auxiliars).

Das Auxiliar (**4**) kann in einer Vielzahl von Reaktionen⁵⁵ wie z. B. Aldolkondensationen⁵⁶, Alkylierungen⁵⁷, Michael-Additionen⁵⁸, Diels-Alder Reaktionen⁵⁹ etc. eingesetzt werden und liefert meist sehr hohe asymmetrische Induktionen.

Die Abspaltungseigenschaften sind wiederum mit denen der Oxazolidinone vergleichbar; in der Regel sind sie etwas stabiler. Verbindungen, die das Imidazolidinon-Auxiliar enthalten, kristallisieren häufig gut und lassen sich somit durch Umkristallisieren leicht reinigen.

Nachteile sind die mäßige Ausbeute und der bürokratische Aufwand bei der Bestellung von Ephedrinhydrochlorid, da dieses unter das Grundstoffüberwachungsgesetz (GUG, Gesetz zur Überwachung des Verkehrs mit Grundstoffen, die für die unerlaubte Herstellung von Betäubungsmitteln missbraucht werden können) von 1994 fällt.

Im nächsten Kapitel wird auf die Umwandlung der Auxiliare (**2**, **3**, **4**, **27**) in um zwei Kohlenstoffeinheiten verlängerte Phosphonate eingegangen.

⁵⁵ Übersicht: S.E. Drewes, D.G.S. Malissar, G.H.P. Roos, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2663-2673

⁵⁶ G. Helmchen, E.-M. Peters, K. Peters, H.-G. von Schnering, H. Roder, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 895-896

⁵⁷ G. Cardillo, A. D'Amico, M. Orena, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2354-2356

⁵⁸ P. Cresson, O. Melnyk, G. Pourcelot, E. Stephan, *Tetrahedron* **1992**, 48, 841-850

⁵⁹ K.N. Jensen, G.H.P. Roos, *Tetr. Asym.* **1992**, 3, 1553-1554

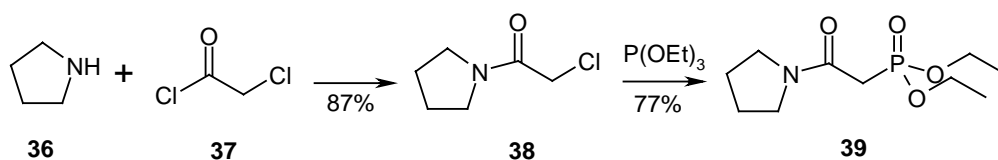
2.3.3 Aufbau der Phosphonate des Strukturtyps D (Retrosynthese)

In diesem Kapitel wird der Aufbau der Phosphonate des Strukturtyps **D** aus der Retrosynthese (Bild 2) beschrieben. Deren Umsetzung mit geeigneten Aldehyden des Typs **E** in HWE-Reaktionen zu Olefinen des Strukturtyps **C** aus der Retrosynthese ist dann Inhalt des Kapitels 2.3.4.

Zudem wird am Ende des Kapitels die Synthese eines Auxiliar-Phosphorans beschrieben. Dieses wird im darauffolgenden Kapitel dann in einer Wittig-Reaktion eingesetzt.

Zwecks Aufbaus eines einfachen Testsystems für die sich an die Olefinierungsreaktion (Kapitel 2.3.4) anschließenden Reaktionen zur Funktionalisierung des α,β -ungesättigten Carbonylsystems wird ein einfaches Pyrrolidin-Derivat des Strukturtyps **D** synthetisiert. Ausgehend von Pyrrolidin (**36**) wird dabei in zwei Stufen und in guten Ausbeuten 1-(Diethoxyphosphorylacetyl)-pyrrolidin (**39**) gewonnen:

Nach einer Umsetzung von Pyrrolidin (**36**) mit Chloracetylchlorid (**37**) zu 1-Chloracetylpyrrolidin (**38**)⁶⁰ wird im zweiten Schritt mittels einer Arbuzov-Reaktion mit Triethylphosphit das Phosphonat **39** gewonnen⁶¹.



Schema 12

Das aus dem Prolin gewonnene Auxiliar (TBS-Prolinol **27**) wird in zwei Stufen zum Diethylphosphonat (**42**), einem Phosphonat des Strukturtyps **D** (aus der Retrosynthese, Bild 2), umgesetzt:

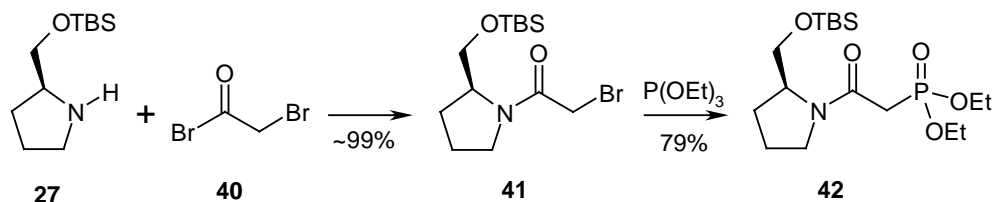
Nach praktisch quantitativer Reaktion des Prolinol-Derivats (**27**) mit Bromacetyl bromid (**40**) zum TBS-geschützten N-Bromacetyl-prolinol (**41**)⁶² wird im zweiten Schritt mittels einer Arbuzov-Reaktion mit Triethylphosphit das Phosphonat **42** in guten Ausbeuten synthetisiert⁶³.

⁶⁰ a) Villhauer, E. B.; Brinkman, J. A.; Naderi, G. B.; Burkey, B.F.; Dunning, B. E.; Prasad, K.; Mangold, B. L.; Russell, M. E.; Hughes, T. E.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2774; b) Kern, Nguyen, Cross; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5188-5192

⁶¹ Linke, S.; Kurz, J.; Zeiler, H.-J; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1142-1149

⁶² analog zu Lit. aus Prolinmethylester: Gani, D.; Ingham, S. L.; Lenman, M. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1996**, 85 und aus Prolinbenzylester: B. P. Gangamani, V. A. Kumar, K. N. Ganesh; *Tetrahedron* **1996**, 15017; NMR schlecht aufgelöst wegen Rotameren

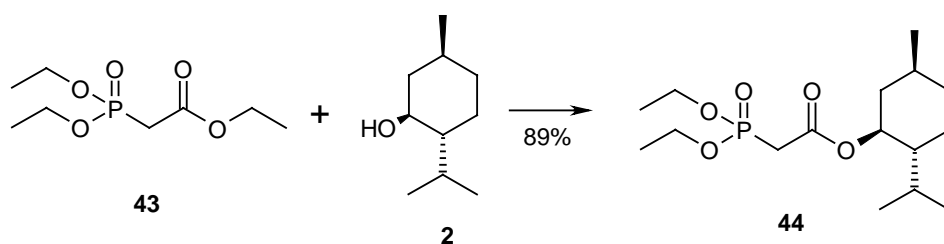
Es empfiehlt sich hierbei erst nach der zweiten Stufe eine Reinigungsoperation vorzunehmen, da säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel auf der ersten Stufe zu deutlichen Verlusten führt.



Schema 13

Auch auf Basis des Menthols wird ein Auxiliärphosphonat des Strukturtyps **D** (aus der Retrosynthese, Bild 2) synthetisiert.

Hierzu wird (1S,2R,5S)-2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexanol (L-(-)-Menthol, **2**) unter Katalyse von DMAP (N,N-Dimethylaminopyridin) direkt mit Triethylphosphonoacetat (**43**) umgesetzt. Hierbei wird in guter Ausbeute der Diethylphosphonoessigsäure-menthylester (**44**)⁶⁴ erhalten.



Schema 14

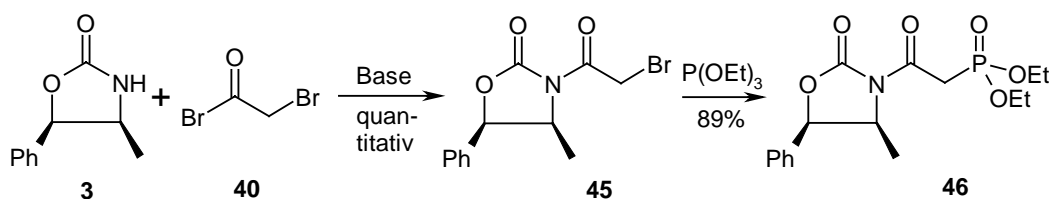
Das Oxazolidinon-Derivat (**3**) kann unter basischen Bedingungen mit Bromacetyl bromid (**40**) zum N-Bromacetyl-Oxazolidinon-Derivat (**45**) umgesetzt werden⁶⁵.

⁶³ Vergleichsdaten mit Phosphono-Derivat des Prolinols: Märkl, G.; Merkl, B.; *Tetr. Lett.* **1981**, 22, 4459 und mit Phosphono-Derivat des Prolinmethylesters: Kiss, B.; Szilagi, I.; Ösapay, G.; Körmöczy, P.; Kajtar, J.; *Pharmazie* **1990**, 666-668

⁶⁴ Michael, Joseph P.; Gravestock, David; *S. Afr. J. Chem.* **1998**, 51, 146-157; Ryukichi Takagi, Miki Hashizume, Minoru Nakamura, Shahnaz Begum, Yoshikazu Hiraga, Satoshi Kojima and Katsuo Ohkata; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **2002**, 179-190

⁶⁵ a) Analog zu Koch, S. S. C.; Chamberlin, A. R.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2725-2737; b) weitere Daten: Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H.; *Angew. Chem.* **1996**, 108, 968-970; Commercon, A.; Bezar, D.; Bernard, F.; Bourzat, J. D.; *Tetr. Lett.* **1992**, 36, 5185-5188, und Evans, D. A.; Weber, A. E.; Conn, R. E.; Sjogren, E. B.; *Tetr. Lett.* **1987**, 28, 39

Hieraus lässt sich leicht in einer Arbuzov-Reaktion mit Triethylphosphit das Oxazolidinon-Auxiliar-Phosphonat (**46**) gewinnen^{65a}.

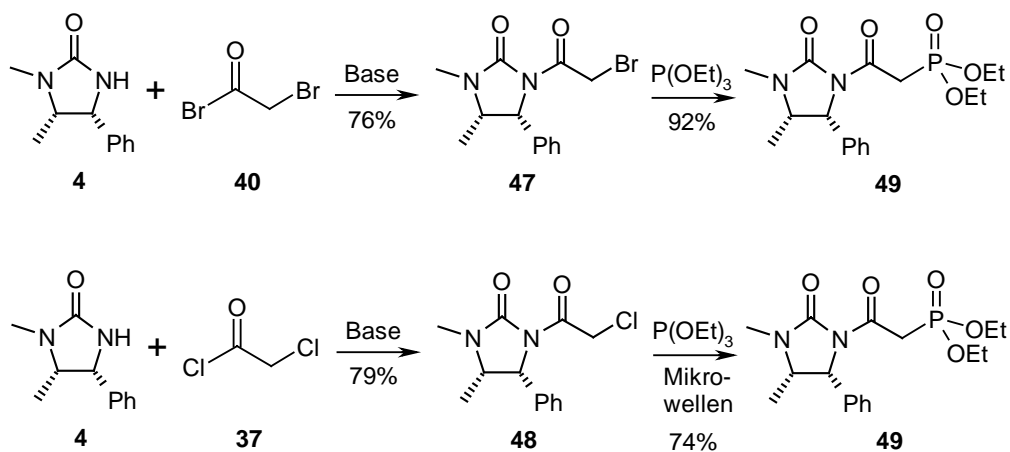


Schema 15

Auch das Imidazolidinon-Derivat (4R,5S)-1,5-Dimethyl-4-phenyl-imidazolidin-2-on (**4**) kann leicht unter basischen Bedingungen mit Bromoacetyl bromid (**40**) zum N-Bromoacetyl-Imidazolidinon-Derivat (**47**) umgesetzt werden⁶⁶.

Die analoge Reaktion des Imidazolidinon-Derivats (**4**) mit Chloroacetylchlorid (**37**) zum entsprechenden N-Chloroacetyl-Imidazolidinon (**48**) verläuft ebenfalls problemlos⁶⁷.

Die anschließende Arbuzov-Reaktion mit Triethylphosphit zum Imidazolidinon-Auxiliar-Phosphonat (**49**) gelingt mit dem Brom-Derivat glatt. Das Chlor-Derivat (**48**) benötigt für die herkömmliche Umsetzung mit Triethylphosphit drastischere Bedingungen und liefert eine geringere Ausbeute als das Brom-Derivat.



Schema 16

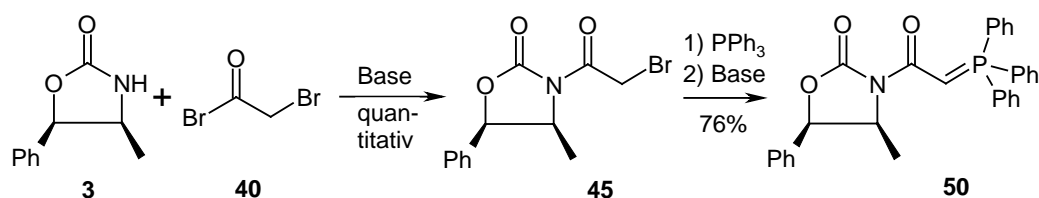
⁶⁶ Caddick, S.; Parr, N. J.; Pritchard, M. C.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 6615–6626 und *Tetr. Lett.* **2000**, 41, 5963–5966 (incl. analytischer Daten)

Allerdings konnten unter Verwendung einer Mikrowelle geeignete Bedingungen gefunden werden das Chlor-Derivat in kurzer Zeit und ordentlichen Ausbeuten mit Triethylphosphit zum Phosphonat umzusetzen. Anstoß hierzu gab es durch frühere Arbeiten auf dem Gebiet der Michaelis-Arbuzov-Reaktion unter Nutzung von Mikrowellen⁶⁸.

Zum Abschluss des Kapitels wird hier noch die Synthese von (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-3-[2-(triphenyl-phosphinyliden)-acetyl]-oxazolidin-2-on (**50**) erwähnt.

Hierzu wird das Oxazolidinon-Auxiliar (**3**) zunächst - wie auch schon im Text vor Schema 15 beschrieben - mit Bromacetylbromid (**40**) zum N-Bromacetyl-Oxazolidinon (**45**) umgesetzt.

Dieses wird dann durch Reaktion mit Triphenylphosphin und anschließende Behandlung mit wässriger Base zum Auxiliar-bewehrten Wittig-Reagenz (**50**) umgesetzt⁶⁹.



Schema 17

Alle 5 in diesem Kapitel erwähnten Phosphonate (Verbindungen **39**, **42**, **44**, **46** und **49**) sind Substrate für die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktionen (HWE-Reaktionen) mit Aldehyden des Strukturtyps E zu Olefinen des Strukturtyps C, die im nächsten Kapitel behandelt werden.

Das Phosphoran-Substrat **50** wird einer Wittig-Reaktion unterzogen, die ebenfalls im nächsten Kapitel behandelt wird.

⁶⁷ a) Guillena, G.; Najera, C.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7310–7322; b) NMR-Lit.: Clark, W. M.; Bender, C. J.; *Org. Chem.* **1998**, 63, 6732–6734

⁶⁸ Kiddle, J.; *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3377 – 3382

⁶⁹ a) Vorschrift analog Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Matteis, V. De; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5957–5962; Shibuya, A.; Kurishita, M.; Ago, C.; Taguchi, T.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 271–278; Suzuki, M.; Yamazaki, T.; Ohta, H.; Shima, K.; Ohi, K.; Nishiyama, S.; Sugai, T.; *Synlett* **2000**, 189–192; b) Analytik: Ohi, K.; Shima, K.; Hamada, K.; Saito, Y.; Yamada, N.; Ohba, S.; Nishiyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2433–2440

2.3.4 Olefinierungsreaktionen mit Phosphonaten sowie Phosphoran aus Kapitel 2.3.3 und Aldehyden aus Kapitel 2.3.1

Im Folgenden wurden drei Typen von Olefinierungsreaktionen angewandt, die sich nach den Reaktanden-Paaren differenzieren lassen, aber jeweils ein ähnliches Verhalten zeigten.

Typ 1: Die HWE-Reaktion zwischen Phosphonat und einem C₄-Aldehyd mit einfach geschützter 4-Aminofunktion.

Typ 2: Die HWE-Reaktion zwischen Phosphonat und einem C₄-Aldehyd mit doppelt geschützter 4-Aminofunktion.

Typ 3: HWE-Reaktion und Wittig-Reaktion zwischen Phosphoran und einem C₃-Aldehyd mit einfach geschützter 3-Aminofunktion.

Für die HWE-Reaktionen wurden verschiedene Reaktionsbedingungen in Betracht gezogen:

Für die Methode mit initialer Phosphonat-Deprotonierung mittels Natriumhydrid oder KHMDS existieren bereits Beispiele mit verschiedenen Oxazolidinon-Phosphonaten. Ein Beispiel beschäftigt sich mit der Umsetzung zwischen [2-((4R,5S)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethylester, also dem Enantiomer zum Oxazolidinon-phosphonat **46**, und dem Aldehyd 2-Formyl-1,3-dithian^{65a}.

Die HWE-Reaktion unter Masamune-Roush-Bedingungen⁷⁰ gilt als recht milde Reaktion, weil hier Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin zur Anwendung kommen. Auch hierzu gibt es ein Beispiel mit dem zu Verbindung **46** enantiomeren Oxazolidinon-Phosphonat⁷¹. Zu Verbindung **46** existiert ebenfalls ein Beispiel⁷². Ursprünglich für Endiinsynthesen mittels HWE-Reaktion entwickelte Reaktionsbedingungen unter Verwendung von Lithiumchlorid⁷³ fanden auch in dieser Arbeit Verwendung.

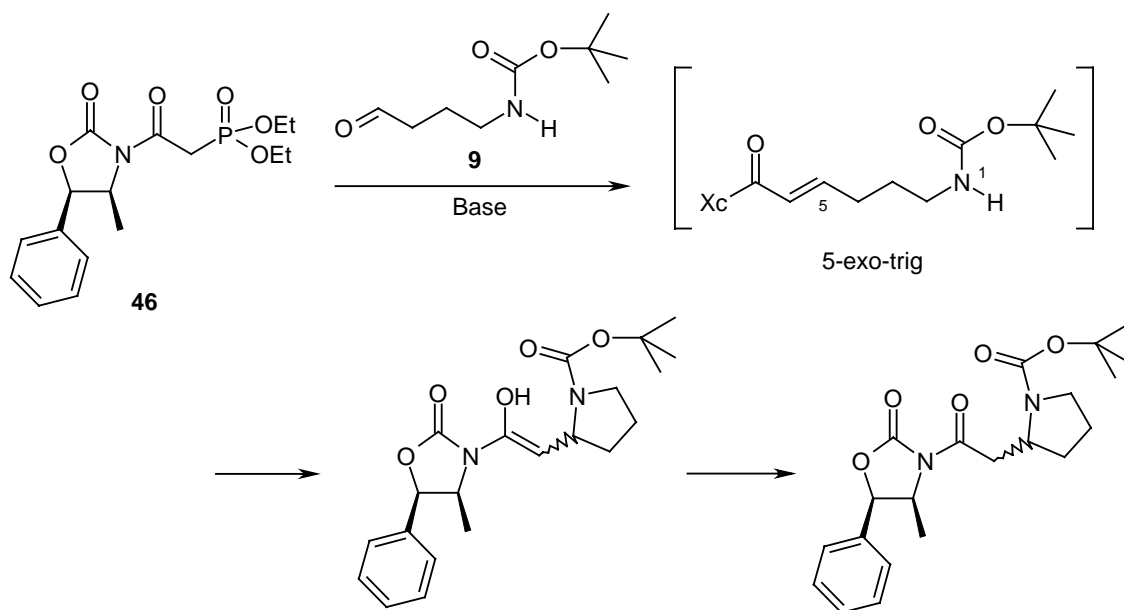
⁷⁰ Übersicht siehe M. A. Blenchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Esserfeld, S. Masamune, W. P. Roush, T. Sakai; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183; außerdem: Rathke, M. W.; Nowak, M.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2624-2626; Seidel, J. L.; Netz, D. F.; *Tetr. Lett.* **1992**, 33, 1957; Evans, D.A.; Carreira, E. M.; *Tetr. Lett.* **1990**, 31, 4703

⁷¹ K. C. Nicolaou, P. Bertinato, A. D. Piscopio, T. K. Chakraborty, N. Minowa; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 619 und *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 318

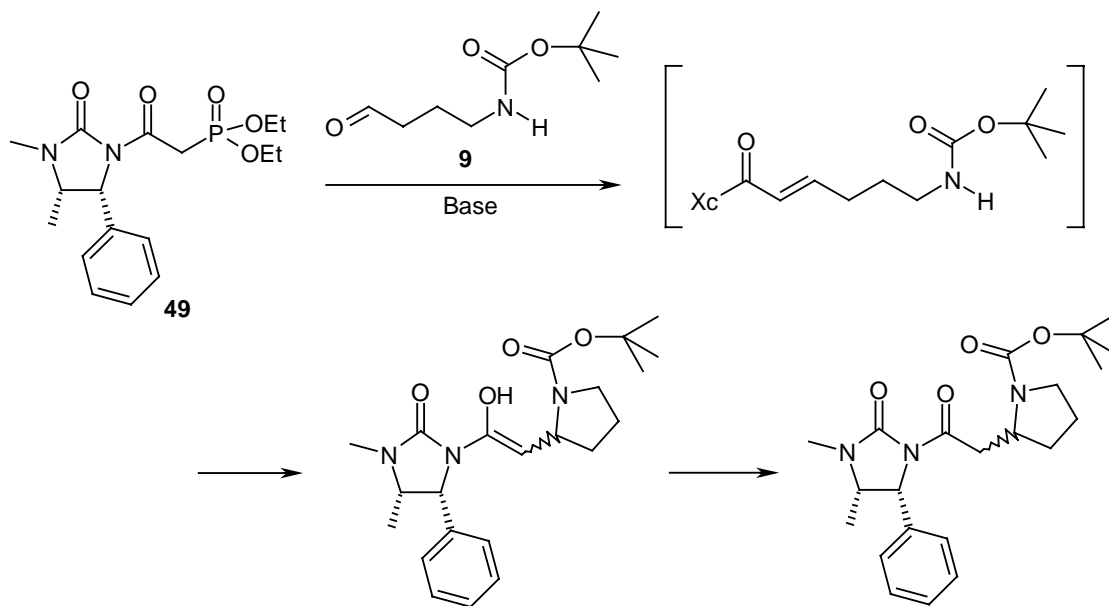
⁷² Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H.; *Angew. Chem.* **1996**, 108, 968-970

⁷³ Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacrai, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3491-3500

Bei den Reaktionen des ersten Typs zwischen Phosphonat und einem C₄-Aldehyd mit einfach geschützter 4-Aminofunktion treten stets Folgereaktionen auf, in denen die freie NH-Funktion unter den basischen Bedingungen der HWE-Reaktion als Michael-Nukleophil an der sich intermediär bildenden α,β -ungesättigten Carbonyleinheit angreift. Dies geschieht vorzugsweise intramolekular unter Bildung eines Pyrrolidin-Derivats (siehe Schemata 6a in Kapitel 2.3.1 sowie 18a und 18b). Bei der Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen für die HWE-Reaktion (Masamune-Roush, etc.) zeigt sich, dass diese Folgereaktion durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht verhindert werden kann.



Schema 18a



Schema 18b

Bei den Reaktionen des zweiten Typs zwischen Phosphonat und einem C₄-Aldehyd mit doppelt geschützter 4-Aminofunktion treten derlei Probleme nicht auf. Das vollständig substituierte und durch das Carbamat desaktivierte Amin zeigt keine nennenswerte Nucleophilie mehr.

So lassen sich die Olefine mit α,β -ungesättigter Carbonyleinheit in diesen Fällen meist in brauchbaren bis guten Ausbeuten isolieren.

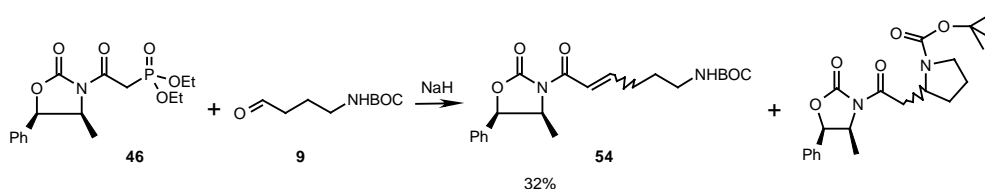
Bei den Synthesen nach Typ 2 zeigen sich in den Ausbeuten in der Regel deutliche Unterschiede je nachdem, wie die Reaktionsbedingungen gewählt werden. Je nach Substrat ist teils die Deprotonierungsmethode mit Natriumhydrid bzw. KHMDS teils die Reaktion unter Masamune-Roush-Bedingungen (Triethylamin, Lithiumhalogenid) ergiebiger.

Die HWE-Reaktion zwischen dem Oxazolidinon-Phosphonat **46** und dem Aldehyd **9** liefert unter den Bedingungen der Deprotonierungsmethode mit Natriumhydrid eine Mischung aus den beiden Produkten mit den stereoisomeren Doppelbindungsgeometrien, nämlich Oxazolidinon-(E)-Olefin **54** und Oxazolidinon-(Z)-Olefin **55**, in mäßiger Ausbeute und wegen schwer abtrennbarer Nebenprodukte – wie Säulenchromatographie an Kieselgel – auch nicht in vollkommener Reinheit.

Bei den Nebenprodukten lassen sich Indizien (NMR-Analyse) für ein Produkt aus intramolekularem Angriff der NH-Funktion als Michael-Nucleophil auf das intermediär gebildete α,β -ungesättigte Olefin finden (siehe oben).

Ein Teil des eingesetzten, aber nicht vollständig umgesetzten Phosphonats **46** lässt sich bei der Reinigungsoperation wiedergewinnen.

Die beiden stereoisomeren Produkte entstehen zu etwa gleichen Teilen (Analyse der Integrationsverhältnisse im ¹H-NMR). Aus der Mischung der beiden Produkte wird mittels HPLC eine Anreicherung der beiden Diastereomeren erreicht. Die vollständige Trennung der beiden Stereoisomere mittels HPLC ist nicht trivial und wurde hier nicht durchgeführt.



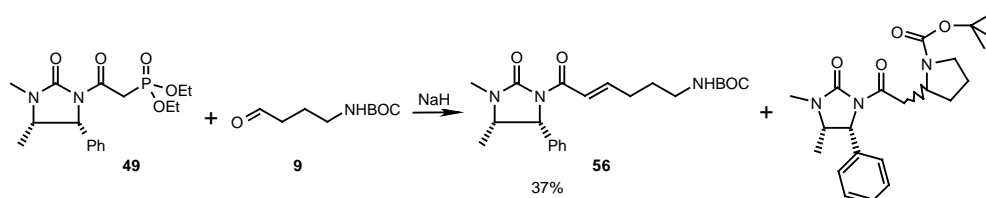
Schema 19

Auf die vollständige Trennung der beiden Stereoisomere und die Optimierung der Reaktion wurde auch verzichtet, da sich HWE-Reaktionsversuche mit dem an der Aminofunktion

doppelt geschützten Aldehyd **22** bei dem Oxazolidinon-Phosphonat **46** als wesentlich vielversprechender erwiesen.

Die Reaktion zwischen dem Imidazolidinon-Phosphonat **49** und dem Aldehyd **9** liefert unter den Bedingungen der Deprotonierungsmethode mit Natriumhydrid das Imidazolidinon-(E)-Olefin (**56**) in mäßiger Ausbeute (37%). Erstaunlicherweise wird hierbei das dazu stereoisomere Z-Olefin nicht gebildet (<5% im Rahmen der Genauigkeit der NMR-Analyse). Bei den Nebenprodukten lassen sich auch Indizien (NMR-Analyse) für ein Produkt aus intramolekularem Angriff der NH-Funktion als Michael-Nukleophil an das intermediär gebildete α,β -ungesättigte Olefin finden.

Ein Teil des eingesetzten, aber nicht vollständig umgesetzten Phosphonats **49** lässt sich bei der Reinigungsoperation (Säulenchromatographie an Kieselgel) wiedergewinnen.



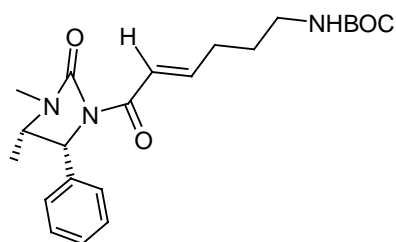
Schema 20

Bemerkenswert ist bei dem gebildeten Produkt, dass die beiden Olefin-Signale im Protonen-NMR-Spektrum noch tieffeldiger (7.37 ppm und 6.84 ppm) als beim Oxazolidinon-Derivat (E-Doppelbindungsisomer: 5.76 ppm und 6.74 ppm) liegen. Insbesondere das Dublett für das Proton in α -Position zur Carbonylgruppe zeugt von deutlich stärkerer Entschirmung; es erscheint im Imidazolidinon-Derivat deutlich tieffeldiger als das Signal für das Proton in β -Position zur Carbonylgruppe – im Oxazolidinon-Derivat liegt es weniger stark im tiefen Feld.

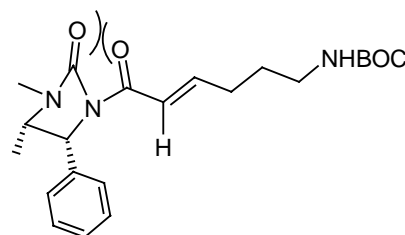
Der mesomere ($-M$)-Effekt der α,β -ungesättigten Carbonyleinheit auf die β -Position ist also drastisch reduziert. Dies ist auf das zweite Stickstoffatom im Heterocyclus und seinen ($+M$)-Effekt auf die Carbonylgruppe in diesem Ring zurückzuführen; dadurch kann offenbar der ($+M$)-Effekt des anderen Stickstoffatoms in großem Maße auf die Carbonylgruppe neben der Doppelbindung wirken.

Gleichzeitig tritt ein wesentlich stärkerer induktiver ($-I$)-Effekt durch den Heterocyclus an der α,β -ungesättigten Carbonyleinheit in Erscheinung. Dies ist vermutlich auf konformative Gegebenheiten zurückzuführen; der sperrige Phenylsubstituent neben der Imidgruppe kann

eine Konformation erzwingen, in der das Proton in α -Position zur α,β -ungesättigten Carbonylgruppe dem Sauerstoffatom der Carbonyleinheit des Heterocyclus räumlich recht nahe kommt. Eine MM1-Konformationsanalyse⁷⁴ auf Basis von Hartree-Fock 3-21G* bestätigt dies. Durch Wechselwirkung zwischen deren nichtbindender Elektronendichte am Carbonylsauerstoffatom und dem nichtbindenden Orbital der C-H-Bindung wird diese Bindung geschwächt und das Proton somit entschirmt.



56, günstige Konformation



56, ungünstige Konformation

Schema 21

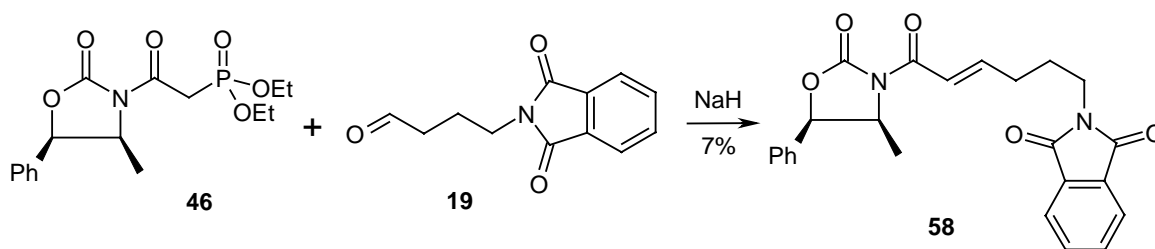
Der sperrige Phenylsubstituent neben der Imidgruppe beeinflusst auch die Selektivität der Bildung der Stereoisomere (Z- und E-Doppelbindungsisomer) bei der HWE-Reaktion, bei der praktisch ausschließlich das E-Isomer gebildet wird.

Bei Reaktionsführung unter Masamunebedingungen ist die Ausbeute noch geringer (23% statt 37%), es entsteht auch unter diesen Bedingungen ausschließlich das Stereoisomer mit der E-Doppelbindung (>95% im Rahmen der Genauigkeit der NMR-Analyse).

Auf die Trennung der beiden Stereoisomere und eine weitere Optimierung der Reaktion wurde verzichtet, da sich Versuche mit dem an der Aminofunktion doppelt geschützten Aldehyd **22** auch bei dem Imidazolidinon-Phosphonat **49** als wesentlich vielversprechender erwiesen.

Die Synthese des Oxazolidinon-(E)-Olefins **58** durch Umsetzung des Oxazolidinon-Phosphonats **46** mit dem Aldehyd 4-Phtalimido-butanal (**19**) unter den Bedingungen einer Phosphonat-Deprotonierung durch Natriumhydrid ergibt nur eine sehr geringe Ausbeute von 7%.

⁷⁴ Spartan 04 V1.0.0; Wavefunction Inc., Irvine, CA 92612



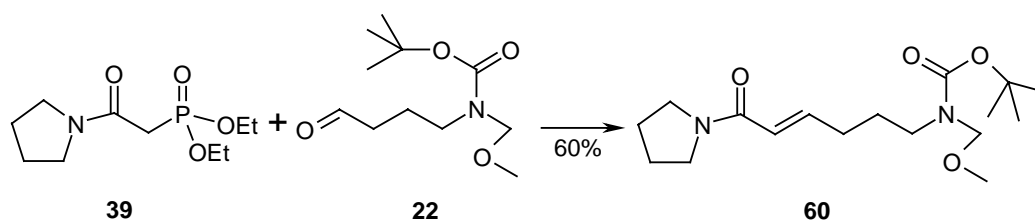
Schema 22

Dies ist u. a. auch darauf zurückzuführen, dass die Reinigungsoperation hier merkliche Verluste bringt. Zwar lässt sich ein Teil des eingesetzten, aber nicht vollständig umgesetzten Phosphonats **46** bei der Reinigungsoperation (Säulenchromatographie an Kieselgel) wiedergewinnen, es finden aber während des Kontakts des Rohöls mit der Kieselgelsäule auch Zersetzungsprozesse statt.

Es scheint sich bei der HWE-Reaktion vorwiegend die E-Doppelbindung gebildet zu haben, von dem analogen Produkt mit der Z-Doppelbindung **59** sind nur Spuren zu erkennen (NMR-Analyse).

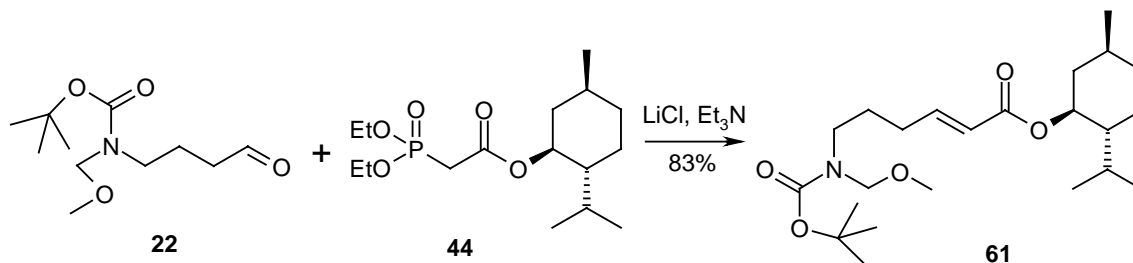
Wegen der geringen Ausbeute wird auf eine genaue Analyse der Stereoselektion bei der Bildung der Doppelbindung verzichtet; zumal sich bei Versuchen, die Doppelbindung der Phtalimidoverbindung **58** weiter zu funktionalisieren, diese Verbindungen als sehr zersetzungslabil erwies. Auf die Optimierung der Reaktion wurde auch verzichtet, da sich HWE-Reaktionsversuche mit dem an der Aminofunktion doppelt geschützten Aldehyd **22** bei dem Oxazolidinon-Phosphonat **46** als wesentlich vielversprechender erwiesen.

Die HWE-Reaktion zwischen dem Pyrrolidin-Phosphonat **39** und dem an der Aminofunktion doppelt geschützten Aldehyd **22** unter Masamune-Roush-Bedingungen liefert das E-konfigurierte, α,β -ungesättigte Pyrrolidinamid **60** in ordentlichen Ausbeuten. Diese Verbindung dient als nicht-chirale Modellsubstanz für die Funktionalisierung an der C=C-Doppelbindung. Die Bildung des hierzu isomeren Z-Olefins wird nicht beobachtet.



Schema 23

Die HWE-Reaktion zwischen dem Menthol-Phosphonat **44** und dem an der Aminofunktion doppelt geschützten Aldehyd **22** liefert unter Masamune-Roush-Bedingungen den E-konfigurierten, α,β -ungesättigten Menthylester **61** in einer Ausbeute von 83%.



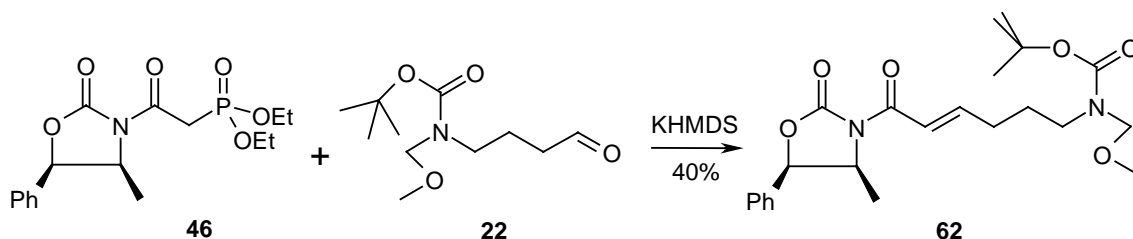
Schema 24

Unter den Bedingungen einer Phosphonat-Deprotonierung mit KHMDS liefert die HWE-Reaktion zwischen dem Menthol-Phosphonat **44** und dem an der Aminofunktion doppelt geschützten Aldehyd **22** nur eine Ausbeute von 66% an diesem Menthylester **61**.

In beiden Fällen bildet sich selektiv nur das Isomer mit der E-Doppelbindungsgeometrie.

Die HWE-Reaktion zwischen dem Oxazolidinon-Phosphonat **46** und dem Aldehyd **22** liefert unter den Bedingungen der Deprotonierungsmethode mit KHMDS praktisch reines Oxazolidinon-(E)-Olefin **62** in 40% Ausbeute.

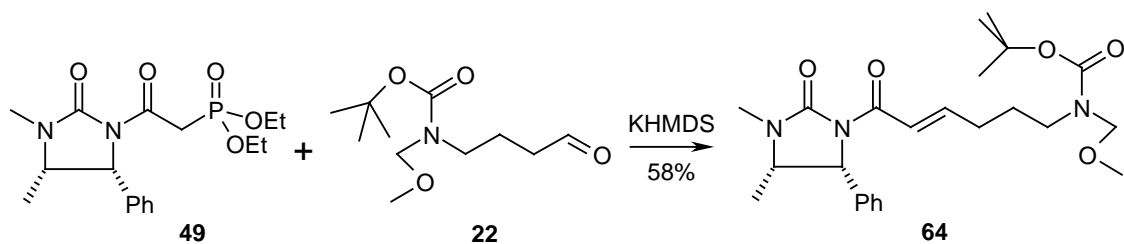
Das entsprechende Isomer mit der Z-Doppelbindung **63** kann nur in Spuren gefunden werden (deutlich unter 5% nach NMR-Analyse).



Schema 25

Die HWE-Reaktion zwischen dem Oxazolidinon-Phosphonat **46** und dem Aldehyd **22** liefert unter Masamune-Roush-Bedingungen Oxazolidinon-(E)-Olefin **62** in nur 32% Ausbeute.

Die HWE-Reaktion zwischen dem Imidazolidinon-Phosphonat **49** und dem Aldehyd **22** liefert unter den Bedingungen der Deprotonierungsmethode mit KHMDS das Imidazolidinon-(E)-Olefin **64** in guter Ausbeute.

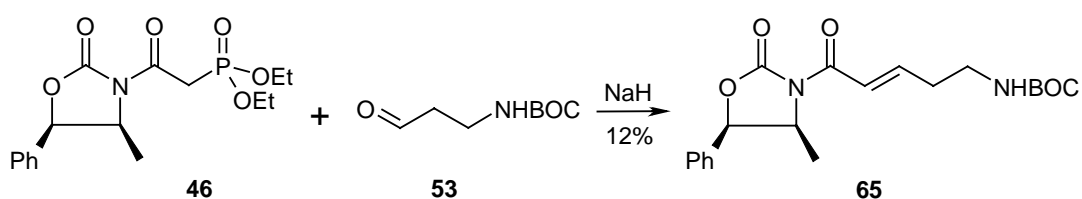


Schema 26

Auch hier wird das Stereoisomer mit der Z-Doppelbindung nicht gebildet. Im Protonen-NMR-Spektrum treten dieselben Phänomene wie bei der Verbindung **56**, die sich nur durch das Fehlen der MOM-Schutzgruppe von Substrat **64** unterscheidet, in Erscheinung: Die Olefin-Signale erscheinen besonders tieffeldig, wobei das zur Carbonylfunktion α -ständige Proton das tieffeldigere Signal der Olefinprotonen liefert.

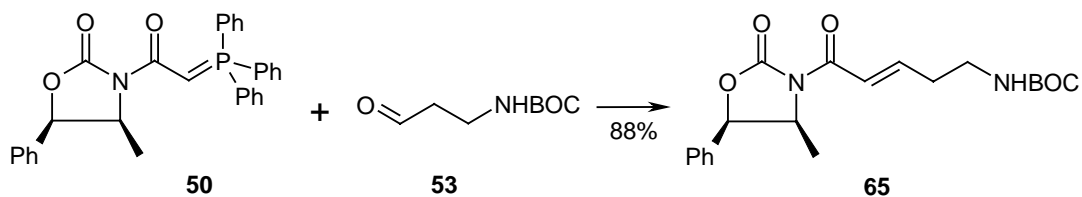
Wegen der ordentlichen Ausbeute wurde auf die Exploration anderer Reaktionsbedingungen verzichtet.

Die HWE-Reaktion des dritten Typs zwischen Oxazolidinon-Phosphonat **46** und dem einfach N-geschützten 3-Amino-C₃-Aldehyd **53** mit Natriumhydrid als Base liefert das gewünschte Produkt, das Oxazolidinon-(E)-Olefin **65**, nur in Spuren.



Schema 27

Hingegen lassen sich u. a. Produkte identifizieren, bei denen das Auxiliar abgespalten ist. Wegen der minimalen Ausbeute wurde an dieser Stelle die Synthese der Verbindung **65** mittels Wittig-Reaktion realisiert, statt andere Bedingungen für eine HWE-Reaktion zu testen. Diese Wittig-Reaktion zwischen Phosphoran-Substrat **50** und dem C₃-Aldehyd **53** verläuft hingegen mit befriedigender Ausbeute (Schema 28).



Schema 28

Wegen der sich ansonsten ergebenden Ringspannung tritt hier trotz der Nucleophilie der freien NH-Funktion keine 1,4-Addition an die α,β -ungesättigte Carbonylfunktion als Folgereaktion auf (zum Vergleich siehe Schema 6b). Dies ist auch in Übereinstimmung mit den Baldwin-Regeln⁷⁵, die eine 4-exo-trig-Reaktion als ungünstig bezeichnen (während 5-exo-trig eine bevorzugte Konstellation darstellt).

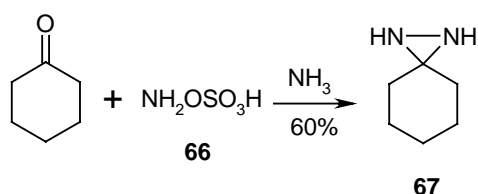
Das nächste Kapitel behandelt die Synthese der für die Funktionalisierung der Doppelbindungen in den hier synthetisierten Olefinsystemen verwendeten Diaziridin-Reagenzien.

2.3.5 Synthese der Diaziridin-Reagenzien

Der Aufbau von 2,3-Epiminosäuren des Strukturtyps **B** (Retrosynthese, Bild 2) aus entsprechenden Olefinen sollte einstufig mit Diaziridin-Reagenzien oder über einen zweistufigen Weg - beispielsweise mit O-Benzyl-hydroxylamin - erreicht werden können (siehe Kapitel 2.3.6). Für den einstufigen Weg wurden vier verschiedene Diaziridin-Reagenzien synthetisiert. Diese unterscheiden sich in Bezug auf die Substitution am Kohlenstoffatom und am nicht auf das Olefinsystem übertragenen Stickstoffatom.

Die Motivation zur Synthese mehrerer Diaziridin-Reagenzien beruht einerseits auf der Möglichkeit, mit unterschiedlicher Substitution am Kohlenstoffatom des Diaziridins Einfluss auf die Stereoselektion der Aziridinierungsreaktion auszuüben (zum cis- oder trans-Aziridin; siehe folgendes Kapitel). Andererseits müssen auch Nebenreaktionen, wie beispielsweise die Esterspaltung bei der Reaktion zwischen dem Menthol-Olefin **61** und Diaziridin-Reagenzien mit zwei Stickstoff-Wasserstoff-Bindungen (siehe unten bzw. nächstes Kapitel) vermieden werden.

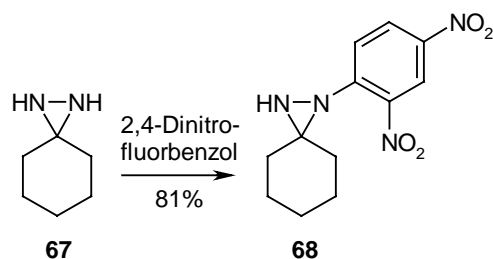
3,3-Pentamethyldiaziridin (**67**) lässt sich preiswert aus Cyclohexanon, Ammoniak und Hydroxylamin-O-sulfonsäure (**66**) darstellen⁷⁶.



Schema 29

In Reaktionen des Diaziridins **67** mit α,β -ungesättigten Estern und Amiden trat zumeist eine Abspaltung des Auxiliars auf. So trat bei der Reaktion zwischen dem Menthol-Olefin **61** und dem Diaziridin **67** grundsätzlich weitgehende Esterspaltung auf. Auch bei dem Oxazolidinon- und (in geringem Maß) sogar bei dem Imidazolidinon-System konnte teilweise die Abspaltung des Auxiliars beobachtet werden (fast alle in der Literatur beschriebenen Aziridinierungsreaktionen mit dem Diaziridin **67** erfolgen an Amid-Substraten; siehe Kapitel 2.3.6). Die Annahme, dass dabei die zweite Stickstoff-Wasserstoff-Bindung im Diaziridin eine Rolle spielen könnte, gab Anlass zur Synthese weiterer Diaziridin-Reagenzien ohne diese Funktionalität.

3,3-Pentamethyldiaziridin (**67**) konnte durch Umsetzung mit 2,4-Dinitrofluorbenzol in das Diaziridin 1-(2,4-Dinitro-phenyl)-3,3-Pentamethyldiaziridin (**68**) überführt werden⁷⁷.



Schema 30

Alternativ wurden noch aus Aceton, Benzylamin (**69**) und Hydroxylamin-O-sulfonsäure (**66**) das Reagenz 1-Benzyl-3,3-dimethyl-diaziridin (**70**)⁷⁸ sowie aus Acetaldehyd, Benzylamin und

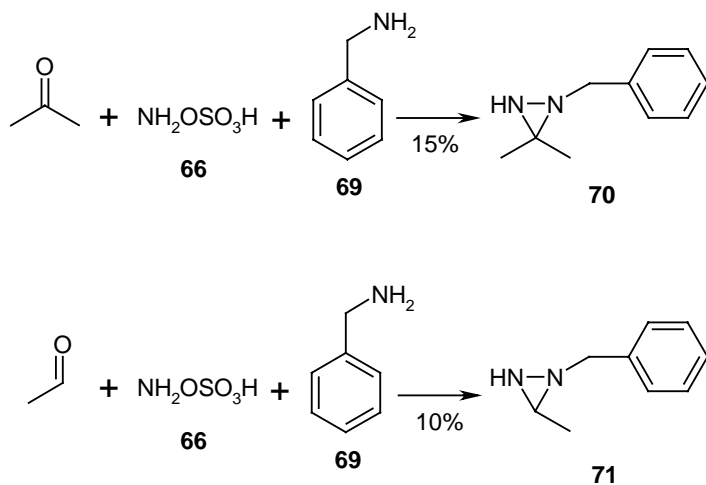
⁷⁵ Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L.; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846-3852

⁷⁶ E. Schmitz, R. Ohme; *Org. Synth., Coll. Vol. V* **1973**, 897; Analytik-Lit.: Ishihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T.; Hori, K.; Sugihara, H.; *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4272-4286

⁷⁷ Darstellung und Smp.: H. W. Heine; P. G. Williard; T. R. Hoye; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2980

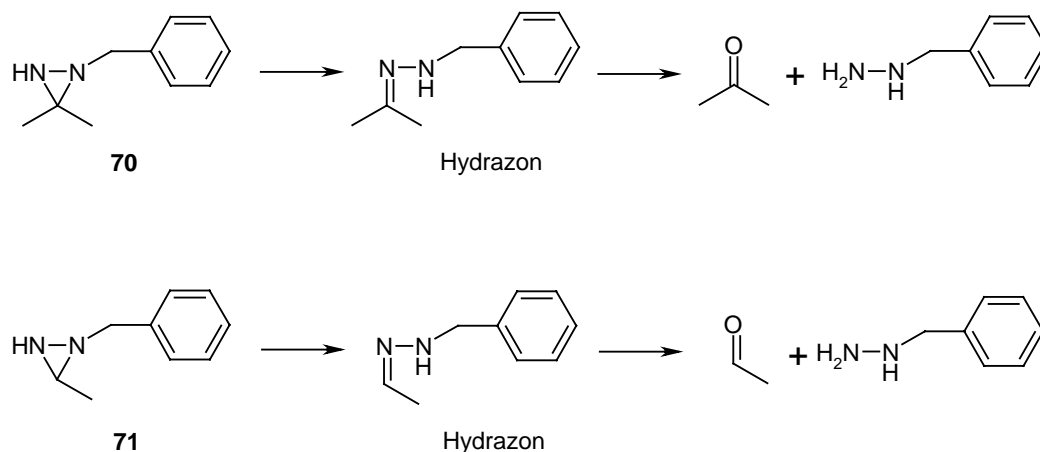
⁷⁸ NMR-Daten: Haekli, *Chem. Ber.* **1979**, Bd 112, S. 2028, 2029, 2034, 2036; weitere Analytik: Dorn, H.; Walter, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 720, 98-110

Hydroxylamin-O-sulfonsäure (**66**) die Verbindung 1-Benzyl-3-methyl-diaziridin (**71**) dargestellt:



Schema 31

Die Ausbeuten sind hierbei meist gering - wie auch in den meisten Fällen der in der Literatur beschriebenen Diaziridin-Synthesen. Dies ist auf eine rasche Isomerisierung zu Hydrazonen, welche in Gegenwart von Wasser anschließend weiter zerfallen, zurückzuführen:



Schema 31a

Alle vier hier synthetisierten Diaziridine **67**, **68**, **70** und **71** finden im weiteren Verlauf dieser Arbeit Verwendung.

Im nächsten Kapitel wird die Funktionalisierung der jeweiligen Doppelbindungen in den Produkten der Olefinierungsreaktionen (Kapitel 2.3.4) zu Aziridin-Systemen beschrieben.

2.3.6 Aziridinierung der Doppelbindung der Olefinsysteme

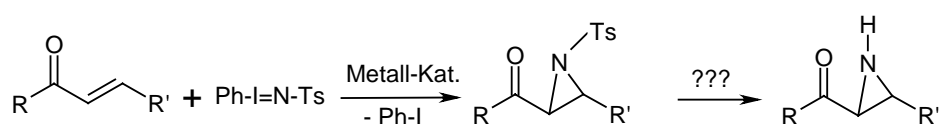
Die erste Syntheseidee für den Weg zu 3-Mercaptolysinderivaten, die dieser Arbeit zugrunde liegt, beruht auf einer auxiliargesteuerten Aziridinierung eines geeigneten ε -Amino- α,β -ungesättigten Carboxyl-Derivats und anschließende nukleophile Öffnung des Heterocyclus durch ein geeignetes Thiol (siehe Schema 2 und Retrosynthese, Bild 2).

2.3.6.1 Allgemeines

Der Synthese von Aziridin-Derivaten ist in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit zuteil geworden, weil sie hervorragende Schlüsselbausteine („building blocks“) für eine große Zahl Stickstoff enthaltender Substanzen (viele biologisch aktive Substanzen, wie α -Aminosäuren, β -Aminosäuren, Aminozucker, Alkaloide, etc.) darstellen⁷⁹.

Daher gibt es für die Funktionalisierung der Doppelbindung in α,β -ungesättigten Carbonylsystemen zum Aziridin einige Beispiele. Fünf wesentliche Wege werden hier exemplarisch vorgestellt.

1) Die Aziridinierung mit Nitrenüberträgern wie [N-(Arylsulfonyl)imino]-phenyliodinan unter Metallkatalyse⁸⁰.



Schema 32

Die Entfernung der Arylsulfonyl-Schutzgruppe ist aber ohne Zersetzung des Substrats nur schwer zu realisieren⁸¹. Deshalb gibt es auch Bestrebungen, die Arylsulfonylgruppe im Reagenz durch andere Gruppen zu ersetzen – beispielsweise durch die 2-Trimethylsilylethylsulfonylgruppe, also eine aliphatische Sulfonylgruppe⁸².

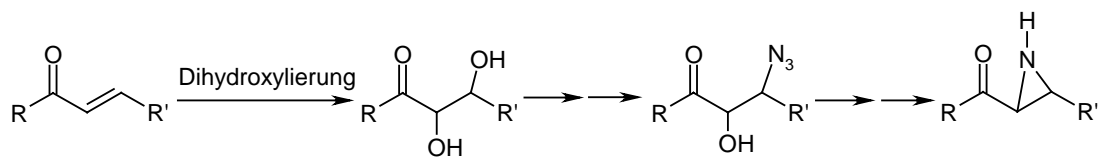
⁷⁹ A. Padwa, A. D. Woodhouse, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Ed. W. Lowski, Pergamon Oxford **1984**, Vol. 7, S. 47

⁸⁰ Evans, D. A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2742; H. Nishikori, T. Katsuki; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9245-9248

⁸¹ Wuts, P. G. M; Northuis, J. M.; *Tetr. Lett.* **1998**, 39, 3889; T. Hudlicky, X. Tian, K. Kolnigsberger, R. Maurya, J. Rouden, B. Fan; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10752-10765

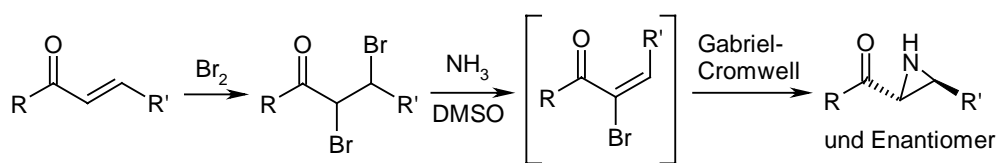
⁸² Dauban, P.; Dodd, R. H.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5304-5307

2) Prinzipiell existiert die Möglichkeit, die Doppelbindung zunächst zu dihydroxylieren, dann über eine mehrstufige, meist verlustreiche Sequenz die α -Aminofunktionalität einzuführen und anschließend daraus das Aziridin zu generieren⁸³.



Schema 33

3) Gabriel-Cromwell-Reaktion nach vorheriger Bromierung der Olefin-Doppelbindung⁸⁴



Schema 34

Nach Bromaddition und Dehydrobromierung entsteht ein Vinylbromid, welches durch Addition von Ammoniak in ein Bromamin überführt wird. Die abschließende intramolekulare Substitutionsreaktion schließt den Aziridinring. Eine selektive Reaktionsführung ist möglich, liefert allerdings nur *trans*-Aziridine⁸⁵. Bei der Bromierung besteht die Gefahr der Bildung von Bromwasserstoff, welcher säurelabile Schutzgruppen wie die MOM-Schutzgruppe und die BOC-Schutzgruppe gefährdet.

4) Die direkte, einstufige Aziridinierung mittels Diaziridin-Reagenzien.

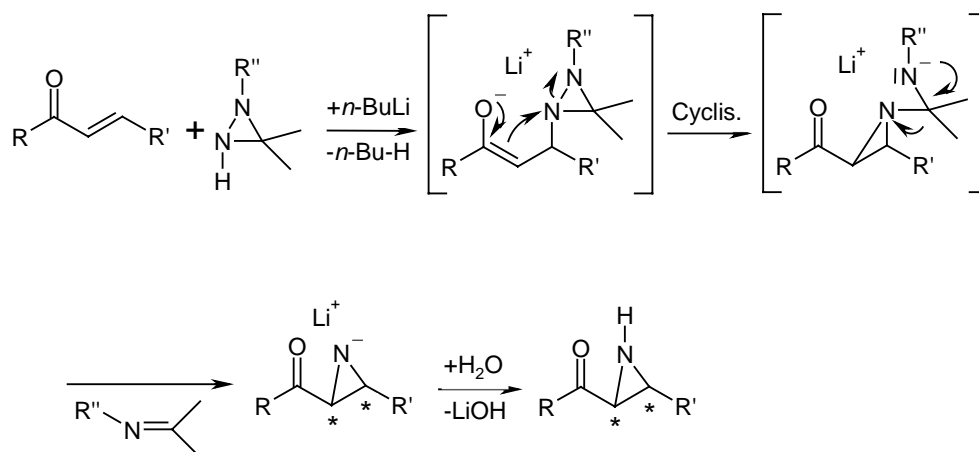
Mechanistisch verläuft diese Reaktion über eine 1,4-Addition des Diaziridin-Reagenzes mit sich direkt anschließender Cyclisierung des dabei entstehenden Intermediats. Die Abspaltung des Imins (welches bei der wässrigen Aufarbeitung zum Amin und zur entsprechenden Carbonylverbindung hydrolysiert) liefert schließlich nach der wässrigen Aufarbeitung das Aziridin⁸⁶, siehe Schema 35.

⁸³ Xiong, C.; Wang, W.; Hruby, J.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3514-3517

⁸⁴ a) Nagel, D. L.; Woller, P. B.; Cromwell, N. H.; *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3911; b) Farburton, P.; Woller, P. B.; Badger, R. C.; Doomes, E.; Cromwell, N. H.; *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 14, 459; c) Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S.; *Tetr. Lett.* **1994**, 35, 1653

⁸⁵ Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; Castejon-Bordas, M. Pilar V.; *Tetr. Asym.* **1996**, 7, 755-762

⁸⁶ Hori, K.; Sugihara, H.; Ito, Y. N. Katsuki, T.; *Tetr. Lett.* **1999**, 40, 5207-5210



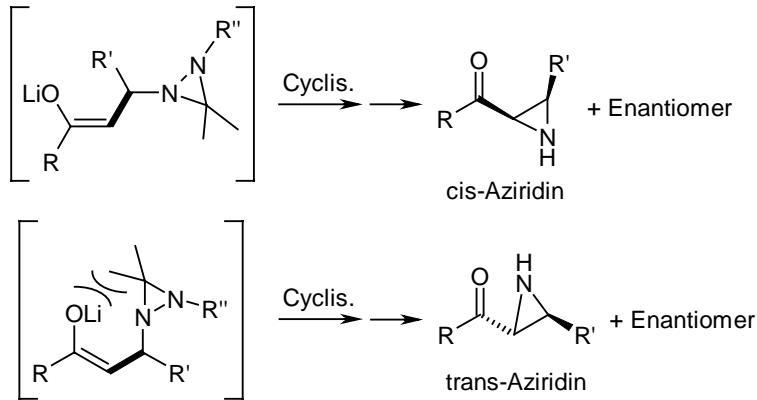
Schema 35

Diastereoselektion dieser Aziridinierung:

Wie bereits im vorigen Kapitel angedeutet, lässt sich der stereochemische Reaktionsweg zu cis- bzw. trans-Aziridinen durch die Wahl des Diaziridin-Reagenzes beeinflussen⁸⁷. Für die Cyclisierung nach der primären 1,4-Addition des Diaziridins an die Doppelbindung ist eine antiperiplanare Anordnung der C-C-N-N-Kette aus den beiden Kohlenstoffatomen (des entstehenden Aziridins) und den beiden Stickstoffatomen erforderlich, um die nötige Orbitalüberlappung zwischen dem Anteil des an der Ringbildung beteiligten Kohlenstoffatoms am bindenden Enolat- π -Orbital und am antibindenden σ^* -Orbital der N-N-Bindung zu gewährleisten. 3,3-disubstituierte Diaziridine ergeben bei der Reaktion mit Olefinen wegen sterischer Wechselwirkung zwischen Enolat-Sauerstoff und einem Substituenten am Diaziridin-Kohlenstoffatom bevorzugt cis-Aziridine⁸⁸. Die angegebenen Kopplungskonstanten stellen eine Zusammenfassung der entsprechenden Daten sämtlicher dieser Arbeit zugrunde liegender Literaturstellen dar. Zumeist beruhen sie auf Aziridin-2-Carbonsäureamiden, teilweise auf 2-(Imidazolidinon-1-carbonyl)-aziridinen und in einem Fall auch auf Aziridin-2-carbonsäurebenzylester⁸⁵, siehe Schema 36.

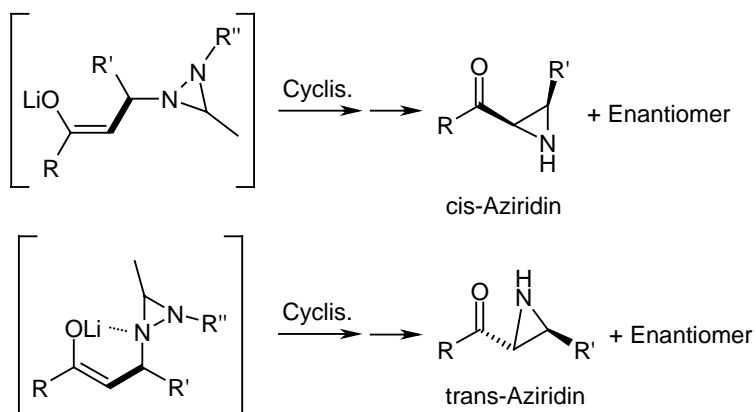
⁸⁷ Ishihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T.; *Chem. Lett.* **2001**, 984-985 und Ishihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T.; Hori, K.; Sugihara, H.; *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4272-4286

⁸⁸ charakteristische NMR-Daten für 2-Carbonsäureamid-(cis)-Aziridine: chem. Verschiebung zwischen 1.9 und 4.1 ppm, Kopplungskonstante zwischen Protonen an 2- und 3-Position $J = 5.5 \text{ Hz} \pm 1.1 \text{ Hz}$, siehe auch Literatur in Fußnote 87



Schema 36

3-Monosubstituierte Diaziridine ergeben hingegen in der Regel eine Mischung, in der die trans-Aziridine überwiegen⁸⁹. Die angegebenen Kopplungskonstanten stellen eine Zusammenfassung der entsprechenden Daten sämtlicher dieser Arbeit zugrunde liegender Literaturstellen dar.



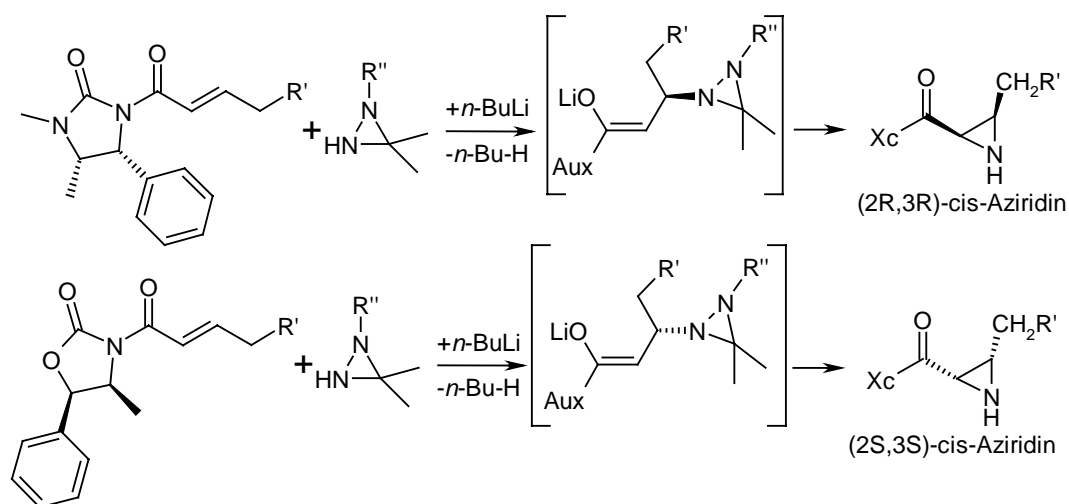
Schema 37

Die trans-Selektivität lässt sich durch Wechsel des Lösungsmittels von THF zum unpolareneren Toluol noch deutlich steigern, weil hierbei ein chelatisierender Effekt von Sauerstoffatom und Stickstoffatom mit dem Lithium auftritt (siehe untere Gleichung in Schema 36).

Enantioselektion der Aziridinierung:

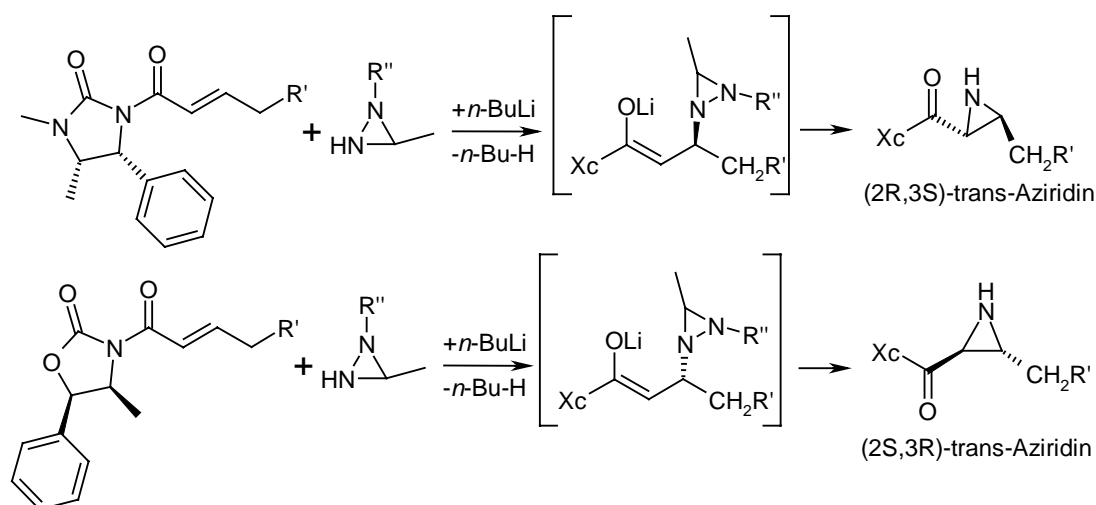
⁸⁹ charakteristische NMR-Daten für 2-Carbonsäureamid-(trans)-Aziridine: chem. Verschiebung zwischen 1.90 und 4.1 ppm, Kopplungskonstante zwischen Protonen an 2- und 3-Position $J = 2.4 \text{ Hz} \pm 0.5 \text{ Hz}$, siehe auch Literatur in Fußnote 87

Der stereochemische Verlauf der primären 1,4-Addition sollte sich bei einheitlicher Stereochemie der Doppelbindung im Edukt prinzipiell durch die Verwendung von Auxiliaren beeinflussen lassen. Durch Bevorzugung des Angriffs auf die re- oder die si-Seite der Doppelbindung je nach verwendetem Auxiliar sollte man eine Diastereoselektion⁹⁰ erhalten können. Exemplarisch ist dies mit einem Imidazolidinon-Auxiliar und einem hierzu invers konfigurierten Oxazolidinon-Auxiliar dargestellt:



Schema 38 (bevorzugter Angriff oben von der si-Seite, unten von der re-Seite)

Somit sollten also in Abhängigkeit vom verwendeten Auxiliar und vom verwendeten Diaziridin-Reagenz alle vier stereoisomeren (durch das Auxiliar diastereomeren) Aziridine selektiv erhalten werden können:

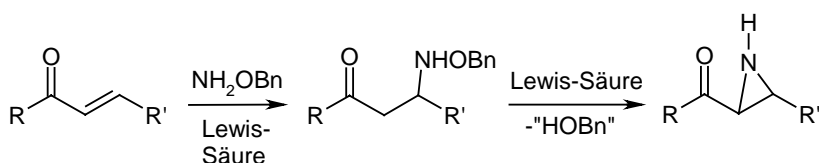


Schema 39 (bevorzugter Angriff oben von der si-Seite, unten von der re-Seite)

⁹⁰ nach Auxiliarabspaltung: Zueinander enantiomere cis- bzw. trans-Aziridine

Alternativ kann die Verwendung optisch aktiver Diaziridin-Reagenzien zur enantioselektiven Bildung einzelner Stereoisomere führen; die dabei erzielte Selektion ist aber bislang, insbesondere bei der Darstellung von cis-Aziridinen, sehr mäßig⁹¹.

5) Die Aziridinierung über zwei Stufen mit primärer 1,4-Addition eines geeigneten, eine gute Abgangsgruppe enthaltenden Aminreagenzes (beispielsweise O-Benzyl-Hydroxylamin) und anschließende Cyclisierung⁹².



Schema 40

Hierbei sind für beide Reaktionsschritte jeweils geeignete Lewis-Säuren nötig. Dies schränkt die Verträglichkeit der Methode mit säureempfindlichen (Schutz-) Gruppen im Substrat stark ein.

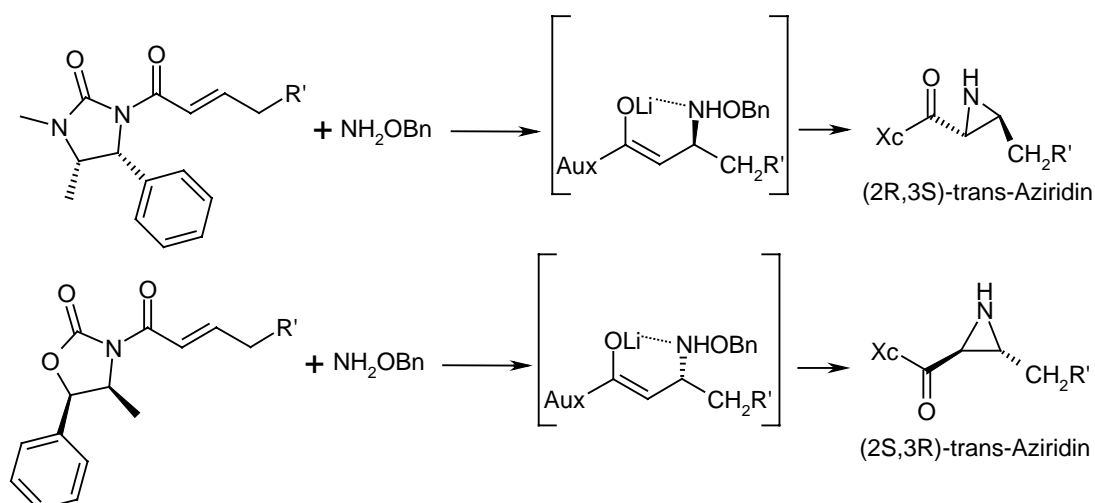
Auch können praktisch nur trans-Aziridine erhalten werden⁹³. Zwar ist auch hier eine antiperiplanare Anordnung der C-C-N-LG-Kette (LG: Abgangsgruppe = leaving group) aus den beiden Kohlenstoffatomen (des entstehenden Aziridins), dem Stickstoffatom und der an diese angebondenen Abgangsgruppe erforderlich, um die nötige Orbitalüberlappung zwischen bindendem Enolat- π -Orbital und antibindendem σ^* -Orbital der N-LG-Bindung zu gewährleisten. Aber es gibt bei Abgangsgruppen wie der Benzyloxygruppe keine zusätzliche Wechselwirkung, die die Bildung des cis-Aziridins begünstigt. Zusätzlich wird die Bildung der trans-Aziridine durch Chelatisierung begünstigt.

Durch den Einsatz von Auxiliaren sollten sich aber beide trans-Aziridine selektiv darstellen lassen (Schema 41).

⁹¹ Ishihara, H.; Ito, Y. N.; Katsuki, T.; Hori, K.; Sugihara, H.; *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4272-4286

⁹² Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 39-50; H. Sugihara, K. Daikai, X. Lan- Jin, H. Furuno, J. Inanaga; *Tetr. Lett.* **2002**, 43, 2735-2739; A. Bongini, G. Cardillo, L. Gentilucci, C. Tomasini; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9148-9153; Cardillo, G.; Casolari, S.; Gentilucci, L.; Tomasini, C.; *Angew Chem.* **1996**, 108, 1939-1941; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; *Tetr. Lett.* **1999**, 40, 8261-8264; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Tolomelli, A.; *Tetr. Asym.* **2001**, 12, 563-570

⁹³ Amoroso, R.; Cardillo, G.; Sabatini, P.; Tomasini, C; Trere, A.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5615-5619; Hanessian, S.; Moitessier, N.; Cantin, L.-D.; *Tetrahedron* **2001**, 32, 6885-6900



Schema 41

Bei Aziridinsynthesen ist es oft zweckmäßig zur Isolierung und besseren Handhabbarkeit der in der Regel recht polaren Verbindungen Amino-Schutzgruppen anzubringen.

Bei Aziridin-2-carbonsäureamiden und 2-(Imidazolidinon-1-carbonyl)-aziridinen sind dabei mitunter Nebenreaktionen zu Oxazolin-Amiden beobachtet worden, insbesondere bei Verwendung von Acetyl- und Benzoyl- Schutzgruppen. Diese Reaktionen beruhen auf der großen Ringspannung des Aziridin-Systems und treten vorwiegend bei längeren Reaktionszeiten in Erscheinung⁹⁴. Während diese Nebenreaktion bei Amiden schon ohne Reagenzien-Zugabe bei Raumtemperatur beobachtet werden kann, benötigen entsprechende Ester für diese Reaktion in der Regel weitergehende Aktivierung, beispielsweise durch Lewis-Säuren wie Bortrifluorid-Etherat.

Da eine saure Hydrolyse der Oxazolin-Derivate die Amino-geschützten β -Hydroxy- α -Amino-Systeme freigibt, stellen derartige Nebenreaktionen kein prinzipielles Hemmnis für den Syntheseweg dar, schließlich sollte sich eine β -Hydroxy-Funktion stereoselektiv in eine Thiolgruppe umwandeln lassen (Bild 5).

⁹⁴ G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini; *Tetr. Lett.* **1997**, 38, 6953-6956

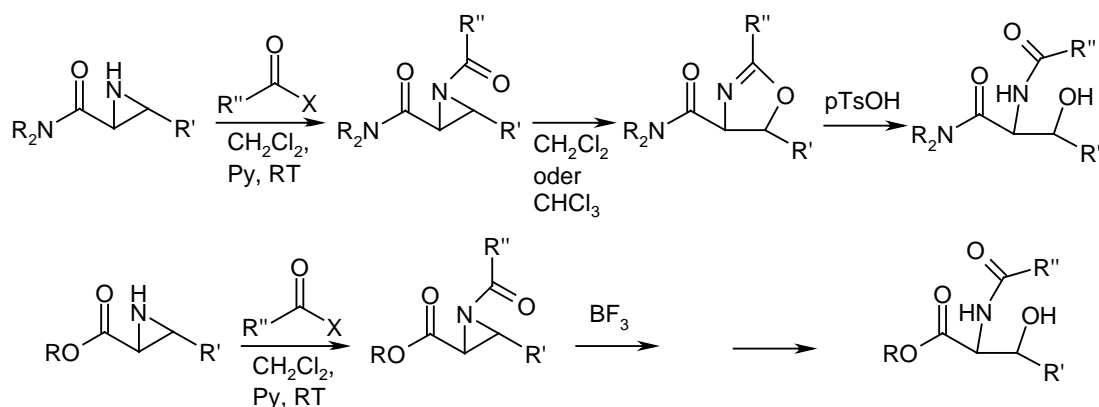


Bild 5

2.3.6.2 Experimente zur Aziridinierung und ihre Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit kommen die beiden zuletzt vorgestellten Methoden aus Punkt 4 und Punkt 5 zum Einsatz.

Im Verlaufe der Umsetzungen der Olefinsysteme aus dem vorvorigen Kapitel (2.3.4) mit dem zwei Stickstoff-Wasserstoff-Bindungen enthaltenden Diaziridin-Reagenz **67** gemäß Methode 4 gab es größere Komplikationen. So trat bei Reaktion zwischen dem Menthol-Olefin **61** und dem Diaziridin **67** grundsätzlich weitgehende Esterspaltung auf; auch bei dem Oxazolidinon- und (in geringem Maß) sogar bei dem Imidazolidinon-System konnte teilweise die Abspaltung des Auxiliars beobachtet werden (siehe Beispiele unten). In der Literatur gibt es bezeichnenderweise auch weder Beispiele für Aziridinierungsreaktionen an α,β -ungesättigten Carbonylsystemen mit Oxazolidinon-Auxiliaren oder Ester-Auxiliaren noch Beispiele für entsprechende Aziridine. Fast alle in der Literatur beschriebenen Aziridinierungsreaktionen mit Diaziridin-Reagenzien – insbesondere dem Diaziridin **67** – erfolgen an einfachen Amid-Substraten. Deshalb kamen weitere Diaziridin-Reagenzien (**68**, **70** und **71**; siehe Kapitel 2.3.5) zum Einsatz und zu Vergleichszwecken wurde auch das einfache, auxiliarlose Pyrrolidinamid-Substrat **60** eingesetzt. Zudem wurde das Prolinol-Derivat **27** für die Verwendung als Amid-Auxiliar synthetisiert.

Zur Methode 5 ist allgemein anzumerken, dass die Lewis-sauren Reaktionsbedingungen für die MOM-Schutzgruppe und teilweise auch die BOC-Schutzgruppe völlig ungeeignet (vollständiger Verlust) waren. Auch zu dieser Aziridinierungsmethode gibt es keine Beispiele mit α,β -ungesättigten Carbonylsystemen an Oxazolidinon-Auxiliaren, wohl aber solche mit Imidazolidinon-Auxiliaren.

Die zur Aziridinierung der Olefinsubstrate durchgeführten Experimente werden in den folgenden zwei Abschnitten beschrieben.

- a) Die Experimente zur einstufigen Aziridinierung mit Diaziridin-Reagenzien.
- b) Die Experimente zur zweistufigen Aziridinierung mit Hydroxylamin-Derivaten (und anschließender Cyclisierung).

Der besseren Handhabbarkeit (Chromatographierbarkeit, anschließende Umsetzungen, etc.) wegen werden die Rohprodukte der Aziridinierungsreaktionen in der Regel jeweils gleich mit einer Amino-Schutzgruppe (Acetyl, Trifluoracetyl, Fmoc, usw.) versehen⁹⁵.

Zu a): Die Experimente zur einstufigen Aziridinierung mit Diaziridin-Reagenzien.

Die Versuche werden gruppenweise für jedes verwendete Auxiliar und am Ende für ein zu Vergleichszwecken untersuchtes Pyrrolidin-Amid behandelt.

i) Menthol-Derivate

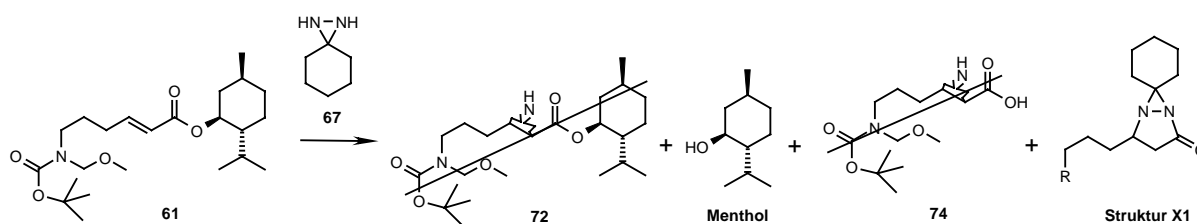
Umsetzung des am Stickstoff doppelt geschützten Menthol-(E)-Olefins **61** mit dem Diaziridin **67**, erster Versuch der Synthese des Aziridin-2-carbonsäurementhylesters (**72**) und anschließenden Fmoc-Schutz (Schema 42):

Gemäß den obigen Ausführungen zur Diastereoselektion (Schema 36 und zugehöriger Absatz) sollte bei der Umsetzung mit dem 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz die Bildung des cis-Aziridins bzw. eine Mischung der beiden durch das Auxiliar diastereomeren cis-Aziridine erwartet werden dürfen. Das Produkt dieser Umsetzung⁸⁶ zeigt aber keine klaren Indizien für entsprechende Signale. Hingegen wird, nicht zuletzt durch das Protonen-NMR-Signal bei 3.36 ppm (dt, 1H, J = 4.3 Hz, J = 10.2 Hz), welches eindeutig reinem Menthol zugeordnet werden kann, eine weitgehende Hydrolyse der Substrat-Auxiliar-Bindung festgestellt (auch alle anderen Signale des Menthols sind vorhanden). Neben diesem aufgrund der basischen Bedingungen nicht ganz unerwarteten Nebenprodukt liefert die Reaktion mehrere polare Verbindungen.

Im Sinne einer besseren Chromatographierbarkeit wird dieses Rohöl sogleich mit 9-Fluorenylmethylchloroformiat umgesetzt, um das möglicherweise entstandene Aziridin gegebenenfalls als weniger polares Fmoc-geschütztes Derivat (**73**) isolieren zu können^{95b}. Bei diesem Versuch der Synthese des N-Fmoc-Aziridin-2-carbonsäurementhylesters **73** zeigt sich,

⁹⁵ a) Wuts, P. G. M.; Green, T. W.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York; b) speziell für Fmoc: Molander, G. A.; Stengel, P. J.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 8887-8912

dass sich weder das gewünschte Aziridin **72** noch sein Fmoc-Derivat **73** gebildet haben: Neben Menthol können nur Zersetzungsprodukte isoliert, aber es kann keine definierbare Substanz identifiziert werden. Auch die am Stickstoff doppelt (MOM und BOC) geschützte α,β -ungesättigte 6-Aminocarbonsäure **74**, formal das zweite Produkt (neben Menthol) der Esterverseifung des Olefins **61**, ist nicht als solche zu finden. Die oben (Bild 5 und zugehöriger Absatz) als Nebenreaktion zur Schutzgruppenoperation beschriebene Bildung eines Oxazolin-Derivats findet ebenfalls nicht statt. Dafür gibt es Anzeichen für die Bildung einer Verbindung mit der Struktur **X1** (siehe Schema 42), weshalb im Folgenden Diaziridin-Reagenzien ohne eine zweite NH-Funktion zum Einsatz kommen.



Schema 42

Umsetzung des am Stickstoff doppelt geschützten Menthol-(E)-Olefins **61** mit dem Diaziridin **70**, zweiter Versuch der Synthese des Aziridin-2-carbonsäurementhylesters (**72**) und anschließenden Trifluoracetat-Schutz:

Auch hierbei sollte die Umsetzung mit dem 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz die Bildung des cis-Aziridins bzw. eine Mischung der beiden durch das angebundene Auxiliar zueinander diastereomeren cis-Aziridine (2R,3R)-Aziridin-2-carbonsäurementhylester (**72a**) und (2S,3S)-Aziridin-2-carbonsäurementhylester (**72b**) erwarten lassen. Die Produktmischung dieser Umsetzung⁸⁶ zeigt aber nur in sehr geringer Menge Indizien für die entsprechenden Verbindungen. Hingegen wird, nicht zuletzt durch das Protonen-NMR-Signal bei 3.36 ppm (dt, 1H, J = 4.3 Hz, J = 10.2 Hz), welches eindeutig reinem Menthol zugeordnet werden kann, eine weitgehende Hydrolyse der Substrat-Auxiliar-Bindung beobachtet (auch alle anderen Signale des Menthols sind vorhanden). Neben diesem aufgrund der basischen Bedingungen nicht ganz unerwarteten Nebenprodukt liefert die Reaktion mehrere polare Verbindungen. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine aus mehreren polaren Verbindungen bestehende Fraktion, die (gemäß NMR-Analyse) neben mehreren Zersetzungsprodukten in geringer Menge beide cis-Aziridine⁹⁶ und in noch geringerer Menge

⁹⁶ 1) 2.43 ppm (d, ³J = 5.5 Hz) u. 2.38–2.31 ppm (m) sowie 2) 2.28 ppm (d, ³J = 5.5 Hz) und 2.28–2.22 ppm (m)

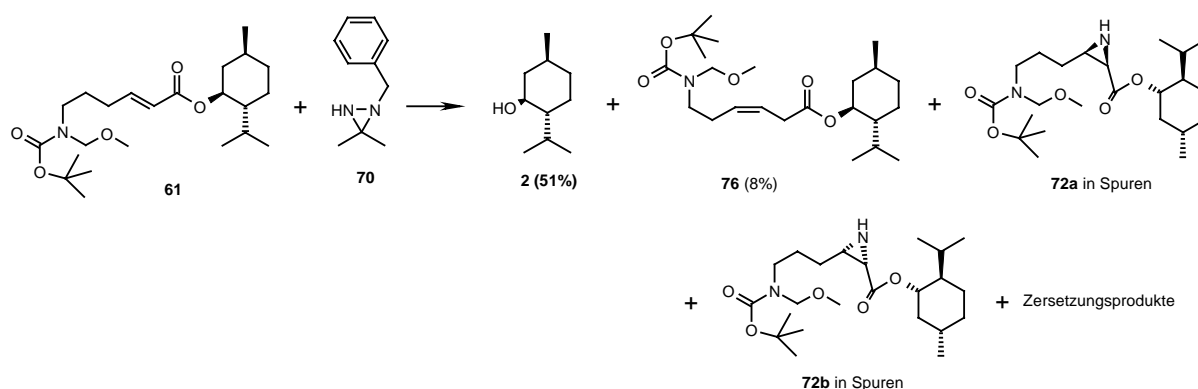
auch etwas trans-Aziridin⁹⁷ enthalten könnte.

Im Sinne einer besseren Handhabbarkeit wird diese Fraktion mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt, um möglicherweise entstandenes Aziridin als weniger polares Trifluoracetylgeschütztes Derivat N-(2,2,2-Trifluoracetyl)-aziridin-2-carbonsäurementhylester **75** isolieren zu können. Dabei findet allerdings die gewünschte Reaktion nicht statt. Im Wesentlichen wird die Ausgangssubstanz dieser Reaktion (also Spuren der beiden ungeschützten cis-konfigurierten Produkt-Aziridine und ähnlich polare Verunreinigungen) zurückerhalten. Wegen der ohnehin äußerst geringen Ausbeute wird an dieser Stelle auf weitere Reinigungsoperationen und Isolierungsversuche verzichtet.

Auch auf Versuche zur Trennung der beiden cis-Aziridine **72a** und **72b** wird deshalb verzichtet. Das Verhältnis, in dem die beiden Diastereomere gebildet werden, kann deshalb nur grob anhand der Protonen-NMR-Integration abgeschätzt werden: 4:3. Eine Zuordnung von Hauptdiastereomer und Mindermengendiastereomer zur absoluten Konfiguration ist anhand der vorhandenen Daten nicht verlässlich möglich.

Auch die in Bild 5 gezeigte (und dem zugehörigen Absatz beschriebene), bei der Schutzgruppenoperation mögliche Nebenreaktion zum Oxazolin-Derivat findet nicht statt.

Bei der Reaktionsführung mit modifizierter Aufarbeitung, nämlich dem Reaktionsabbruch mit Wasser bei tiefer Temperatur statt Raumtemperatur, kann (neben einer etwas weniger schlechten Ausbeute an Aziridin) die Bildung des Produkts einer Doppelbindungsverschiebung beobachtet werden. Es bildet sich in geringen Mengen selektiv der β,γ -ungesättigte (Z)-6-(tert-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hex-3-ensäurementhylester **76**.



Schema 43

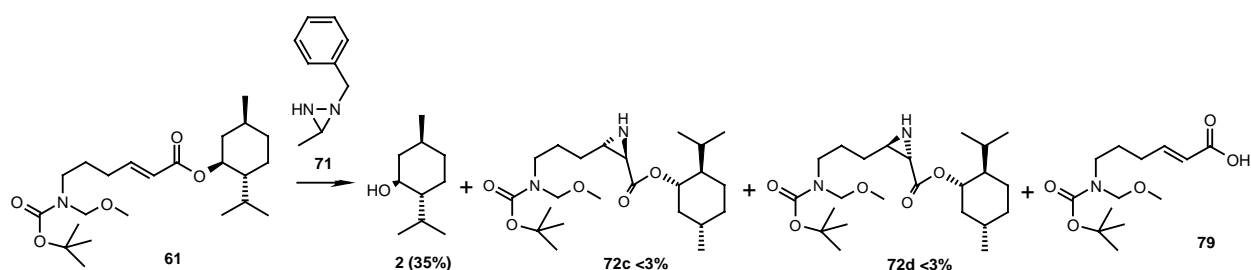
Die cis-Geometrie der Doppelbindung ist durch die Kopplungskonstante von $^3J = 10.8$ Hz belegt. Signale für die entsprechende E-Doppelbindung sind nicht vorhanden.

⁹⁷ 3.79 ppm (dd, $^3J = 2.2$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz) und 2.39 – 2.31 ppm (m)

Offenbar fungiert das deprotonierte Diaziridin auch als Base und erzeugt eine gewisse Menge an Ester-Dienolat, welches durch kinetische Protonierung in α -Position in den Ester **76** überführt wird.

Umsetzung des am Stickstoff doppelt geschützten Menthol-(E)-Olefins **61** mit dem Diaziridin **71**, dritter Versuch der Synthese des Aziridin-2-carbonsäurementhylesters (**72**):

Gemäß den obigen Ausführungen zur Diastereoselektion (Schema 36 und zugehöriger Absatz) sollte bei der Umsetzung mit dem 3-monosubstituierten Diaziridin-Reagenz die Bildung des *trans*-Aziridins bzw. eine Mischung der beiden durch das Auxiliar diastereomeren *trans*-Aziridine erwartet werden dürfen.



Schema 44

Die Produktmischung dieser Umsetzung zeigt aber neben erheblichen Mengen an unumgesetztem Olefin-Edukt im Wesentlichen die beiden Produkte einer Esterhydrolyse, nämlich Menthol (**2**) und (E)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure (**79**). Während Edukt und Menthol durch säulenchromatographische Reinigung praktisch rein isoliert werden können, ist die Fraktion mit der α,β -ungesättigten Säure erheblich mit Zersetzungsprodukten verunreinigt. In äußerst geringer Intensität sind hierbei sogar Signale im Protonen-NMR zu erkennen, die die Bildung einer Mischung der beiden *trans*-Aziridine erahnen lassen⁹⁸. Wegen der äußerst geringen Menge wird an dieser Stelle auf weitere Reinigungsoperationen und Isolierungsversuche verzichtet, zumal eine analytische HPLC auf ein nicht-triviales Trennproblem hindeutet.

⁹⁸ Dublett bei 3.53 mit $J = 5.2$ Hz und Multiplets in den Bereichen 2.74 – 2.67 sowie 2.20 – 2.10, überlagert von Signalen weiterer Substrate

ii) Oxazolidinon-Derivate

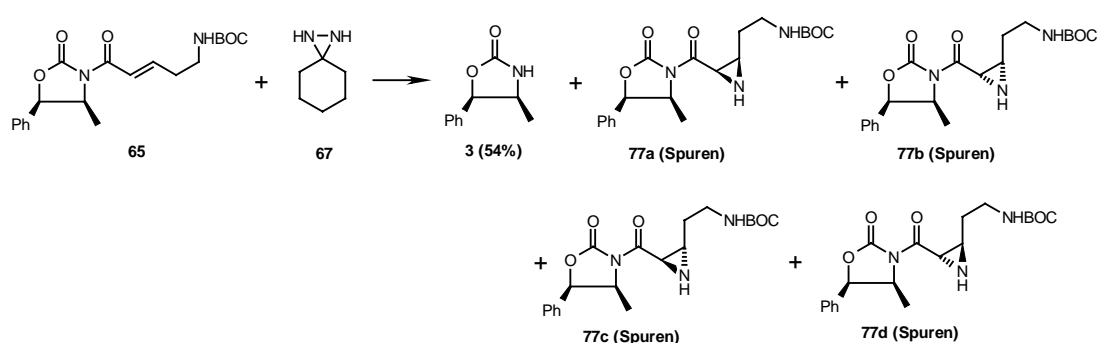
Umsetzung des am Stickstoff einfach (BOC-) geschützten Oxazolidinon-(E)-Olefins **65** mit dem Diaziridin **67**, Versuch der Synthese des Oxazolidinon-bewehrten Aziridins **77**:

Bei der Umsetzung mit dem 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz sollte die bevorzugte Bildung des cis-Aziridins bzw. eine Mischung der beiden durch das Auxiliar diastereomeren cis-Aziridine erwartet werden dürfen. Das Produkt dieser Umsetzung zeigt aber Indizien für entsprechende Signale nur in Spuren. Hingegen wird eine weitgehende Hydrolyse der Substrat-Auxiliar-Bindung beobachtet.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben ein wenig unumgesetztem Edukt und erheblichen Mengen an Auxiliar **3** eine Fraktion mehrerer polarer Verbindungen. Diese enthält neben Verunreinigungen in geringer Menge auch eine Mischung der beiden cis-Aziridine (2R,3R)-Aziridin **77a** und (2S,3S)-Aziridin **77b** sowie Spuren der trans-Aziridine **77c** und **77d**, was anhand der NMR-Signale erkennbar ist: 4.05 ppm (dd, J = 6.3 Hz und J = 5.0 Hz), 3.99 ppm (dd, J = 6.3 Hz und J = 7.8 Hz), 3.18 ppm (dt, J = 6.3 Hz und J = 6.4 Hz), 3.08 (dt) (dt, J = 6.3 Hz und J = 6.4 Hz), 2.41 ppm (d, J = 6.3 Hz), 2.37 – 2.25 ppm (dt, J = 6.3 Hz, J = 6.8 Hz), 2.32 ppm (d, J = 6.3 Hz) und 2.19 – 2.06 ppm (dt, J = 6.3 Hz, J = 7.3 Hz).

Wegen der ohnehin äußerst geringen Ausbeute wird an dieser Stelle auf weitere Reinigungsoperationen und Isolierungsversuche verzichtet.

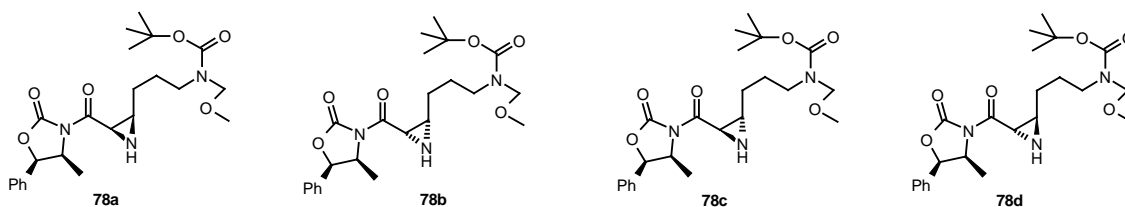
Auch auf Versuche zur Trennung der beiden cis-Aziridine **77a** und **77b** sowie der beiden trans-Aziridine **77c** und **77d** wird deshalb verzichtet.



Schema 45

Umsetzung des am Stickstoff doppelt (BOC- und MOM-) geschützten Oxazolidinon-(E)-Olefins **62** mit dem Diaziridin **71**, erster Versuch der Synthese des am terminalen Stickstoffatom MOM- und BOC-geschützten, Oxazolidinon-bewehrten Aziridins **78**:

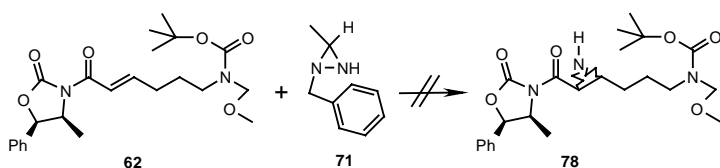
Bei der Umsetzung mit dem 3-monosubstituierten Diaziridin-Reagenz sollte bevorzugt die Bildung des trans-Aziridins bzw. eine Mischung der beiden durch das Auxiliar diastereomeren trans-Aziridine (2R,3S)-Aziridin **78c** und (2S,3R)-Aziridin **78d** erwartet werden dürfen.



Schema 46

Das Produkt dieser Umsetzung zeigt aber im Protonen-NMR-Spektrum keinerlei Indizien für entsprechende Signale; allerdings zeigt es nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel eine Fraktion (die im Wesentlichen aber aus Zersetzungsprodukten besteht) mit Indizien für sehr geringe Mengen eines Derivats des (2R,3R)-cis-Aziridins (**78a**) oder des (2S,3S)-cis-Aziridins (**78b**) ohne Methoxymethylgruppe: 3.24 ppm (d, breit, $J = 5.5$ Hz), 2.71 ppm (m mit erkennbarer 5.5 Hz-Kopplung). Wegen der minimalen Ausbeute und Anzeichen für eine teilweise Abspaltung der MOM-Schutzgruppe (geringes Integral in der betreffenden Fraktion) wird an dieser Stelle auf weitere Reinigungsoperationen und Isolierungsversuche verzichtet.

Insgesamt wird im Wesentlichen eine weitgehende Hydrolyse der Substrat-Auxiliar-Bindung statt der Aziridin-Bildung beobachtet.



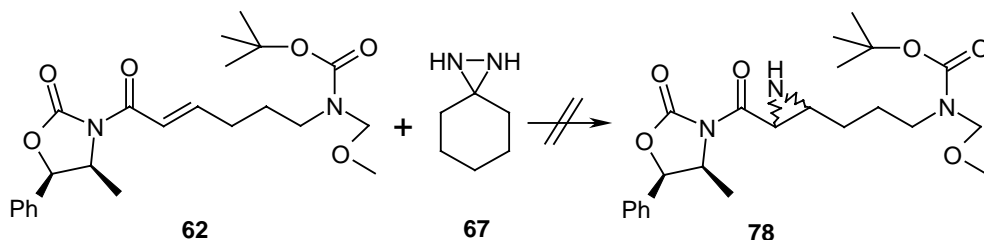
Schema 47

Umsetzung des am Stickstoff doppelt (BOC- und MOM-) geschützten Oxazolidinon-(E)-Olefins **62** mit dem Diaziridin **67**, zweiter Versuch der Synthese des am terminalen Stickstoffatom MOM- und BOC-geschützten, Oxazolidinon-bewehrten Aziridins **78**:

Die Umsetzung mit dem 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz sollte die bevorzugte Bildung des cis-Aziridins bzw. einer Mischung der beiden durch das Auxiliar diastereomeren cis-Aziridine (**78a**) und (**78b**) erwarten lassen.

Auch nach langer Reaktionszeit zeigt sich allderings noch eine geringe Menge an unumgesetztem Olefin-Edukt. In einer ersten Variante der Reaktionsführung, mit Reaktionsabbruch bei Raumtemperatur, sind daneben diverse polare Zersetzungsprodukte erkennbar. Unter dem Signal der allylischen Methylengruppe des Edukts im Protonen-NMR-Spektrum liegt dabei ein Signal (2.29 – 2.13 ppm, m), welches Protonen an einem Aziridinring zugeordnet werden könnte. Im Sinne einer besseren Chromatographierbarkeit wird dieses Rohöl sogleich mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt, um das möglicherweise entstandene Aziridin gegebenenfalls als weniger polares Trifluoracetyl-geschütztes Derivat (**80**) isolieren zu können. Dieses Produkt wird dabei allerdings nicht erhalten; auch das Aziridin (**78**) ist nicht erhalten. Die oben (Bild 5 und zugehöriger Absatz) als Nebenreaktion zur Schutzgruppenoperation beschriebene Bildung eines Oxazolin-Derivats findet ebenfalls nicht statt. Dafür kann ein Teil des Oxazolidinon-Auxiliars (**3**) wiedergewonnen werden.

Auch bei alternativer Reaktionsführung mit Reaktionsabbruch bei tiefer Temperatur wird das Aziridin **78** nicht erhalten.

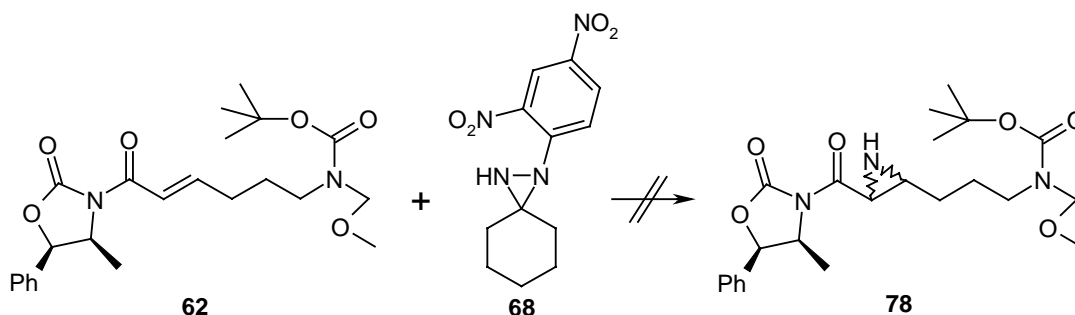


Schema 48

Umsetzung des am Stickstoff doppelt (BOC- und MOM-) geschützten Oxazolidinon-(E)-Olefins **62** mit dem Diaziridin **68**, dritter Versuch der Synthese des am terminalen Stickstoffatom MOM- und BOC-geschützten, Oxazolidinon-bewehrten Aziridins **78**:

Auch hier sollte die Umsetzung mit dem 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz bevorzugt die Bildung des cis-Aziridins bzw. einer Mischung der beiden durch das Auxiliar diastereomeren cis-Aziridine (**78a**) und (**78b**) erwarten lassen.

Neben den Produkten einer Hydrolyse der Bindung zum Auxiliär, nämlich Auxiliär **3** und (E)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure (**79**) sind aber nur Zersetzungsprodukte zu finden. Die Aziridine werden nicht gebildet (Schema 49).



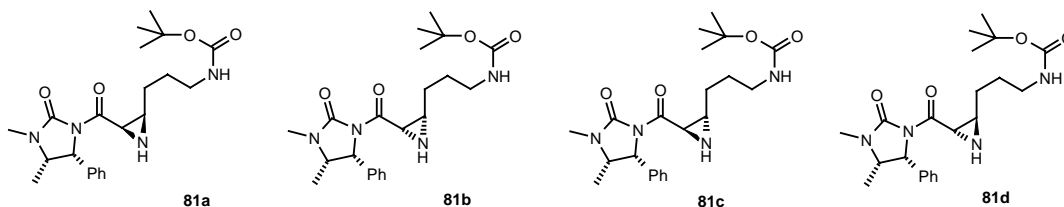
Schema 49

iii) Imidazolidinon-Derivate

Imidazolidinon-Systeme sind stabiler als Oxazolidinon-Systeme oder auch Ester, weisen aber dennoch gute β -Akzeptoreigenschaften auf.

Umsetzung des am Stickstoff einfach (BOC-) geschützten Imidazolidinon-(E)-Olefins **56** mit dem Diaziridin **67**, Versuch der Synthese des am terminalen Stickstoffatom BOC-geschützten, Imidazolidinon-bewehrten Aziridins **81**:

Auch hier lässt die Verwendung des 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz die bevorzugte Bildung des *cis*-Aziridins bzw. einer Mischung der beiden durch das Auxiliär diastereomeren *cis*-Aziridine (2*R*,3*R*)-Epimin (**81a**) und (2*S*,3*S*)-Epimin (**81b**) erwarten.

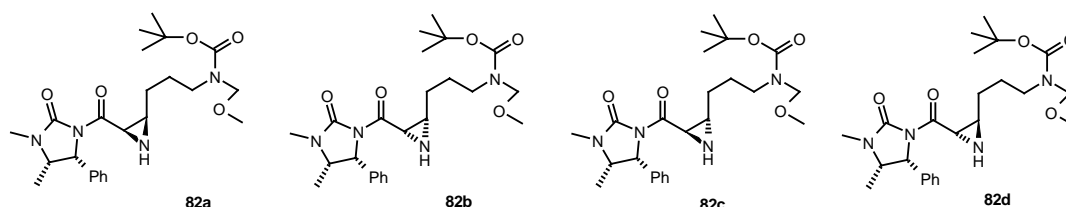


Schema 50

Die Aufreinigung des bei der Reaktion erhaltenen Rohöls liefert allerdings nur das Hydrolyseprodukt Imidazolidinon-Auxiliär (**4**) und Zersetzungsprodukte. Das Produkt wird nicht gebildet.

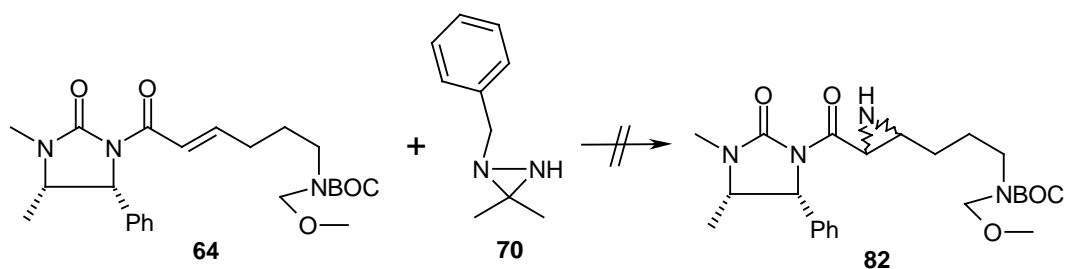
Umsetzung des am Stickstoff doppelt (BOC- und MOM-) geschützten Imidazolidinon-(E)-Olefins **64** mit dem Diaziridin **70**, Versuch der Synthese des am terminalen Stickstoffatom MOM- und BOC-geschützten, Imidazolidinon-bewehrten Aziridins **82**:

Auch bei dieser Umsetzung wird keine Aziridinbildung beobachtet. Ebenso wenig wie auch nur eines der 4 diastereomeren Aziridine **82a-d** können Derivate dieser Aziridine isoliert werden.



Schema 51

Dies gilt auch für solche mit hydrolysiertes Bindung zum Auxiliar, wenngleich das Imidazolidinon-Auxiliar **4** bei säulenchromatographischer Reinigung des Rohöls an Kieselgel in nicht unerheblicher Menge anfällt. Stattdessen werden unumgesetztes Olefin-Edukt und Diaziridin-Reagenz isoliert.



Schema 52

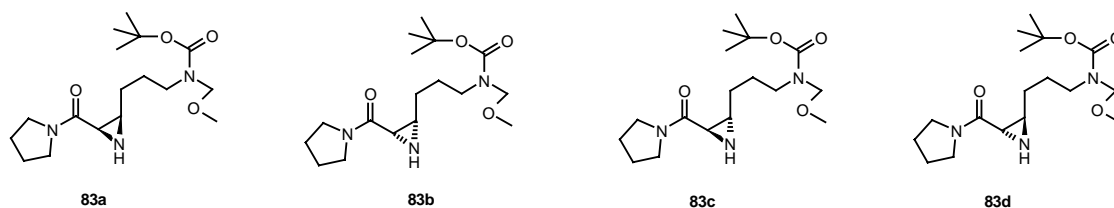
Ester-Auxiliare und Imid-Auxiliare zeigen allesamt eine zu große Hydrolyseempfindlichkeit.

iv) Pyrrolidin-Amid (kein chirales Auxiliar)

α,β -ungesättigte Amide sollten gegenüber Spaltung stabiler sein als die bisher untersuchten Ester und Imide. Deshalb dienen Pyrrolidin-Amide hier als Modell-Substrate für entsprechende Prolinol-Auxiliare.

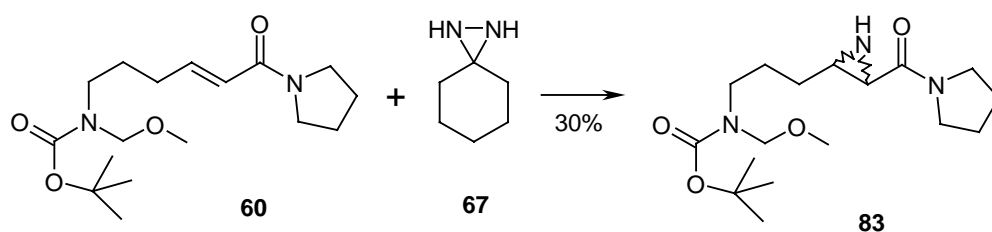
Umsetzung des Pyrrolidinamid-(E)-Olefins **60** mit dem Diaziridin **67**, erste Synthese von am terminalen Stickstoffatom MOM- und BOC-geschütztem Aziridin-2-carbonsäure-pyrrolidinamid (**83**):

Auch hier sollte die Umsetzung mit dem 3,3-disubstituierten Diaziridin-Reagenz bevorzugt die Bildung des cis-Aziridins erwarten lassen. Dabei sollte das Racemat aus (2R,3R)-Aziridin **83a** und (2S,3S)-Aziridin **83b** entstehen.



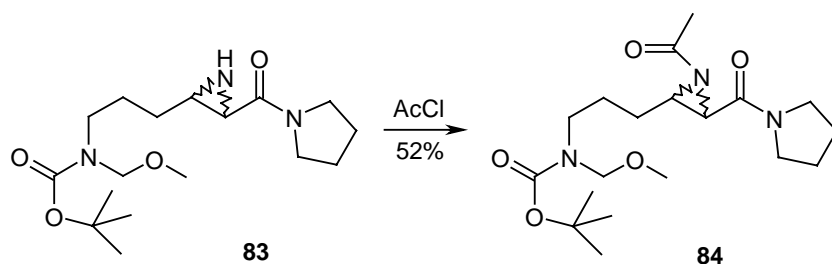
Schema 53

Tatächlich wird bei dieser Reaktion nur ein Isomer isoliert. Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich dabei um das cis-Aziridin handelt. Dieses Produkt wird ohne endgültigen Beweis der Geometrie sogleich am Stickstoff geschützt (siehe unten) und mit Schwefelnukleophilen umgesetzt (siehe Kapitel 2.3.7). Anhand der Stereochemie der dabei angestrebten Mercaptolysin-Produkte sollte man auf die hier vorliegende Stereochemie schließen können.



Schema 54

Anschließende Umsetzung dieses Aziridin-Produkts mit Acetylchlorid liefert das am Aziridinstickstoffatom Acetyl-geschützte Aziridin-2-carbonsäure-pyrrolidinamid **84**.

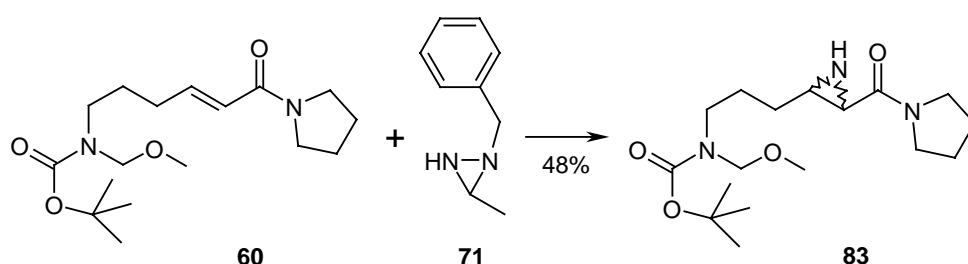


Schema 55

Umsetzung des am Stickstoff doppelt (BOC- und MOM-) geschützten Pyrrolidinamid-(E)-Olefins **60** mit dem Diaziridin **71**, zweite Synthese von am terminalen Stickstoffatom MOM- und BOC-geschütztem Aziridin-2-carbonsäure-pyrrolidinamid (**83**):

Gemäß den obigen Ausführungen zur Diastereoselektion (Schema 36 und zugehöriger Absatz) sollte bei der Umsetzung⁸⁷ mit dem 3-monosubstituierten Diaziridin-Reagenz die Bildung des trans-Aziridins (in Ermangelung eines Auxiliars hier als Racemat) erwartet werden dürfen (siehe Schema 53).

Gefunden wird eine Mischung aus beiden Diastereomeren (jeweils als Racemat), die sich durch säulenchromatographische Reinigung nicht komplett trennen lässt. Auf weitere, aufwändigere Trennungsversuche (beispielsweise mittels HPLC) wurde verzichtet, weil beide Stereozentren, wie sich weiter unten noch zeigen wird, auf dem weiteren Syntheseweg ohnehin verloren gehen - es entsteht die entsprechende Dehydroaminosäure. Deshalb lässt sich anhand der vorhandenen Daten auch keine eindeutige Zuordnung der beiden angereichert isolierten Diastereomere zur cis- und trans-Konfiguration treffen. Aufgrund der Annahme, dass sich beim zuvor beschriebenen Syntheseversuch der Verbindung **83** mit dem Diaziridin **67** wahrscheinlich das cis-Aziridin gebildet haben müsste, lässt sich durch Vergleich der Kernresonanzspektren das polarere Mindermengendiastereomer der cis-Konfiguration zuordnen.



Schema 56

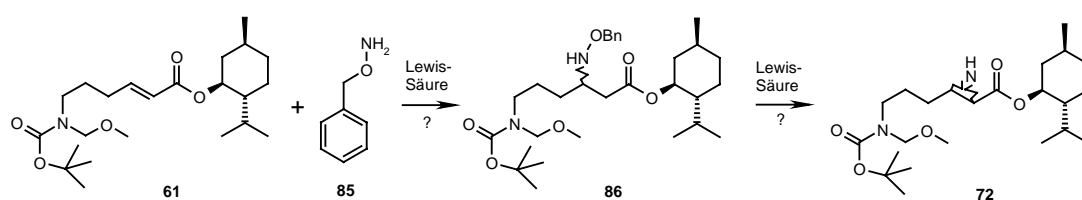
Zu b): Die Experimente zur zweistufigen Aziridinierung mit Hydroxylamin-Derivaten

Die Versuche werden gruppenweise für jedes verwendete Auxiliar in der Reihenfolge Menthol-Derivat (I) und Imidazolidinon-Derivat (II), behandelt.

1) Menthol-Derivate

Umsetzung des Menthol-Olefins **61** mit O-Benzyl-hydroxylamin für eine anschließende Cyclisierung zum Aziridin **72**, Versuch der Synthese der Zwischenstufe 3-Benzyloxyamino-6-(*tert*-butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hexansäure-menthylester (**86**):

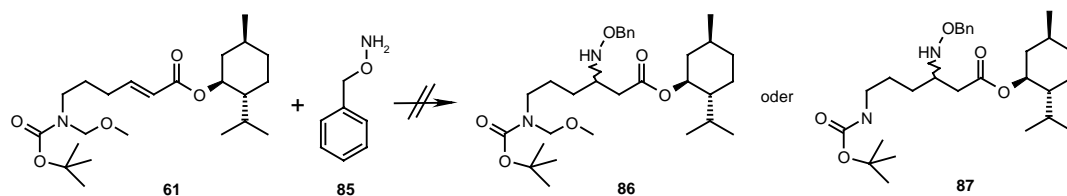
Für den Angriff des O-Benzylhydroxylamins **85** ist gemäß Cardillo und Mitarbeitern⁹⁹ Lewis-Säure-Katalyse genauso erforderlich wie für eine sich daran anschließende Cyclisierung zum Aziridin. Die initiale Michael-Addition an den α,β -ungesättigten Menthylester **61** sollte wegen des sterischen Anspruchs des Auxiliars eine Bevorzugung des Angriffs von der re-Seite (β -Seite in Schema 57) zeigen.



Schema 57

Die anschließende Cyclisierung könnte dann allerdings aufgrund der freien Drehbarkeit um die C2 - C3-Bindung des β -(O-Benzyl)-hydroxylamino-menthylesters sowohl zum *trans*-Aziridin als auch zum *cis*-Aziridin führen, das *trans*-Aziridin sollte allerdings deutlich bevorzugt gebildet werden (siehe Punkt 5 in Kapitel 2.3.6.1).

Allerdings führt die Reaktion nicht zu dem gewünschten Produkt. Neben den beiden Edukten können lediglich Zersetzungsprodukte isoliert werden - zumeist ohne die MOM-Gruppe. Weder Verbindung **86** noch ihr Derivat ohne die MOM-Schutzgruppe (**87**) werden gebildet.



Schema 58

Auch der Versuch, die Reaktion zum Schutz der MOM-Gruppe ohne Lewis-Säure durchzuführen, liefert nur Hydrolyse- und Zersetzungsprodukte.

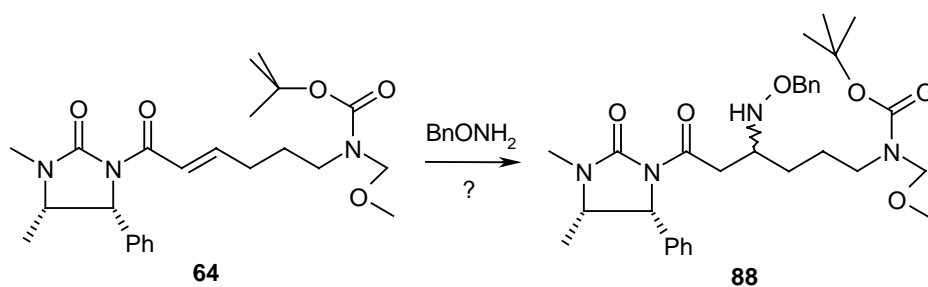
⁹⁹ Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Gianotti, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2489-2494

II) Imidazolidinon-Derivate

Umsetzung von Imidazolidinon-(E)-Olefin **64** mit O-Benzyl-hydroxylamin (**85**), Versuch der Synthese des Imidazolidinon-bewehrten 3-Benzoyloxyamino-hexansäure-Derivats **88**:

Auch hier sollte der Angriff des O-Benzylhydroxylamins **85** wegen des sterischen Anspruchs des Auxiliars bevorzugt von der si-Seite (β -Seite in Schema 59) erfolgen und eine ggf. anschließende Cyclisierung aufgrund der freien Drehbarkeit um die C2 - C3-Bindung des β -(O-Benzyl)-hydroxylamino-Imidazolidinons sowohl zum trans-Aziridin als auch zum cis-Aziridin führen können; das trans-Aziridin sollte allerdings deutlich bevorzugt gebildet werden (siehe Punkt 5 in Kapitel 2.3.6.1).

Zur Synthese der O-Benzyl-hydroxylamino-Verbindung **88** wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet.



Schema 59

Sowohl die Kombination von THF als Lösungsmittel mit Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure bei -78°C als Reaktionstemperatur als auch die Kombination von THF mit Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure bei -78°C lieferten trotz der Erfolge an anderen Systemen mit dem Imidazolidinon-Auxiliar¹⁰⁰ nur Edukt und Zersetzungsprodukte, aber kein Produkt.

Auch die Verwendung der Kombinationen von O-Benzyl-hydroxylamin-hydrochlorid und Triethylamin als Reagenz mit Dichlormethan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur und mit Titan-tetrachlorid als Lewis-Säure oder auch ganz ohne Lewis-Säure lieferten kein Produkt. Genauso verhält es sich mit der Reaktionsführung in einer Synthesemikrowelle bei 80°C .

Lediglich die Reaktion des Olefins **64** mit dem Reagenz O-Benzyl-hydroxylamin (**85**) in Methanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur und ohne Lewis-Säure liefert nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel eine Fraktion, die Spuren beider Diastereomere der O-Benzyl-hydroxylamino-Verbindung **88** zu enthalten scheint.

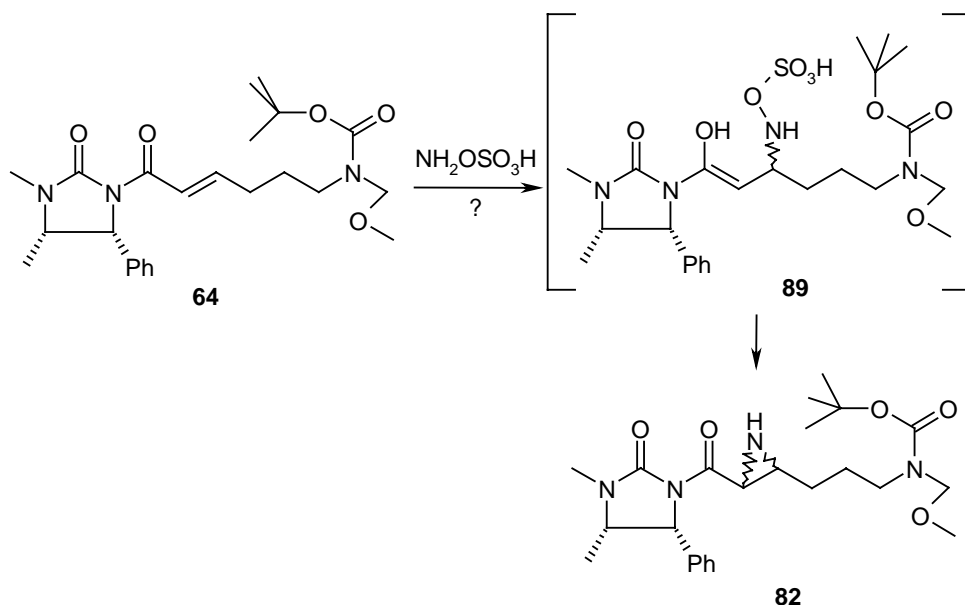
Hierfür sprechen neben geringfügig gegenüber dem Edukt veränderten Signallagen der PhCH-Gruppe im Imidazolidinonring und den Signalen der OCH₂Ph-Gruppe im Protonen-NMR-Spektrum vor allem Signale bei 3.34 ppm (1H, d, J = 6.3 Hz) und zwischen 3.92 – 3.75 ppm (m, aber J = 6.3 Hz und tt-Struktur ansatzweise erkennbar). Letzteres ist allerdings wegen Überlagerung durch das Signal der CHMe-Gruppe im Imidazolidinonring nur bedingt auswertbar. Zudem sind im Massenspektrum dieser Fraktion Signale bei m/z = 537 (Molekül **88** – Methyl), 446 (Molekül **88** – Methyl – Benzyloxy) und 402 (Masse 446 – C₂H₄O) zu finden. Hauptsächlich enthält diese ohnehin nur sehr kleine Fraktion aber Zersetzungsprodukte. Reinigung durch HPLC bringt nicht die O-Benzyl-hydroxylamino-Verbindung **88** hervor, sondern nur Hydrolyse- und Zersetzungsprodukte. Die – somit nur rudimentäre – Auswertung der analytischen Daten erfolgte deshalb aus dem polaren Produktgemisch der säulenchromatographischen Reinigung. Eine genaue Analyse des Stoffmengenverhältnisses der beiden Diastereomere (in erster Näherung etwa 2:1, grobe Abschätzung des Diastereomerenverhältnisses für Diastereomer mit PhCH-Signal bei 5.21 ppm gegenüber Diastereomer mit PhCH-Signal bei 5.15 ppm) oder gar eine Zuordnung der als Haupt- und Nebendiastereomer bezeichneten Stereoisomere zur absoluten Konfigurationen ist somit auch nicht möglich. Wegen der minimalen Ausbeute und der Schwierigkeiten bei der Rein-Isolierung wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Umsetzung von Imidazolidinon-(E)-Olefin **64** und Hydroxylamin-O-Sulfonsäure, zweiter Versuch der Synthese des Imidazolidinon-bewehrten Aziridins **82**; hier über das intermediäre, Imidazolidinon-bewehrte 3-O-Sulfonyloxyamino-hexansäure-Derivat **89**:

Auch der Angriff der Hydroxylamin-O-Sulfonsäure sollte wegen des sterischen Anspruchs des Auxiliars bevorzugt von der si-Seite (β -Seite in Schema 60) erfolgen und die anschließende Cyclisierung aufgrund der freien Drehbarkeit um die C2 - C3-Bindung des β -(O-Sulfonyl)-hydroxylamino-Imidazolidinons sowohl zum trans-Aziridin als auch zum cis-Aziridin führen können.

Die Reaktion erfolgt in Gegenwart von Triethylamin als Base; es findet aber keine Umsetzung statt, das Edukt kann trotz langer Reaktionszeit bei erhöhter Temperatur praktisch vollständig wiedergewonnen werden.

¹⁰⁰ Fußnote 99 und Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A.; Gianotti, M *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215 sowie Hanessian, S.; Moitessier, N.; Cantin, L.-D.; *Tetrahedron* **2001**, 32, 6885–6900



Schema 60

Die Generierung der betreffenden 2-Carbonyl-3-(3-*tert*-butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino-propyl)-Aziridine gestaltet sich sehr schwierig. Nur bei dem α,β -ungesättigten 6-(*tert*-butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-Pyrrolidinamid **60** konnte die Aziridinierung in annehmbarer Ausbeute erreicht werden. Das dabei erhaltene Aziridin **83** bzw. sein N-Acetylgeschütztes Derivat **84** sowie sehr geringe Mengen der beiden diastereomeren Aziridin-2-carbonsäurementhylester **72a** und **72b** stehen als Bausteine für weitere Untersuchungen zur Verfügung (Bild 6). Auf den weiteren Einsatz der beiden letztgenannten Verbindungen wird wegen der geringen Menge verzichtet. Die Versuche, die erwünschte Schwefelfunktionalität in die Bausteine **83** und **84** einzuführen, werden im nächsten Abschnitt beschrieben.

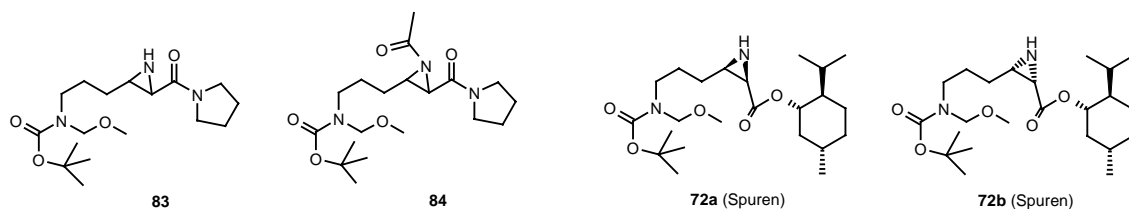
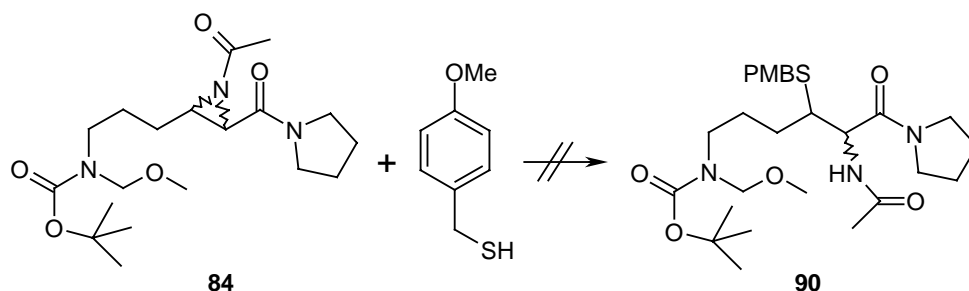


Bild 6

2.3.7 Versuche zur Einführung der Schwefelfunktionalität in das Aziridinsystem / erste Generierung eines Mercaptolysinderivats aus Aziridin-Vorstufen

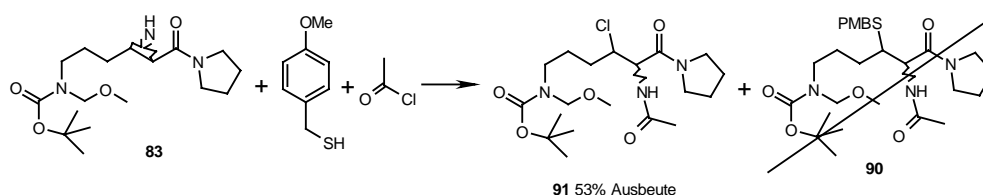
Für die Synthese eines 2-Amino-3-thio-6-(*N-tert*-butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-hexansäure-Derivats entsprechend Weg B->A in der Retrosynthese stehen hier gemäß vorigem Abschnitt das auxiliarlose Aziridin **83** und sein *N*-Acetyl-geschütztes Derivat **84** zur Verfügung.

Alle Versuche einer direkten Einführung der Schwefelfunktionalität in das Aziridin **84** durch Reaktion mit 4-Methoxybenzylmercaptan (= PMB-SH) in Gegenwart von Basen wie Triethylamin und DBU führen zu keiner Umsetzung. Auch mikrowellenunterstützte Reaktionsführung ändert daran nichts.



Schema 61

Die Reaktion zwischen Aziridin **83** mit Acetylchlorid und 4-Methoxybenzylmercaptan in einer Eintopfreaktion liefert neben einer geringen Menge an *N*-Acetyl-geschütztem Aziridin **84** vorwiegend das 2-Acetylamino-3-Chlor-Hexansäurederivat **91**.

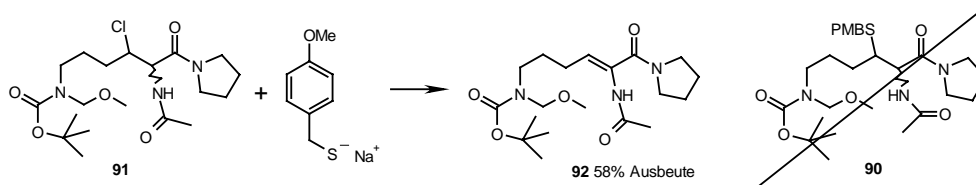


Schema 62

Das PMBS-substituierte 2-Acetylamino-3-(4-Methoxyphenylmethylthio)-Hexansäurederivat **90** wird nicht gebildet.

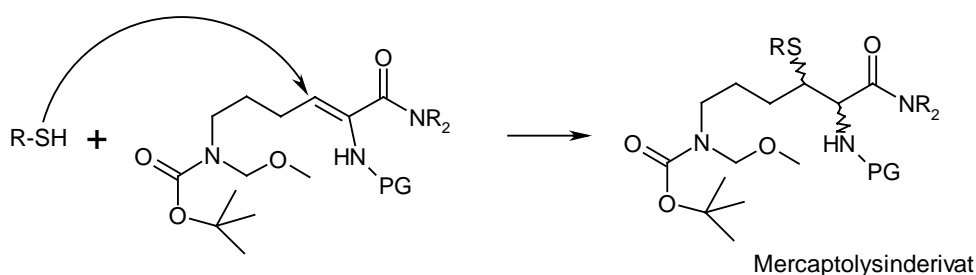
Bei dem nun naheliegenden Versuch, aus diesem Chlor-Derivat **91** durch nukleophile Substitution mit einem starken Schwefel-Nukleophil wie Natrium-(4-methoxyphenyl)-

methanthiolat, dem Natriumsalz des 4-Methoxybenzylmercaptans¹⁰¹, die Mercaptolysinfunktionalität aufzubauen, bildet sich nur das Eliminierungsprodukt (Z)-5-Acetylamino-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hex-4-enyl-methoxy-methyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (**92**), eine Dehydroaminosäure. Das Thiolat reagiert also als Base, wobei sich bevorzugt die *Z*-Doppelbindung ausbildet; das *E*-Isomer wird im Rahmen der Messgenauigkeit der Integration der Protonen-Kernresonanz nicht gebildet (>95% *Z*-Geometrie). Die Doppelbindungsgeometrie lässt sich durch Einstrahlexperimente beweisen.



Schema 63

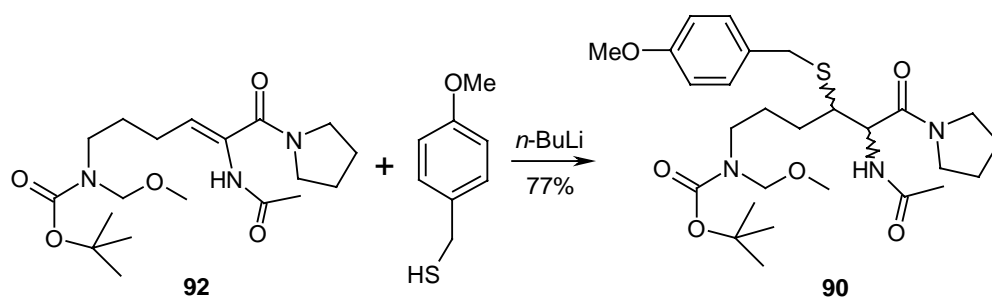
Die Bildung der Dehydroaminosäure **92** führt nun ihrerseits zur Idee, die Mercaptofunktionalität durch konjugierte Addition an deren Doppelbindung zu generieren. Diese Idee führt gleichzeitig zur Überlegung, solche Dehydroaminosäuren auf alternativem, weniger aufwändigen Weg zu synthetisieren und dabei möglicherweise auch Auxiliare für eine stereoselektive Reaktionsführung anbinden zu können. Hierauf wird in den kommenden Abschnitten (ab 2.3.8) eingegangen.



Schema 64

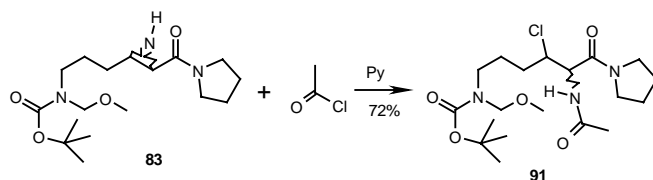
Tatsächlich lässt sich die konjugierte Addition von 4-Methoxybenzylmercaptan an der Dehydroaminosäure **92** zum 2-Amino-3-mercapto-carbonsäureamid **90** realisieren. Näheres siehe Kapitel 2.3.12.

¹⁰¹ Da dieses Chlor-Derivat in Gegenwart von 4-Methoxybenzylmercaptan gebildet wird, ist dieses selbst nicht nukleophil genug.



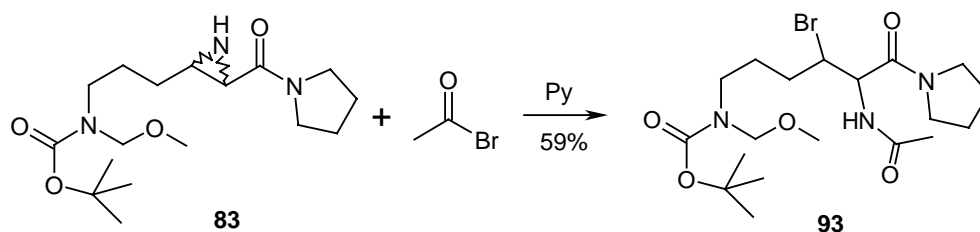
Schema 65

Die Verbindung **91**, die als unerwartetes Produkt der Umsetzung von Aziridin **83** mit Acetylchlorid und 4-Methoxybenzylmercaptan auftritt, lässt sich auch direkt durch Umsetzung des Aziridins **83** mit Acetylchlorid und Pyridin synthetisieren.



Schema 66

Ganz analog lässt sich für weitere Versuche, die Schwefelfunktionalität in das Substrat einzubauen, das entsprechende 2-Acetylamino-3-Brom-Hexansäurederivat **93** durch Umsetzung des Aziridins **83** mit Acetylbromid und Pyridin synthetisieren¹⁰². Da Bromid bei nukleophiler Substitution eine bessere Abgangsgruppe als Chlorid darstellt, könnte die Verbindung **93** geringere Neigung zur Eliminierung zeigen.

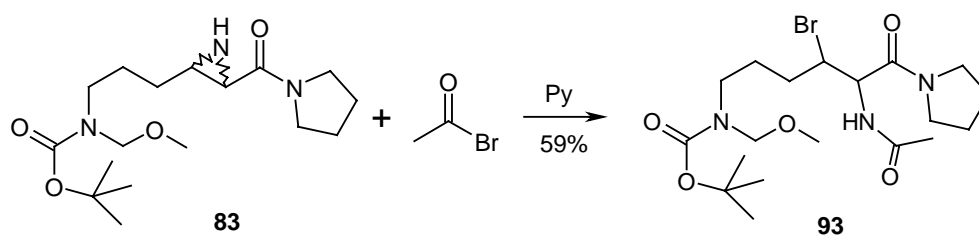


Schema 67

Bei weiteren Versuchen zur Substitution des Halogenids in **91** bzw. **93** durch 4-Methoxybenzylmercaptan zeigt sich aber stets die Eliminierung als Hauptreaktion. Durch

¹⁰² Die entsprechende Umsetzung mit Thioessigsäure statt Acetylbromid führte im Übrigen zum N-Acetyl-Derivat **84** und nicht zu dem zum 3-Brom-Derivat **93** analogen 3-Thio-Derivat.

Einsatz von 1.1 Äquivalenten Base kann das formale Substitutionsprodukt in einer Eintopfreaktion aus Eliminierung und konjugierter Addition erhalten werden. Näheres siehe Kapitel 2.3.12.



Schema 68

Wegen der intermediären Bildung der Dehydroaminosäure (wobei hier weitestgehend die Z-Doppelbindung gebildet wird) ist die Stereochemie im Produkt unabhängig von der Konfiguration der Edukte **91** und **93**. Es werden die beiden Enantiomere (S,S)-Aminosäureamid **90a** und (R,R)-Aminosäureamid **90b** als Racemat gebildet.

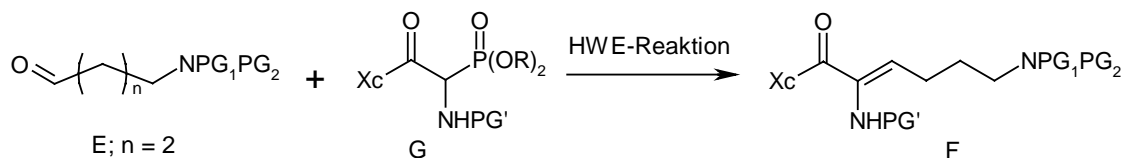
Bei Deprotonierung mit Natriumhydrid in DMF wird das Produkt allerdings nicht erhalten.

Auf die Beschreibung der Umsetzungen der Aziridin-Derivate mit *Tert*-butylmercaptan als Schwefelnukleophil wird hier verzichtet, weil bei diesen nur Zersetzungsprodukte isoliert werden konnten. Weder die Bildung entsprechender Mercaptolysinderivate noch die Bildung entsprechender Dehydroaminosäuren konnte dabei beobachtet werden.

In diesem Kapitel wurde an einer beim Versuch der Substitutionsreaktion unerwartet gebildeten Dehydroaminosäure die Möglichkeit der Synthese von Mercaptolysinderivaten über Dehydroaminosäuren gezeigt. Deshalb beschäftigen sich die nächsten vier Kapitel mit der planmäßigen Synthese von Dehydroaminosäuren, auch um solche mit Auxiliaren versehen und Stereoselektion bei der Einführung der Schwefelfunktionalität erzielen zu können. Im kommenden Abschnitt wird auf die Darstellung der bereits Stickstoff enthaltenden Phosphonate für die anschließende Synthese der Dehydroaminosäuren eingegangen.

2.3.8 Synthese bereits Stickstoff enthaltender Glycinphosphonate des Strukturtyps G

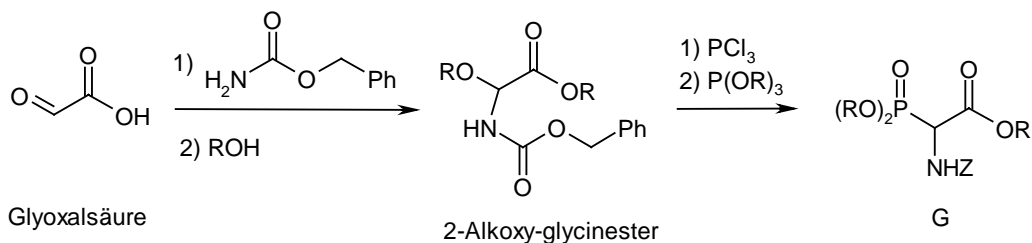
Alle in diesem und den drei folgenden Kapiteln beschriebenen Synthesen von Dehydroaminosäuren beruhen auf HWE-Reaktionen zwischen Glycinphosphonaten des Strukturtyps **G** mit entsprechenden Aldehyden (Näheres zur Olefinierung in Kapitel 2.3.11).



Schema 69

Zur Synthese solcher Glycinphosphonate können mehrere Wege beschrrieben werden. Von diesen werden hier zwei vorgestellt.

1) Gemäß den Arbeiten zu Dehydroaminosäure-Synthesen von U. Schmidt und A. Lieberknecht¹⁰³ lassen sich Glycinphosphonate aus Glyoxalsäure und Carbaminsäurebenzylester in 4 Schritten aufbauen¹⁰⁴.



Schema 70

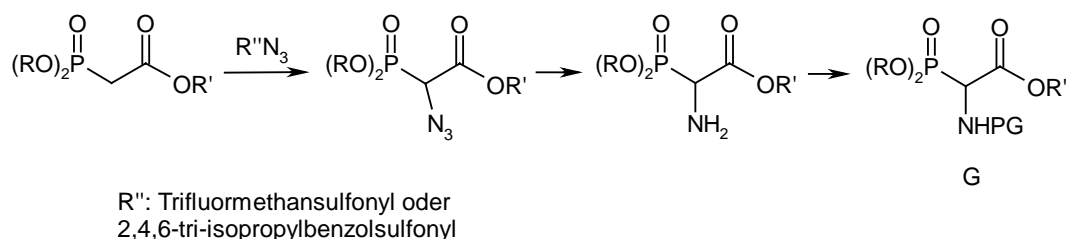
Die Edukte sind preisgünstig und die Umsetzungen verlaufen bei Verwendung von R = Ethyl oder R = Methyl mit guten Ausbeuten. Die Z-Schutzgruppe lässt sich in einer Sequenz aus Entschützung durch Hydrierung und anschließender Einführung einer anderen Schutzgruppe (BOC, Acetyl, Chloracetyl, etc.) austauschen.

¹⁰³ a) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J.; Synthesis **1984**, 53-60; b) F. Schröder, Dissertation, FU Berlin **1993**

¹⁰⁴ a) Paruszewski, R.; Rostafinska-Suchar, G.; Strupinska, M.; Winięcka, I.; Stables, J. P.; Pharmazie **2000**, 55, 27-30; Zoller, U.; Ben-Ishai, D.; Tetrahedron **1975**, 31, 863-866; Losse, G.; Strobel, J.; J. Prakt. Chem. **1984**, 326, 765-778; Williams, R. M.; Aldous, D. J.; Aldous, S. C.; J. Org. Chem. **1990**, 55, 4657-4663; b) Kawai, M.; Neogi, P.; Khattri, P. S.; Butsugan, Y.; Chem. Lett. **1990**, 4, 577-580; c) Schmidt, U.; Beuttler, T.; Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Tetr. Lett. **1983**, 24, 3573-3576; Subasinghe, N.; Schulte, M.; Chan, M. Y.-M.; Roon, R. J.; Koerner, J. F.; Johnson, R. L.; J. Med. Chem. **1990**, 33, 2734-2744; Kim, D.; Li, Y.; Horenstein, B. A.; Nakanishi, K.; Tetr. Lett. **1990**, 31, 7119-7122; Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Kazmaier, U.; Griesser, H.; Jung, G.; Metzger, J.; Synthesis **1991**, 49-55; Lieberknecht, A.; Schmidt, J.; Stezowski, J. J.; Tetr. Lett. **1991**, 32, 2113-2116

Schwierig ist es allerdings, schon frühzeitig ein chirales Auxiliar einzuführen, bevor das Substrat sterisch belastet ist. Die Glyoxalsäure ist aufgrund ihrer Reaktivität an der Carbonylgruppe für selektive Reaktionen am Carboxylzentrum weniger geeignet. Zudem könnten die anschließenden Reaktionen – so zum Beispiel die Umsetzung mit Phosphortrichlorid – das Auxiliar (beispielsweise Abspaltung der TBS-Schutzgruppe im TBS-Prolinol **27**) oder auch die Auxiliar-Anbindung beeinträchtigen. Die Einführung eines Auxiliars erfolgt also sinnvollerweise erst auf der Stufe des Phosphonat-Glycinesters G; bei der Abspaltung der Z-Schutzgruppe nach der Anbindung des Auxiliars kann es aber zu erheblichen Schwierigkeiten kommen (sterischer Anspruch des Auxiliars etc.; weitere Einzelheiten siehe nächstes Kapitel).

2) Glycinphosphonate bzw. deren Derivate sollten sich auch durch Azidierung eines geeigneten Phosphonats mit Trifluormethansulfonylazid bzw. Trisylazid (2,4,6-triisopropylbenzolsulfonylazid) und anschließende Umwandlung des Azids zum Amin erhalten lassen.



Schema 71

Die Synthese von Trialkyl- α -amino-phosphonoacetaten mittels Trifluormethansulfonylazid als Azid-Transfer-Reagenz wurde bereits 1980¹⁰⁵ von Hakimelahi und Just beschrieben¹⁰⁶.

In neuerer Zeit hat diese Methode zahlreiche Anwendungen in Totalsynthesen und in der Peptidchemie gefunden¹⁰⁷.

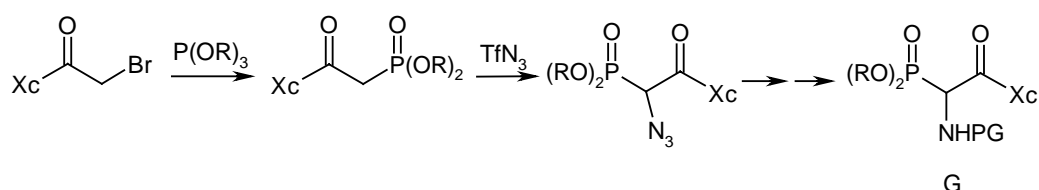
¹⁰⁵ Für die Synthese von Alkylaziden aus Alkylaminen ist das Reagenz Trifluormethansulfonylazid schon länger bekannt: Cavender, C. J.; Shiner, V. J.; *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3567-3569; Chino, M.; Wakao, M.; Ellman, J. A.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6305-6310; Alper, P. B.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H.; *Tetr. Lett.* **1996**, *37*, 6029-6032

¹⁰⁶ G. H. Hakimelahi, G. Just; *Synthetic Communications* **1980**, *10*, 429-435

¹⁰⁷ Butcher, J. W.; Liverton, N. J.; Selnick, H. G.; Elliot, J. M.; Smith, G. R.; Tebben, A. J.; Pribush, D. A.; Wai, J.S.; Claremon D. A.; *Tetr. Lett.* **1996**, *31*, 6685-6688; Ursini, A.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3596-3613; Manabe, S.; Sakamoto, K.; Nakahara, Y.; Sisido, M.; Hohsaka, T.; Ito, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 573-581; Manabe, S.; Marui, Y.; Ito, Y.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1435-1447; Halkes, K. M.; St. Hilaire, P. M.; Jansson, A. M.; Gotfredsen, C. H.; Meldal, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2127-2133; Soellner, M. B.; Nilsson, B. L.; Raines, R. T.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4993-4996; Lundquist, J. T.; Pelletier, J. C.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 781-783; Lundquist, J. T.; Pelletier, J. C.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3219-3221; Rijkers, D. T. S.; van Vugt, H. H. R.; Jacobs, H. J. F.; Liskamp, R. M. J.; *Tetr. Lett.* **2002**, *43*, 3657-3660

In einer Arbeit von Meldal et al. wird neben der einstufigen Einführung der Azidfunktion mittels Trifluormethansulfonylazid auch auf die Umsetzung eines entsprechenden Bromids eingegangen¹⁰⁸. Diese Methode bedarf allerdings einer vorbereitenden Brom-Einführung in α -Stellung zur Carboxylfunktion, die wegen möglicher Dibromierung und anderen Nebenreaktionen nicht trivial ist. Deshalb wird auf diese Methode hier nicht weiter eingegangen.

Ein Vorteil dieser zweiten Methode zum Aufbau von Phosphoglycinat-Derivaten ist die Möglichkeit frühzeitig ein chirales Auxiliär in das Substrat einzubauen.



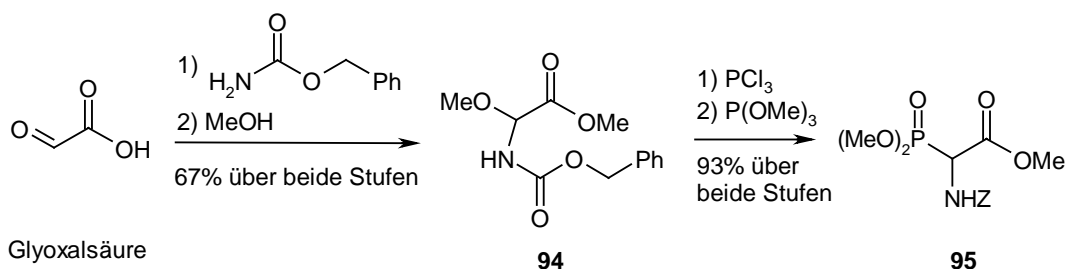
Schema 72

Die Auxiliär-Einführung ist somit vor der Einführung der Aminofunktion möglich. Dadurch können sowohl sterische als auch funktionelle Störungen dieses Syntheseschrittes durch diese Funktion ausgeschlossen werden. Zudem besteht die Möglichkeit nach bzw. bei der Reduktion des Azids zum Amin die gewünschte Amino-Schutzgruppe direkt einzuführen und nicht erst die Z-Schutzgruppe entfernen zu müssen.

Nachteilig kann sich die Notwendigkeit der Umwandlung der Azidgruppe in die Aminofunktion in Anwesenheit anderer funktioneller und sterisch anspruchsvoller Gruppen auswirken. Hierbei kann es zu Schwierigkeiten bei der Umwandlung oder zu Nebenreaktionen kommen.

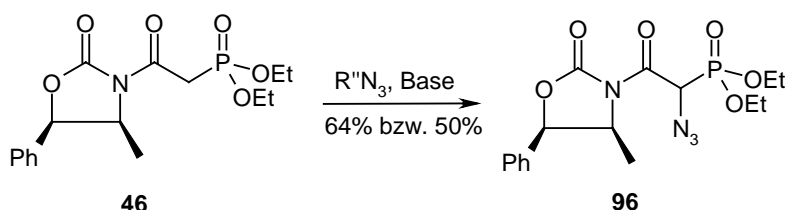
Mit der erstgenannten Methode konnte das Z-geschützte Trimethyl-phosphonoglycinat **95** aus Glyoxalsäure und Carbaminsäure-benzylester über Benzyloxycarbonylamino-methoxy-essigsäure-methylester (**94**) in 4 Stufen mit sehr guter Ausbeute erhalten werden, siehe Schema 73.

¹⁰⁸ Meldal, M.; Juliano, M. A.; Jansson, A. M.; *Tetr. Lett.* **1997**, 38, 2531-2534



Schema 73

Die Azidierung geeigneter Phosphonate gemäß der zweiten Methode kann bei Verwendung eines Phosphonats mit chiralem Auxiliar direkt zu einem Azid wie **96** führen.

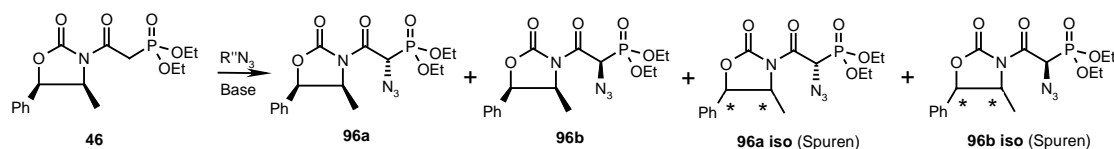


R'': Trifluormethansulfonyl oder
2,4,6-tri-isopropylbenzolsulfonyl

Schema 74a

Die Ausbeute dieser Reaktion ist allerdings nicht optimal, es gelingt hier keine vollständige Umsetzung. Die Reaktion mit zu Beginn der Umsetzung aus Natriumazid und Trifluormethansulfonsäureanhydrid frisch hergestelltem Triflylazid (Trifluormethansulfonylazid) ist dabei mit einer Ausbeute von 64% der Verwendung von Trisylazid (2,4,6-tri-isopropylbenzolsulfonylazid, Ausbeute 50%) etwas überlegen.

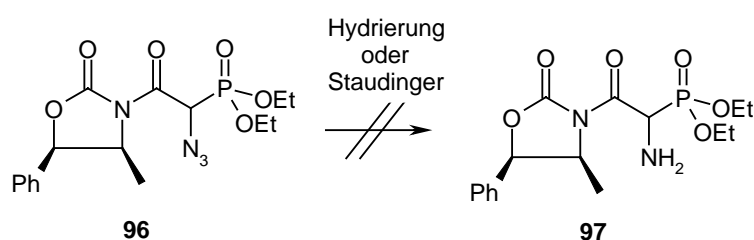
Es entsteht eine Mischung der beiden Diastereomere **96a** und **96b** zu etwa gleichen Teilen; die Protonen-NMR-Integration erlaubt allerdings nur eine sehr grobe Abschätzung des Diastereomeren-Verhältnisses, weil die betreffenden Signale im Protonen-NMR in den Bereich der Signale der OCH₂-Gruppe (in EtO) hereinragen. Es bilden sich auch Spuren von Produkten einer partiellen Epimerisierung an der Benzyliden-Position und einer partiellen Epimerisierung am hierzu benachbarten, die Methylgruppe tragenden Kohlenstoffatom, also insgesamt bis zu sechs weitere Stereoisomere (Schema 74b).



Schema 74b

Wegen starker C-H-Acidität des Wasserstoffs am Kohlenstoff mit der Azid-Funktionalität ist eine Trennung der beiden Diastereomere nicht sinnvoll (anschließende Epimerisierung in Lösung zu erwarten) und das Protonen-NMR schwer auszuwerten. Im Sinne der geplanten späteren Umsetzung zur Dehydroaminosäure, bei der das stereogene Zentrum verloren geht, ist eine Isolierung der einzelnen Diastereomere ohnehin nicht erforderlich.

Bei dem Oxazolidinon-bewehrten Azid **96** stellt die Umsetzung zum Amin allerdings ein großes Problem dar. Weder die Hydrierung mit Palladium an Aktivkohle noch die Staudinger-Reaktion mit Triphenylphosphin liefern das entsprechende Amin **97**.



Schema 75

Bei der Staudinger-Reaktion findet keine Umsetzung statt, das Edukt **96** kann anschließend wiedergewonnen werden. Offenbar ist die Azidgruppe von Auxiliar und Phosphonatgruppe sterisch zu stark abgeschirmt. Die Staudinger-Reaktion mit Trialkylphosphinen wurde aus Zeitgründen nicht mehr untersucht.

Auch bei der Normaldruck-Hydrierung mit Palladium auf Calciumcarbonat (5% Pd/CaCO₃) findet keine Umsetzung statt (1 atm Wasserstoff, EE/EtOH 1:1, RT, 15 h). Bei Verwendung von Palladium auf Aktivkohle (5% Pd/C) und erhöhtem Druck (3 atm Wasserstoff, MeOH, RT, 15 h) tritt zusehends Zersetzung auf. Teilweise wird dabei auch die Bindung zum Auxiliar gespalten.

Aufgrund der sterischen Überfrachtung um die Azidgruppe herum wurde versucht, das Azid-Substrat **96** zuerst einer Olefinierungsreaktion zur Dehydroazidosäure zu unterziehen, um danach die Azidfunktion zur Aminofunktion zu reduzieren und somit die Dehydroaminosäure zu generieren (siehe Kapitel 2.3.11).

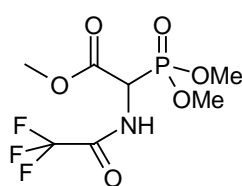
In diesem Kapitel wurden die Synthesen von einerseits dem Trimethyl-Phosphonoglycinat **95** und andererseits dem Oxazolidinon-Auxiliar und Stickstofffunktionalität (Azid) enthaltenden Azidophosphonat **96** beschrieben. Die bereits chirales Auxiliare enthaltenden Azide ließen sich allerdings nicht so ohne Weiteres zur Aminofunktion reduzieren.

Die Einführung eines chiralen Auxiliars (um auf der Stufe der Dehydroamino-säure stereoselektive Umsetzungen durchführen zu können) sollte bei den Phosphonoglycinaten bereits auf der Stufe des Phosphonoglycinats **95** erfolgen, weil hier kaum Nebenreaktionen zu erwarten sind. Dies wird im nächsten Kapitel beschrieben.

2.3.9 Versuche zur Synthese von Auxiliare-gebundenen Glycinphosphonaten

Für stereoselektive Reaktionen an Dehydroamino-säuren bedarf es chiraler Reagenzien, chiraler Katalysatoren oder substratgebundener chiraler Auxiliare. Hier fiel die Wahl auf die Verwendung chiraler Auxiliare.

In das Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinat **95** sollte sich anstelle des Carbonsäuremethylesters ein chirales Auxiliare einbauen lassen. Hierzu wurden mehrere Versuche unternommen. Außerdem wurde zur Flexibilität bei späteren Umsetzungen auch ein Derivat des Phosphonoglycinats **95** mit veränderter Amino-Schutzgruppe für die Einführung eines chiralen Auxiliars eingesetzt, nämlich das Trifluoracetyl-geschützte Glycinphosphonat **98** (Synthese siehe Kapitel 2.3.10).



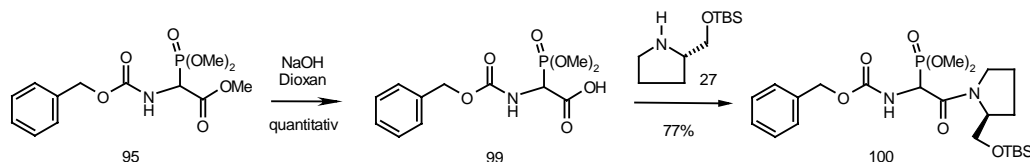
98

Bild 7 Trifluoracetyl-geschütztes Glycinphosphonat **98**

Andererseits wurden auch Auxiliare-bewehrte Derivate des Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinats **95** ihrerseits Reaktionen zur Änderung der Amino-Schutzgruppe unterworfen (siehe ebenfalls Kapitel 2.3.10).

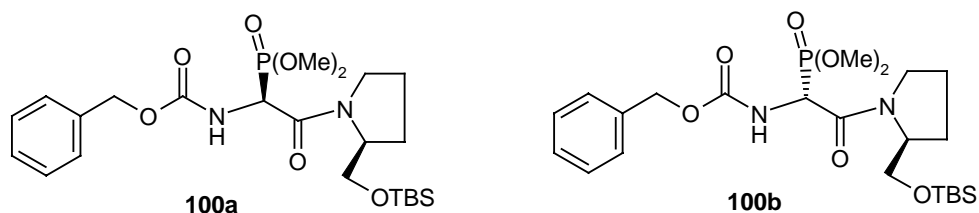
Zur Einführung des TBS-Prolinol-Auxiliars **27** in das Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinat **95** wird dieses Glycin-methylester-Derivat in einer praktisch quantitativ verlaufenden

Reaktion zunächst verseift¹⁰⁹. Anschließend wird die dabei freigesetzte Säure **99** unter Peptidkuppelungsbedingungen¹¹⁰ mit N-Methyl-Morpholin/HOBt/DCC mit dem sekundären Amin **27** in guten Ausbeuten zum chiralen Z-geschützten 2-Amino-2-dimethylphosphoryl-Amid **100** umgesetzt:

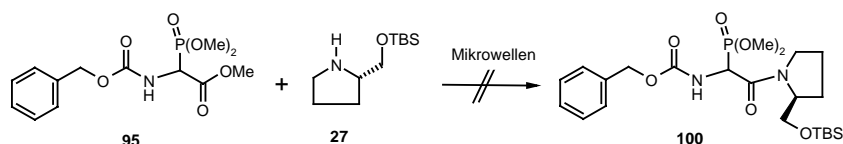


Schema 76

Hierbei werden die beiden möglichen Diastereomere etwa im Verhältnis 2:1 (Protonen-NMR-Integration) gebildet. Trennung der Diastereomere und Untersuchungen zur Zuordnung der Mengenanteile zu den Strukturen **100a** und **100b** wurden nicht durchgeführt, weil das stereogene Zentrum der Aminosäure auf dem Weg zur Dehydroaminosäure ohnehin verloren geht.

Bild 8 (Diastereomere **100a** und **100b**)

Die Versuche, die Amidbindung durch direkte Reaktion des Trimethyl-Phosphonoglycinats **95** mit dem Amin-Auxiliar **27** (ohne vorherige Verseifung) unter der Einwirkung von Mikrowellen zu erreichen, scheiterten. Die entsprechenden Mikrowellenreaktionen zeichneten sich durch Abspaltung der TBS-Schutzgruppe und Bildung von Zersetzungsprodukten aus.



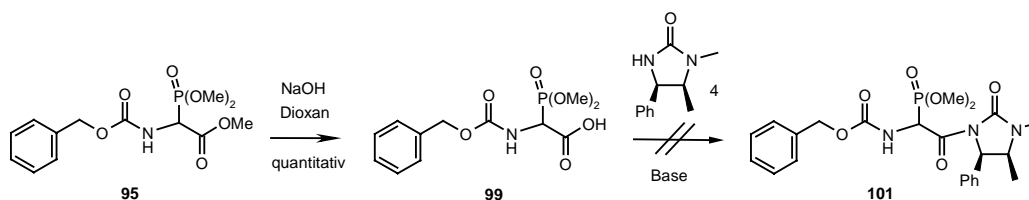
Schema 77

Für den Versuch der Einführung des Imidazolidinon-Auxiliars **4** in das Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinat **95** wird dieses Glycin-methylester-Derivat ebenfalls zunächst verseift.

¹⁰⁹ Subasinghe, N.; Schulte, M.; Chan, M. Y.-M.; Roon, R. J.; Koerner, J. F.; Johnson, R. L.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2734-2744

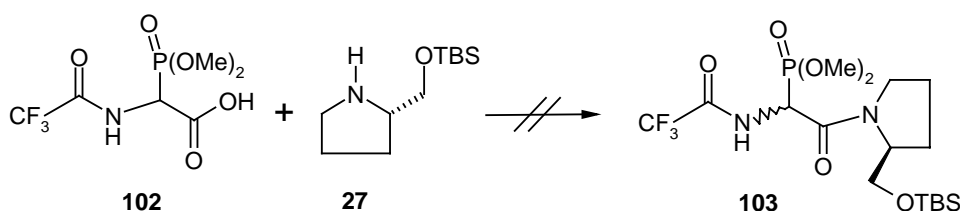
¹¹⁰ Zu Peptidkuppelungen: H. H. Wassermann et al.; *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1343-1360

Anschließend wird die dabei freigesetzte Säure **99** ganz analog (mit N-Methyl-Morpholin/HOBt/DCC) unter Peptidkupplungsbedingungen mit dem Amid **4** umgesetzt. Das chirale Z-geschützte 2-Amino-2-dimethylphosphoryl-Amid **101** bildet sich dabei allerdings nicht. Das Imidazolidinon scheint zu wenig nukleophil zu sein; es kann nahezu quantitativ wiedergewonnen werden.



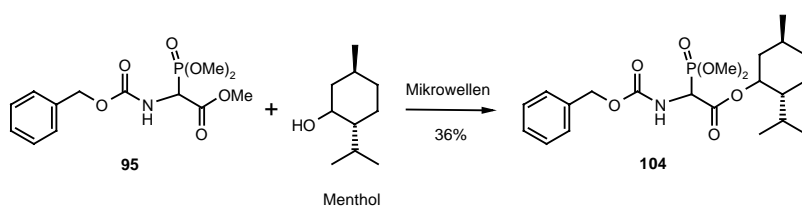
Schema 78

Auch das Trifluoracetyl-geschützte Glycinphosphonat **98** (Synthese siehe Kapitel 2.3.10) wird nach vorheriger Verseifung zur Carbonsäure **102** unter Peptidkupplungsbedingungen mit TBS-Prolinol-Auxiliar **27** umgesetzt. Während die Verseifung problemlos ablaufen scheint, findet beim anschließenden Versuch, die Amidbindung unter den bereits genannten Peptidkupplungsbedingungen zu etablieren, fast keine Umsetzung statt. Das N-Trifluoracetyl-phosphonoglycin-Prolinol-Amid **103** bildet sich nur in Spuren. Neben unumgesetzter Carbonsäure **102** sind vorwiegend Zersetzungsprodukte zu finden.



Schema 79

Zur Synthese des N-Benzyloxycarbonyl-phosphonoglycin-menthylesters **104** werden das Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinat **95** und Menthol (**2**) in Gegenwart von DMAP einer Mikrowellenreaktion unterzogen.



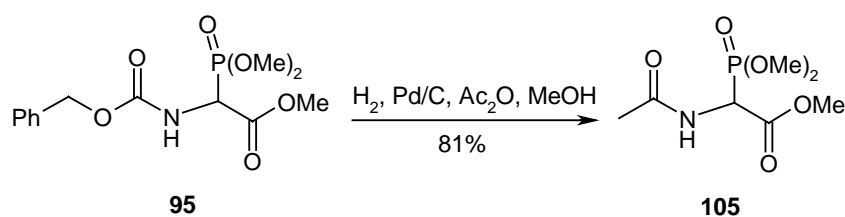
Schema 80

Dehydroaminosäure könnten sich wegen der Olefin-Funktion bei der Hydrogenolyse und wegen der terminalen BOC- und MOM-geschützten Aminofunktion bei der Einführung der neuen Schutzgruppe Komplikationen ergeben. Deshalb soll bereits auf der Stufe des Phosphonoglycinats **95** und eines Auxiliar-bewehrten Derivats, dem Phosphonoglycinprolinolamid **100**, die Z-Schutzgruppe gegen auch ohne Hydrogenolyse gut abspaltbare Amino-Schutzgruppen ausgetauscht werden.

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppe und die Einführung der Acetyl- und der Trifluoracetyl-Schutzgruppe sowie der Allyloxycarbonyl-Schutzgruppe sind Inhalt diesen Kapitels.

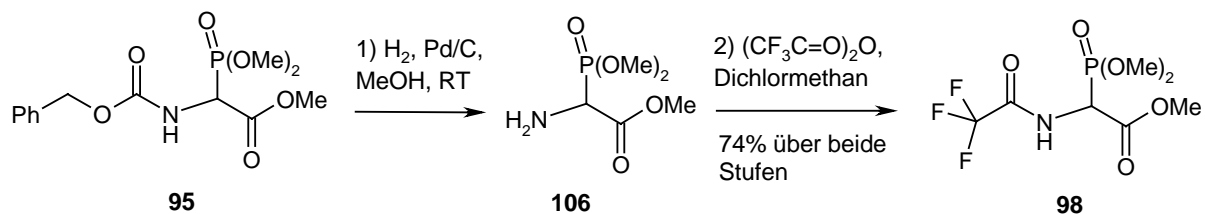
Die Hydrogenolyse der Z-Schutzgruppe im Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinat **95** verläuft in Methanol praktisch quantitativ.

Durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Essigsäureanhydrid kann das Derivat mit der N-Acetyl-Schutzgruppe **105** direkt in einer Eintopfreaktion in guter Ausbeute erhalten werden¹¹¹.



Schema 81

Durch Umsetzung des Rohprodukts der Hydrogenolyse mit Trifluoressigsäureanhydrid in Dichlormethan lässt sich das bereits im vorigen Kapitel erwähnte Derivat **98** mit der N-Trifluoracetyl-Schutzgruppe in guter Ausbeute erhalten¹¹².



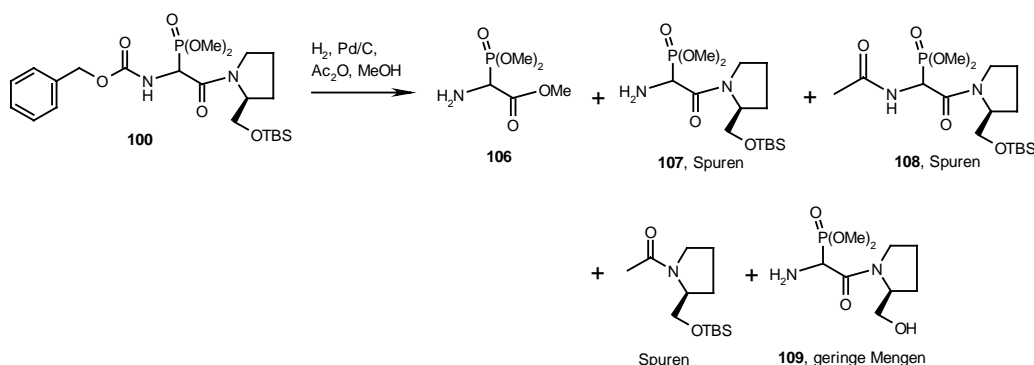
Schema 82

¹¹¹ a) Oba, M.; Ueno, R.; Fukuoka, M.; Kainosho, M.; Nishiyama, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 12, 1603-1610; b) Dumas, M.; Vo-Quang, L.; Goffic, F. Le; *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3395-3401; Fußnote 103a

¹¹² Literatur zum (Dimethoxy-phosphoryl)-(2,2,2-trifluoro-acetyl-amino)-essigsäure-ethylester: Kober, R.; Steglich, W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1983**; 599-609

Da die intermediäre Verbindung mit der freien Aminogruppe **106** bei RT wenig stabil ist, empfiehlt es sich, sie stets gleich weiter umzusetzen^{103a}.

Bei der Umwandlung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe in eine Acetyl-Schutzgruppe treten beim Prolinolamid **100** hingegen erhebliche Probleme auf. Die Hydrierung mit Wasserstoff (4 atm) und Pd/C in Methanol in Anwesenheit von Essigsäureanhydrid und etwas DMAP spaltet zwar die Z-Schutzgruppe weitgehend ab, aber es finden in erheblichem Maße Nebenreaktionen statt. So tritt hauptsächlich eine Amidspaltung zum Phosphonoglycinmethylester **106**¹¹³ auf.



Schema 83

Auch vom Produkt einer N-Acetylierung des dabei freiwerdenden TBS-Prolinols **27** sind Spuren zu entdecken. Daneben sind noch Derivate der angegebenen Verbindungen zu finden, bei denen die TBS-Schutzgruppe abgespalten wurde: So kann beispielsweise Verbindung **109** als ein entsprechendes Derivat der N-ungeschützten Aminoverbindung **107** isoliert werden. Das korrespondierende N-acetylierte Derivat **108** fällt nur in sehr geringer Menge an.

Die Amidspaltung überrascht, zumal sich andere Amide des Z-geschützten Phosphonoglycinats, wie das entsprechende 2-Hydroxy-propylamid, unter ähnlichen Bedingungen - in Abwesenheit von Essigsäureanhydrid - nahezu quantitativ hydrogenolysieren lassen¹¹⁴. Möglicherweise spielen hier auch sterische Effekte eine Rolle – immerhin schirmt die TBS-Schutzgruppe einen großen Raumbereich ab.

Wegen der sehr geringen Ausbeute und erheblicher Schwierigkeiten, die N-Acetyl-Verbindung **108** in reiner Form zu erhalten¹¹⁵, ist diese nur unzureichend charakterisiert. Die

¹¹³ Mauldin, S. C.; Hornback, W. J.; Munroe, J. E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1554–1558

¹¹⁴ Coleman, R. S.; Li, J.; Navarro, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1736–1739

¹¹⁵ Bei säulenchromatographischer Reinigung treten starke Verluste auf - auch durch Zersetzungsprozesse.

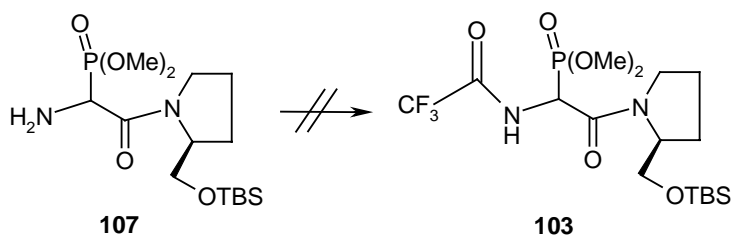
Auswertung der Kernresonanzdaten ist zudem noch durch das Vorliegen von insgesamt 4 Isomeren (jeweils 2 Amidkonformere zu jedem der beiden Epimere) erschwert.

Wegen der genannten Probleme wurde die Hydrogenolyse der Z-Schutzgruppe im Prolinolamid **100** mit Wasserstoff an Pd/C zu Verbindung **107** auch ohne Essigsäureanhydrid und auch in anderen Lösungsmitteln untersucht. In *iso*-Propanol und Dichlormethan verläuft die Hydrogenolyse allerdings äußerst langsam. Weder eine Druckerhöhung auf 7 atm noch die Hydrierung bei Normaldruck und erhöhten Temperaturen liefert in diesen Lösungsmitteln das Hydrogenolyseprodukt in vertretbarer Geschwindigkeit.

Bei Durchführung der Hydrogenolyse in DMF wird zwar das Produkt **107** gebildet, aber daneben findet – in Abwesenheit von Essigsäureanhydrid – ebenfalls die Nebenreaktion zum TBS-freien Phosphonoglycin-prolinolamid **109** statt. Die Produkt-Ausbeute ist allerdings gering, weshalb dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde. Wegen des Vorliegens einer Mischung der beiden Verbindungen mit jeweils 2 Epimeren war hierbei somit auch keine vollständige Analytik sinnvoll bzw. möglich.

Es wurde auch versucht, die bei den Reaktionen zur Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe aus Verbindung **100** erhaltenen Rohöle nach Isolierung und Grobreinigung in Dichlormethan bzw. THF mit Essigsäureanhydrid umzusetzen. Dabei wurde allerdings stets zumindest eine partielle Abspaltung der TBS-Schutzgruppe zum Phosphonoglycin-prolinolamid **109** beobachtet. Das gewünschte N-Acetyl-Phosphonoglycin-Prolinolamid **108** wird dabei nur in geringer Menge gebildet.

Die jeweils polarsten Fraktionen der säulenchromatographischen Reinigung einiger Reaktionsansätze zur Hydrogenolyse der Z-Schutzgruppe im Prolinolamid **100**, bei denen eine Anreicherung der Verbindung **107** mit der freien Aminofunktion zu erkennen war, wurden vereinigt. Bei der Umsetzung der hieraus erhaltenen Rohsubstanz mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin wurde allerdings das Trifluoracetyl-geschützte Phosphonoamid **103** nicht gebildet (Schema 84). Dafür findet in hohem Maße eine Zersetzung des Substrats statt. Trotz der basischen Bedingungen wird die TBS-Schutzgruppe dabei weitestgehend abgespalten.



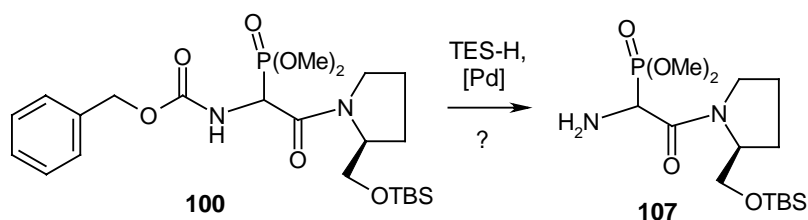
Schema 84

Auch der Versuch, das Trifluoracetyl-geschützte Phosphonoamid **103** aus dem Verseifungsprodukt **102** des Trifluoracetylphosphonoglycinats **98** unter Peptidkupplungsbedingungen mit dem TBS-Prolinol **27** zu synthetisieren, scheiterte (siehe voriges Kapitel).

Zur Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe aus dem Prolinolamid **100** wurden auch noch zwei andere Bedingungen untersucht¹¹⁶:

Einerseits die Palladium-katalysierte Umsetzung mit Triethylsilan¹¹⁷ und andererseits die Umsetzung mit Bortribromid¹¹⁸.

Bei der Pd-katalysierten Reaktion des Z-geschützten Prolinolamids **100** mit Triethylsilan sollte das freie Amin **107** erhalten werden können.



Schema 85

Bei der Verwendung von Palladium-(II)-acetat ist auch nach längerer Reaktionszeit (48 h) und erhöhter Temperatur (40°C) noch in erheblicher Menge Edukt vorhanden. Dafür ist bei Verwendung von Palladium-(II)-chlorid eine starke Tendenz zur Zersetzung zu beobachten. Das gewünschte Reaktionsprodukt lässt sich nicht isolieren.

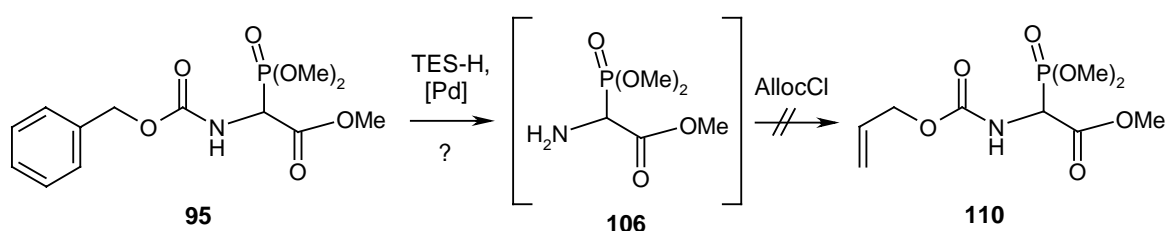
¹¹⁶ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons New York, 3. Ed., S. 531ff

¹¹⁷ a) Sakaitani, M.; Kurokawa, N.; Ohfune, Y.; *Tetr. Lett.* **1986**, 27, 3753; b) Sakaitani, M.; Hori, K.; Ohfune, Y.; *Tetr. Lett.* **1988**, 29, 2983; *Chem. Ber.* **1961**, 94, 821

¹¹⁸ Felix, A. M.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1427-1429

Zu Vergleichszwecken wurde diese Methode zur Spaltung der Z-Aminoschutzgruppe auch am Z-geschützten Phosphonoglycinat **95** untersucht.

Motiviert durch eine in der Literatur^{117b} beschriebene Eintopfreaktion aus Abspaltung der Z-Schutzgruppe mit dem System Triethylsilan/[Pd] und anschließendem BOC-Schutz des intermediär gebildeten freienamins soll hierbei gleich die Allyloxycarbonyl-Schutzgruppe¹¹⁹ eingeführt werden. Diese ließe sich auch ohne Wasserstoff abspalten und kann als orthogonal zur BOC-Schutzgruppe, die ja bereits in der Aldehyd-Komponente der angestrebten Dehydroaminosäure enthalten ist, betrachtet werden. Dazu wird die Z-Abspaltung in Gegenwart von Chlorameisensäureallylester durchgeführt.

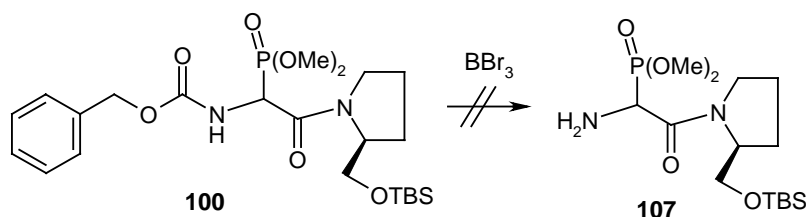


Schema 86

Die Umsetzung liefert allerdings nicht das Allyloxycarbonyl-geschützte Phosphonoglycinat **110**. Verantwortlich hierfür ist neben Komplikationen bei der Reaktion des freienamins mit dem Chlorameisensäureallylester auch eine unvollständige Z-Abspaltung. Forcierte Reaktionsbedingungen führen allerdings zu stärkerer Zersetzung – auch des intermediär gebildeten freienamins. Dafür lässt sich eine geringe Menge des freienamins **106** isolieren. Bei Durchführung der Abspaltung der Z-Schutzgruppe in Abwesenheit von Chlorameisensäureallylester lässt sich das freie Amin in besserer Ausbeute synthetisieren¹¹³. Reinheit und Ausbeute sind allerdings deutlich schlechter als bei der Abspaltung der Z-Schutzgruppe unter den Bedingungen einer Hydrierung mit Wasserstoff und Pd/C in Methanol.

Bei dem Versuch, die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe im Z-geschützten Phosphonoglycin-prolinolamid **100** mit Bortribromid abzuspalten¹¹⁸, indet in sehr hohem Maße Zersetzung statt. Dies betrifft auch insbesondere die Silylschutzgruppe. Das ungeschützte Phosphonoglycin-prolinolamid **107** kann nicht isoliert werden (Schema 87).

¹¹⁹ Alloc-Abspaltung durch Tetrakis-triphenylphosphinpalladium möglich: Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.; Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons New York, 3. Ed., S. 526ff



Schema 87

In diesem Kapitel wurden die Versuche zur Veränderung der Aminoschutzgruppe in den Phosphonoglycinaten **95** und **100** beschrieben. Hierbei wurden nur die Bausteine **98** und **105** in nennenswerten Ausbeuten synthetisiert (Bild 11).

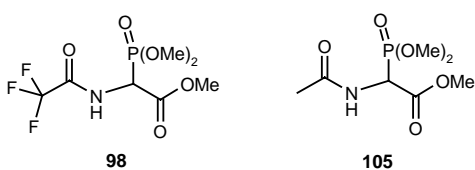


Bild 11

Das kommende Kapitel beschäftigt sich nun mit der Synthese der Dehydroaminosäuren aus diesen beiden Bausteinen. Zudem wird darin auch die Synthese entsprechender Dehydroaminosäuren aus N-Benzyloxycarbonyl-geschützten Phosphonoglycinaten behandelt.

2.3.11 Synthese von Dehydroaminosäuren über Glycinphosphonate und Azido-Phosphonate

Dieses Kapitel behandelt die Untersuchungen zur Synthese der Dehydroaminosäuren aus Phosphonoglycinat-Derivaten mit verschiedenen Aminoschutzgruppen und verschiedenen Estergruppen bzw. Amidgruppen mittels HWE-Reaktion.

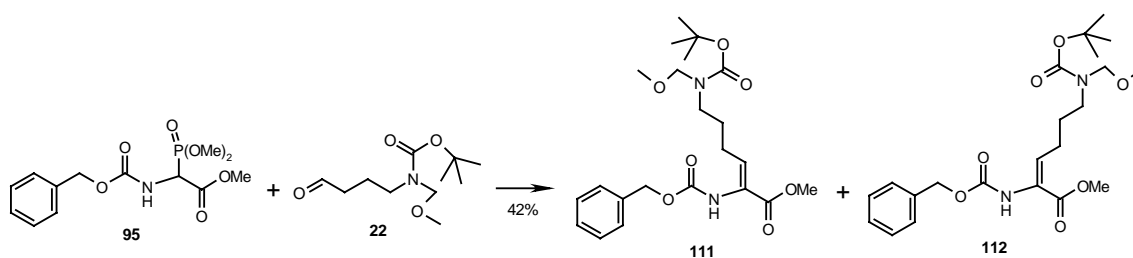
Auf die HWE-Reaktion, insbesondere die Masamune-Roush-Bedingungen und die Methode der Deprotonierung mit KHMDS oder NaH, wurde bereits in Kapitel 2.3.4 eingegangen. Im Zusammenhang mit der Synthese von Dehydroaminosäuren wurde auch die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat¹²⁰ und Bariumhydroxid¹²¹ zur Deprotonierung beschrieben. Diese Methodik wurde auch angewandt.

¹²⁰ Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Kazmaier, U.; Griesser, H.; Jung, G.; Metzger, J.; *Synthesis* **1991**, 49-55

¹²¹ Paterson, I.; Yeung, K.-S.; Smaill, J. B.; *Synlett* **1993**, 774

Bei der Synthese von Dehydroaminosäuren via HWE-Reaktion von Phosphonoglycinaten mit Aldehyden wird meist eine mehr oder minder stark ausgeprägte *Z*-Selektivität beobachtet^{103a,111a}. Die *Z*-Selektivität ist bei Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat als Base im Allgemeinen besonders hoch. Bei Substraten ohne säureempfindliche Gruppen können *E/Z*-Gemische ggf. durch Behandlung mit Chlorwasserstoffgas in alkoholischer Lösung zu nahezu reinem *Z*-Substrat isomerisiert werden.

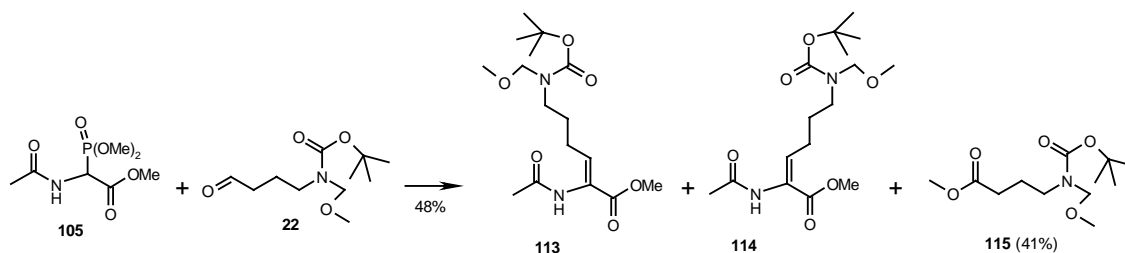
Die Umsetzung des *N*-Benzyloxycarbonyl-geschützten Phosphonoglycinats **95** mit dem Aldehyd **22** unter Masamune-Roush-Bedingungen liefert das Dehydroaminosäure-System in mäßiger Ausbeute. Dabei wird das *Z*-Doppelbindungsisomer **111** bevorzugt gebildet - etwa im Verhältnis von 2:1 gegenüber dem säulenchromatographisch hiervon nahezu quantitativ abtrennbaren *E*-Doppelbindungsisomer **112**. Die Zuordnung der *E*-Konfiguration zur unpolaren Verbindung beruht auf Vergleichswerten ähnlicher Verbindungen und NMR-Messungen^{103a,111a}.



Schema 88

Die HWE-Reaktion des *N*-Acetyl-geschützten Phosphonoglycinats **105** mit dem Aldehyd **22** liefert unter den Bedingungen einer Deprotonierung mit KHMDS die Mischung der beiden Doppelbindungsisomere **113** und **114** in 48% Ausbeute, siehe Schema 89. Daneben entstehen 41% des säulenchromatographisch abtrennbaren Nebenprodukts **115**. Dieses ist auf eine Überoxidation bei der Synthese des Aldehyds **22** (Ozonolyse in Methanol) zurückzuführen und somit schon in die HWE-Reaktion eingebracht worden. Bei weiteren Ozonolysen zur Darstellung des Aldehyds konnte dies unterdrückt werden.

Die beiden Doppelbindungsisomere lassen sich nicht durch einfache Säulenchromatographie trennen.



Schema 89

Die Auswertung der Kernresonanzspektren wird durch das Auftreten von jeweils zwei Amidkonformeren in ähnlicher Konzentration zu jeder der beiden Dehydroaminosäuren erheblich erschwert. In der Protonen-Kernresonanz treten in der Mischung der beiden Doppelbindungsisomere dadurch jeweils 4 Signale für das Olefin-Proton und das Amid-Proton auf. Anhand der relativen Integrale für die Acetyl-Gruppe wird das Verhältnis der beiden Dehydroaminosäuren zu 3:1 bestimmt. Anhand des vorhandenen Datenmaterials ist eine Zuordnung der Stereodeskriptoren E bzw. Z nicht möglich, auch wenn prinzipiell eine bevorzugte Bildung des Z-Isomers erwartet werden darf¹²². Auf weitergehende Analysen - insbesondere HPLC-Trennung - wurde verzichtet, da das Hauptinteresse den analogen Trifluoracetyl-Verbindungen gilt¹²³; die Bildung der Acetyl-geschützten Dehydroaminosäuren diente vorwiegend dem Test der Gangbarkeit der HWE-Reaktion.

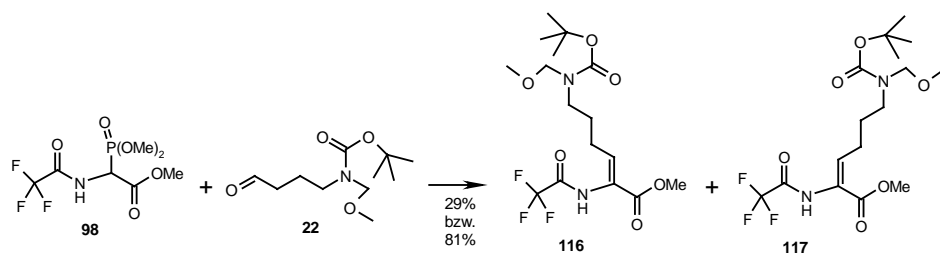
Die HWE-Reaktion des N-Trifluoracetyl-geschützten Phosphonoglycinats **98** mit dem Aldehyd **22** liefert unter den Bedingungen einer Deprotonierung mit KHMDS die Mischung der beiden Dehydroaminosäuren **116** (Z-Doppelbindungsisomer) und **117** (E-Doppelbindungsisomer) in nur 29% Ausbeute, siehe Schema 90. Auf eine HPLC-Trennung und eingehende Analyse wurde wegen der geringen Ausbeute verzichtet.

Bei Reaktionsführung unter Masamune-Roush-Bedingungen kann hingegen eine Ausbeute an Dehydroaminosäure von 93% erreicht werden. Durch einfache Säulenchromatographie an Kieselgel lassen sich die beiden Doppelbindungsisomere nicht vollständig trennen. HPLC-Trennung liefert das Isomer mit der Z-Doppelbindung **116** und das Isomer mit der E-Doppelbindung **117** im Verhältnis 11.5:1.

Die Zuordnung der Stereodeskriptoren zu den Strukturen erfolgte nach Doppelresonanz-Experimenten (ROESY).

¹²² Gemäß Literatur in Fußnoten 103a und 111a sowie den Erfahrungen mit der N-Trifluoracetyl-geschützten Dehydroaminosäure, siehe unten.

¹²³ wegen der besonders guten Orthogonalität der Schutzgruppen

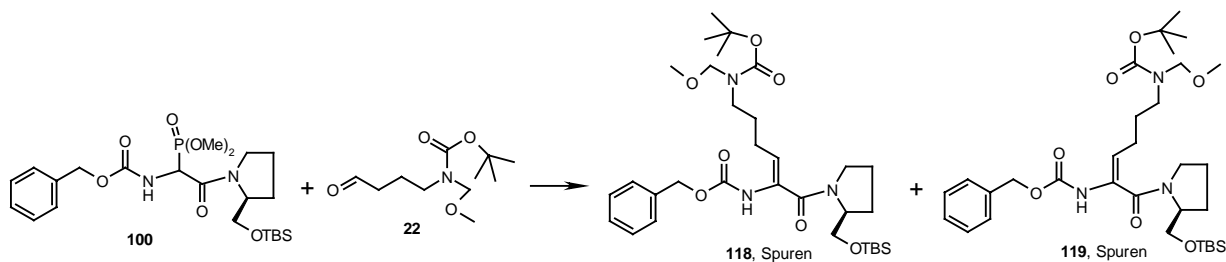


Schema 90

Bei der HWE-Reaktion unter den Bedingungen einer Deprotonierung mit KHMDS werden die beiden Dehydroaminoacide etwa im Verhältnis 5:1 (Z-Isomer zu E-Isomer) gebildet, wie ein Vergleich der Integrale der NMR-Signale für den Methylester zeigt¹²⁴.

Die HWE-Reaktion des Z-geschützten Phosphonoglycin-prolinolamids **100** (als 1:1-Mischung beider Epimere) mit dem Aldehyd **22** führt – auch bei vorsichtiger Reaktionsführung – zu zahlreichen Zersetzungsprodukten. Von den Dehydroaminoaciden **118** (Z-Isomer) bzw. **119** (E-Isomer) können nur Spuren entdeckt werden, wobei nur ein Isomer nachgewiesen werden kann. Dies trifft gleichermaßen für die Bedingungen einer Phosphonat-Deprotonierung mit KHMDS, einer Phosphonat-Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butanolat, einer Phosphonat-Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butylat in Gegenwart des Kronenethers 18-Krone-6 und für Masamune-Roush-Bedingungen zu. Eine Reinisolierung der Dehydroaminoacid-Spezies gelingt auch mittels HPLC nicht. Somit kann auch keine Zuordnung der signifikanten Protonen-NMR-Signale zu einer der beiden Doppelbindungsgeometrien erfolgen:

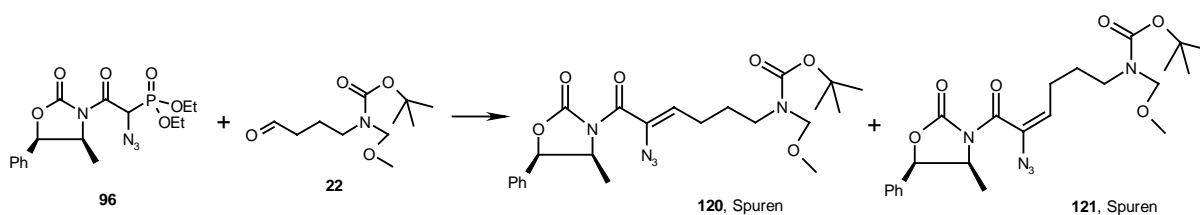
7.04 – 6.96 und 6.55 – 6.46 (jeweils br, jeweils 1H, NH und Olefin-H) sowie 2.48 (dt, H, Allyl-CH₂, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.0 Hz). Die anderen Protonen-NMR-Signale werden jeweils von Signalen der Zersetzungsprodukte überlagert.



Schema 91

Das Oxazolidinon-Azid-Phosphonat **96** stellt ein Aminosäurederivat mit in Form einer Azidgruppe geschützter Aminofunktion dar. Auch dieses wird¹²⁵ in einer HWE-Reaktion unter den Bedingungen einer Phosphonat-Deprotonierung mit KHMDS mit dem Aldehyd **22** umgesetzt.

Hierbei steht auch die Überlegung im Hintergrund, die Azidfunktion erst auf einer späteren Stufe zur Aminofunktion zu reduzieren¹²⁶. Die Dehydroaminosäure **120** bzw. ihr E-Isomer **121** werden dabei allerdings nur in Spuren gebildet.



Schema 92

In diesem Kapitel wurden die Synthesen der an der Aminofunktion unterschiedlich geschützten Dehydroaminosäuremethylester **111** + **112** (N-Benzyloxycarbonyl-geschützt), **113** + **114** (N-Acetyl-geschützt) und **116** + **117** (N-Trifluoracetyl-geschützt) beschrieben. Diese und das N-Acetyl-Dehydroaminosäureamid **92**, dessen Synthese aus 3-Halogen-2-amino-Verbindungen durch Eliminierung bereits in Kapitel 2.3.7 erwähnt wurde, dienen Untersuchungen zur Möglichkeit und Optimierung der Michael-Addition von Schwefel-Nukleophilen an Dehydroaminosäuren, die im folgenden Kapitel behandelt werden.

Entsprechende Auxiliar-bewehrte Dehydroaminosäureester bzw. Dehydroaminosäureamide (wie **118**, **119**, **120** und **121**) sollten bei solchen Umsetzungen mit Mercaptan-Reagenzien für Stereoselektion sorgen. Deren Synthese erwies sich aber – wie gesehen - als äußerst problematisch, weshalb sich die Michael-Reaktionen im Rahmen dieser Arbeit zunächst an den oben genannten Substraten untersucht wurden.

Bild 12 zeigt die in diesem Abschnitt in ordentlichen Ausbeuten synthetisierten Verbindungen **111**, **112**, **113**, **114**, **116** und **117**, die allesamt im Folgenden eingesetzt werden, sowie die in geringen Ausbeuten dargestellten Verbindungen **118** und **119**.

¹²⁴ Die Signale liegen bei 3.85 ppm und 3.79 ppm und somit für diese Analyse weit genug auseinander.

¹²⁵ als Mischung der beiden sich in der Konfiguration am Aminosäurezentrum unterscheidenden Diastereomere

¹²⁶ Die Reduktion auf der Stufe des Azid-phosphonats **96** mißlang, siehe Kapitel 2.3.8.

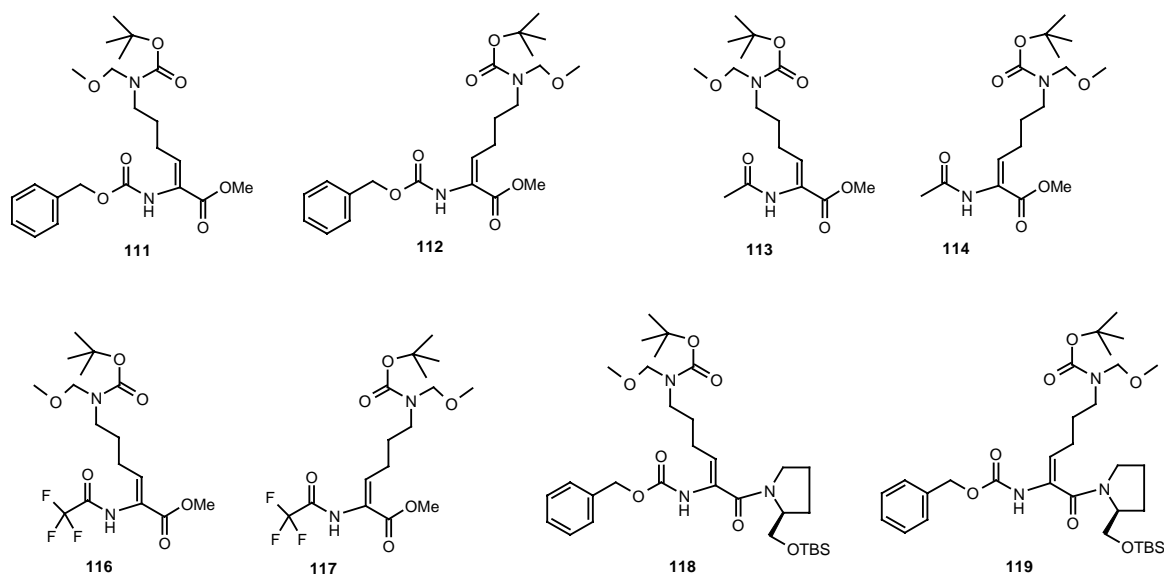


Bild 12

2.3.12 Umsetzung der Dehydroaminosäuren mit Schwefelnukleophilen

In diesem Kapitel werden Michael-Additionen von Mercaptanreagenzien an die α,β -ungesättigte Carbonyleinheit in den im vorigen Kapitel erwähnten Dehydroaminosäureestern und Dehydroaminosäureamiden zu 3-Mercaptolysin-Derivaten beschrieben. Da die Synthese entsprechender Auxiliar-bewehrter Substrate den Rahmen dieser Arbeit sprengte, wie sich im vorigen Kapitel zeigte, beschränken sich die Untersuchungen auf die achiralen Dehydroaminosäureester **111**, **112**, **113**, **114**, **116**, **117** und das achirale Dehydroaminosäureamid **92**.

Zu Michael-Additionen an Dehydroaminosäurederivaten ist bisher wenig bekannt. Die häufigste Reaktion an Dehydroaminosäuresubstraten ist die - insbesondere enantioselektive - Hydrierung zu Aminosäuren¹²⁷. Die Michael-Addition von Thiolen an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate ist hingegen gut erforscht¹²⁸.

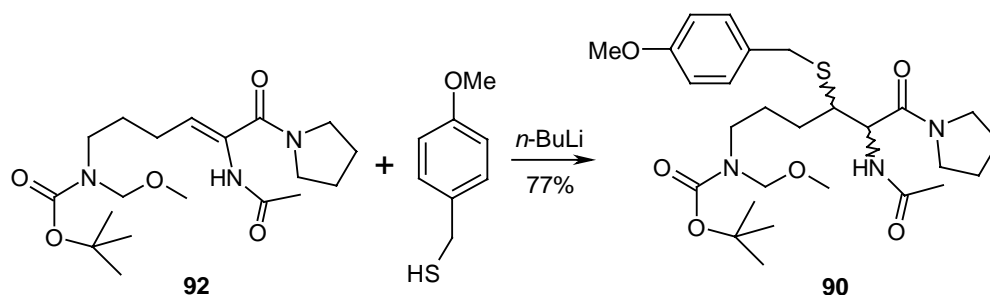
Auch zur Diastereoselektion bei Michael-Additionen von (Imid-) Nukleophilen an Imidazolidinon-Auxiliar-bewehrte α,β -ungesättigte Carbonylsysteme gibt es bereits Erkenntnisse¹²⁹.

¹²⁷ Kagan, H.B.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 846-853; Fußnote 103a; u. v. a. m.

¹²⁸ Miyata, O.; Shinada, T.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Date, T.; Okamura, K.; Inagakil, S.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6556-6564

¹²⁹ Cardillo, G.; De Simone, A.; Gentilucci, L.; Sabatino, P.; Tomasini, C.; *Tetr. Lett.* **1994**, 35, 5051-5054

Auf die Umsetzung der Dehydroaminosäure **92** mit 4-Methoxybenzylmercaptan¹³⁰ wurde bereits in Kapitel 2.3.7 kurz eingegangen. Unter Basenkatalyse mit 0.1 Äquivalenten *n*-Butyllithium¹³¹ wird das Racemat aus (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-mercapto-carbonsäureamid **90a** und (2*R*,3*S*)-2-Amino-3-mercapto-carbonsäureamid **90b** in guter Ausbeute gebildet.



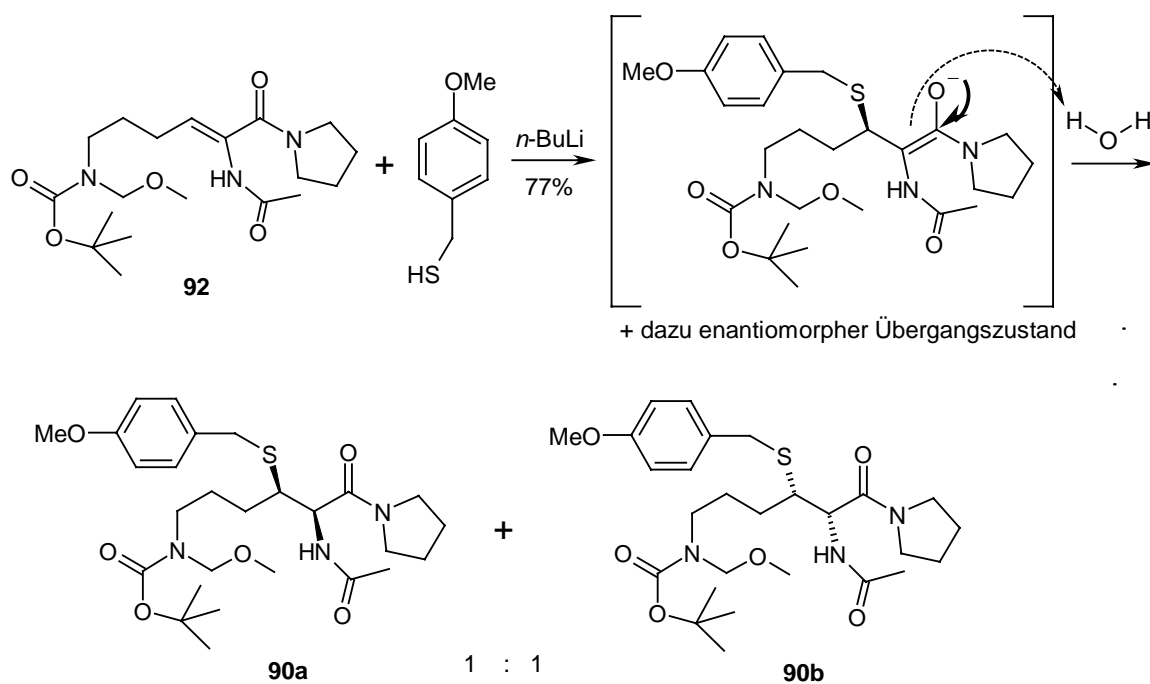
Schema 93

Wie in der Literatur anhand des 1-(2-Methyl-1-oxo-3-(phenylthio)butyl)pyrrolidin ausgeführt sollte sich fast ausschließlich das Produkt einer Protonierung von der dem Angriff des Nucleophils entgegenstehenden Seite (als Racemat) bilden, siehe Schema 94. Die Protonierung ist hier bei starkem Thiol-Überschuss im Allgemeinen schneller als Konformationsänderungen im Intermediat. Also sollten zu gleichen Teilen das (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-mercapto-carbonsäureamid **90a** und das enantiomere (2*R*,3*S*)-2-Amino-3-mercapto-carbonsäureamid **90b** erhalten werden. In Ermangelung eingehender Doppeleinstrahl-NMR-Experimente kann diese Zuordnung hier aber nicht eindeutig verifiziert werden.

Bei allen Versuchen zur direkten Substitution der Halogenide in den β -Halogen-Aminosäurederivaten **91** bzw. **93** durch 4-Methoxybenzylmercaptan zeigt sich stets die Eliminierung als Hauptreaktion. Durch Einsatz von 1.1 Äquivalenten Base kann das formale Substitutionsprodukt in einer Eintopfreaktion aus Eliminierung und konjugierter Addition erhalten werden. Hierfür kristallisiert sich die Verwendung des Brom-Derivats und die Deprotonierung des Thiols mit *n*-Butyllithium in THF als Methode der Wahl heraus. Hierbei wird das Mercaptolysin-Derivat **90** in sehr guter Ausbeute gebildet (Schema 95).

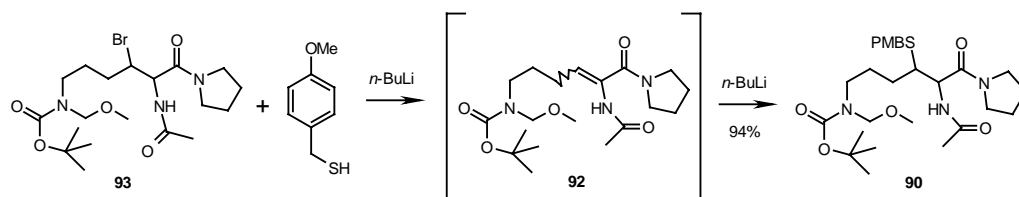
¹³⁰ Die mit dem Schwefel-Nucleophil eingeführte Schwefel-Schutzgruppe sollte, genauso wie die terminalen Aminoschutzgruppen MOM und BOC, im Säuren abspaltbar sein; *tert*-Butylthiol erwies sich in Vorversuchen als zu sperrig.

¹³¹ analog zu Miyata, O.; Shinada, T.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Date, T.; Okamura, K.; Inagakil, S.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6556-6564



Schema 94

Das Produkt ist - auch stereochemisch - identisch mit dem aus isolierter Dehydroaminosäure **92** durch Umsetzung mit 0.1 Äquivalenten Base und 10 Äquivalenten Mercaptan gewonnenen (siehe Schemata 93 und 94). Zum Beweis des zweistufigen Reaktionsverlaufs dient auch das intermediäre Auftreten der olefinischen Verbindung **92** (Dünnschichtchromatogramm incl. Färbeverhalten mit Permanganat).

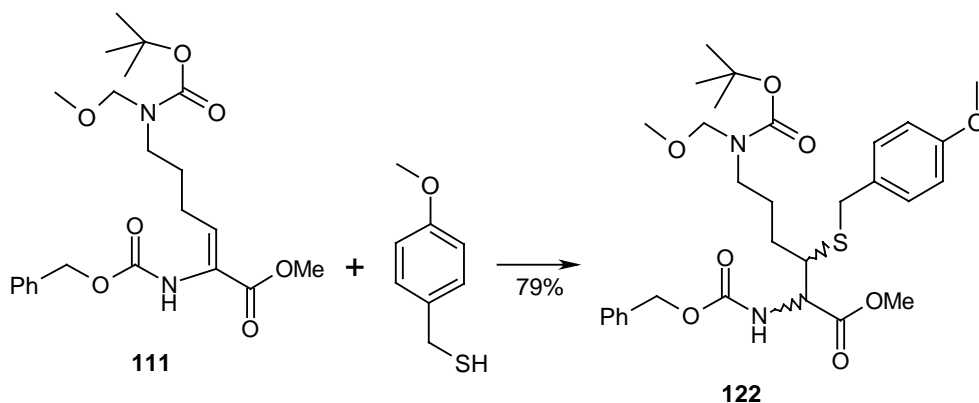


Schema 95

Wegen der intermediären Bildung der Dehydroaminosäure (weitestgehend *Z*-Doppelbindungsisomer) ist die Stereochemie im Produkt unabhängig von der Konfiguration der Edukte **91** und **93**. Es werden die beiden Enantiomere (*S,S*)-Aminosäureamid **90a** und (*R,R*)-Aminosäureamid **90b** als Racemat gebildet. Im Rahmen der quantitativen Verwertbarkeit der Protonen-Kernresonanzspektroskopie¹³² wird das hierzu diastereomere Enantiomerenpaar aus (*R,S*)-Aminosäureamid und (*S,R*)-Aminosäureamid nur in Spuren gebildet.

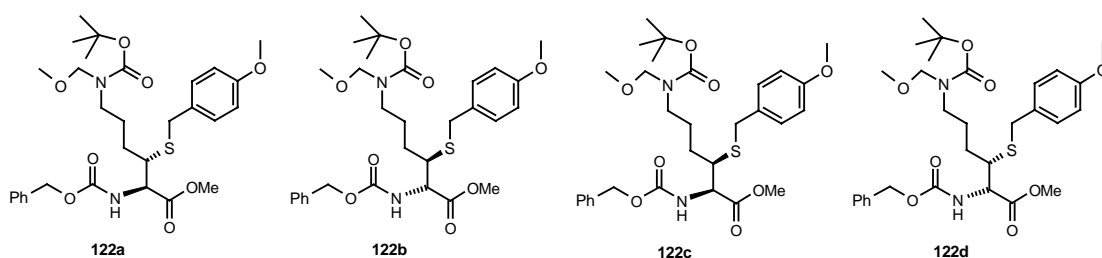
Bei Deprotonierung mit Natriumhydrid in DMF wird das Produkt **90** allerdings nicht erhalten.

Die Michael-Addition von 4-Methoxybenzylmercaptan an den (Z)-N-Benzyloxycarbonyl-Dehydroaminosäuremethylester **111** führt in guter Ausbeute zur Bildung aller 4 möglichen Isomere des 3-Mercapto-Aminosäuremethylesters **122** jeweils als Racemat der beiden Enantiomerenpaare.



Schema 96

Im Gegensatz zu obigen Ausführungen zu Geschwindigkeit von Protonierungen bei starkem Thiol-Überschuss und Konformationsänderungen im Intermediat und auch im Gegensatz zu den Beobachtungen beim Pyrrolidin-Amid **90** treten hier auf dem Weg zum Methylester **122** im Vergleich zur Protonierung schnelle Konformationsänderungen im Intermediat auf, so dass alle möglichen Diastereomere gebildet werden.



Schema 97

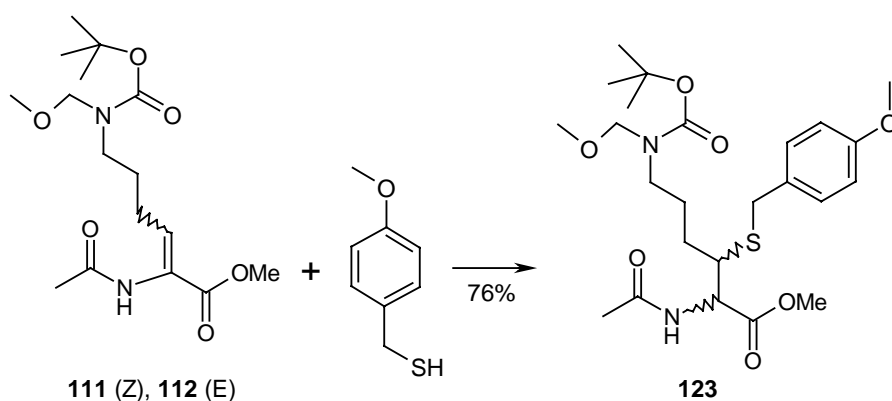
Die Enantiomerenpaare (2S,3S)-Aminosäurederivat **122a** / (2R,3R)-Aminosäurederivat **122b** und (2S,3R)-Aminosäurederivat **122c** / (2R,3S)-Aminosäurederivat **122d** ließen sich säulenchromatographisch an Kieselgel nicht einmal ansatzweise trennen. Als auch erste Vorversuche, die Diastereomere per HPLC zu trennen, wenig aussichtsreich erschienen,

¹³² Substanzen mit einem Anteil von weniger als 5% lassen sich im Allgemeinen nicht klar detektieren

wurde auf weitere Trennversuche verzichtet; zu diesem Zeitpunkt galt die Hauptaufmerksamkeit ohnehin schon der N-Trifluoracetyl-geschützten Verbindung.

Das Verhältnis der beiden Enantiomerenpaare zueinander beträgt etwa 1:7 (NMR-Integration); eine Zuordnung der NMR-Signale zu anti- (**122a/122b**) und syn-Konfiguration (**122c/122d**) ist aus der Mischung der Diastereomere nicht möglich, zumal die NMR-Auswertung auch noch durch das Auftreten mehrerer Amidkonformere erschwert ist. Obige Ausführungen zum stereochemischen Verlauf der Michael-Addition legen den Verdacht nahe, dass es sich beim Hauptmengendiastereomer (Racemat) um die syn-konfigurierte Verbindung **122c/122d** handelt. In Ermangelung eingehender Doppeleinstrahl-NMR-Experimente kann diese Zuordnung hier aber nicht eindeutig verifiziert werden.

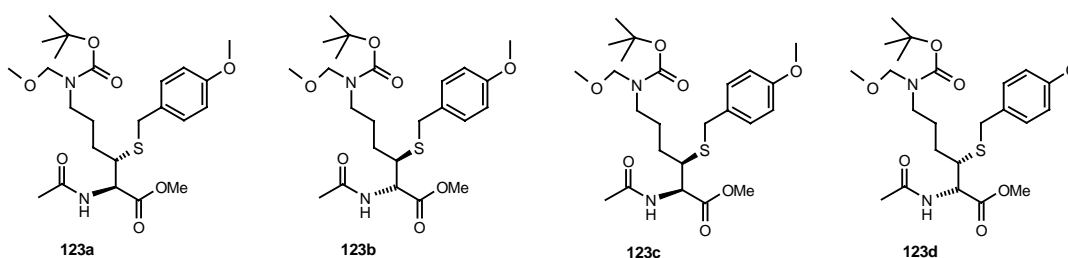
Im Falle des N-Acetyl-geschützten Dehydroaminosäuremethylesters wurde eine Mischung aus (Z)-Doppelbindungsisomer (**113**) und (E)-Doppelbindungsisomer (**114**) eingesetzt, weil sich diese nicht so einfach trennen lassen – wie im vorigen Kapitel beschrieben. Somit ist bei der Michael-Addition mit 4-Methoxybenzylmercaptan, auch unabhängig vom Verhältnis der Protonierungsgeschwindigkeit des intermediären Enolats zur Geschwindigkeit von Konformationsänderungen desselben, die Bildung aller 4 möglichen Stereoisomere zu erwarten. Tatsächlich verläuft die Michael-Addition zum Mercaptolysinderivat **123** in guter Ausbeute.



Schema 98

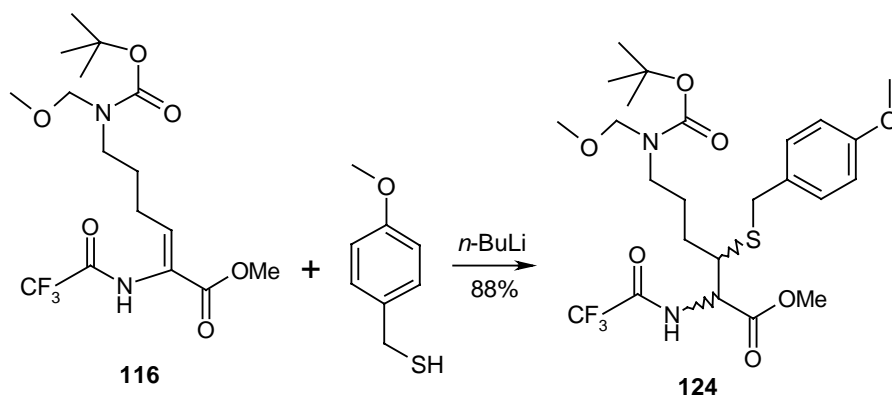
Die beiden zueinander diastereomeren Enantiomerenpaare lassen sich mittels HPLC separieren. Dabei erhält man das unpolare Isomer und das polare Isomer im Verhältnis von 3:1. Eine Zuordnung der HPLC-Fractionen zu anti- (**123a/123b**) und syn-Konfiguration (**123c/123d**) ist in Ermangelung eingehender Doppeleinstrahl-NMR-Experimente nicht eindeutig möglich. Unter der Annahme, dass es sich bei dem in der hier eingesetzten Edukt-

Mischung überwiegenden Doppelbindungsisomer um das Z-Isomer handelt¹³³, liegt allerdings die Vermutung eines Überwiegens der syn-Konfiguration (**123c/123d**) nahe. Gemäß obigen Ausführungen zur im Allgemeinen gegenüber Konformationsänderungen schnelleren Protonierung des intermediären Enolats würde aus der (Z)-konfigurierten Dehydroaminosäure (**113**) bevorzugt das syn-Isomer (**123c/123d**) und aus der (E)-konfigurierten Dehydroaminosäure (**114**) bevorzugt das anti-Isomer (**123a/123b**) gebildet werden. Somit wäre die Übereinstimmung der Mengenverhältnisse von jeweils Edukt und Produkt untereinander (in beiden Fällen 3:1) gut erklärbar. Ein Teil der instrumentellen Analytik wurde aus der Diastereomeren-Mischung aufgenommen (¹³C, DEPT, IR, MS).



Schema 99

Die Umsetzung des (Z)-N-Trifluoracetyl-Dehydroaminosäuremethylesters **116** mit 4-Methoxybenzylmercaptan liefert das Michael-Additionsprodukt **124** in sehr guter Ausbeute.



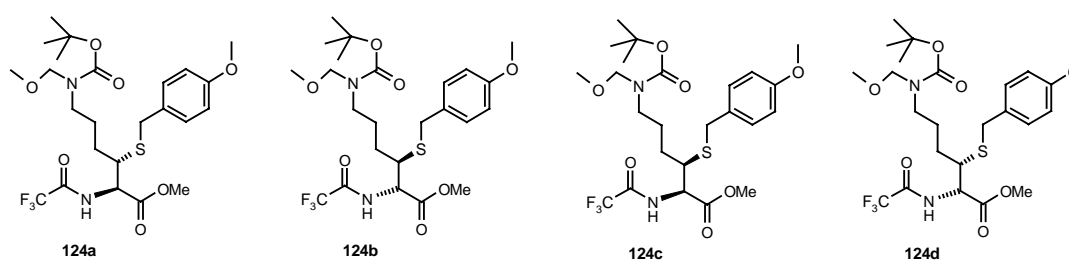
Schema 100

Dabei bildet sich allerdings – entgegen obigen (Literatur-) Beobachtungen – trotz reiner (Z)-konfigurierter Edukt-Dehydroaminosäure eine Mischung aller möglichen Diastereomere. Die Protonierungsgeschwindigkeit des intermediären Enolats muss also vergleichsweise gering gegenüber der Geschwindigkeit von Konformationsänderungen sein. Möglicherweise sorgt

¹³³ überwiegendes Z-Isomer hier nur durch Analogieschluß vermutet; siehe dazu auch voriges Kapitel

hier die extrem elektronenziehende Trifluoracetylgruppe für eine derartige Stabilisierung des intermediären Enolats, dass die dadurch verringerte Reaktivität gegenüber der Protonierung vorherige Konformationsänderungen begünstigt.

HPLC eines Teils des Produkts an chiraler Säule¹³⁴ liefert die beiden zueinander diastereomeren Enantiomerenpaare im Verhältnis von etwa 1.2:1 (55% unpolares Isomer und 45% polares Isomer). In Ermangelung eingehender Doppelinstrahl-NMR-Experimente kann allerdings keine Zuordnung der HPLC-Fraktionen zu syn- (**124c/124d**) und anti-konfigurierten Isomeren (**124a/124b**) getroffen werden. Ein Teil der instrumentellen Analytik wurde aus der Diastereomeren-Mischung aufgenommen (13C, DEPT, MS).



Schema 101

In diesem Kapitel wurden die Synthesen der Mercaptolysinderivate **122**, **123**, **124** durch Michael-Additionen von 4-Methoxybenzylmercaptan an entsprechende Dehydroaminosäuren beschrieben (Bild 13). Das nächste Kapitel behandelt Schutzgruppenoperationen an den beiden letzteren Mercaptolysinderivaten.

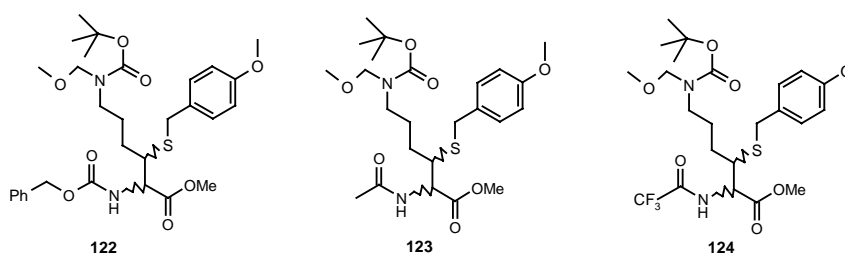


Bild 13

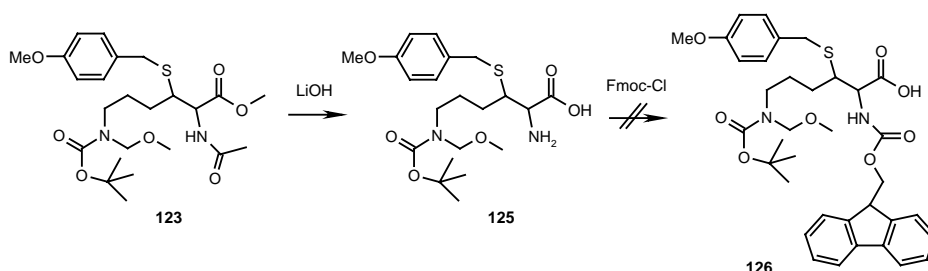
2.3.13 Schutzgruppenoperationen an 3-Mercaptolysinderivaten

Im Sinne der Aufgabenstellung, Mercaptolysinderivate mit für Peptidsynthesen geeigneten

¹³⁴ HPLC an Standardsäule brachte keine Trennung

Schutzgruppen zu synthetisieren, wird in diesem Kapitel der Wechsel von der Trifluoracetyl-Schutzgruppe zur Fmoc-Schutzgruppe am 3-Mercaptolysinmethylester-Substrat beschrieben. Darüber hinaus wird auch auf einen Versuch eingegangen, das an der Säurefunktion ungeschützte N-Fmoc-Mercaptolysin-Substrat zu synthetisieren.

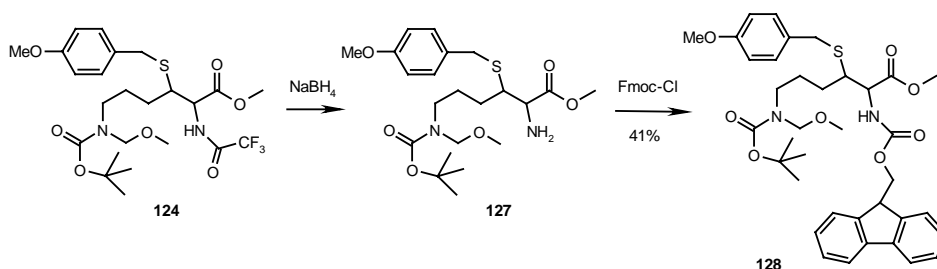
Die Umsetzung des N-Acetyl-Mercaptolysinderivats **123** mit Hydroxid-Base sollte zur Abspaltung der N-Acetyl-Schutzgruppe und des Methylesters führen und nach Neutralisation somit Verbindung **125** liefern. Bei direkter Reaktion des Rohprodukts in Lösung¹³⁵ mit Fmoc-Chlorid sollte man die N-Fmoc-geschützte Aminosäure **126** erhalten können.



Schema 102

Leider liefert diese Reaktion nur Zersetzungsprodukte, die N-geschützte Aminosäure **126** wird dabei nicht erhalten.

Bei Reduktion des N-Trifluoracetyl-geschützten 3-Mercaptolysinmethylesters **124** mit Natriumborhydrid¹³⁶ und anschließender Umsetzung des dabei isolierten Rohöls (**127**) mit Fmoc-Chlorid erhält man hingegen den Fmoc-geschützten Mercaptolysinmethylester **128**.

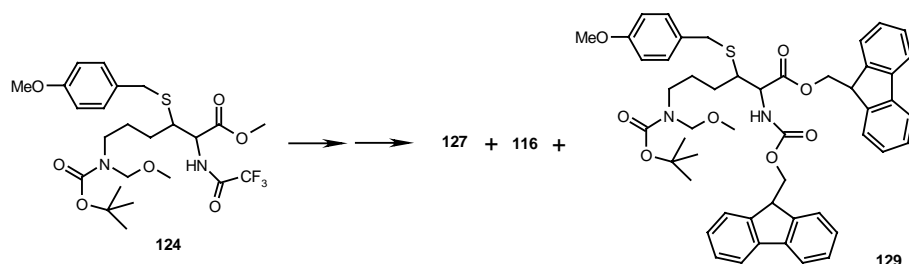


Schema 103

Die Ausbeute ist dabei allerdings nicht optimal, es entstehen mehrere Nebenprodukte, beispielsweise der N-Fmoc-geschützte Aminosäure-Fluorenylmethylester **129**, das Produkt

¹³⁵ Die Isolierung des sehr polaren Rohprodukts wäre problematisch.

einer Umesterung und auch Spuren der Dehydroaminosäure **116**, also des Produkts einer Eliminierung.



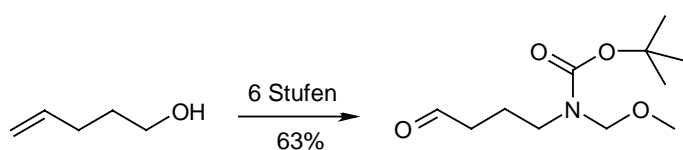
Schema 104

Auch durch säulenchromatographische Reinigung und anschließende HPLC-Trennung kann das Produkt nicht rein erhalten werden. Erst eine weitere HPLC-Trennung liefert das Produkt **128** in reiner Form. Die Auswertung ist allerdings erschwert, weil beide zueinander diastereomere Enantiomerenpaare in der Reaktionssequenz als Mischung eingesetzt worden sind und sich die entsprechenden Produktisomere auch durch zweifache HPLC-Trennung an Nucleosil nicht trennen lassen. Zudem wird die Auswertung noch durch Amidkonformere erschwert.

Trotz alledem konnte in diesem Kapitel die Synthese des N-Fmoc-Mercaptolysinmethylesters **128** abgeschlossen werden.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

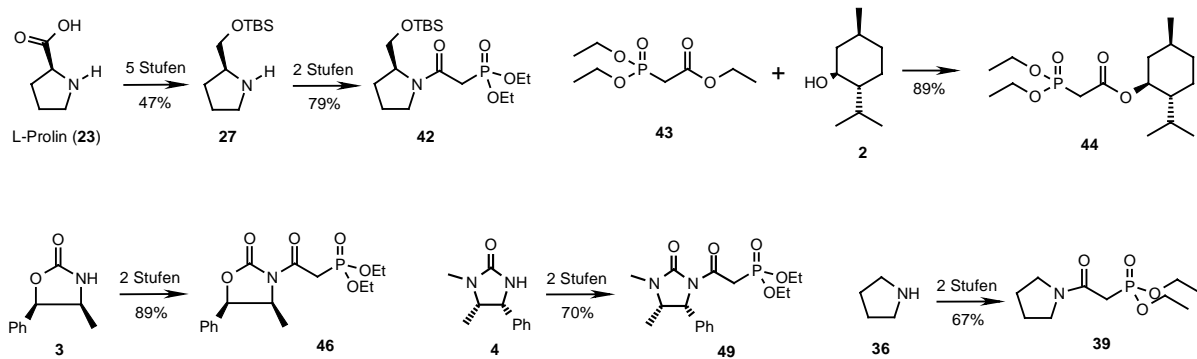
Die Synthese des am Stickstoff doppelt geschützten 4-Aminoaldehyds **22** (Strukturtyp E in der Retrosynthese, Bild 2) wurde realisiert und optimiert (siehe Schema 105). Dieser erwies sich gegenüber den anderen synthetisierten Aminoaldehyden in Stabilität und Handhabbarkeit als überlegen.



Schema 105

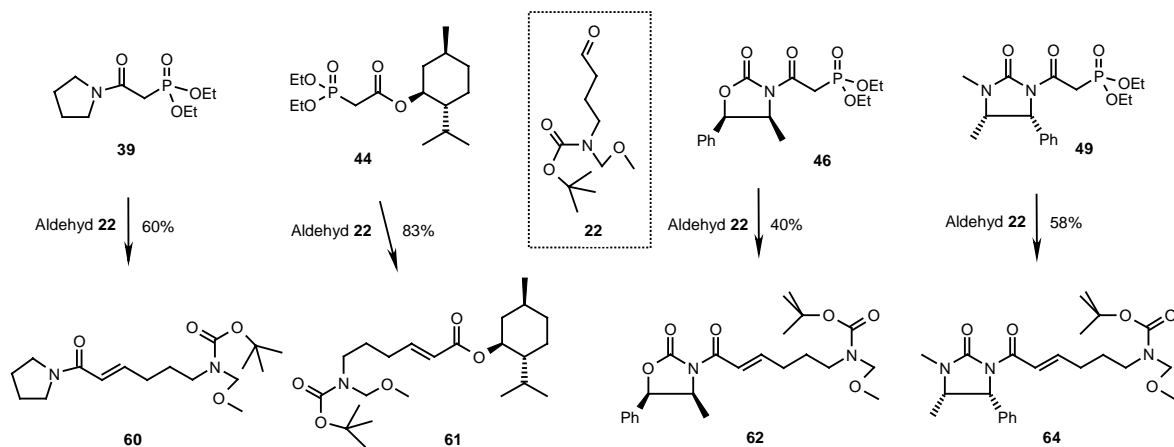
¹³⁶ a) Weygand, F.; Frauendorfer, E.; *Chem Ber.* **1970**, 103, 2437-2449; b) Bösche, U., Dissertation, FU Berlin **1998**

Die für den Aziridin-Weg nötigen Auxiliar-bewehrten Phosphonate des Strukturtyps D ließen sich ebenfalls in guten Ausbeuten synthetisieren:



Schema 106

Die anschließenden HWE-Reaktionen zwischen dem voluminös geschützten 4-Aminoaldehyd und den Auxiliar- bzw. Pyrrolidin-bewehrten Phosphonaten erwiesen sich allerdings teilweise als verlustreich und lieferten mitunter nur mäßige Ausbeuten der α,β -ungesättigten 6-Aminohexensäurederivate des Strukturtyps C; lediglich der Menthylester lieferte gute Ausbeuten:

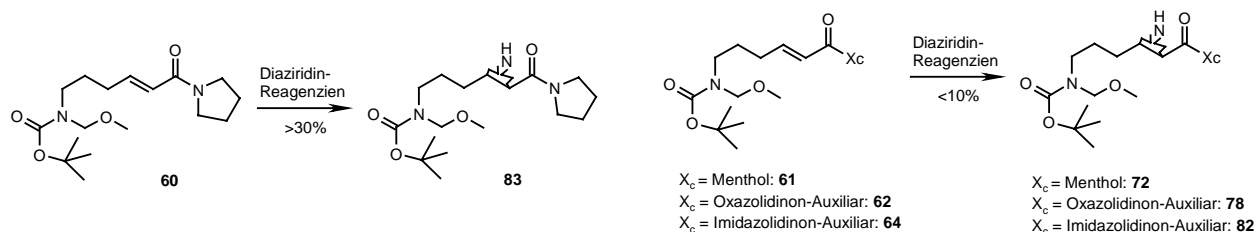


Schema 107

Die einstufige Aziridinierung¹³⁷ dieser Substrate mit Diaziridin-Reagenzien funktionierte nur im Falle des Pyrrolidinamids **60** ordentlich, scheiterte aber bei den Auxiliarimid-Substraten sowie dem Menthylester weitestgehend (Schema 108).

¹³⁷ Die zweistufige Variante der Aziridinierung durch Umsetzung mit O-Benzyl-hydroxylamin bzw. Hydroxylamin-O-Sulfonsäure und anschließende Cyclisierung des dabei entstehenden Intermediats mißlang bei allen untersuchten Hexensäurederivaten.

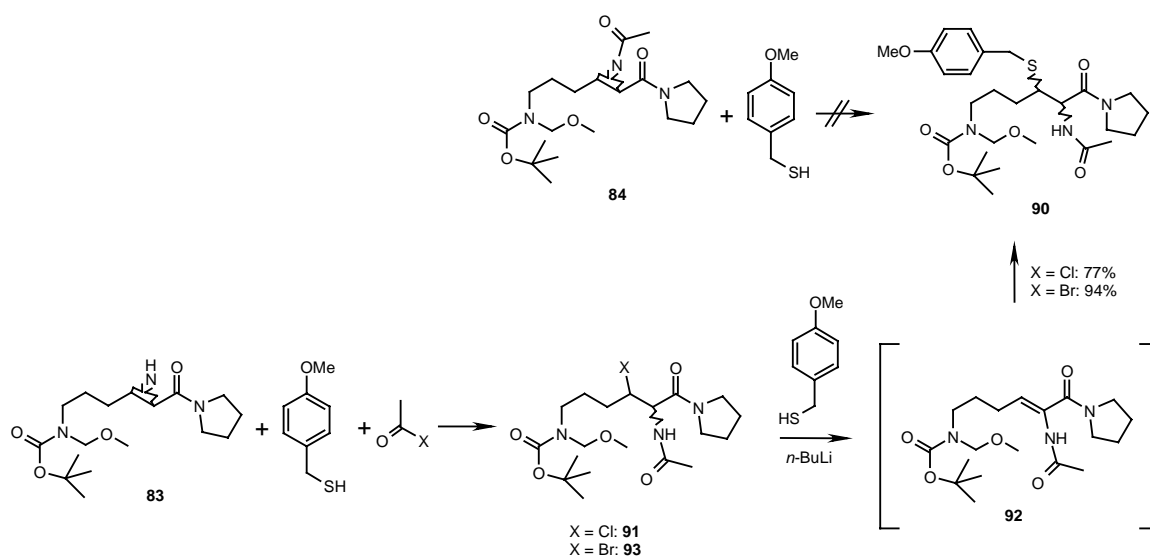
Dies legt den Versuch nahe, ein als Amid angebundenes Auxiliär zu verwenden. Zu diesem Zweck wurde auch das Prolinol-Auxiliär-bewehrte Phosphonat **42** synthetisiert (siehe auch Schema 106). Dessen Eignung für den Aziridin-Weg könnte bei Gelegenheit untersucht werden.



Schema 108

Die direkte Einführung der Schwefelfunktionalität am N-acetylierten Pyrrolidinamid-Aziridin-Substrat **84** misslang (Schema 109); es kommt zu Nebenreaktionen, die keine weiter nutzbaren Produkte hervorbringen.

Die Reaktion des ungeschützten Aziridins **83** mit Acetylchlorid liefert hingegen das 2-Acetamido-3-chlor-pyrrolidinamid **91**. In Gegenwart einer Base gelingt dann die β -Eliminierung zur Dehydroaminosäure, die man dann durch Thio-Michael-Reaktion in die 3-Mercaptolysinderivate überführen kann. Prinzipiell funktioniert die Sequenz aus Eliminierung und Addition auch als Eintopfreaktion; hierbei werden allerdings schlechtere Ausbeuten erzielt als bei der Isolierung der in der Eintopfreaktion nur intermediär auftretenden Dehydroaminosäure und anschließender Umsetzung dieses Eliminierungsprodukts mit dem Schwefelnukleophil.



Schema 109

Insgesamt ist die Herstellung der Dehydroaminosäuren via Aziridin eher langwierig sowie verlustreich und zudem auf Amido-Auxiliare beschränkt. Deshalb wurde für weitere Versuche zur Synthese der Mercaptolysinderivate der Dehydroaminosäure-Weg (Weg 2) beschränkt, bei dem sich entsprechende Dehydroaminosäuren auf kürzerem Wege synthetisieren lassen.

Die für den Dehydroaminosäure-Weg nötigen Phosphonoglycinate des Strukturtyps G konnten aus 2-Methoxy-Aminosäurederivaten synthetisiert werden (Bild 14). Während die Synthese für das Methylesterderivat bereits in der Literatur bekannt war, sind das Prolinol-bewehrte Phosphonoglycinat **100** und das Menthol-bewehrte Phosphonoglycinat **104** die ersten derartigen Auxiliar-haltigen Substrate.

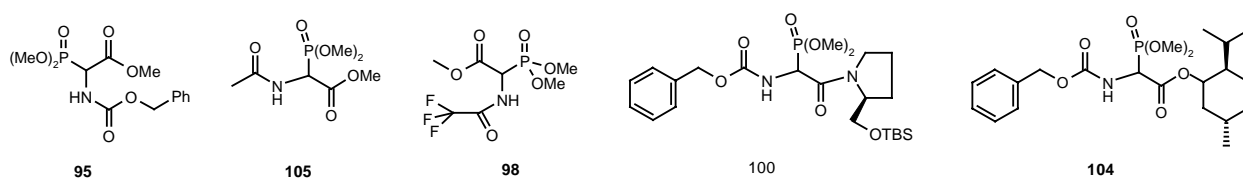
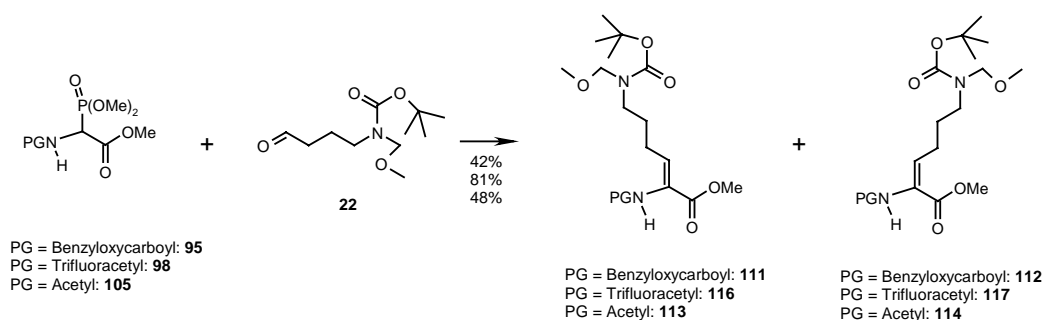


Bild 14

Beim Versuch der Synthese weiterer Auxiliar-bewehrter Phosphonoglycinate in analoger Weise traten erhebliche Probleme auf.

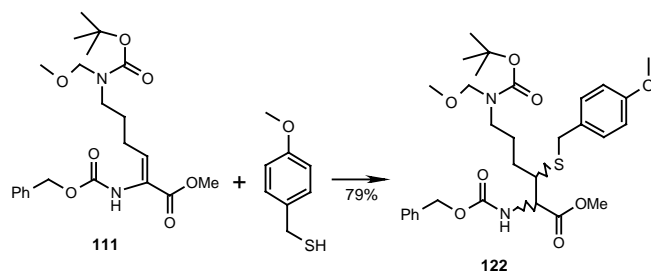
Wegen erheblicher Schwierigkeiten¹³⁸ bei der Synthese des Prolinol-enthaltenden Dehydroaminosäurederivats durch HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **22** konnte bislang keine Untersuchung für die stereoselektiv geführte konjugierte Addition von Schwefelnucleophilen an die Dehydroaminosäure stattfinden. Die HWE-Reaktionen der Phosphonate **95**, **98** und **105** lieferten hingegen die zugehörigen Dehydroaminosäuremethylester **111(Z)/112(E)**, **116(Z)/117(E)** und **113(Z)/114(E)** in brauchbaren bis guten Ausbeuten:



Schema 110

¹³⁸ Die HWE-Reaktion des Phosphonoglycins **100** mit dem Aldehyd **22** führt zu Amidspaltung und Zersetzung.

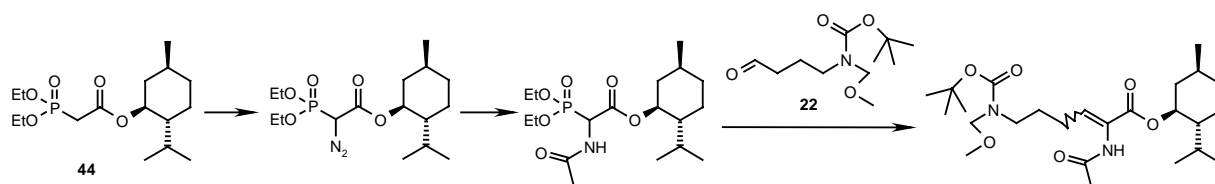
An diesen Dehydroaminosäuremethylestern ließ sich die Michael-Reaktion zu den stereoisomeren Mercaptolysinderivaten realisieren – als Mischung sämtlicher vier Stereoisomere, also beider zueinander diastereomerer Enantiomerenpaare (Schema 111).



Schema 111

Somit ist die Synthese Auxiliar-bewehrter Dehydroaminosäuren weiterhin eine anstehende Aufgabe.

Der Versuch der Synthese der für den Dehydroaminosäure-Weg nötigen Phosphonoglycinate des Strukturtyps G aus Phosphonaten des Typs D über eine Azidierung scheiterte an der fehlschlagenden Reduktion der Azidfunktion im betreffenden Substrat. Als neue Hoffnung, ausgehend von Menthyl-Phosphonaten des Typs D über die Einführung einer Aminofunktion zu Phosphonoglycinaten und daraus dann zu Auxiliar-bewehrten Dehydroaminosäuren zu gelangen, zeigten sich kürzlich vielversprechende Ergebnisse in unserem Arbeitskreis: Phosphonate des Typs D, wie Substrat **44**, werden zunächst diazotiert und anschließend wird Stickstoff durch eine Acetamidfunktion substituiert, womit ein Acetyl-geschütztes, Auxiliar-bewehrtes Phosphonoglycinat erhalten wird. Hieraus lässt sich dann in einer HWE-Reaktion die entsprechende Dehydroaminosäure synthetisieren.

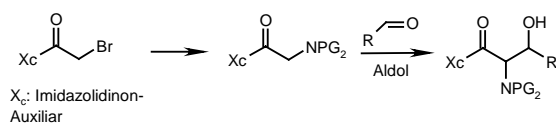


Schema 112

Auch die Einführung der Trifluoracetamidfunktion gelingt auf diesem Wege. Erste Versuche zur Michael-Addition an diesen Dehydroaminosäuren verliefen erfolgreich. Kommende Versuche sollen die Ausweitung dieses Verfahrens auf Imidazolidinon- und Oxazolidinonimide sowie ggf. weitere Auxiliare testen.

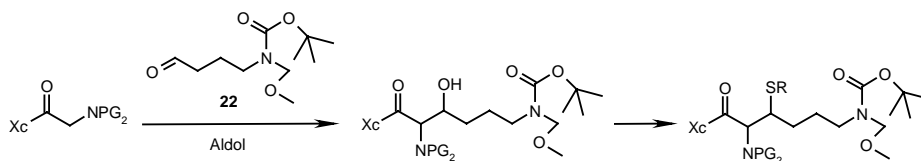
Im Rahmen der Untersuchungen an den Phosphonaten, Dehydroaminosäuren und auch Mercaptolysinderivaten erwies sich die Trifluoracetyl-Schutzgruppe als besonders günstig für das Stickstoffatom neben der Carboxylatfunktion, insbesondere bei der Abspaltung für die Einführung der Fmoc-Schutzgruppe (für den Syntheseautomaten geeignet).

Weitere stereoselektive Synthesemöglichkeiten für 3-Mercaptolysinderivate könnten sich auch aus einem Ansatz von S. Caddick¹³⁹ ergeben, bei dem β -Hydroxy- α -Aminosäuren durch Aldol-Reaktionen an Auxiliar-bewehrten Aminosäurederivaten aufgebaut werden:



Schema 113

Falls sich die Aldol-Reaktion mit dem Aldehyd **22** realisieren ließe, könnte anschließend durch Substitution der Hydroxy-Funktion gegen eine Mercapto-Funktion ein 3-Mercaptolysinderivat generiert werden (Schema 114).



Schema 114

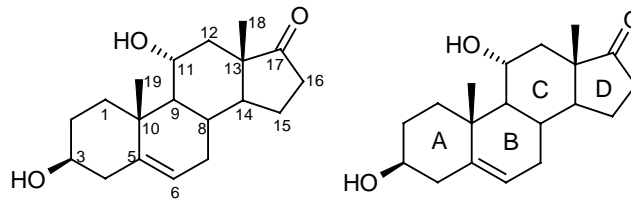
Allerdings ist hier aufgrund der Erfahrungen mit den Substitutionsversuchen an den Substraten **91** und **93** eher eine Aldol-Kondensation zu erwarten, weshalb auch dieser Weg im Endeffekt über eine Dehydroaminosäure verlaufen würde.

¹³⁹ S. Caddick, N. J. Parr, M. C. Pritchard, *Tetr. Lett* **2000**, 41, 5963-5966

3. Untersuchungen zur Synthese neuartiger Ansa-Steroide

3.1 Vorbemerkungen zur Steroid-Nomenklatur

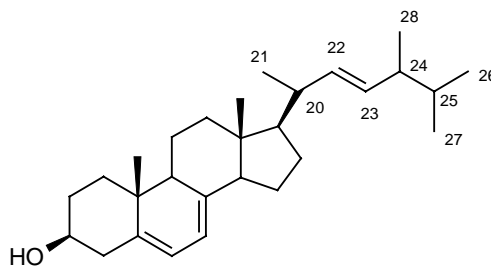
Die für die Steroide in dieser Arbeit verwendete Nomenklatur basiert auf den in ihnen enthaltenen Phenanthren-Systemen. Zur Veranschaulichung dieser Systematik und der Numerierung der Kohlenstoffatome im Steroidgerüst dient die Verbindung (3*S*,10*R*,11*R*,13*S*)-3,11-Dihydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (Steroid **131**):



Steroid **131**

Bild 15

Die Numerierung der Kohlenstoffatome in der Seitenkette des Ergosterols (**133**) am C-17 wird in Bild 16 gezeigt.



133 (Ergosterol)

Bild 16

Eine ebenfalls gebräuchliche Steroid-Nomenklatur beruht auf dem 5 α -Androstan- bzw. dem 5 α -Estran-Modell und wird hier – der Vollständigkeit halber – erwähnt (Bild 17).

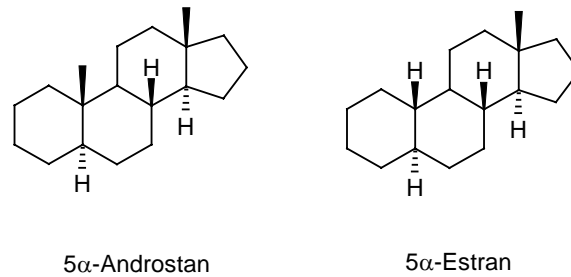


Bild 17

Eine bei Steroiden gebräuchliche Bezeichnungsweise für Doppelbindungen ist die an ein Δ hochgestellt angefügte Angabe des Kohlenstoffatoms, auf das die Doppelbindung folgt: Δ^5 -Steroid für ein 5,6-Didehydrosteroid, $\Delta^{5,7}$ -Dien für ein 5,6,7,8-Tetrahydrosteroid; sie findet in der vorliegenden Arbeit Verwendung.

Steroide mit weit verbreiteten Trivialnamen, wie das Ergosterol, werden mit diesem anstatt des systematischen Namens bezeichnet.

Bei der Besprechung der räumlichen Anordnung einzelner Substituenten bzw. Wasserstoffatome finden die Deskriptoren α (alpha, Atomgruppe bzw. Atom unterhalb der Zeichenebene) und β (beta, Atomgruppe bzw. Atom oberhalb der Zeichenebene) Verwendung.

3.2 Einleitung

Als Ansa-Steroide¹⁴⁰ werden Steroid-Derivate bezeichnet, bei denen die A/B sowie die B/C Ringverknüpfung unter Bildung eines Aromaten gesprengt wurden, so dass die verbleibenden Kohlenstoffatome der Ringe A, B und C den Benzolring als Henkel umspannen:

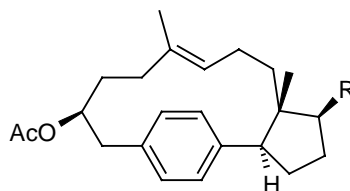
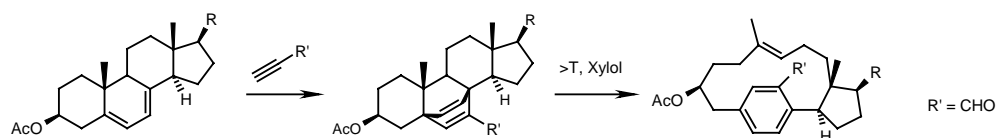


Bild 18

¹⁴⁰ in der Literatur teilweise auch Ansa-Seco-Steroide genannt, wobei das Präfix „Seco“ Ringspaltungen im Steroid kennzeichnet

Über solche Steroid-Derivate wurde erstmals von E. Winterfeldt berichtet¹⁴¹, der diese bei Untersuchungen zur Eignung von $\Delta^{5,7}$ -Dehydro-Steroiden wie Ergosterol als über Diels-Alder-Reaktionen anbindbare chirale Auxiliare für Reaktionen an Propargylaldehyd entdeckte:



Schema 115

Die Ähnlichkeit dieser Ansa-Steroide mit Makroliden, einer für die Wirkstoffforschung besonders interessanten Substanzklasse¹⁴², lässt sich anhand eines Vergleichs des Makrolid-Naturstoffs Brefeldin A mit dem aus Dehydroepiandrosteron-acetat und Propargylaldehyd synthetisierten Ansa-Steroid veranschaulichen.

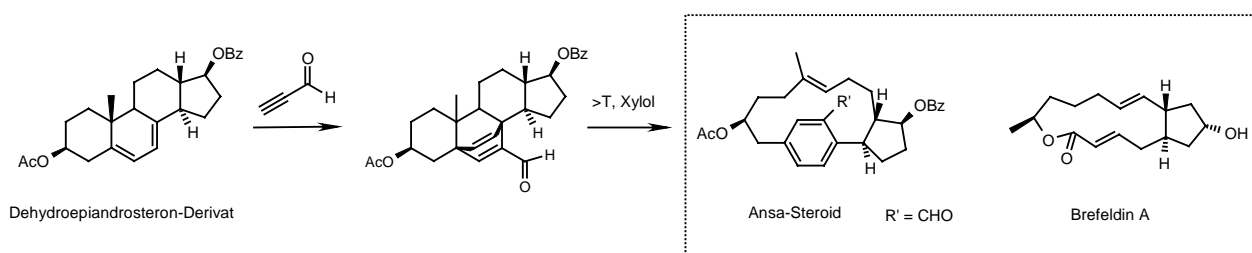


Bild 19

Tatsächlich weisen sowohl das Brefeldin A als auch dieses Ansa-Steroid-Derivat eine fungizide Wirkung¹⁴³ auf.

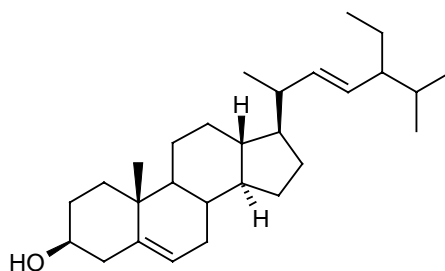
Die in den Makroliden vorhandene Lacton-Funktion kann man sich aus Oxidation der 3-Hydroxy-Funktion zum Keton und anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation aus dem Ansa-Steroid aufgebaut vorstellen. Weitere Modifizierungen, wie die Birch-Reduktion des Aromaten und Modifikationen an weiteren funktionellen Gruppen eröffnen ein weites Feld an potenziellen Wirkstoffen.

¹⁴¹ Chowdhury, P. K.; Prella, A.; Schomburg, D.; Thielmann, M.; Winterfeldt, E.; *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1095-1099; A. Prella, *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1986**; A. Prella, *Dissertation*, Universität Hannover **1988**; D. Fischer, *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1989**; D. Fischer, *Dissertation*, Universität Hannover **1992**; Prella, A.; Winterfeldt, E.; *Heterocycles* **1989**, 1, 28

¹⁴² zu der auch einige Antibiotika gehören

¹⁴³ Untersuchung der Pflanzenschutz-Abteilung der BASF, erwähnt in Winterfeldt, E.; *Chimia*, **1993**, 47, 39-45

Es gibt durchaus wohlfeile Steroide, wie das Stigmasterol¹⁴⁴, die im B-Ring bereits ungesättigt sind. Somit sind auch preisbewusste Synthesen in industriellen Größenordnungen vorstellbar.



Stigmasterol

Bild 20

Die Erforschung dieses Zugangs zu Makrolid-artigen potentiellen Wirkstoffen ist das Ziel dieses Teils der vorliegenden Arbeit. Als spezieller Ansatz wurde die Idee entwickelt, erstmals die Diels-Alder-Reaktion zwischen Steroid-Dien und Dienophil intramolekular zu gestalten. Dies soll für eine bezüglich der funktionellen Gruppe am sich bildenden Aromaten regiospezifische Diels-Alder-Reaktion und für vergleichsweise milde Reaktionsbedingungen sorgen¹⁴⁵. Da die intermolekularen Diels-Alder-Reaktionen bisher nur mit sehr wenigen Dienophilen in befriedigender Weise realisiert werden konnten, soll hiermit auch untersucht werden, ob sich durch die intramolekulare Reaktionsführung eine größere Varianz bezüglich der Natur des Dienophils erschließt.

Diels-Alder-Reaktionen mit Dreifachbindungen sind häufig schwierig. In den Beispielen von Winterfeldt et al. reagierte intermolekular nur der Propargylaldehyd unter normalen Bedingungen, der Propargylester reagierte immerhin noch unter Hochdruck. Die Produkte beider Dienophile zeigen eine hohe Regioselektion. Der intramolekulare Ansatz erlaubt auch den Zugang zu anderen Substitutionsmustern mit durch diese Reaktion vorgegebener ausgewählter Regiochemie.

¹⁴⁴ wird aus Sojabohnen isoliert

¹⁴⁵ Dies würde die ungünstige Entropieabnahme verhindern, die bei der intermolekularen Reaktion vorliegt; zudem könnte die erzwungene Nähe der Reaktionspartner die Wahrscheinlichkeit ihres Zusammentreffens erhöhen.

3.3 Retrosynthese und Syntheseplan

Ziel der Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit ist die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen geeigneten $\Delta^{5,7}$ -Steroiden und über die 3-Position an diese angebondenen Dienophilen als Schlüsselschritt für die Synthese von Makroliden.

Retrosynthese

Makrolide mit der Makrolidstruktur RZ (Retrosynthese, Bild 21) lassen sich retrosynthetisch auf Ansa-Steroid-Derivate des Strukturtyps RA zurückführen, aus denen man sie sich durch Verseifung, Veresterung, Oxidation zum Keton, Epoxidierung, Baeyer-Villiger-Oxidation und Birch-Reduktion aufgebaut vorstellen kann.

Die Ansa-Steroid-Derivate des Strukturtyps RA kann man sich aus der Sequenz einer entsprechenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktion des Substrattyps RC und einer anschließenden Retro-Diels-Alder-Reaktion des dabei entstehenden Intermediats RB aufgebaut vorstellen.

Für eine solche intramolekulare Diels-Alder-Reaktion muss das in der 3-Position des Steroids angebundene Dienophil α -konfiguriert sein¹⁴⁶, damit sich Dien und Dienophil sinnvoll annähern können. Bei einem β -konfiguriert angebondenen Dienophil müsste sich dieses zwischen den axialen Wasserstoffatomen in den Positionen 2 und 4 sowie der axialen Methylgruppe in Position 10 bewegen, siehe Bild 22.

Neben einer 5,7-Dien-Einheit ist also im Steroid ein α -konfigurierter Heteroatom-Substituent an C-3 für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion essentiell¹⁴⁷. Das Vorhandensein von weiterer Funktionalität ist für spätere Derivatisierungsmöglichkeiten sinnvoll, erschwert aber aufgrund möglicher Nebenreaktionen und ggf. nötiger zusätzlicher Schutzgruppenoperationen die ersten Schritte.

¹⁴⁶ oder mit einem so langen Spacer zwischen Steroid und Dienophil-Einheit versehen sein, dass ein intramolekulares Treffen von Dien und Dienophil sehr unwahrscheinlich wird

¹⁴⁷ Steroide mit Heterofunktionalität an C-4 sind sehr selten und auf dem Weg zu Makrolidsystemen ist die C-3-Heterofunktionalität für die spätere Oxidation zum Keton und anschließende Baeyer-Villiger-Reaktion zum Lacton wichtig

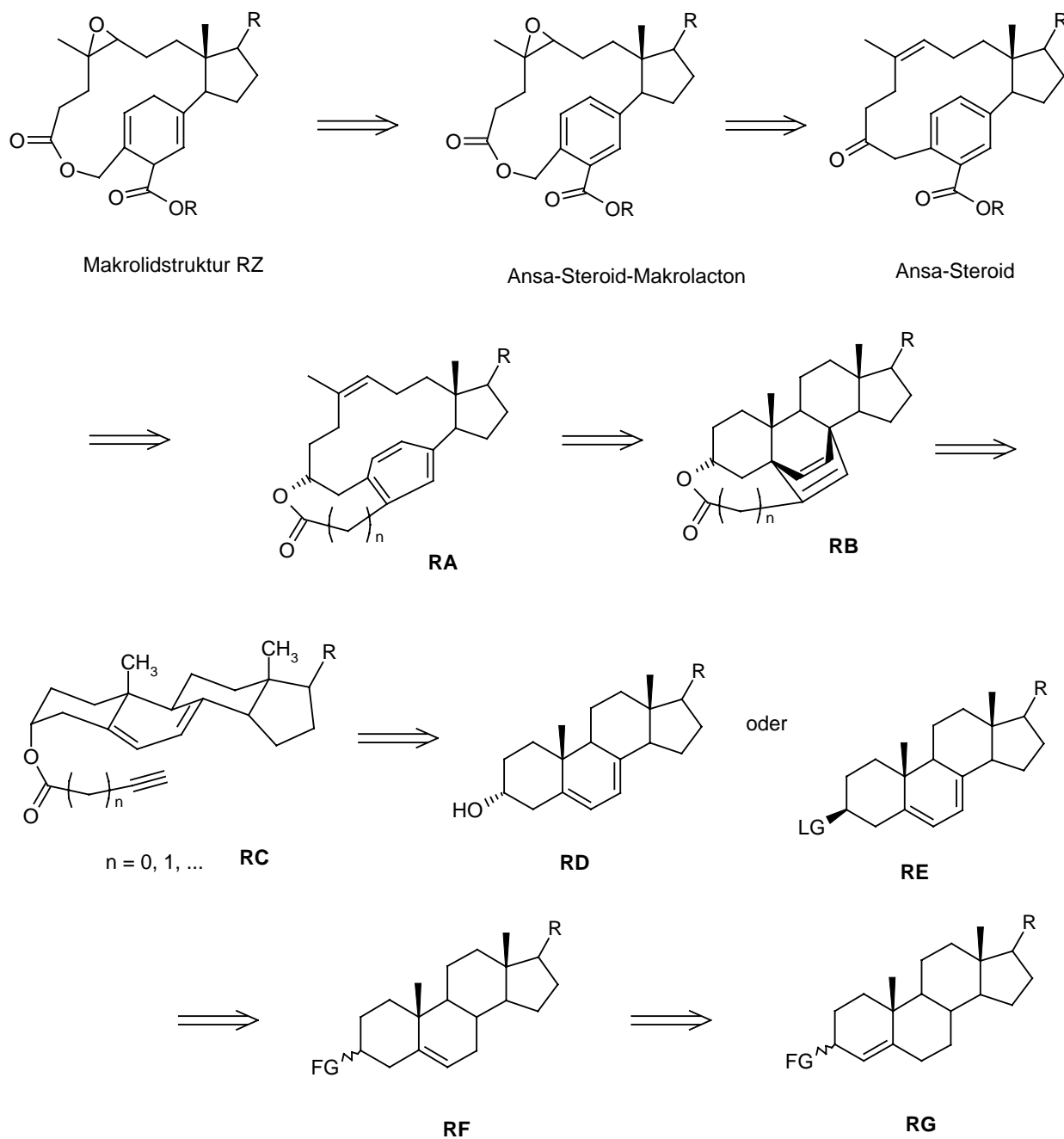


Bild 21 Retrosynthese

Das Dienophil-substituierte Steroid-Dien des Typs RC kann man nun einerseits auf ein bereits α -konfiguriertes 3-Hydroxy-Steroid (Strukturtyp RD) zurückführen, woraus es durch Veresterung aufzubauen wäre; andererseits sollte es sich auch durch eine Substitutionsreaktion unter Inversion aus einem β -konfigurierten 3-Hydroxy-Steroid (Mitsunobu-Reaktion) bzw. aus einem eine Fluchtgruppe (LG: Leaving group) enthaltenden Derivat des Strukturtyps RE (S_N2 -Reaktion) aufbauen lassen.

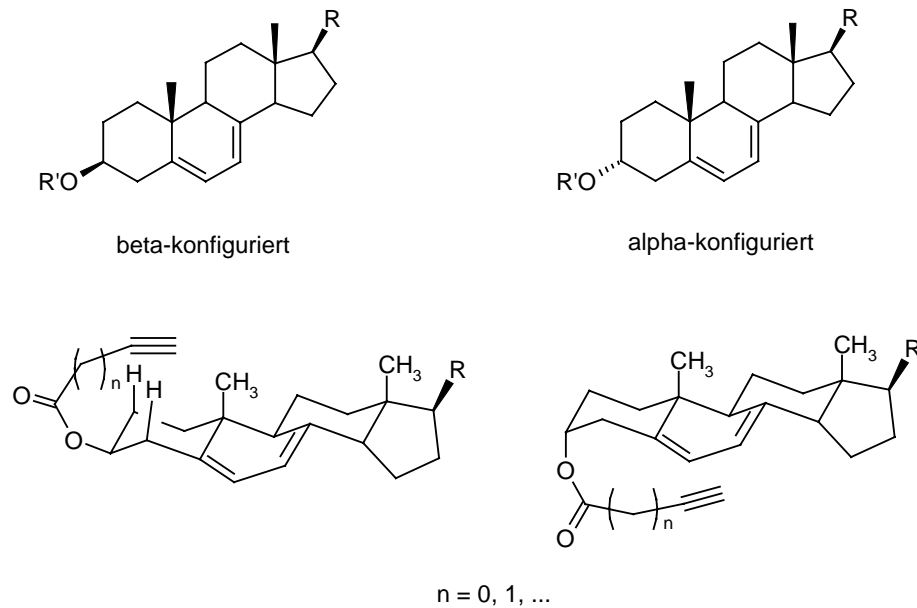


Bild 22

Derartige $\Delta^{5,7}$ -Steroide sollten sich retrosynthetisch auf Δ^5 -Steroide des Strukturtyps RF zurückführen lassen, aus denen man sie durch eine Sequenz aus Allyl-Bromierung und Eliminierung synthetisieren können müsste. Δ^5 -Steroide des Strukturtyps RF können gegebenenfalls auf Δ^4 -Steroide des Strukturtyps RG zurückgeführt werden, die sich baseninduziert zu diesen isomerisieren lassen sollten¹⁴⁸.

Statt der Propinsäure können auch andere Dienophile, wie 2-Propinoyl-carbonat¹⁴⁹, Butindicarbonsäure etc. für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion an das Steroidsystem geknüpft werden.

Syntheseplan

Für die hier beschriebenen Untersuchungen standen vier verschiedene Steroide¹⁵⁰ zur Verfügung (Bild 23).

¹⁴⁸ dafür ist ggf. zur Erhöhung der C-H-Acidität eine durch Oxidation zu etablierende Ketofunktion in Position 3 nötig

¹⁴⁹ Chlorameisensäure-2-propinoat ist ein käufliches Reagenz

¹⁵⁰ Dank an W. Skuballa und T. Blume von der Schering AG für die Bereitstellung der Steroide in für die experimentellen Untersuchungen ausreichender Menge.

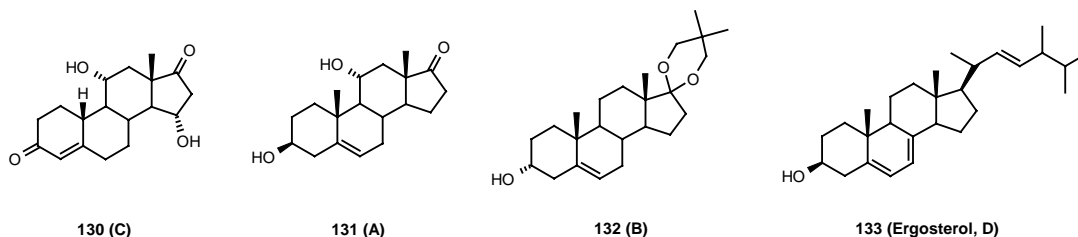
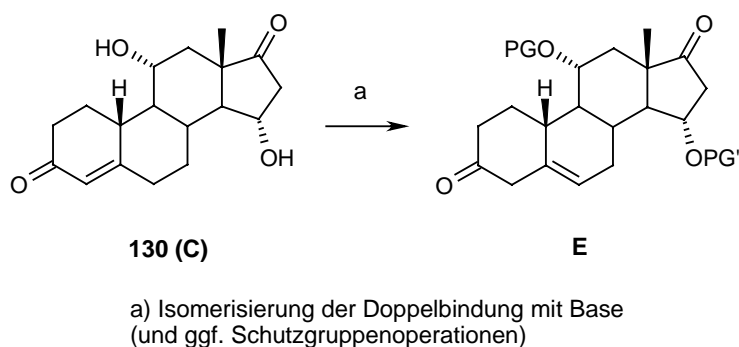


Bild 23 eingesetzte Steroide

Der Synthesepplan sieht nun zunächst vor, exemplarisch die Verwendbarkeit von 3-Hydroxy- bzw. 3-Oxo-funktionalisierten Δ^4 -Steroiden wie Substrat **130** für die Synthese von Makrolidstrukturen aus $\Delta^{5,7}$ -Steroiden zu untersuchen. Dafür muss die im A-Ring befindliche Doppelbindung in den B-Ring verschoben werden, um dann später dort zu einem Diensystem gelangen zu können. Hiermit beschäftigt sich Kapitel 3.4.1 (siehe Schema 116).



Schema 116

Aus den Steroiden **131** und **132** sollen dann in Allyl-Bromierungs-Eliminierungssequenzen $\Delta^{5,7}$ -Dien-Substrate des Typs H bzw. I (aus der Retrosynthese) aufgebaut werden, wobei zur Verringerung von Nebenreaktionen ggf. noch Schutzgruppenoperationen vonnöten sind. Somit sollten anschließend drei $\Delta^{5,7}$ -Steroidsysteme (H, I und Ergosterol **133**) für weitere Umsetzungen zur Verfügung stehen. Hiermit beschäftigt sich Kapitel 3.4.2 (siehe Schema 117).

Bei dem β -konfigurierten 3-Hydroxy-Steroid des Typs H (aus Steroid **131**) und bei dem 5,7-Steroid-Dien Ergosterol (**133**) steht dann die Umkehr der Konfiguration an Position 3 und die Einführung des Dienophils an. Hierbei sollte das Dienophil entweder in einem Schritt unter

Inversion an Position 3 eingeführt werden¹⁵¹ oder nach vorheriger Inversion dieses stereogenen Zentrums zu Strukturen des Typs J und L in einem zweiten unter Konfigurationserhalt verlaufenden Schritt eingebaut werden. So käme man zu den Strukturen des Typs M bzw. O mit ihren in Position 3 α -konfiguriert angehefteten Dienophilen. Neben der Sauerstofffunktionalität - und somit dem Einbau des Dienophils über beispielsweise eine Esterfunktion - sind hierbei auch weitere Heterofunktionalitäten denkbar; im Falle der Arbeit mit einer Amino-Funktion würde dann das Dienophil beispielsweise als Amid angebunden werden können. Das Dienophil sollte hierbei eine nicht zu lange Kette aufweisen, damit die anschließende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion nicht allzu stark erschwert wird.

Überdies bietet das aus Steroid **132** stammende Substrat des Strukturtyps I mit seiner bereits α -konfigurierten 3-Hydroxyfunktion die Möglichkeit, durch Einführung des Dienophils unter Konfigurationserhalt zu einem entsprechenden Dienophil-bewehrten $\Delta^{5,7}$ -Steroid (Struktur N) zu gelangen.

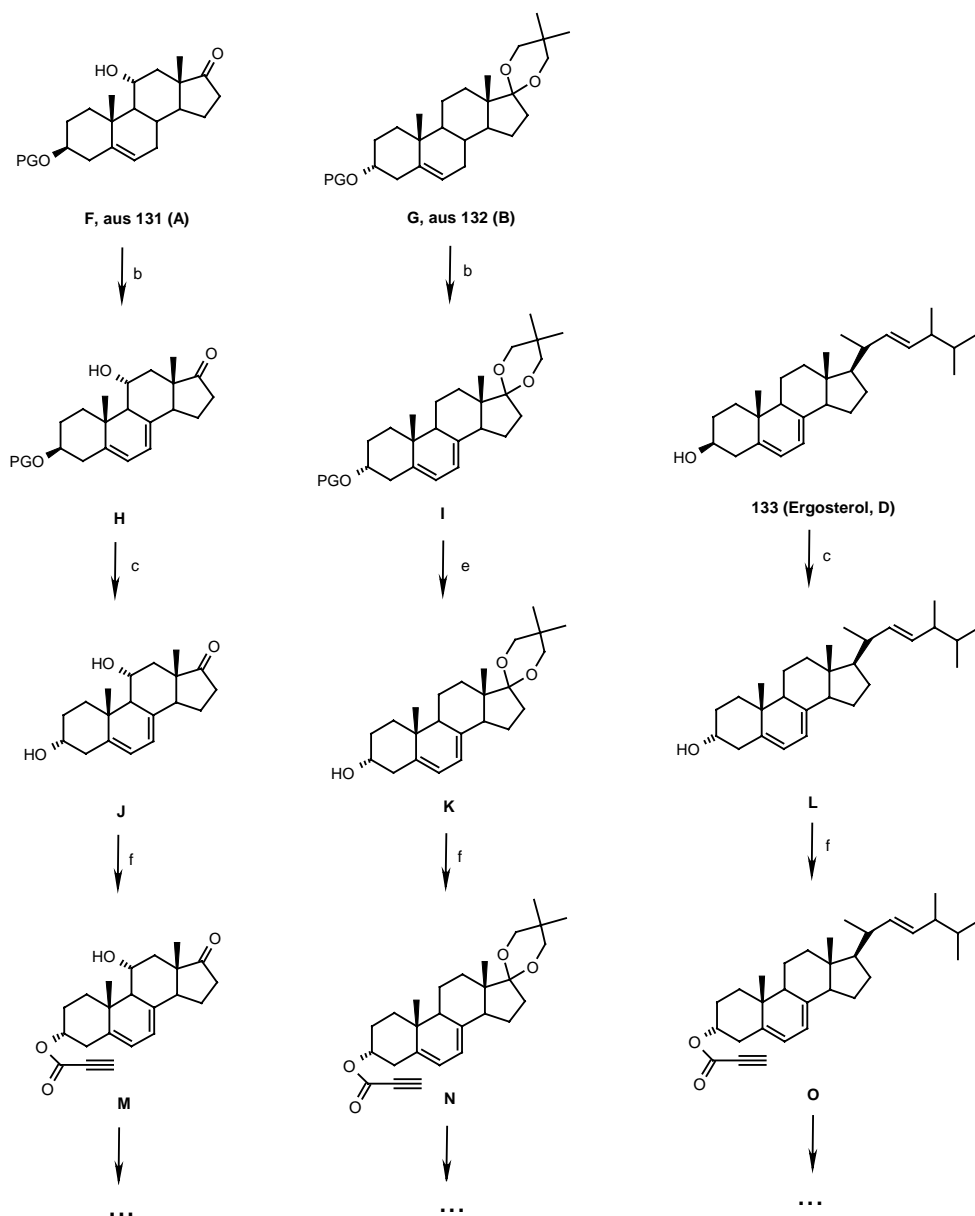
Grundsätzlich ist bei Manipulationen in der 3-Position problematisch, dass eine axiale OH-Gruppe in dieser Position stets auch eine gute Fluchtgruppe darstellt und auch leicht via β -Eliminierung oder S_N2 -Substitutionsreaktion verdrängt werden kann.

An den Substraten mit den Strukturen M, N und O sollen dann intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen zu den Strukturen P, Q und R realisiert werden. Aufgrund der Erkenntnisse zu den relativ milden Bedingungen für die intermolekularen Diels-Alder-Reaktionen (siehe Literatur in Fußnote 141) sollten hierfür erst recht keine besonders hohen Temperaturen nötig sein¹⁵². Daran anschließende Retro-Diels-Alder-Reaktionen, für die gemäß bisherigen Erkenntnissen hingegen etwas höhere Temperaturen nötig sein dürften, würden schließlich die Ansa-Steroid-Systeme S, T und U aufbauen (siehe Schema 118). Falls der Lactonring in den Strukturen P, Q und R die Retro-Diels-Alder-Reaktion zu den Strukturen S, T und U aufgrund zu hoher Spannung erschweren sollte, so könnte er ggf. auch vor dieser geöffnet (verseift) werden.

Weitere Reaktionen an den Ansa-Steroid-Systemen könnten sich dann daran anschließen.

¹⁵¹ Mitsunobu-Bedingungen oder Einführung einer guten Fluchtgruppe und anschließende S_N2 -Reaktion mit einem eine nukleophile Funktionalität enthaltenden Dienophil

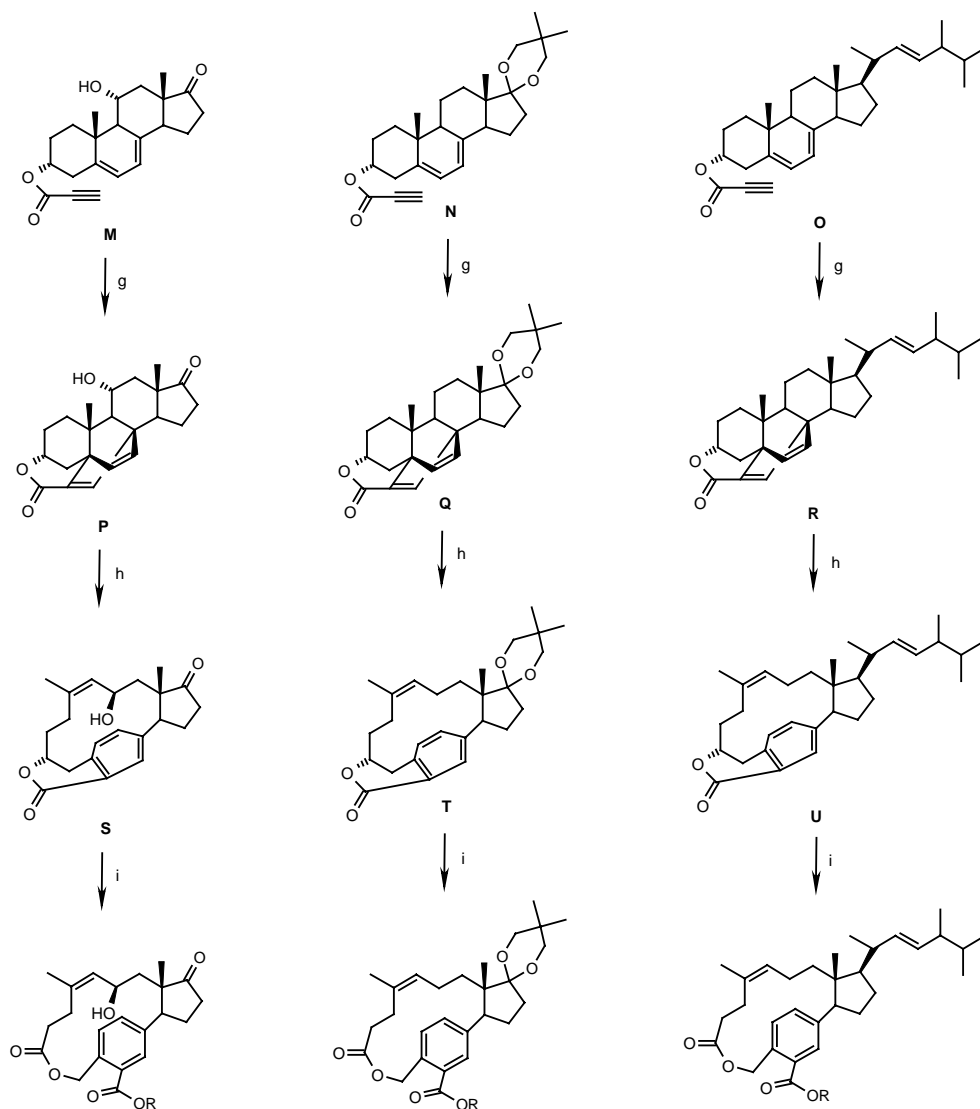
¹⁵² Die intramolekulare Reaktionsführung könnte evtl. auch Nebenreaktionen wie die En-Reaktion und Doppelbindungsisomerisierungen mit anschließender Diels-Alder-Addition an anderer Stelle als am B-Ring, siehe Kapitel 3.4.3 sowie 3.4.7, einschränken.



- b) Dien-Bildung durch Allyl-Bromierungs-Eliminierungs-Sequenz
 c) Inversion des Stereozentrums an Position 3 (Mitsunobu oder Oxidations-Reduktions-Sequenz)
 d) Reduktion des Ketons zur alpha-konfigurierten Hydroxyfunktion
 e) Schutzgruppenoperation
 f) Einführung des Dienophils

Schema 117

Zur Erforschung der Bedingungen für die Diels-Alder-Reaktion und möglicher Nebenreaktionen der Dien-Systeme werden Derivate des Ergosterols darüber hinaus auch intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit Dienophilen wie Diethylazodicarboxylat und Brommaleinsäureanhydrid unterworfen. Zur Untersuchung der Eignung als Schutzgruppe für die Dien-Einheit werden zudem intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen mit 1,4-Phthalazindion durchgeführt.



Makrolide, R = H oder Alkyl

g) intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

h) Retro-Diels-Alder-Reaktion

i) Esterhydrolyse, ggf. Veresterung, ggf. Ketalschutz (bei X und Y)
Oxidation zum Keton, anschließend Baeyer-Villiger-Oxidation

Schema 118

Auf die einzelnen Experimente mit den jeweiligen Steroiden wird in den folgenden Kapiteln eingegangen. Den Anfang macht die Verschiebung der Doppelbindung in Steroid **130** aus dem A-Ring in den B-Ring.

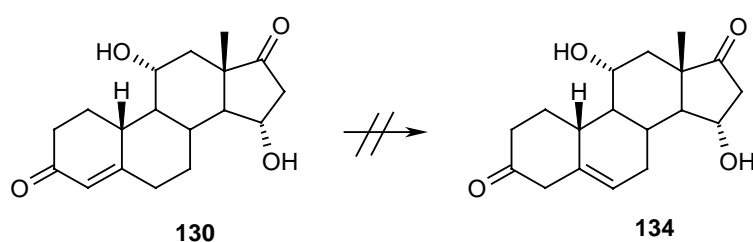
3.4 Ergebnisse und Diskussion

3.4.1 Doppelbindungsverschiebung in Steroid 130 vom A-Ring in den B-Ring

In Steroid **130** steht die Doppelbindung in Konjugation zur 3-Ketofunktion und somit im A-Ring. Zur Synthese von $\Delta^{5,7}$ -Steroiden muss also erst einmal die bereits vorhandene Doppelbindung in der B-Ring verschoben werden.

Für eine solche Doppelbindungsverschiebung an 3-Oxo-4,5-didehydrosteroiden sind mehrere Beispiele bekannt; diese beziehen sich allerdings jeweils auf Steroidsysteme ohne über 3-Oxo- und 17-Oxo-Substitution hinausgehende Heterofunktionalisierung¹⁵³. Prinzipiell beruhen diese basenkatalysierten Isomerisierungsreaktionen auf initiieller Enolat-Bildung und anschließender regioselektiver Protonierung; die Protonierung erfolgt dabei kinetisch bevorzugt in der etwas elektronreicheren Nachbarposition zum Carbonylzentrum. Es gilt dabei, die Bildung des thermodynamisch günstigeren α,β -ungesättigten Carbonylsystems zu unterdrücken.

Dies gelang im Falle des Steroids **130** nicht. Bei Verwendung von KOH als Base in einer heterogenen Reaktion wurde stets nur das eingesetzte Δ^4 -Steroid isoliert. Die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat führte sogar zu partieller Zersetzung des Substrats. Das Δ^5 -Steroid-Derivat **134** wird nicht gebildet, siehe Schema 119. Vermutlich spielen hierbei die Hydroxyfunktionen in den Positionen 11 und 15 eine Rolle¹⁵⁴.



Schema 119

Leider verlief das Schützen der Hydroxyfunktionen als *tert*-Butyldimethylsilylether unvollständig und mit schlechten Ausbeuten. Auf weitere Versuche der Isomerisierung nach vorherigen Schutzgruppenoperationen oder die Untersuchung alternativer Protokolle zur

¹⁵³ a) KOH als Base: Incan, E. D.; Viout, P.; *Tetrahedron* **1984**, 40, 3421-3424; b) KO^tBu als Base: Ringold, H. J.; Malhotra, S.K.; *Tetrahedron Lett.* **1962**, 669-672 und Rychnovsky, S. D.; Mickus, D. E.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2732-2736

¹⁵⁴ Ein möglicher Reaktionsweg unter Beteiligung der Hydroxyfunktion in Position 15 wäre beispielsweise eine Retro-Aldol-Reaktion unter Öffnung des D-Rings.

Doppelbindungsverschiebung¹⁵⁵ wurde verzichtet, weil Δ^5 -Steroide (**131** und **132**) sowie das $\Delta^{5,7}$ -Steroid Ergosterol (**133**) für die weiteren Untersuchungen zur Verfügung standen.

Auf das Steroid **130** bzw. seine Derivate wird deshalb im Folgenden nicht mehr eingegangen.

3.4.2 Aufbau von 5,7-Dienen und Schutzgruppenoperationen

Die Steroide **131** und **132** besitzen bereits eine Doppelbindung im B-Ring. Für die im weiteren Verlauf der Arbeit geplanten Diels-Alder-Reaktionen gilt es nun, aus den Δ^5 -Steroiden entsprechende $\Delta^{5,7}$ -Steroidsysteme zu generieren. Hierfür existieren Protokolle von Allylbromierung-Eliminierungs-Sequenzen¹⁵⁶.

In der Literatur wird die Bildung einer Mischung aus 4,6-Dien und 5,7-Dien beschrieben¹⁵⁷; das 5,7-Dien wird in erstgenannter Literaturstelle mittels Derivatisierung als Hetero-Diels-Alder-Addukt mit PTAD (4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion) vom hiermit nicht reagierenden 4,6-Dien säulenchromatographisch abgetrennt – siehe Schema 120. Bei den anderen Arbeiten wird das Nebenprodukt auf einer späteren Stufe abgetrennt.

Da in den hierzu existierenden Beispielen kaum Heterofunktionen am Steroidgerüst vorhanden sind, muss die Übertragbarkeit auf die funktionalisierten Steroide **131** und **132** bzw. deren Derivate geprüft werden.

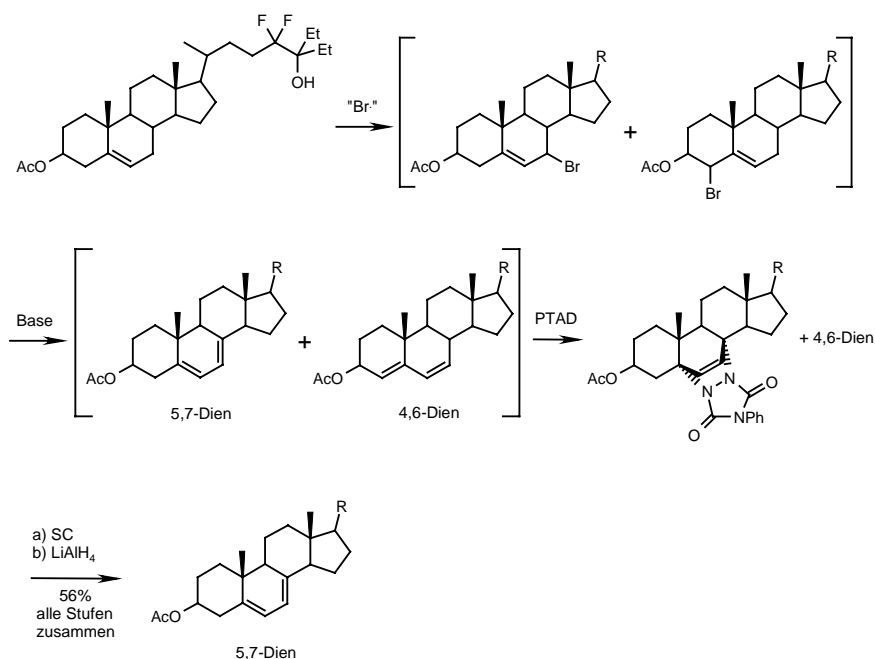
Zur Reduktion unerwünschter Nebenreaktionen sind ggf. Schutzgruppenoperationen nötig.

Die entsprechenden Untersuchungen werden hier nacheinander zuerst für das Steroid **131** und dann für das Steroid **132** beschrieben.

¹⁵⁵ Vorsichtige Hydrolyse von Enolestern, so daß die kinetisch begünstigte Protonierung benachbart zum Carbonyl stattfindet und die langsamere Isomerisierung zum thermodynamisch günstigeren α,β -ungesättigten Carbonyl-Produkt nicht zum Zuge kommt: Belleau, B.; Gallagher, T. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4458–4460 und Westphal, U.; *Berichte d. D. Chem. Gesellschaft* **1937**, 70, 2128–2136

¹⁵⁶ Gill, H. S.; Londowski, J. M.; Corradino, R. A.; Zinsmeister, A. R.; Kumar, R.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 480–490; A. Prella, *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1986**; A. Prella, *Dissertation*, Universität Hannover **1988**; D. Fischer, *Diplomarbeit*, Universität Hannover **1989**; D. Fischer, *Dissertation*, Universität Hannover **1992**; Henbest, H. B.; *J. Chem. Soc.* **1948**, 1783, 1788, 1792, 1798–1803

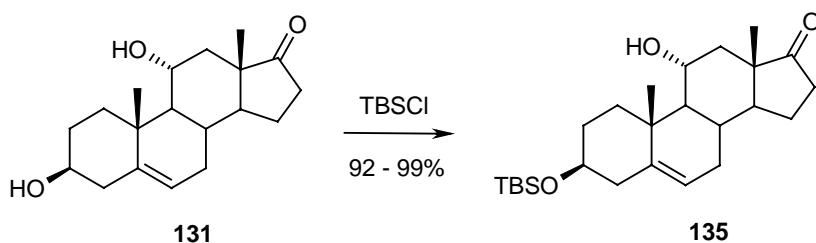
¹⁵⁷ Eine Heterofunktion ist dabei häufig nicht vorhanden; bei den meisten Literaturstellen sind nur Steroide untersucht worden, bei denen geschützte 3 β -Sauerstofffunktionen, 17-Ketofunktionen oder geschützte 17 β -Sauerstofffunktionen vorhanden sind.



Schema 120

Zu Steroid **131**:

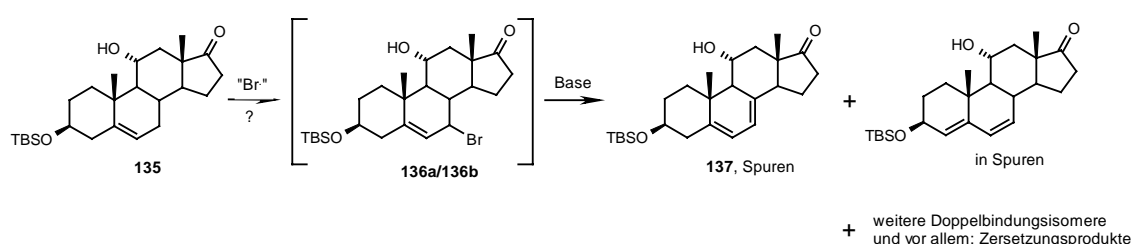
Das Steroid **131** wurde zunächst in guter Ausbeute an der Hydroxyfunktion in Position 3 als TBS-Ether geschützt (Schema 121); die Struktur des dabei erhaltenen Steroid-Derivats **135**¹⁵⁸ konnte NMR-analytisch sehr detailliert bewiesen werden – so konnten beispielsweise sämtliche Kohlenstoffsignale und fast jedes einzelne Protonensignal aufgelöst und eindeutig zugeordnet werden. Aufgrund der Annahme, dass die Hydroxyfunktion in Position 11 in dem Tetracyclus gut abgeschirmt ist, wurde hier zunächst auf die Einführung einer Schutzgruppe an dieser Position verzichtet.



Schema 121

Dann wurde die Sequenz aus radikalischer Allyl-Bromierung zu Steroid **136** und anschließender Eliminierung gemäß obiger Literatur durchgeführt: Nach radikalischer

Bromierung mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin und AIBN in Hexan wird das Rohprodukt zur Eliminierung mit Chinaldin (2-Methylchinolin) als Base umgesetzt (Schema 122). Dabei konnte allerdings keine umfangreiche Produktbildung erreicht werden. Hingegen wird in nicht unerheblichem Maße Zersetzung des Substrats beobachtet. Daneben werden Spuren mehrerer isomerer Diene gefunden. Neben den Signalen für Steroidsubstrate mit Doppelbindungen in A-Ring oder C-Ring werden im Protonen-NMR-Spektrum Signale gefunden, die für die Bildung des gewünschten $\Delta^{5,7}$ -Steroids **137** sprechen: Die Kopplungsmuster (und der Vergleich mit den Literaturdaten ähnlicher Systeme) der Signale bei 5.59 ppm (dd, $^3J = 5.4$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz) und 5.41 ppm (d, $^3J = 5.4$ Hz) weisen auf die Anwesenheit des 5,7-Diens hin. Die geringen Mengen, in denen diese Verbindung bei säulenchromatographischer Reinigung als Mischung diverser isomerer Diene anfiel, erlaubten keine Isolierung, zumal für größere Reaktionsansätze nicht ausreichend Edukt (Steroid **131**) vorhanden war. Auch eine Derivatisierung des erwünschten Diens **137** als Diels-Alder-Addukt (mit PTAD wie in obiger Literatur) zur Abtrennung der unerwünschten Isomere bot sich aufgrund der nur geringen Mengen nicht an.



Schema 122

Aufgrund der Überlegung, die Hydroxyfunktion in Position 11 und evtl. auch die Ketofunktion in Position 17 könnten einen störenden Einfluss auf die Reaktionssequenz haben, wurden an diesen funktionellen Gruppen Schutzgruppenoperationen durchgeführt. Auf diese wird hier allerdings nicht näher eingegangen, weil sowohl beim Ketalschutz¹⁵⁹ als auch beim Schutz der Hydroxyfunktion¹⁶⁰ einige Schwierigkeiten auftraten und sich an den Derivaten des Steroids **131** Schwierigkeiten bei späteren Manipulationen zur Realisierung der α -Konfiguration an Position 3 zeigten (siehe auch weiter unter bei Steroid **133**, Kapitel 3.4.5). Deshalb wurde hier die Aufmerksamkeit zunächst auf das Steroid **132** (bereits mit α -

¹⁵⁸ Higashi, T.; Daifu, Y.; Shimada, K.; *Steroids* **2001**, 66, 865–874

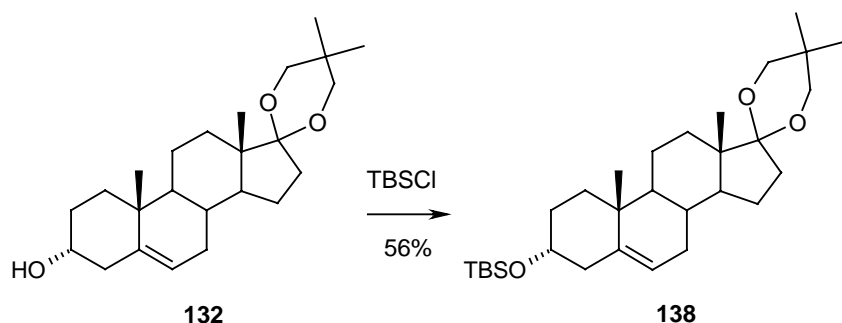
¹⁵⁹ Die Ketalbildung unter milden Bedingungen (TMSOTf und bis-TMS-1,2-Ethandiol; Lit.: Hwu, J. R.; Leu, L.-C.; Robl, J. A.; Anderson, D. A.; Wetzel, J. M.; *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 188–191; wegen Säureempfindlichkeit des TBS-Ethers) liefert nur geringe Ausbeuten.

Konfiguration an Position 3) und später dann auf das Steroid **133** (mit bereits vollständiger 5,7-Dien-Funktion) gelenkt. Auf eine eingehendere Besprechung der Derivate des Steroids **131** wird deshalb in diesem Aufsatz verzichtet.

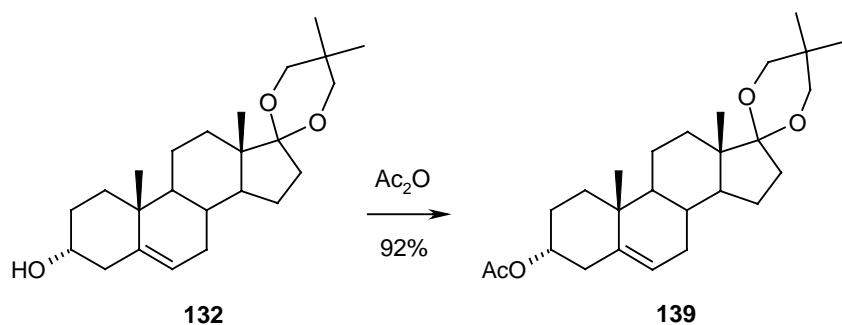
Zu Steroid **132**:

Vom Steroid **132** standen nur geringe Mengen zur Verfügung¹⁶¹.

Auch dieses wurde zunächst an der Hydroxyfunktion in Position 3 geschützt. Während der Schutz als TBS-Ether **138** nur mäßige Ausbeuten erbrachte (siehe Schema 123), ließ sich die Acetat-Schutzgruppe unter Bildung des Steroids **139** gut einführen (siehe Schema 124).



Schema 123



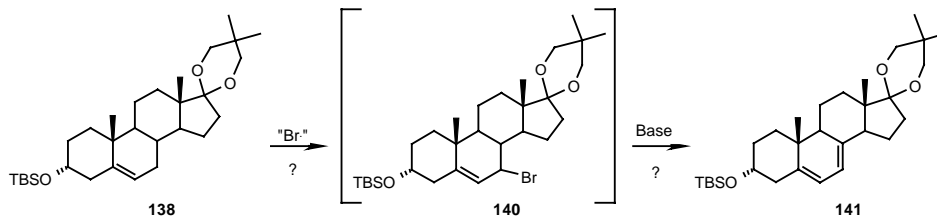
Schema 124

Die bereits zum Steroid **131** besprochene Dien-Bildung über eine Allylbromierungs-Eliminierungs-Sequenz wurde hier sowohl mit dem TBS-geschützten α -konfigurierten 3-Hydroxysteroid **138** als auch mit dem Acetat-geschützten α -konfigurierten 3-Hydroxysteroid **139** untersucht.

¹⁶⁰ MOM-Schutz und TMS-Schutz brachten kaum Produkt hervor, dafür fand teilweise Abspaltung der TBS-Schutzgruppe statt; Acetat-Schutz verlief hingegen befriedigend.

¹⁶¹ Das Steroid **132** wurde als Mischung mehrerer Stereoisomere angeliefert. Um es in reiner Form zu erhalten, mussten durch wiederholte HPLC das isomere β -konfigurierte 3-Hydroxy- Δ^5 -Steroid und das isomere α -konfigurierte 3-Hydroxy- Δ^4 -Steroid abgetrennt werden; übrig blieben nur vergleichsweise geringe Mengen an Steroid **132**.

Zunächst kam der TBS-Ether **138** zum Einsatz, siehe Schema 125. Die Allylbromierungs-Eliminierungssequenz aus radikalischer Bromierung mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin und AIBN in Hexan sowie Eliminierung mit Chinaldin (2-Methylchinolin) als Base lieferte hierbei nach angeschlossener säulenchromatographischer Reinigung eine Mischung mehrerer, kaum voneinander zu trennender¹⁶² Substanzen.



Schema 125

Für die Bildung des erwarteten Produkts, Steroid **141**, sprechen Protonen-NMR-Signale bei 5.61 ppm und 5.53 ppm für die olefinischen Protonen sowie bei 4.04 ppm für das Proton an Position C-3. Daneben bilden sich auch zwei ungesättigte Steroidsysteme, die jeweils unter Eliminierung von TBSOH entstanden sein müssen und vermutlich die in Bild 24 angedeuteten Strukturen **142** bzw. **143** aufweisen.

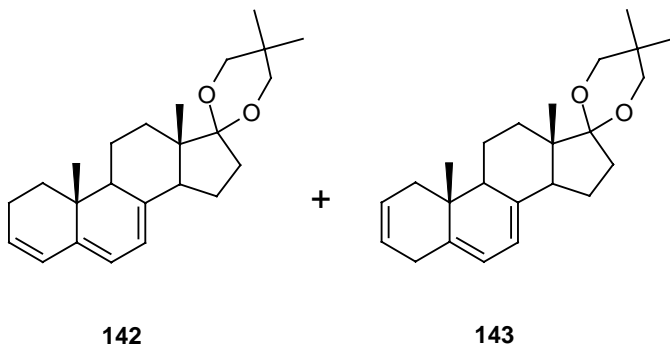
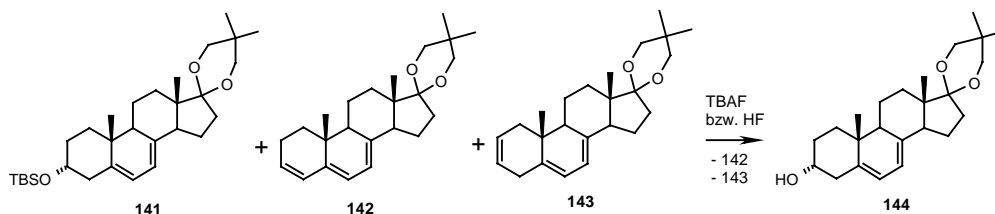


Bild 24

Im Protonen-Kernresonanzspektrum sind im Bereich von 6.0 ppm – 5.3 ppm (bei 5.91; 5.88; 5.67; 5.55; 5.41; 5.33) entsprechend viele Olefin-Signale zu finden. Wegen der Überlagerung der einzelnen Signale ist eine genaue Integration der jeweiligen NMR-Signale erschwert; das Verhältnis der drei Verbindungen zueinander lässt sich aber in Übereinstimmung mit HPLC-analytischen Ergebnissen zu etwa 1:1:1 abschätzen.

In der Hoffnung, hierdurch eine gute Trennbarkeit des erwünschten Produkts **141** von den Nebenprodukten erreichen zu können, wird die säulenchromatographisch gereinigte Produktmischung aus der Allylbromierungs-Eliminierungssequenz anschließend ohne weitere Isolierungsversuche den Bedingungen einer Schutzgruppenabspaltung unterworfen. Während sich das Substrat dabei gegenüber TBAF in THF nur wenig reaktiv zeigte, gelang die Abspaltung der Silylschutzgruppe zum Steroid **144** schließlich mit HF in Acetonitril:



Schema 126

Auch dieses Produkt ließ sich aber nicht in reiner Form isolieren. Unter den Bedingungen der Silylschutzgruppen-Abspaltung entstehen auch hier wieder schwer abtrennbare Nebenprodukte. Neben leicht verunreinigtem 3-Hydroxysteroid **144** kann hier eine Mischung der Trien-Derivate **145** und **146** (aus den Steroid-Trienen **142** und **143** durch Abspaltung der Ketaleschutzgruppe hervorgegangen, siehe Bild 25) isoliert werden.

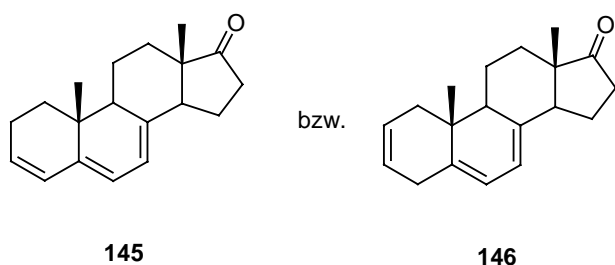


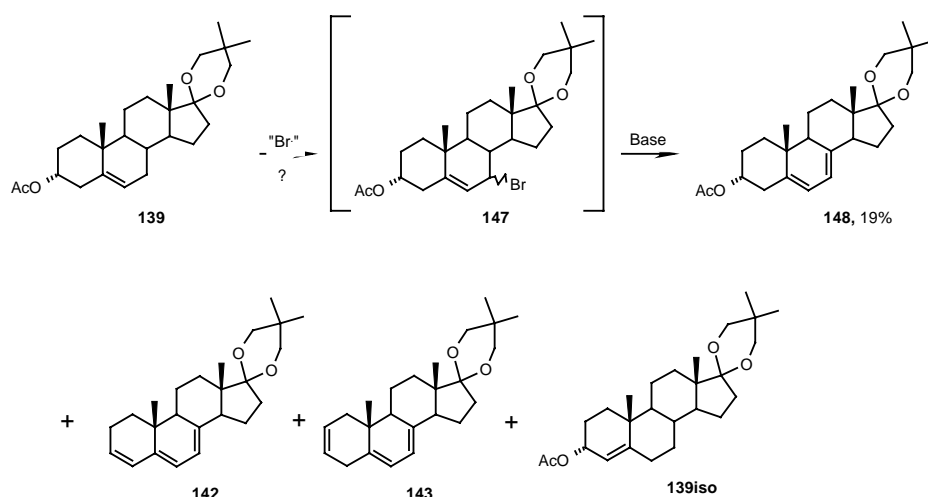
Bild 25

Da auch hier wieder die Reinisolierung des gewünschten Produkts, nämlich des 3-Hydroxysteroids **144**, nach ersten HPLC-analytischen Untersuchungen nicht trivial erscheint und die gesamte Sequenz vom Steroid **132** über den Silylether **138** zum Alkohol **144** sehr verlustreich ist, wird als nächstes untersucht, ob die Synthese dieses Alkohols über das Acetat **139** günstiger ist.

¹⁶² Analytische HPLC lieferte kaum praktikable Trennbedingungen

Bei der Allylbromierungs-Eliminierungs-Sequenz des Acetats **139** wurde nach säulenchromatographischer Reinigung das gewünschte Steroid **148** in einer Mischung mit den beiden Trienen **142** und **143** (siehe Bild 24) und einer weiteren Verunreinigung in sehr mäßiger Ausbeute erhalten (Schema 127).

Für die Bildung des erwarteten Produkts, Steroid **148**, sprechen Protonen-NMR-Signale bei 5.55 – 5.46 ppm (m) und 5.37 – 5.28 ppm (m) für die olefinischen Protonen sowie bei 4.98 ppm (m) für das Proton am C-3; zudem noch das Acetoxy-Signal bei 1.97 ppm (s). Für die jeweils unter Eliminierung von AcOH entstandenen Steroid-Triene sind im Protonen-Kernresonanzspektrum im Bereich von 5.9 ppm – 5.2 ppm (bei 5.88; 5.82; 5.62; 5.53; 5.47; 5.32) entsprechend viele Olefin-Signale zu finden. Die Olefin-Signale der Triene überlagern sich dabei ebenso wie die Signale für die jeweiligen Ketalgruppen.

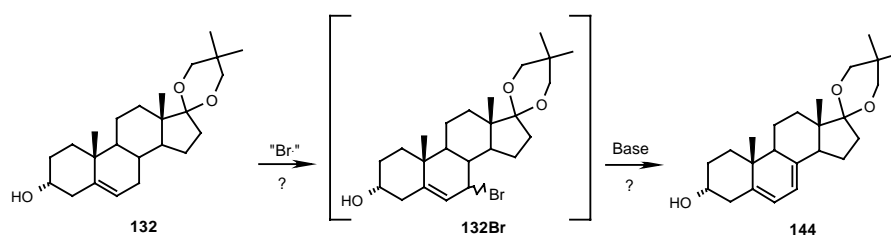


Schema 127

Mittels HPLC konnte die Mischung der beiden Steroid-Triene **142** und **143** vom 3-Acetoxy- $\Delta^{5,7}$ -steroid **148** abgetrennt werden. Zudem lässt sich hierbei auch noch eine kleine Menge an Verbindung **139iso** (siehe Schema 127), einem Δ^4 -Steroid-Isomer zum Edukt **139**, isolieren. Die Ausbeute an 3-Acetoxy-Dien **148** beträgt dabei nur etwa 19%. Noch stärker als bei der 3-*tert*-Butyldimethylsiloxyverbindung **138** tritt bei der 3-Acetoxyverbindung **139** Eliminierung der geschützten Sauerstofffunktionalität und dabei Zerstörung eines essentiellen stereogenen Zentrums in Erscheinung.

Die geschützten α -konfigurierten 3-Hydroxysteroiden neigen also stark zur Eliminierung.

Deshalb wurde auch das Steroid **132** selbst – ohne vorherige Schutzgruppenoperation – der Allylbromierungs-Eliminierungs-Sequenz unterworfen (Schema 128). Hierbei entsteht allerdings eine unübersichtliche Mischung mehrerer Verbindungen. Bei säulenchromatographischer Reinigung wird eine Fraktion mit mehreren Verbindungen sehr ähnlicher Polarität erhalten, unter ihnen auch der Produkt-Alkohol **144**. Die ohnehin nur kleine Fraktion enthält dabei aber überwiegend Nebenprodukte, das erwünschte Produkt ist nur zu etwa 20-30% enthalten¹⁶³. Auf weitere Reinigungsschritte durch HPLC wurde wegen der geringen Ausbeute verzichtet.



Schema 128

Alle drei Steroidsysteme - der Alkohol **132**, dessen Silyletherderivat **138** und dessen Essigsäureesterderivat **139** - liefern auf dem gewählten Weg keine brauchbaren Mengen an $\Delta^{5,7}$ -Dien. Wegen der geringen Mengen an Steroid **132** musste hier auf umfangreichere Untersuchungen an dessen Derivaten verzichtet werden.

Das Steroid **133**, Ergosterol, enthält bereits die $\Delta^{5,7}$ -Dien-Einheit. Wegen der Probleme bei der Etablierung dieser Funktionalität in den Steroiden **131** und **132** wurde entschieden, die folgenden Untersuchungen¹⁶⁴ zunächst mit dem Ergosterol durchzuführen.

3.4.3 Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen zur Verifikation von Nebenreaktionen und zur Einführung einer Schutzgruppe für die 5,7-Dien-Einheit im Ergosterol

Auf Diels-Alder-Reaktionen mit Steroid-Dienen wird in Kapitel 3.4.7 ausführlicher eingegangen (siehe unten).

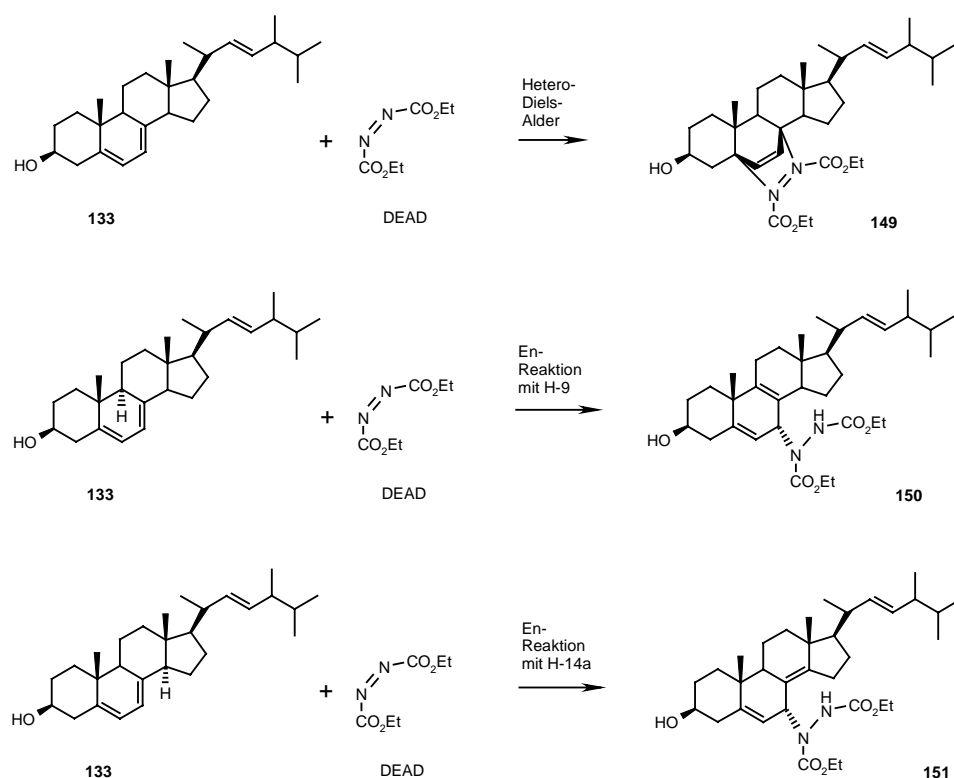
¹⁶³ Das entspricht einer Ausbeute von 5 - 8%.

¹⁶⁴ Manipulationen an der 3-Hydroxy-Funktion, Einführung des Dienophils, intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen und intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen

Bei ersten Vorversuchen zur Mitsunobu-Reaktion (Näheres siehe Kapitel 3.4.5) stellte sich heraus, dass Reagenzien wie DEAD (Diethylazodicarboxylat) in einer störenden Nebenreaktion mit der Dien-Einheit des Ergosterolsystems eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingehen.

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit Azodicarboxylaten sind schon länger bekannt¹⁶⁵. Auch derartige Reaktionen mit $\Delta^{5,7}$ -Steroiden wurden bereits beschrieben¹⁶⁶.

Zur Analyse dieser bei Mitsunobu-Reaktionen an $\Delta^{5,7}$ -Steroid-Dienen möglichen Nebenreaktion wurde das Ergosterol unter den Bedingungen dieser Reaktionen (mehrere Stunden bei 0°C bis 40°C) mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) umgesetzt. Hierbei wurde eine Mischung aus dem Hetero-Diels-Alder-Addukt (**149**) und zwei durch Hetero-En-Reaktion entstehenden Nebenprodukten (**150** und **151**) erhalten:



Schema 129

In allen drei Verbindungen steht die neu eingebaute Gruppe nach unten (α), also in der Richtung, aus der das Nukleophil bei der Mitsunobu-Reaktion das Substrat angreifen soll. Auf eine Trennung der drei Konstitutionsisomere wurde verzichtet, weil mit dem Bereich von 6.22

¹⁶⁵ Gassmann, P. G.; Mansfield, K. T.; *Org. Synth.* **1969**, 49, 1-6

¹⁶⁶ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Poyatos, J. A.; Jimenez, D.; Oliver, E.; *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1491-1496

ppm – 5.92 ppm (Olefin-signale H-6 und H-7 des Steroids **149** sowie jeweils NH von den Steroiden **150** und **151**) im Protonen-Kernresonanzspektrum ein signifikantes Beobachtungsfenster ermittelt werden konnte und bei den Mitsunobu-Reaktionen ggf. ein gleichzeitiges Auftreten aller drei Produkte zu erwarten ist. Deshalb wurde hierzu auch keine weitergehende Analytik durchgeführt.

Bei den Untersuchungen zur Einführung einer Schutzgruppe für die Dien-Einheit fiel die Wahl auf 1,4-Phtalazindion als Dienophil, weil sich sein Hetero-Diels-Alder-Addukt¹⁶⁷ insbesondere gegenüber elektrophilen Oxidationsreagentien (wie Ozon) stabiler verhält als beispielsweise das der PTAD-Gruppe (4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion). Letzteres ist im Allgemeinen sowohl lichtempfindlicher als auch sauerstoffempfindlicher¹⁶⁸.

1,4-Phtalazindion und 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion gehören zu den wenigen Dienophilen überhaupt, mit denen $\Delta^{5,7}$ -Steroid-Diene weitgehend unter Bildung der Diels-Alder-Produkte - ohne starke Bildung der Produkte von En-Reaktionen - reagieren¹⁶⁹.

Die Phtalazindiono-Schutzgruppe wird durch Reaktion des Steroid-Diens mit Phtalhydrazid in Gegenwart von Bleitetraacetat (oder Mangandioxid) als Oxidans für die in situ-Generierung von 1,4-Phtalazindion eingeführt. Sie ist gegen mäßig starke Basen und Säuren stabil. Ihre Abspaltung kann mit Lithiumaluminiumhydrid in THF oder Thermolyse¹⁷⁰ erreicht werden.

Zuerst wurde aus Ergosterol (**133**) mittels Standardoperation das Ergosterolbenzoat **152** synthetisiert¹⁷¹ und dieses dann in Gegenwart von Bleitetraacetat mit 1,4-Phtalazindion umgesetzt¹⁷². Dabei erhält man in sehr guten Ausbeuten das Diels-Alder-Addukt **153** (Schema 130).

¹⁶⁷ Bogoslovskii, N. A.; Livinova, G. E.; Titova, I. A.; Samokhvalov, G. I.; Mairanovskii, V. G.; Gurevich, V. M.; Filippova, T. M.; *J. Org. Chem. USSR* (Engl. Transl.) **1981**, 17, 1705-1710; *Zh. Org. Khim.* (russian) **1981**, 17, 1909-1915

¹⁶⁸ a) Schick, H.; Schönecker, B.; Droscher, P.; Hauschild, U.; Schrötter, E.; *Synthesis* **1990**, 193-195; b) Murakami, N.; Sugimoto, M.; Morita, M.; Kobayashi, M.; *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2663-2670

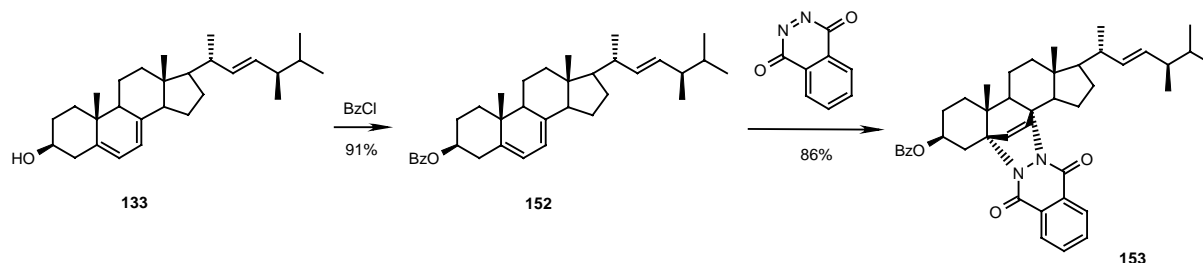
¹⁶⁹ Leigh, W. J.; Hughes, D. W.; Mitchell, S.; *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2730-2744

¹⁷⁰ zu weiteren Abspaltbedingungen siehe auch Scherlitz-Hofmann, I.; Dubs, M.; Prousa, R.; Schönecker, B.; Droscher, P.; Schick, H.; Schrötter, E.; *Synthesis* **1999**, 1331-1334

¹⁷¹ Dolle, R. E.; Kruse, L. I.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4047-4053

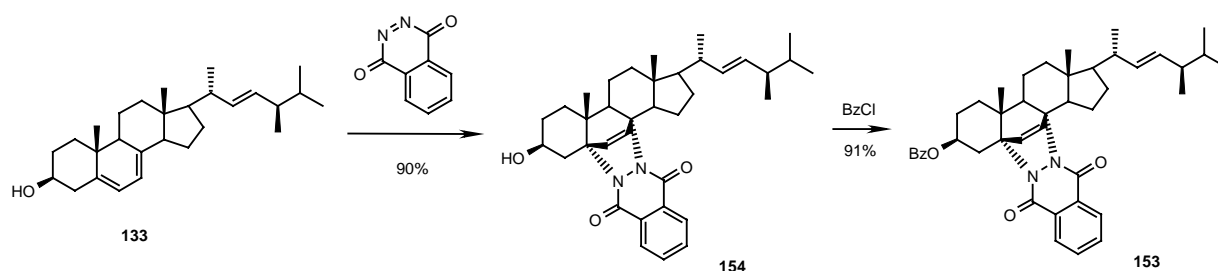
¹⁷² gemäß Schick, H.; Schönecker, B.; Hauschild, U.; Schrötter, E.; *Pharmazie* **1986**, 41, 597

Zum Ergosterolbenzoat ist anzumerken, dass es bei größeren Ansätzen während der säulenchromatographischen Reinigung (mit entsprechend längerer Verweildauer auf der Kieselgelsäule) mit Essigsäureethylester enthaltenden Eluentien zur Umesterung zum entsprechenden Acetat neigt.



Schema 130

Auch bei der Umsetzung des Alkohols (**133**) mit 1,4-Phthalazindion in Gegenwart von Bleitetraacetat konnte das entsprechende Diels-Alder-Addukt **154** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden; eine anschließende Einführung der Alkohol-Schutzgruppe¹⁷³ zum Benzoat **153** verläuft ebenfalls problemlos.



Schema 131

Für die Synthese des 5,8-Phthalazindiono-Benzoats **153** ist der Weg über das Benzoat **152** und anschließende Hetero-Diels-Alder-Reaktion wegen einfacherer Reinigungsoperationen ein wenig besser als der umgekehrte Weg.

Bei der Verseifung des Benzoats **153** treten erhebliche Verluste auf. Während vergleichsweise milde Bedingungen (Kaliumcarbonat in Methanol) nur zu unzureichender Hydrolyse führen (wenig Umsetzung nach 24 h bei RT), tritt bei sehr stark basischen Bedingungen und zu langer Reaktionszeit Zersetzung auf. Deshalb ist es günstig, dass sich das Diels-Alder-Addukt **154** problemlos aus Ergosterol erhalten lässt.

Der Schutz der Dien-Einheit im Ergosterol bzw. dessen Benzoat funktioniert gut. Das entsprechende Ergosterolderivat ermöglicht u. a. die ozonolytische Verkürzung der Seitenkette an C-17, worauf im folgenden Kapitel eingegangen wird.

3.4.4 Verkürzung der Seitenkette des Ergosterols

Aufgrund ihrer Anfälligkeit für Nebenreaktionen¹⁷⁴ und an einigen Ergosterolderivaten auftretenden Löslichkeitsproblemen entstand die Idee, die Seitenkette am C-17 zu verkürzen, um weitergehende Reaktionen auch an einem derart modifizierten Steroid-Dien untersuchen zu können. Darüber hinaus sollten dadurch auch die Kernresonanzspektren an Komplexizität verlieren. Ohne Olefin-Gruppe in der Seitenkette kann rascher festgestellt werden, ob das $\Delta^{5,7}$ -Dien noch intakt ist und ob bzw. ggf. auch welche weiteren Olefine gebildet wurden.

Zur Spaltung der Doppelbindung in der Seitenkette bietet sich die Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung an; diese wurde bereits früher an Phtalazindiono-geschützten Ergosterolderivaten durchgeführt¹⁷⁵.

Der im vorangegangenen Kapitel beschriebene (Phtalazindiono-) Schutz der Dien-Einheit ist dabei zwingend, um konkurrierende Reaktionen zu verhindern.

Der hierbei entstehende Alkohol erlaubt seinerseits wiederum mannigfaltige Möglichkeiten zur Modifizierung der Seitenkette (siehe auch Literatur in Fußnoten 168a und 170).

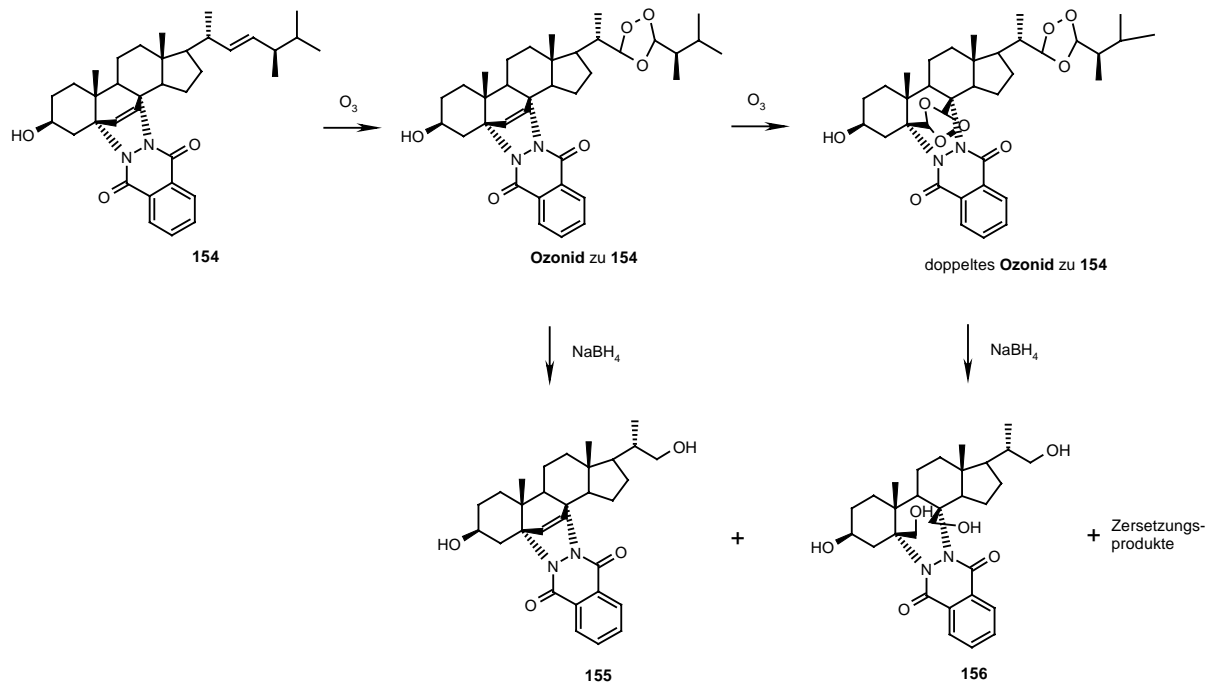
Zunächst wurde das Ergosterolderivat **154** mit der Phtalazindiono-Schutzgruppe für die Dien-Einheit den Bedingungen einer Ozonolyse unterworfen. Die bei Ozonolysen übliche Blaufärbung als Signal für das Reaktionsende tritt hier erst nach Oxidation der Seitenketten-Doppelbindung und der Etheno-Brücke auf. Überraschenderweise ist die Etheno-Brücke trotz der Abschirmung durch die Phtalazindiono-Gruppe für das Ozonmolekül relativ gut erreichbar. Zwar wird die elektronenreichere Doppelbindung in der Seitenkette bevorzugt angegriffen, aber sobald diese zum Ozonid reagiert hat, greift das Ozon auch die Etheno-Brücke an.

Dünnschichtchromatographische Überwachung der Reaktion ist in diesem Fall schwierig, weil das Ozonid zum Steroid **154** in seiner Polarität stark dem Edukt ähnelt. So liefert diese Ozonolyse keine befriedigenden Ergebnisse und anschließende reduktive Aufarbeitung führt

¹⁷³ beispielsweise für Manipulationen an der Seitenkette

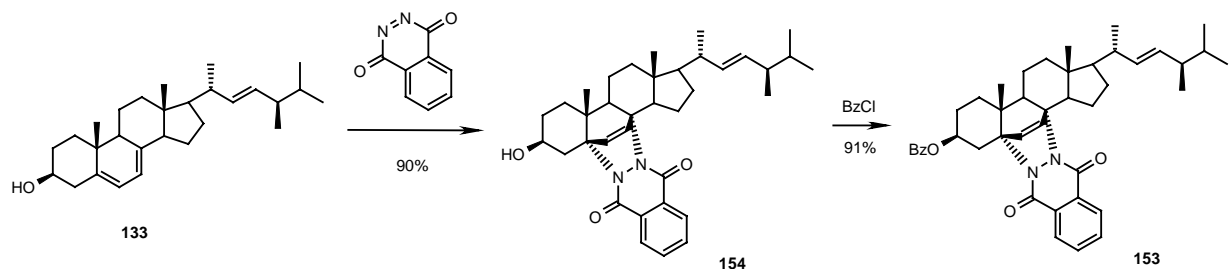
¹⁷⁴ siehe auch Oxidationsreaktionen in Kapitel 3.4.5.4

vorwiegend zu Zersetzungsprodukten. Neben geringen Mengen an durch Zersetzungsprodukte verunreinigtem 3,22-Diol **155** entstehen auch geringe Mengen des sehr polaren, schwer isolierbaren 3,6,7,22-Tetrols **156** (siehe Schema 132).



Schema 132

Wegen dieses unbefriedigenden Ergebnisses wurde die Ozonolyse des Phthalazindionogeschützten Ergosterolbenzoats **153** untersucht. Diese Reaktion ließ sich - im Gegensatz zur vorigen - sehr gut dünn-schichtchromatographisch überwachen. An diesem Substrat gelang die ozonolytische Spaltung ausschließlich der Doppelbindung in der Seitenkette sehr selektiv. Reduktive Aufarbeitung lieferte in guter Ausbeute das Literatur-bekannte^{168a,170} 3-Benzoyloxy-22-hydroxy-Steroid **157**:

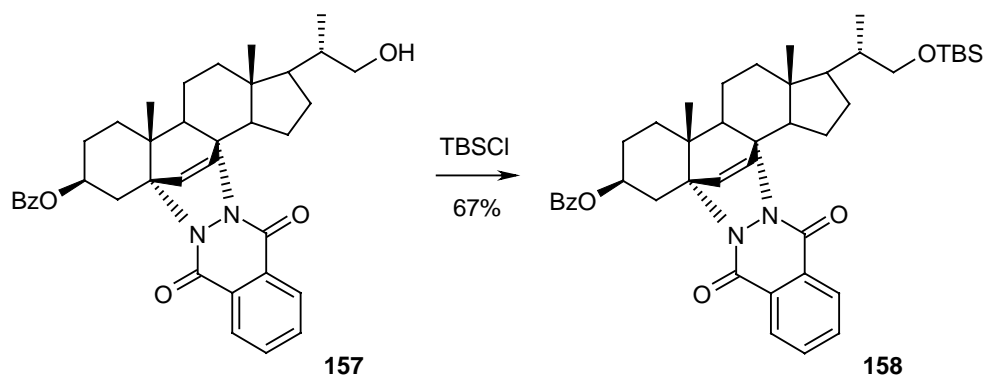


Schema 133

¹⁷⁵ Ozonolyse an Phthalazindiono-Ergosterol-silylethern: Literatur in Fußnoten 168a und 170

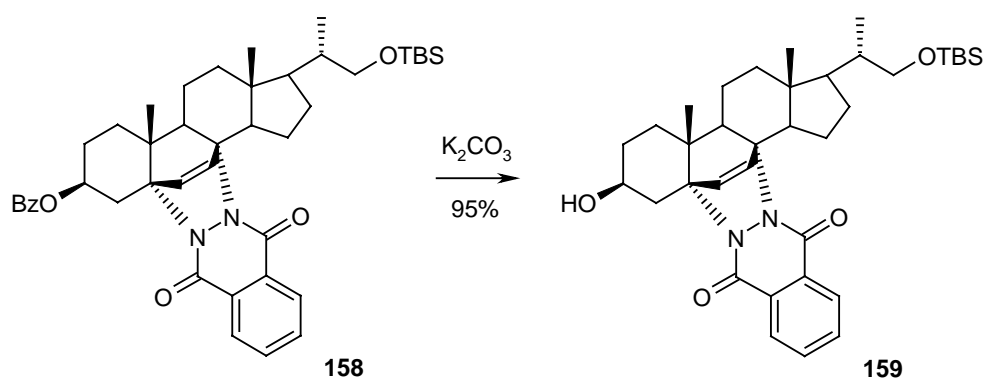
Ein zusätzlicher Vorteil dieser Verbindung besteht darin, dass sie sich sehr leicht an der C-22-Hydroxyfunktion orthogonal zum Benzoat an der C-3-Position schützen lässt¹⁷⁶.

So wird die 22-Hydroxyfunktion in Steroid **157** mit einer TBS-Schutzgruppe versehen, um bei späteren Reaktionen am C-3-Zentrum Nebenreaktionen in der Seitenkette ausschließen zu können. Das 3-Benzoyl-22-*tert*-butyldimethylsilyl-geschützte Steroid-Diol **158** wird hierbei in guter Ausbeute erhalten:



Schema 134

Die Verseifung des Benzoats **158** liefert schließlich den für Manipulationen am C-3-Zentrum prädestinierten, an den Dien-Einheit Phtalazindiono-geschützten Alkohol **159**.



Schema 135

Die Verseifung verläuft hierbei – im Gegensatz zu der Verseifung des Substrats **153** – reibungslos.

¹⁷⁶ Bei Verbindung **155** müsste die primäre Alkoholfunktion selektiv gegenüber der sekundären Alkoholfunktion geschützt werden.

In diesem Kapitel wurde die Generierung eines gegenüber dem Ergosterol mit einer verkürzten Seitenkette ausgestatteten Steroid-Derivats behandelt, welches aufgrund einer Phtalazindiono-Schutzgruppe an der Dien-Einheit bei Reaktionen am C-3-Zentrum besonders wenig Nebenreaktionen zeigen dürfte.

Parallel zu den Untersuchungen am C-3-Zentrum in den Ergosterolderivaten werden solche Untersuchungen auch an diesem Steroid-Derivat durchgeführt. Auf beide Bereiche geht das folgende Kapitel ein.

3.4.5 Etablierung α -konfigurierter Substituenten in 3-Position und Einführung der Dienophil-Einheit in Ergosterolderivate

Das Dienophil in Position 3 muss für spätere intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen als axialer Substituent, also α -konfiguriert, angebunden sein - wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben. Im Ergosterol (**133**) ist die Hydroxyfunktion aber β -konfiguriert. Deshalb gilt es entweder das Dienophil direkt unter Inversion in Position 3 einzuführen (Variante 1) oder dieses Zentrum zunächst zu invertieren und dann das Dienophil unter Konfigurationserhalt einzubauen (Variante 2).

Während sich Abschnitt 3.4.5.1 mit der ersten Variante an Ergosterolderivaten mit ungeschützter Dien-Einheit beschäftigt, wird in Kapitel 3.4.5.2 auf die zweite Variante an solchen Substraten eingegangen.

Darüber hinaus wird in Abschnitt 3.4.5.3 auf Versuche eingegangen, das Dienophil unter Inversion in Ergosterolderivate mit Phtalazindiono-geschützter Dien-Einheit (Einführung dieser Schutzgruppe siehe Kapitel 3.4.3) einzuführen und in Kapitel 3.4.5.4 werden entsprechende Versuche des indirekten Wegs (Variante 2) an derartigen Substraten beschrieben.

Abschnitt 3.4.5.5 schließlich behandelt Untersuchungen, die Konfiguration an Position 3 in Phtalhydrazido-geschützten, durch Ozonolyse an der Seitenkette verkürzten Ergosterolderivaten (Synthese dieser Derivate siehe Kapitel 3.4.4) zu invertieren.

Als Dienophil kommt in den hier beschriebenen Untersuchungen Propionsäure (Propiolsäure) zum Einsatz¹⁷⁷. Es soll als Ester an die 3-Hydroxyfunktion der Ergosterolderivate bzw. als Amid an entsprechende 3-Amino- oder 3-Aminomethyl-Ergosterolderivate gebunden werden.

Die Einführung des Dienophils als Ester unter Inversion am C-3 (Beispiele siehe Kapitel 3.4.5.1 und 3.4.5.3) sollte sich einerseits in einem zweistufigen Prozess über die Anbindung einer guten Fluchtgruppe und anschließende nukleophile Substitution mit Propiolat unter S_N2-Bedingungen und andererseits auch in einer Stufe mittels einer Mitsunobu-Reaktion mit Propiolsäure realisieren lassen.

Als Fluchtgruppen für den zweistufigen Prozess bieten sich die bei derartiger Aufgabenstellung sehr gebräuchlichen Methansulfonate und para-Toluolsulfonate an¹⁷⁸. Die Bevorzugung der Verwendung von Methansulfonat beruht hierbei auf dem geringeren sterischen Anspruch des entsprechenden Reagenzes.

Für die Mitsunobu-Reaktion¹⁷⁹ sprechen milde Bedingungen (häufig RT und darunter) sowie die im Allgemeinen geringere Neigung zu Eliminierungen und Gerüstumlagerungen¹⁸⁰ im Vergleich zur Tosylat/Mesylat-Methode. Voraussetzung für den Eintritt des H-Nu (protonierte Form des Nukleophil-Anions) bei Mitsunobu-Reaktionen ist eine gewisse Mindestacidität dieser Verbindung¹⁸¹.

Deswegen kommen in den Kapiteln 3.4.5.2 und 3.4.5.4 sowie 3.4.5.5 für die Mitsunobu-Reaktionen zur Inversion am C-3 ohne gleichzeitige Einführung des Dienophils (Variante 2) auch starke Säuren (Dichloressigsäure, para-Nitrobenzoesäure, etc.) zum Einsatz.

3.4.5.1 Versuche zur Einführung eines Dienophils am C-3 im Ergosterolsystem unter Inversion

Zur Einführung des Propiolats unter Inversion an eine Mesylat-Zwischenstufe wurde zunächst die Überführung des Steroid-Alkohols **133** in das entsprechende Ergosterolmesylat **160** und

¹⁷⁷ Auf Vorversuche mit an das Ergosterol angebindenem Acetylendicarbonsäuremonoethylester als Dienophil, das bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion aufgrund des zweiten elektronenziehenden Substituenten eine höhere Reaktivität als Propiolester aufweisen könnte, wird hier nicht näher eingegangen, weil die damit erhaltenen Ergebnisse zu spärlich waren.

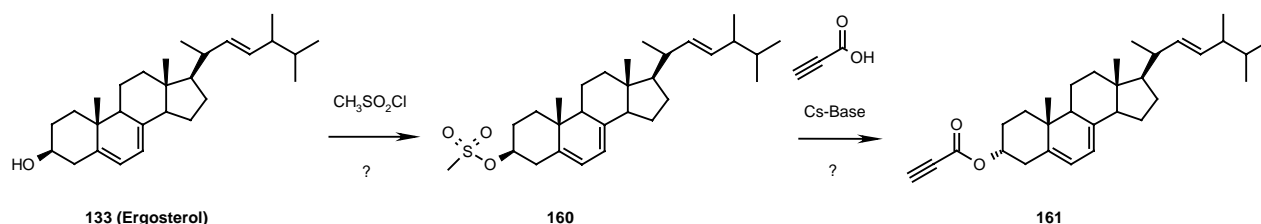
¹⁷⁸ Mesylat mit TEA, DMAP in DCM: Fernandes, R. A.; Kumar, Pradeep; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3447–3449

¹⁷⁹ Überblick: Mitsunobu, O.; *Synthesis* **1981**, 1 – 28; Näheres hierzu siehe auch Kapitel 2.3.1

¹⁸⁰ sowie S_N2'-Reaktionen bei Allylalkoholen

anschließend eine Umsetzung mit Propiolsäure in Gegenwart von Caesiumbasen zum Ergosterol-propiolester **161** untersucht (Schema 136).

Caesiumbasen haben sich bei nicht-trivialen Veresterungen sehr gut bewährt: Besonders vorteilhaft sind die milden Bedingungen¹⁸²: geringe Temperatur (0°C – RT), Toleranz sterischer Hinderung, Toleranz vieler - auch säuresensitiver - funktioneller Gruppen zeichnen die Veresterungen mit Caesiumbasen aus¹⁸³.



Schema 136

Die Synthese des Ergosterolmesylats **160** aus Ergosterol in Pyridin wurde bereits mehrfach erwähnt¹⁸⁴. Während J. Simonet et al. diese Verbindung ohne explizite Isolierung verwenden, beschreiben McMorris et al. eine 90%-ige Ausbeute reinen Produkts - ohne Reinigungsschritt¹⁸⁵. Tatsächlich traten bei der Synthese des Ergosterolmesylats **160** aber erhebliche Probleme auf. Einerseits brachte auch ein deutlicher Reagenz-Überschuss weder mit Triethylamin und DMAP (katalytisch) in Dichlormethan noch mit DMAP (katalytisch) in Pyridin eine vollständige Umsetzung¹⁸⁶. Andererseits bildeten sich in erheblichem Maße zwei 3 α ,5 α -Cyclopropyl-Nebenprodukte, nämlich vorwiegend das 3 α ,5 α -Cyclopropyl-6,8(14),22-Trien **162**¹⁸⁷, aber auch das 3 α ,5 α -Cyclopropyl-6,8(9),22-Trien **163** (Bild 26).

¹⁸¹ Mitsunobu, O. et al.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427; Mitsunobu, O.; Sano, T.; Wada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679; Mitsunobu, O.; Wada, M.; *Tetr. Lett.* **1972**, 1279

¹⁸² Bei Titration der Säure mit Caesiumcarbonat zum Caesiumcarboxylat und Verwendung desselben in der Reaktion sind sogar Neutralbedingungen möglich

¹⁸³ Caesiumcarbonat für Veresterungen: Kruizinga, W. H.; Kellog, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5183 und Su-Sun Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer; *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1286 – 1290; Caesiumfluorid für Veresterungen: Otera, J.; Sato, T.; Nozaki, H.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2166-2169

¹⁸⁴ McMorris, T. C.; Patil, P. A.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2338–2339; Brosa, C.; Rodriguez-Santamarta, C.; Pilard, J. F.; Simonet, J.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2001, 3, 13, 2655-2661

¹⁸⁵ Angeblich treten bei der Mesylierung keine Nebenprodukte auf; Cyclopropyl-Nebenprodukte sollen sich erst bei nachfolgender Behandlung mit Kaliumhydrogencarbonat (zur Synthese des 6-Hydroxy-Ergosterolisomers) bilden.

¹⁸⁶ Ein solches Problem wird mitunter auch bei anderen Mesylierungen an ähnlichen Steroiden beobachtet, siehe Literatur in Fußnote 168a.

¹⁸⁷ gezielt herstellbar durch Erhitzen von Ergosterol mit Phosphoroxichlorid: Rygh; *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1929**, 185, 99 oder mit Acetanhydrid: Stansbury; *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1243; als unerwünschtes Nebenprodukt bei Fluoridierungsversuch an Ergosterol: Yakhimovich, R. I.; Fursaeva, N. F.; Pashinnik, V. E.; *Chem. Nat. Compd. (Engl. Transl.)* **1985**, 21, 98-103 aus *Khim. Prir. Soedin. (RU)* **1985**, 21, 102-107;

In der Literatur zur Herstellung des zum Ergosterolmesylat **160** analogen Ergosteroltsylats¹⁸⁸ wird auf das auch durch mehrere Reinigungsoperationen kaum vollständig abtrennbare $3\alpha,5\alpha$ -Cyclopropyl- $\Delta^{6,8(14),22}$ -Trien **162** als Nebenprodukt hingewiesen.

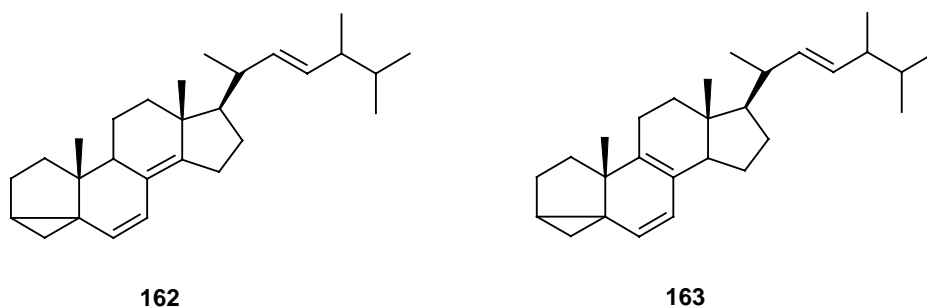


Bild 26 (Cyclopropylverbindungen 162 und 163)

Das hierzu isomere Trien **163** wird allerdings als nur temporär auftretend und recht zügig zu Verbindung **162** isomerisierend beschrieben. Auf die Empfindlichkeit des Ergosteroltsylats wird eindringlich hingewiesen. Auch das Ergosterolmesylat zeigte sich gegenüber längerem Stehen in Lösung bei RT und insbesondere bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel empfindlich. Zudem konnte es bei säulenchromatographischer Reinigung nicht in reiner Form erhalten werden, es war stets mit einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen¹⁸⁹ verunreinigt.

Deshalb wurde in der Regel auf eine Isolierung des Ergosterolmesylats **160** verzichtet und das Rohöl der Mesylierungsreaktion trotz der vorhandenen Nebenprodukte direkt weiter umgesetzt.

Bei den Umsetzungen des Mesylats **160**¹⁹⁰ mit Propiolsäure werden sowohl in Gegenwart von Caesiumfluorid als auch in Gegenwart von Caesiumcarbonat als Base stets in hohen Ausbeuten die Cyclopropylverbindungen **162** und **163** im Verhältnis von 2:1 – 3:1 erhalten. Auch hierbei lässt sich ein Teil der Cyclopropylverbindung **162** durch säulenchromatographische Reinigung in reiner Form isolieren, die Cyclopropylverbindung

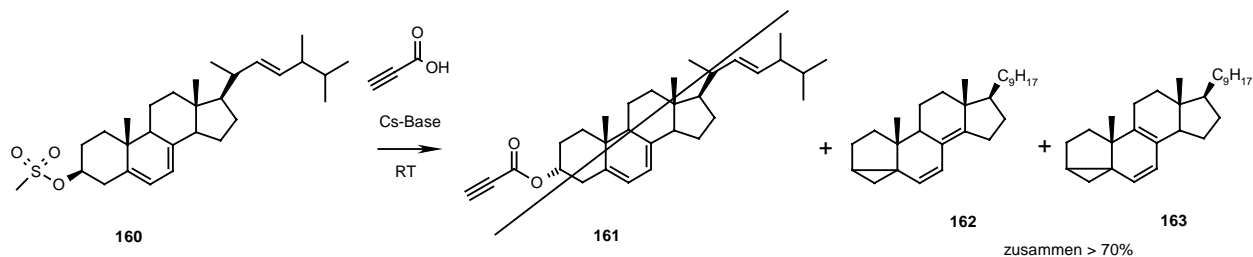
Ausführliche Analytik: Tsantrizos, Y. S.; Folkins, P. L.; Britten, J. F.; Harpp, D. N.; Ogilvie, K. K.; *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 158-164

¹⁸⁸ W. R. Nes, J. A. Steele; *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1457–1465

¹⁸⁹ Das $3\alpha,5\alpha$ -Cyclopropyl- $\Delta^{6,8(14),22}$ -Trien **162** selbst konnte in hoher Reinheit isoliert werden; das hierzu isomere $\Delta^{6,8(9),22}$ -Trien **163** wurde hingegen stets mit einem erheblichen Teil an $\Delta^{6,8(14),22}$ -Trien **162** verunreinigt gewonnen – evtl. auch ein Indiz für den Isomerisierungsprozeß; zudem ist es auch stets mit dem Ergosterolmesylat vergesellschaftet.

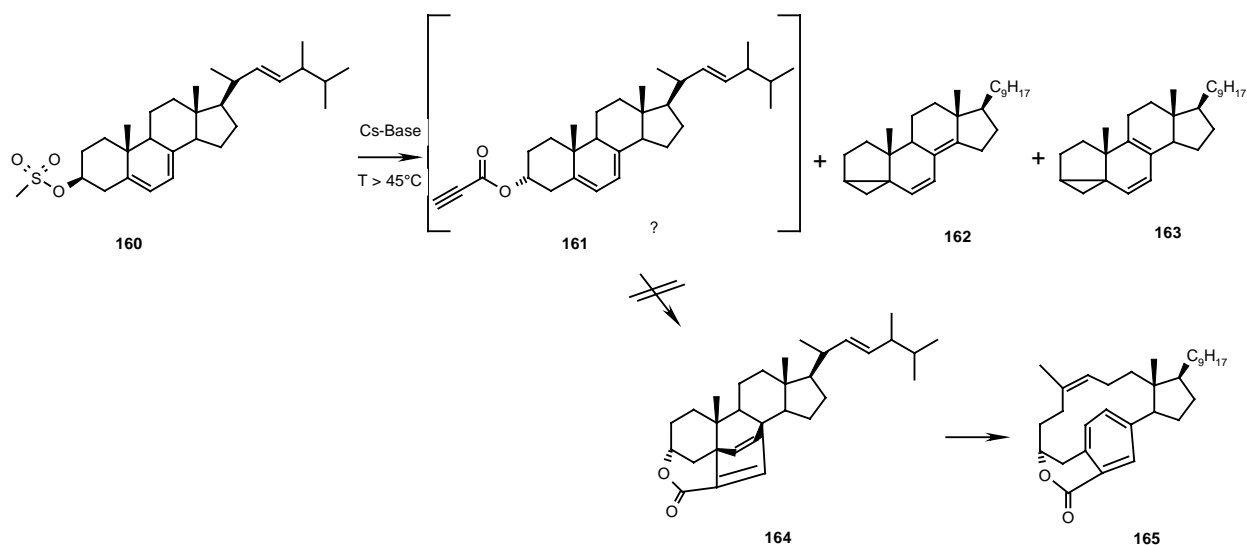
¹⁹⁰ als Rohprodukt, mit den beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** sowie geringen Mengen unumgesetzten Ergosterol-Edukts **133** verunreinigt

163 tritt hingegen stets vergesellschaftet mit dem Isomer **162** auf. Das Ergosterolpropiolat-Produkt **161** lässt sich nicht isolieren (Schema 137).



Schema 137

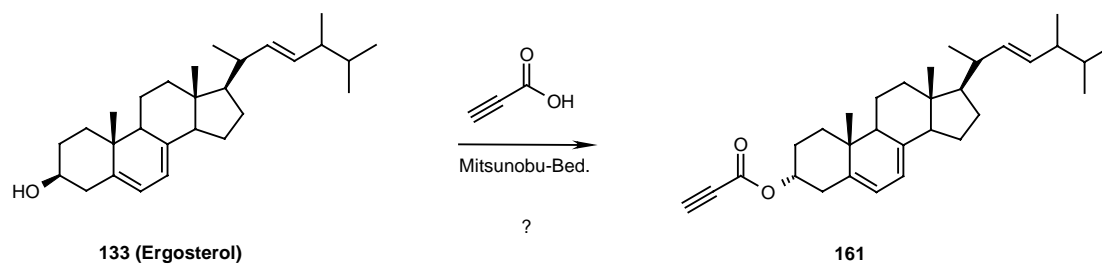
Auch das Produkt einer theoretisch¹⁹¹ denkbaren, sich an die Substitution anschließenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktion, Verbindung **164**, oder gar das hieraus möglicherweise erhältliche Produkt einer nachfolgenden Retro-Diels-Alder-Reaktion **165** wird nicht gebildet (Schema 138). Auch bei Reaktionsführung unter erhöhter Temperatur (45 – 55°C für über 15 h) ändert sich daran nichts, nur die Ausbeuten an isolierbaren Produkten (**162** und **163**) nehmen bei erhöhter Temperatur in Folge von Zersetzung ab.



Schema 138

Bei Versuchen zur direkten Einführung des Propiolats unter Inversion in das Ergosterol **133** mittels Mitsunobu-Reaktion entstehen die beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** ebenfalls (Schema 139).

¹⁹¹ An sich steht zu erwarten, dass dafür eine höhere Aktivierungsbarriere überwunden werden müsste.



Schema 139

Während die Bildung des Eliminierungsprodukts $\Delta^{2,5,7,22}$ -Ergostatetraen **166**¹⁹² hierbei nicht beobachtet werden kann, sind Spuren anderer hierzu isomerer Ergostatetraene, wie das $\Delta^{2,5,7,22}$ -Ergostatetraen **167**¹⁹³, das $\Delta^{4,6,8(14),22}$ -Ergostatetraen **168**¹⁹⁴ und das $\Delta^{2,4,6,22}$ -Ergostatetraen **169**¹⁹⁵ als zusätzliche Nebenprodukte einer solchen Mitsunobu-Reaktion zu erkennen:

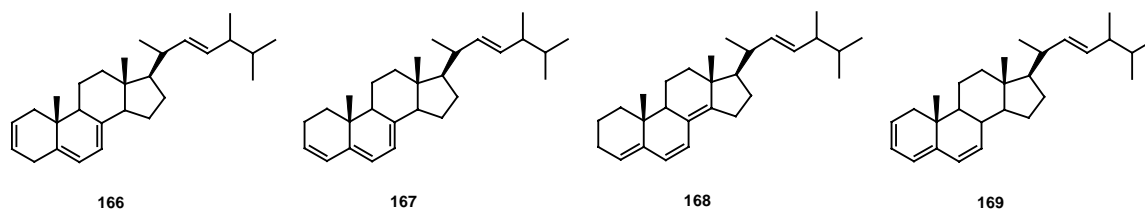


Bild 27

Allerdings ist eine genaue Zuordnung nicht möglich¹⁹⁶. Aufgrund sehr ähnlicher Polaritäten gelingt auch mittels HPLC-Trennung keine Reinisolierung der zusätzlich auch noch mit den beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** vergesellschaftet auftretenden Tetraene; NMR-Vergleichsdaten liegen nicht in ausreichender Genauigkeit vor. So stehen die Verbindungen **167**, **168** und **169** als Beispiele für die Vielfalt hierbei entstehender, isomerer Eliminierungsprodukte¹⁹⁷.

Das 3α -konfigurierte Ergosterolpropiolat **161** wird bei der Mitsunobu-Reaktion hingegen kaum gebildet. Dafür bilden sich auch noch mehrere Produkte von Isomerisierungsprozessen,

¹⁹² Analytische Daten: Allevi, P.; Longo, A.; Anastasia, M.; *Chem. Phys. Lipids* **1999**, 103, 117–123

¹⁹³ Analytische Daten: *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1747–1761

¹⁹⁴ Barton, D. H. R.; Patin, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1981**, 2504–2508

¹⁹⁵ NMR-Daten zu analoger Verbindung: Moreau, J. P.; Aberhart, D. J.; Caspi, E.; *J. Org. Chem.* **1974**, 2018–2023

¹⁹⁶ Besonders häufig tritt bei sämtlichen Mitsunobu-Reaktion am Ergosterol (**133**) im Olefinbereich der Signalsatz 5.98 ppm (dd, 1H, J = 9.6 Hz, J = 2.2 Hz) und 5.72 – 5.63 ppm (m, 1H) auf, der auch anhand der Daten in den angegebenen Literaturstellen nicht eindeutig zugeordnet werden kann.

¹⁹⁷ Mechanistisch gesehen katalysiert die eingesetzte Propiolsäure die Isomerisierungsprozesse, siehe dazu auch den nächsten Absatz

die auch mit HPLC-Methoden nicht einzeln isolierbar sind. Die im Überschuss eingesetzte Propiolsäure katalysiert dabei die Isomerisierungsprozesse. Säurekatalysierte Isomerisierungen an Ergosterolderivaten sind schon länger bekannt¹⁹⁸. So werden neben den im vorigen Absatz erwähnten unpolaren isomeren Eliminierungsprodukten auch noch polarere, zum Ergosterol (**133**) isomere Produkte gebildet. Diese liegen ebenfalls in einer kaum trennbaren Mischung aus beispielsweise den Verbindungen **170**, **171** und **172**¹⁹⁹ sowie **173**²⁰⁰ vor:

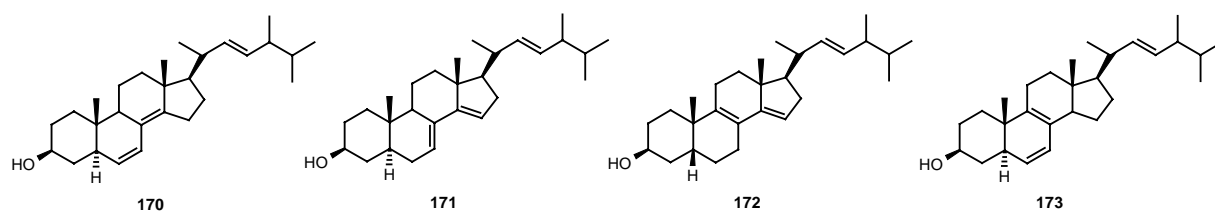


Bild 28

Stets bildet sich auch eine Mischung aus den Nebenprodukten Hetero-Diels-Alder-Addukt **149**, Hetero-En-Produkt **150** und Hetero-En-Produkt **151** (durch Reaktion des Substrats mit DEAD, siehe Kapitel 3.4.3).

Bei Verwendung der Reagenzienkombination von DEAD und Tributylphosphin ist die Umsetzung sowohl in THF als auch in Benzol jeweils nicht vollständig und das gewünschte Produkt **161** tritt nur in Spuren auf. Dies trifft auch für die Mitsunobu-Reaktion unter Verwendung von DEAD und Triphenylphosphin in THF zu. Unter letztgenannten Bedingungen konnte zudem eine Abhängigkeit der Produktzusammensetzung von der Höhe des eingesetzten Triphenylphosphin-Überschusses beobachtet werden: Aus einem zu geringen Überschuss diesen Reagenzes (1.5 Äquivalente oder weniger) resultiert eine unvollständige Umsetzung. Hierbei konnte auch die Bildung geringer Mengen eines zum Edukt isomeren $\Delta^{6,8(9)}$ -Steroid-3-Alkohols beobachtet werden²⁰¹.

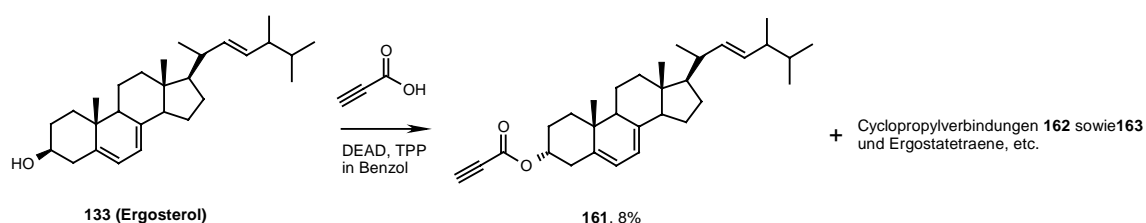
¹⁹⁸ Beispielsweise mit HCl bei -70°C : W. K. Wilson, G. J. Schroepfer, Jr.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1713–1719; weitere Untersuchungen: Barton, D. H. R.; Laws, G. F.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 52–63; Windaus, A.; Dithmar, K.; Murke, H.; Suckfüll, F.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 488, 91–110; Barton, D. H. R.; Brooks, C. W.; *J. Chem. Soc.* **1951**, 257–277; Dolle, R. E.; Kruse, L. I.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4047–4053; J. J. Cahill Jr.; N. E. Wolff; E. S. Wallis; *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 720–727

¹⁹⁹ a) Fieser, M.; Rosen, W. E.; Fieser, L. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5397–5403; b) Stoll; *Z. physiol. Chem.* **1931**, 202, 232; c) Heilbron, I. M.; Kennedy, T.; Spring, F. S.; Swain, G.; *J. Chem. Soc.* **1938**, 869

²⁰⁰ a) Saito; *Hakko Kagaku Zasshi* **1953**, 31, 140–141; *Chem. Abstr.* **1954**, 48, 5275; b) analoge Verbindung mit gesättigter Seitenkette: Siehe Literaturstelle in Fußnote 201

²⁰¹ Vergleich der analytischen Daten mit Literaturwerten: W. K. Wilson, R. M. Sumpter, J. J. Warren, P. S. Rogers, B. Ruan, G. J. Schroepfer, Jr.; *J. Lipid Res.* **1996**, 37, 1529–1555

Bei der Mitsunobu-Reaktion mit DEAD und Triphenylphosphin in Benzol findet eine komplette Umsetzung statt und das 3 α -konfigurierte Ergosterolpropiolat **161** wird in geringer Menge gebildet (Schema 140). Allerdings gelingt eine Reinisolierung auch mittels HPLC nicht völlig, weil die Polaritäten der Cyclopropylverbindung **162** und weiterer Eliminierungsprodukte diesem Produkt sehr ähnlich sind.



Schema 140

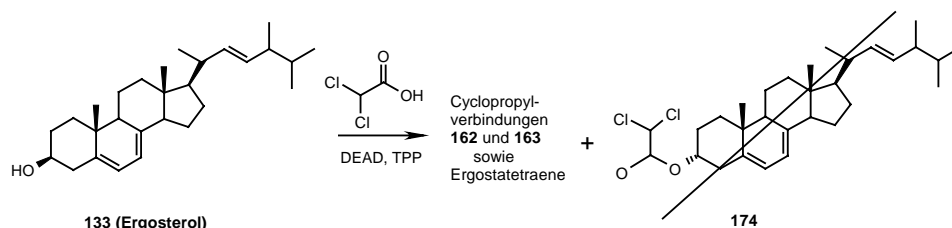
3.4.5.2 Versuche zur Inversion am C-3 im Ergosterolsystem zur anschließenden Einführung eines Dienophils unter Konfigurationserhalt

Für das Scheitern der Mitsunobu-Reaktion zwischen Ergosterol und Propiolsäure kommen mehrere Aspekte in Betracht²⁰². Einerseits könnte die Acidität der Propiolsäure für eine gute Umsetzung zu schwach sein, weshalb in diesem Abschnitt die Mitsunobu-Reaktionen mit Dichloressigsäure und para-Nitrobenzoesäure untersucht werden. Andererseits könnte das Propiolat für einen Angriff von der α -Seite auf das durch den Azodicarboxylat-Phosphin-Komplex zusätzlich abgeschirmte Steroid einen zu großen Raumanpruch besitzen, weshalb in diesem Kapitel auch die Mitsunobu-Reaktionen mit kleinen Molekülen wie Azid (Natriumazid bzw. Stickstoff-Wasserstoffsäure) und Cyanid (aus Acetoncyanhydrin) untersucht werden. Hierbei ergibt sich ggf. die Möglichkeit, anschließend das Dienophil als Propiolamid einzuführen. Das Azid müsste dazu zunächst zum Amin reduziert werden²⁰³. Im Falle des Cyanids könnte dabei nach vorheriger Reduktion zum 3-Aminomethyl-Steroid eine gegenüber dem Ergosterolpropiolester (**161**) um ein Kohlenstoffatom verlängerte Kette für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zur Verfügung stehen.

Zusätzlich wird noch die Möglichkeit untersucht, das 3 α -Ergosterol durch Reduktion von aus 3 β -Ergosterol durch Oxidation hergestelltem 3-Keto-Steroid zu synthetisieren.

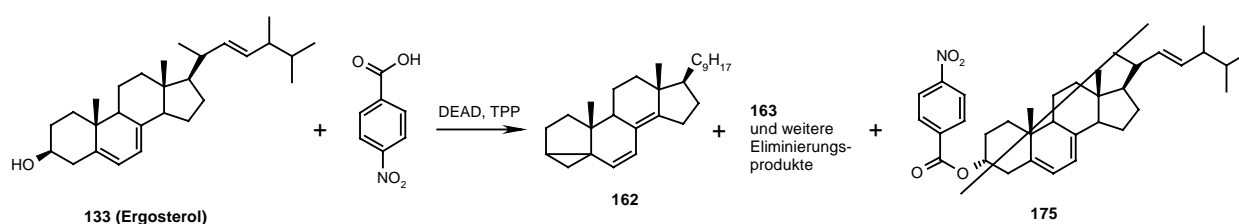
²⁰² Natürlich könnte auch die Bildung der Nebenprodukte grundsätzlich zu dominant sein. Um dies zu verifizieren sind aber auch Reaktionen mit anderen Nukleophilen und unter anderen Bedingungen nötig.

Bei der Umsetzung des Ergosterols mit Dichloressigsäure wird unter Mitsunobu-Bedingungen allerdings vorwiegend eine Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** erhalten. Weitere Eliminierungsprodukte²⁰⁴ treten nur in sehr geringer Menge auf. Daneben lässt sich noch eine Mischung der Produkte aus Diels-Alder-Reaktion bzw. En-Reaktionen zwischen DEAD und Ergosterol, nämlich **149**, **150** sowie **151** isolieren. Der Dichloressigsäure-ergosterolester **174** wird hierbei nur in sehr geringer Menge als Verunreinigung der Cyclopropyl-Eliminierungsprodukte erhalten:



Schema 141

Bei der Umsetzung des Ergosterols mit para-Nitrobenzoesäure wird unter Mitsunobu-Bedingungen ebenfalls vorwiegend eine Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** erhalten, wobei erstere deutlich überwiegt. Weitere Eliminierungsprodukte treten nur in Spuren auf. Daneben lässt sich noch in geringer Menge eine Mischung der Produkte aus Diels-Alder-Reaktion bzw. En-Reaktionen zwischen DEAD und Ergosterol, nämlich **149**, **150** sowie **151** isolieren. Der para-Nitrobenzoesäure-ergosterolester **175** wird hierbei nicht erhalten:



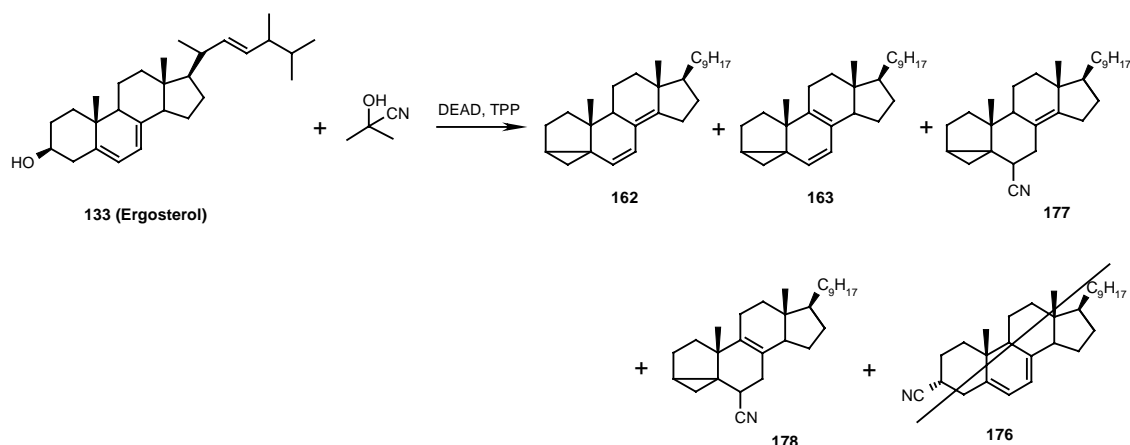
Schema 142

Bei der Umsetzung des Ergosterols mit Acetoncyanhydrin als Cyanid-Quelle wird unter Mitsunobu-Bedingungen ebenfalls eine Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** erhalten, wobei beide Verbindungen etwa zu gleichen Teilen gebildet werden. Die

²⁰³ Beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether: Fernandes, R. A.; Kumar, Pradeep; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3447–3449

²⁰⁴ Näheres siehe Ausführungen zur Mitsunobu-Reaktion zwischen Ergosterol und Propiolsäure im vorigen Kapitel

Menge an weiteren Eliminierungsprodukten hängt signifikant von der Reihenfolge der Reagenzien-Zugabe ab: Die beiden Cyclopropylverbindungen sind bei Umsetzungen gemäß der Reihenfolge Triphenylphosphin, DEAD, Acetoncyanhydrin und schließlich Ergosterol erkennbar mit weiteren Eliminierungsprodukten vergesellschaftet; bei Einhaltung der Reihenfolge Ergosterol, Triphenylphosphin, Acetoncyanhydrin und schließlich DEAD entstehen hingegen fast ausschließlich die Cyclopropylprodukte:



Schema 143

In beiden Fällen tritt auch noch eine 3-Cyano-cyclopropylverbindung auf, die durch säulenchromatographische Reinigung nicht vollständig von den beiden anderen Cyclopropylverbindungen getrennt werden kann. Bei wiederholter säulenchromatographischer Reinigung kann diese Verbindung lediglich angereichert werden; aufgrund der eindeutig zugehörigen NMR-Signale²⁰⁵ kommen im Wesentlichen zwei Verbindungen in Frage: Das 6-Cyano-3,5-cyclopropyl-8(14),22-Dien (**177**) und das 6-Cyano-3,5-cyclopropyl-8(9),22-Dien (**178**)²⁰⁶:

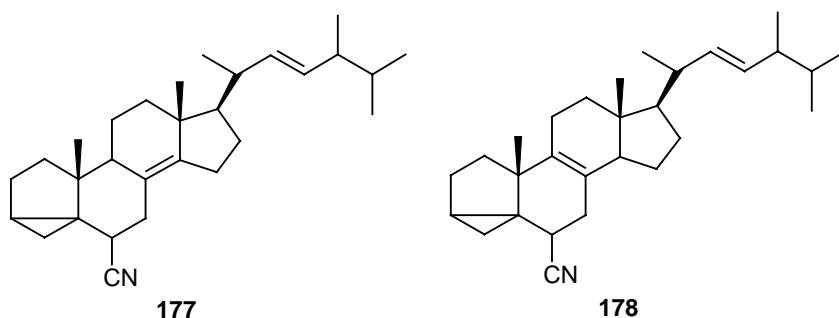
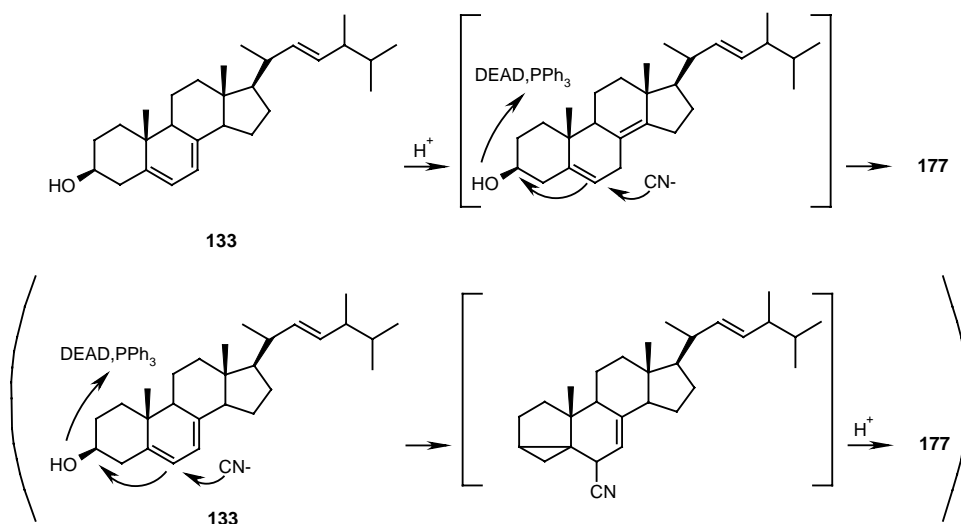


Bild 29

²⁰⁵ kein olefinisches Signal, außer für die Seitenkette, schmales Multiplett für ein Proton zwischen 2.73 und 2.68 ppm, Singulett bei 0.59 für 3 Protonen, Doppeldublett bei 0.44 ppm mit $J = 8.1$ Hz und $J = 5.9$ Hz

²⁰⁶ Ähnliche Verbindungen und ihre analytischen Daten sind von Moreau et al. beschrieben: Moreau, J. P.; Aberhart, D. J.; Caspi, E.; *J. Org. Chem.* **1974**, 2018–2023

Beide kann man sich aus einer quasi konjugaten Substitution mit Angriff auf die Position 6 in Kombination mit der Isomerisierung der 7,8-Doppelbindung im Steroid gebildet vorstellen. Die am Ergosterol wohlbekannte, säurekatalysierte Doppelbindungsverschiebung (siehe vorigen Abschnitt) ist dabei der Substitution wahrscheinlich vorgelagert; die umgekehrte Reihenfolge kann aber nicht völlig ausgeschlossen werden (Schema 144).



Schema 144

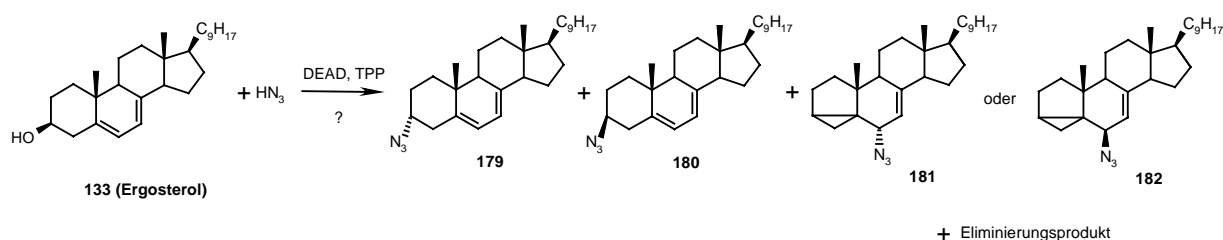
Daneben lässt sich noch in geringer Menge eine Mischung der Produkte aus Diels-Alder-Reaktion bzw. En-Reaktionen zwischen DEAD und Ergosterol, nämlich **149**, **150** sowie **151** isolieren. Das 3-Cyano-Steroid **176** wird hierbei nicht erhalten.

Bei der Umsetzung des Ergosterols mit Azid - in Form von benzolischer Stickstoff-Wasserstoffsäurelösung - unter Mitsunobu-Bedingungen wird eine Mischung dreier isomerer Produkte im Verhältnis von 5:3:2²⁰⁷ in guter Ausbeute gebildet (Schema 145). Allem Anschein nach ist das 3 α -Azido-Ergosterolderivat **179** darunter. Zusätzlich tritt - hiermit vergesellschaftet - das in Kapitel 3.4.5.1 erwähnte unidentifizierte Eliminierungsprodukt²⁰⁸ in merklicher Menge auf; es macht aber insgesamt nur einen geringen Teil (10 – 13%) der Produktmischung aus. Die bei den bisher erwähnten Ansätzen dominierenden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** werden überraschenderweise nur in Spuren erhalten. Voraussetzung für eine komplette Umsetzung ist allerdings ein deutlicher Reagenzienüberschuss.

²⁰⁷ Dies gilt für nicht-wässrige Aufarbeitung; bei wässriger Aufarbeitung beträgt das Verhältnis etwa 3:3:2.

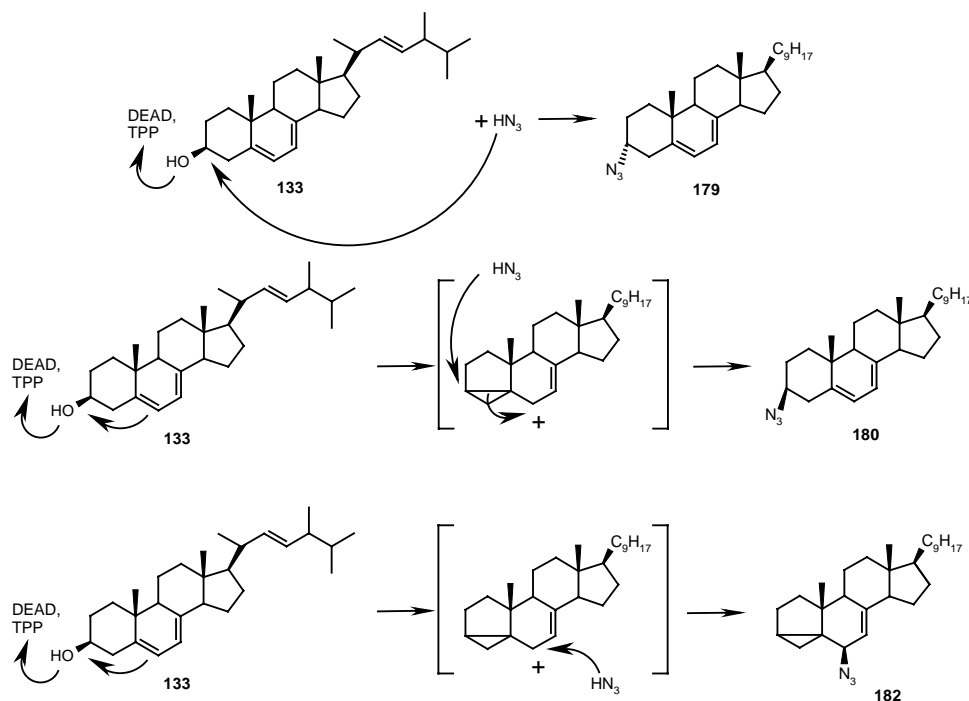
²⁰⁸ mit Signalen im Olefinbereich bei 5.98 ppm (dd, 1H, J = 9.6 Hz, J = 2.2 Hz) und 5.72 – 5.63 ppm (m, 1H)

Auch mit HPLC-Methoden lässt sich die Mischung der vier Verbindungen **179**, **180**, **181** oder **182** nicht vollständig trennen. So ist eine Zuordnung der drei isomeren Azido-Steroide stark erschwert.



Schema 145

Aufgrund der starken Tieffeldverschiebung des Signals bei 4.17 – 4.13 ppm (m) liegt allerdings die Vermutung nahe, dass dieses zu einem Substrat mit Azidfunktion in Allylposition, wie in den Strukturen **181** bzw. **182** skizziert (Schema 145), gehört. Auch sind im Bereich für Cyclopropylprotonen bei 0.4 - 0.5 ppm entsprechende Signale vorhanden. Durch Nachbargruppeneffekte über ein intermediäres Cyclopropylprodukt könnte die Verbindung **180** mit der 3 β -Azidfunktionalität entstehen. Dieser Mechanismus kann auch die Bildung von Substraten wie **181** und **182** durch Abfang des Intermediats mit Azid erklären²⁰⁹:



Schema 146

²⁰⁹ alternativ zu einer denkbaren quasi konjugaten Substitution (siehe oben bei der Mitsunobu-Reaktion mit Acetoncyanhydrin, Schema 144)

Das Hauptprodukt der Mitsunobu-Reaktion mit dem Protonen-NMR-Signal bei 3.95 – 3.88 ppm (m) und einem Anteil von 50 % an der Mischung der Azido-Steroide (bei nicht wässriger Aufarbeitung) ist höchstwahrscheinlich das 3 β -Azido-Ergosterolderivat **180**. Hier ist das Signal für die Azid-tragende CH-Gruppe am breitesten, wenn auch nicht so breit, wie beim Ergosterol (3 β -OH), bei dem aber auch noch eine zusätzliche Aufspaltung durch Wechselwirkung mit dem Hydroxylproton möglich ist.

Bei dem Nebenprodukt mit dem Protonen-NMR-Signal bei 4.17 – 4.13 ppm (m) und einem Anteil von 30 % an der Mischung der Azido-Steroide (bei nicht wässriger Aufarbeitung) handelt es sich wahrscheinlich um das 6 β -Azido-3,5-cyclopropyl-Substrat **182**, wie ein Vergleich mit dem analogen 6 β -Hydroxy-Substrat²⁰⁶ nahelegt.

Allem Anschein nach ist das Substrat mit dem Protonen-NMR-Signal bei 3.36 – 3.31 ppm (m) und einem Anteil von nur 20 % an der Mischung der Azido-Steroide (bei nicht wässriger Aufarbeitung) das gewünschte 3 α -Azido-Ergosterolderivat **179**.

Wässrige Aufarbeitung anstatt chromatographischer Aufarbeitung beeinflusst das Verhältnis der Azido-Produkte. Alle drei Verbindungen werden dann zu etwa gleichen Teilen erhalten²¹⁰. Dies spricht dafür, dass die drei Azido-Verbindungen (allen voran das 3 β -Azid **180**) bei wässrigen Bedingungen unter Austritt von Azid zu einem Cyclopropyl-Intermediat reagieren, welches dann von noch vorhandenem Azid unter Bildung einer neuen Gleichgewichtsmischung²¹¹ von **182**, **179** und **180** abgefangen wird.

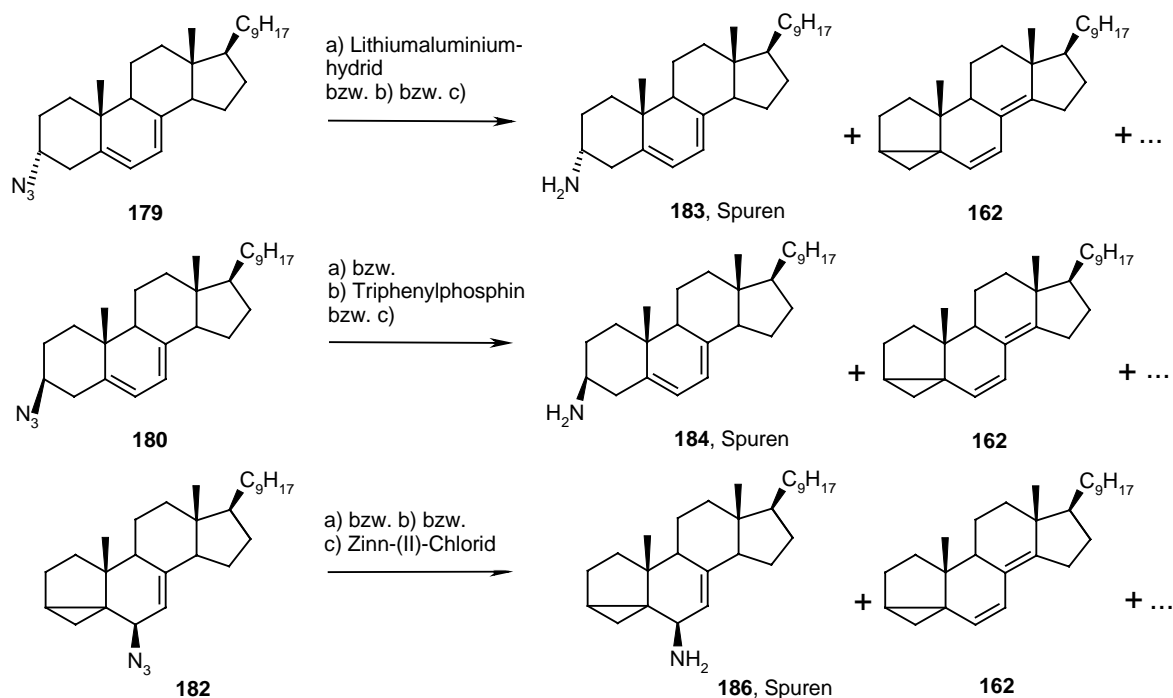
Da sich die Mischung der drei isomeren Azido-Steroide und des Eliminierungsprodukts auch mittels HPLC-Methoden nicht gut trennen lässt, wird die komplette Mischung reduktiven Bedingungen zur Umwandlung der Azidfunktionalität in eine Aminofunktion unterworfen; im Anschluss sollte sich zumindest das Eliminierungsprodukt einfach abtrennen lassen.

Der Versuch, die Reduktion der jeweiligen Azidfunktion in eine Aminofunktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu realisieren, misslingt (Schema 147, Variante a). Insbesondere in THF findet kaum Umsetzung im gewünschten Sinne statt. Auch in Diethylether, in welchem Lithiumaluminiumhydrid aufgrund schwächerer Solvataion eine höhere Reaktivität aufweisen sollte, bleibt stets ein Teil aller drei Azido-Steroide unumgesetzt. Außerdem bilden sich größere Mengen des Cyclopropyl-Eliminierungsprodukts **162** und kleine Mengen der

²¹⁰ Der Anteil an Eliminierungsprodukt liegt davon unabhängig bei knapp über 10%.

²¹¹ Hierbei bilden sich unter wässrigen Bedingungen andere Verhältnisse als unter nicht-wässrigen Bedingungen aus.

hierzu isomeren Cyclopropylverbindung **163** sowie weitere Nebenprodukte. Das gewünschte Amin **183** und die erwarteten Nebenprodukte **184** und **186** werden nur in Spuren erhalten. Des Weiteren sorgen Extraktion mit Essigsäureethylester²¹² und evtl. auch säulenchromatographische Reinigung mit Essigsäureethylester im Eluens für die Bildung von Spuren an N-Acetyl-Derivaten dieser Amine²¹³.



Schema 147 (Azidreduktion mit LAH, TPP, SnCl₂)

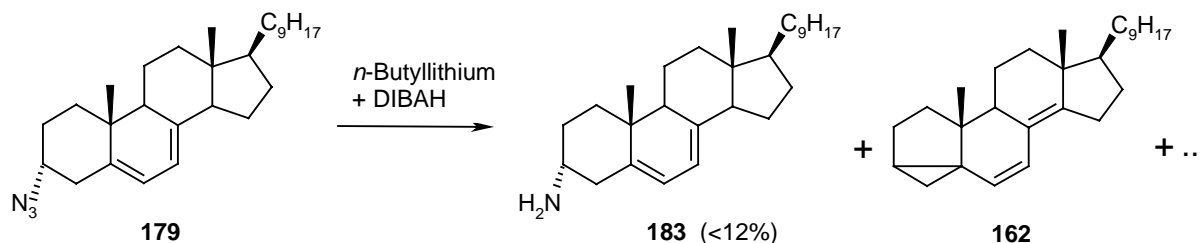
Der Versuch, die Reduktion des Azids zum Amin mittels Staudinger-Reaktion unter Verwendung von Triphenylphosphin zu erreichen, ist ebenfalls nicht von Erfolg gekrönt (Schema 147, Variante b). Auch hierbei werden vorwiegend Eliminierungsprodukte wie die Cyclopropylverbindung **162** und Zersetzungsprodukte erhalten. Das gewünschte Amin **183** und die erwarteten Nebenprodukte **184** und **186** werden nur in Spuren erhalten. Des Weiteren lassen sich bei Extraktion mit Essigsäureethylester auch Spuren an N-Acetyl-Derivaten dieser Amine finden.

Beim Versuch der Azid-Reduktion mit Zinn-II-chlorid findet fast ausschließlich Zersetzung statt. Lediglich die Cyclopropylverbindung **162** lässt sich eindeutig identifizieren (Schema 147, Variante c).

²¹² Das basische Milieu der Reaktionsmischung unterstützt bei der Zugabe von Essigsäureethylester die Amidbildung.

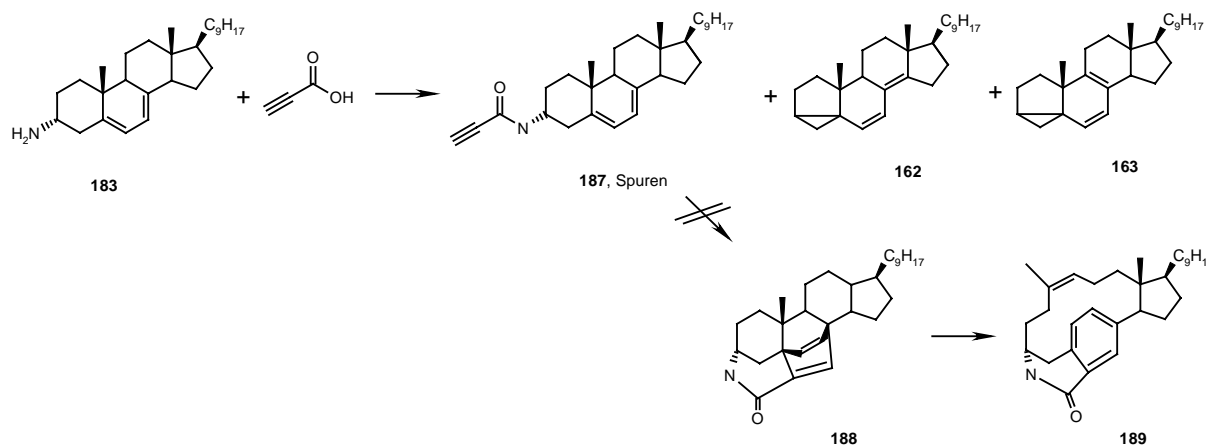
²¹³ Darauf deuten Protonen-NMR-Signale bei 4.21 – 4.09 (m), 3.90 – 3.81 ppm (m) und 1.95 ppm (s) hin.

Der Versuch der Azid-Reduktion mit *n*-BuLi und DIBAH (als BuLi-DIBAH-at-Komplex) liefert neben Eliminierungsprodukten wie der Cyclopropylverbindung **162** auch eine geringe Menge leicht verunreinigtenamins **183**:



Schema 148 (Azidreduktion mit BuLi-DIBAH)

Dieses Produkt wurde anschließend ohne weitere Reinigungsoperationen²¹⁴ zwecks Amidbildung mit DCC und Propiolsäure umgesetzt. Dabei entstehen allerdings vorwiegend die Cyclopropylverbindungen **162** und **163** sowie weitere Eliminierungsprodukte. Das Propiolamido-Steroid **187** wird hingegen nicht in nennenswerter Menge erhalten. Auch die Produkte einer denkbaren Diels-Alder-Reaktion (**188**) oder gar einer Diels-Alder-Retro-Diels-Alder-Sequenz (**189**) werden nicht gefunden:



Schema 149

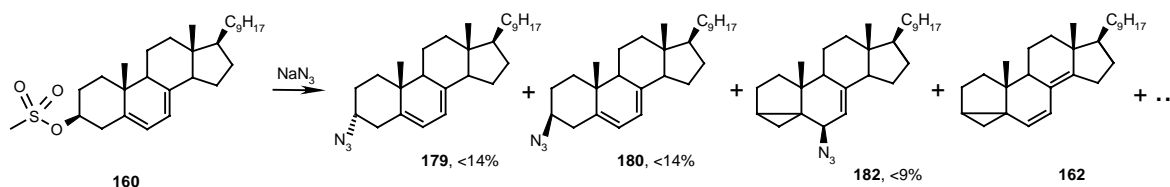
Wegen der extrem schlechten Ausbeuten an Amin **183** wurde dieser Ansatz hier nicht weiter verfolgt.

Die Schwierigkeiten, die Propiolsäure in Gegenwart von Caesiumbasen durch Substitution am C-3 des Ergosterolmesylats **160** einzuführen (siehe Kapitel 3.4.5.1), könnten auch mit dem

²¹⁴ wegen der ohnehin nur geringen Menge

Raumanspruch des Propiolats zusammenhängen. Deshalb wurden entsprechende Reaktionen auch mit dem schlanken Azid-Ion untersucht. Auch hier wurde wegen der bereits im vorigen Kapitel beschriebenen Probleme bei der Isolierung des Mesylats das entsprechende Rohöl (mit Cyclopropylverunreinigungen **162** und **163**) ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Bei Umsetzung des ohnehin schon (vorwiegend) mit der Cyclopropylverbindung **162** verunreinigten Mesylats **160** mit Natriumazid und Caesiumcarbonat in DMF erhält man eine säulenchromatographisch nicht vollständig trennbare Mischung aus den Azido-Steroiden **179**, **180** und **182** im Verhältnis 3:3:2, die zudem noch mit erheblichen Mengen an dem bereits mehrfach erwähnten unidentifizierten Eliminierungsprodukt sowie den Cyclopropylverbindungen **162** und **163**²¹⁵ verunreinigt ist:



Schema 150

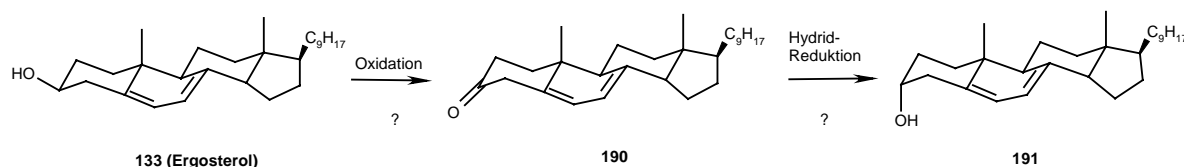
Die direkte Umsetzung des Ergosterols (**133**) mit Pyridin, Methansulfonsäurechlorid und Natriumazid in einer Eintopfreaktion liefert hingegen nur Spuren des gewünschten Azids **179**. Im Wesentlichen erhält man, neben Zersetzungsprodukten, die Cyclopropylverbindung **162** und geringe Mengen des Mesylats **160**. Daneben kann auch noch etwas Ergosterol (**133**) wiedergewonnen werden. Auch bei Zugabe von Kronenethern, wie 18-Krone-6 und 15-Krone-5²¹⁶, zur Verbesserung der Verfügbarkeit des Azid-Ions in der organischen Lösung zeigt sich dieses Verhalten.

Schließlich wurde noch untersucht, ob sich das 3α -Hydroxy-Isomer (**191**) des Ergosterols durch Oxidation zum $\Delta^{5,7,22}$ -Trien-3-on (**190**) und anschließende Reduktion mit Hydridreagenzien erhalten lässt (Schema 151). Entsprechende Untersuchungen an Addukten aus Ergosterol bzw. Cholesterol mit 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion lassen eine hohe Selektion des Angriffs des Hydridreagenzes von der β -Seite erwarten. Schon bei Verwendung

²¹⁵ Bei der Bildung des Mesylats **160** tritt vorwiegend Verbindung **162** auf; im Gegensatz dazu treten **162** und **163** hier fast zu gleichen Teilen auf: 55%/45%.

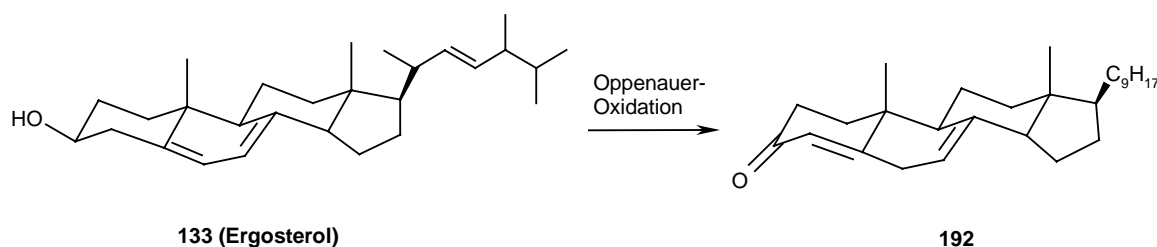
²¹⁶ Das Natriumion paßt zwar eigentlich von seiner Größe her eher zu 15-Krone-5, aber bei 18-Krone-6 ist dafür eine zusätzliche Koordination möglich; hieraus resultiert im Allgemeinen eine festere Bindung - und somit ein

des relativ kompakten Natriumborhydrids zur Reduktion der zuvor mittels Jones-Oxidation zum entsprechenden Keton umgesetzten Addukte wurde die Bildung des 3α -Hydroxy-Isomers mit hoher Selektivität beobachtet²¹⁷. Sicherlich sorgt hierbei auch die Abschirmung der α -Seite durch die Dien-Schutzgruppe für die hohe Selektivität. Bei Substraten ohne diese Gruppe sollte deshalb ein räumlich anspruchsvolleres Hydrid-Reagenz – beispielsweise L-Selectride[®] – zum Einsatz kommen, um eine hohe Selektivität des Hydrid-Angriffs von der β -Seite zu erzielen.



Schema 151

Die in der Literatur²¹⁸ etablierte Oppenauer-Oxidation von Ergosterol (**133**) liefert nun allerdings nicht das 3-Oxo- $\Delta^{5,7,22}$ -Isomer (**190**) sondern das α,β -ungesättigte Carbonylsubstrat, also das 3-Oxo- $\Delta^{4,7,22}$ -Steroid (**192**, Ausbeute: 70 - 80%), worauf 1959 auch schon Dauben und Fonken²¹⁹ eingegangen waren. Diese Verbindung wird deshalb im Allgemeinen auch als Ergosteron bezeichnet:



Schema 152

stärker auf Seiten des Komplexes liegendes Gleichgewicht. Dieses ist allerdings stark von Lösungsmittel und Konzentrationen abhängig: Dishong, D. M.; Gokel, G. W.; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 147-148

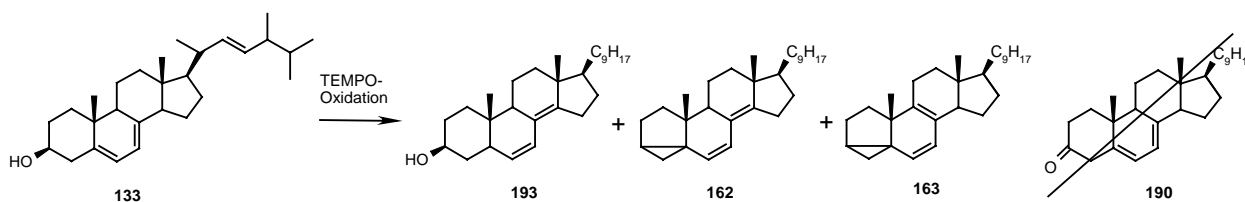
²¹⁷ Emke, A.; Midgley, J. M.; Whalley, W. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1779-1781; Bosworth, N.; Emke, A.; Midgley, J. M.; Moore, C. J.; Ferguson, G.; Marsh, W. C.; Whalley, W. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 805; Emke, A.; Hands, D.; Midgley, J. M.; Whalley, W. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 820

²¹⁸ Oppenauer, R. V.; *Rec. Trav. Chim.* **1937**, 56, 137; Literatur in Fußnote 199c; V. Guilherme-Dollé, C. Hetru, B. Luu, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, 130, 733-739; Dolle, R. E.; Kruse, C. J.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4047-4053; Cerny, I.; Fajkos, J.; Pouzar, V.; *Steroids* **1996**, 61, 58-64; Kovganko, N. V.; Sokolov, S. N.; *Chem. Nat. Comp.* **1999**, 35, 320-323

²¹⁹ Dauben, W. G.; Fonken, G. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4060-4068

Deshalb wurde hier untersucht, ob sich das 3-Oxo- $\Delta^{5,7,22}$ -Isomer **190** durch Anwendung eines anderen Oxidationsverfahrens²²⁰ erhalten lässt.

Unter den Bedingungen einer TEMPO-Oxidation²²¹ wird allerdings kaum Umsetzung zum gewünschten Produkt beobachtet. Auch das 3-Oxo- $\Delta^{4,7,22}$ -Substrat (**192**) wird nicht gebildet. Stattdessen bilden sich die Cyclopropylverbindungen **162** und **163** (letztere aber nur in sehr geringer Menge) und erhebliche Mengen an zum Edukt isomeren 3-Hydroxy- $\Delta^{6,8(14),22}$ -Substrat **193**²²²:



Schema 153

Auch bei der Swern-Oxidation²²³ des Ergosterols (**133**) wird das gewünschte Keton **190** nicht in nennenswerten Mengen gebildet. In geringer Menge entsteht hingegen das hierzu isomere Ergosteron (**192**) sowie eine Vielzahl an Eliminierungsprodukten. Auch das Ergosta-4,7,22-trien-3,6-dion (**194**) und das Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**, siehe Bild 30) bildet sich in nennenswerter Menge. Diese beiden Verbindungen wurden von Kovganko und Sokolov als Produkte einer Oxidation von Ergosteron (**192**) mit Chrom-(VI) in Pyridin beschrieben²²⁴.

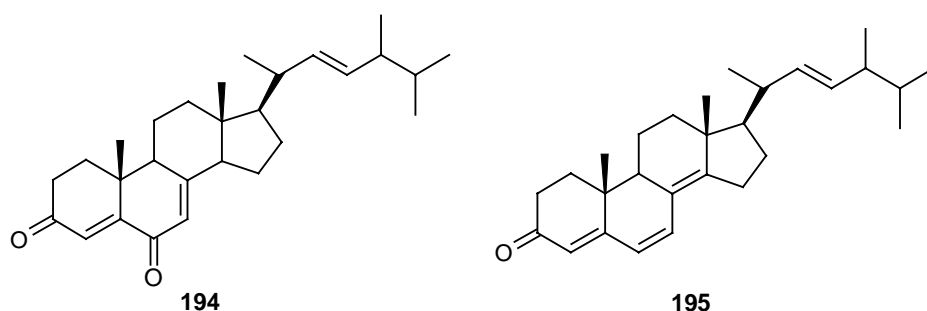


Bild 30

²²⁰ Bei der Oppenauer-Oxidation stellt sich ein Reaktionsgleichgewicht ein, weshalb die Bildung des thermodynamisch günstigeren konjugierten Systems eine logische Konsequenz ist.

²²¹ Leanna, M. R.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5029

²²² Dies zeigt der Vergleich mit den Daten aus der Literaturstelle in Fußnote 201.

²²³ Omura, K.; Swern, D.; *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651

²²⁴ Kovganko, N. V.; Sokolov, S. N.; *Chem. Nat. Comp.* **1999**, 35, 320–323

Bei der Oxidation des Ergosterols (**133**) mit Dess-Martin-Periodinan entsteht eine Vielzahl an Eliminierungsprodukten, wie beispielsweise der Cyclopropylverbindung **162**, und an Zersetzungsprodukten. Auch das Ergosta-4,7,22-trien-3,6-dion (**194**) und das Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**) bilden sich in nennenswerter Menge. Weder das gewünschte Keton **190** noch das Ergosteron (**192**) können hierbei isoliert werden.

Die Oxidation des Ergosterols (**133**) mit Pyridiniumchlorochromat (PCC, auf neutralen Aluminiumoxid-Träger)²²⁵ liefert neben diversen Zersetzungsprodukten in geringer Menge auch das Ergosta-4,7,22-trien-3,6-dion (**194**) und das Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**), etwa im Verhältnis 2:1.

Auf die Oppenauer-Oxidation des Ergosterols zum Ergosteron (**192**) wird noch in Kapitel 3.4.6 eingegangen.

In Ermangelung brauchbarer Mengen des Ketons **190** konnten hier keine eingehenden Untersuchungen zur entsprechenden Hydrid-Reduktion stattfinden. Auf Vorversuche der Hydrid-Reduktion mit L-Selectrid an Produktmischungen, die geringe Mengen des Ketons enthalten, wird hier deshalb nicht näher eingegangen.

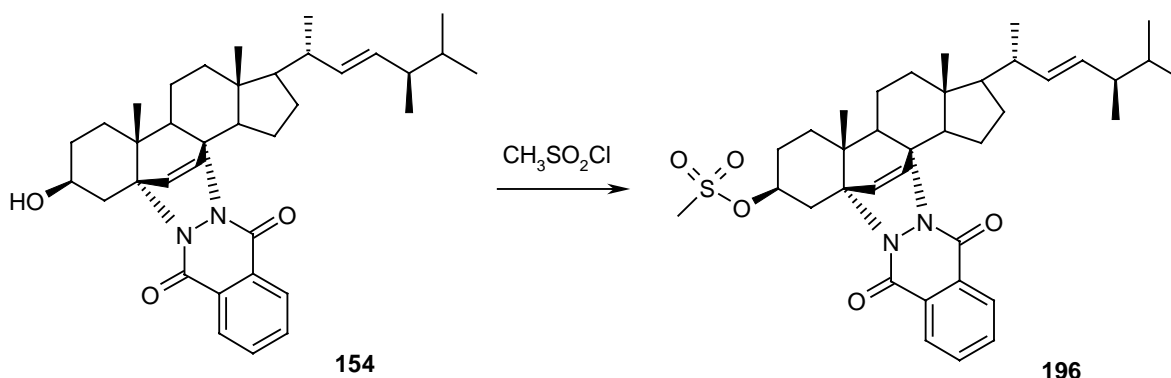
Bei praktisch allen in diesem und dem vorigen Kapitel erwähnten Reaktionen am Ergosterol treten mitunter erhebliche Probleme, wie die 3,5-Cyclopropanringbildung, auf. Dies gilt gleichermaßen für die Mitsunobu-Reaktionen (außer mit Stickstoff-Wasserstoff-Säure) und die Mesylat-Methode. Sowohl die Versuche der direkten Inversion (Kapitel 3.4.5.1) als auch die Versuche der vorgelagerten Inversion (Kapitel 3.4.5.2) für anschließende Einführung des Dienophils unter Konfigurationserhalt verliefen an diesem Substrat unbefriedigend oder gelangen gar nicht. Deshalb wird ein um den Phtalhydrazid-Schutz der Dien-Einheit modifiziertes Ergosterol-Substrat entsprechenden Versuchen unterworfen. Hiervon handeln die beiden kommenden Kapitel.

²²⁵ Cheng, Y.-S.; Liu, W.-L.; Chen, S.-I.; *Synthesis* **1980**, 223-224

3.4.5.3 Versuche zur Einführung eines Dienophils am C-3 im Phtalazindionogeschützten Ergosterolsystem unter Inversion

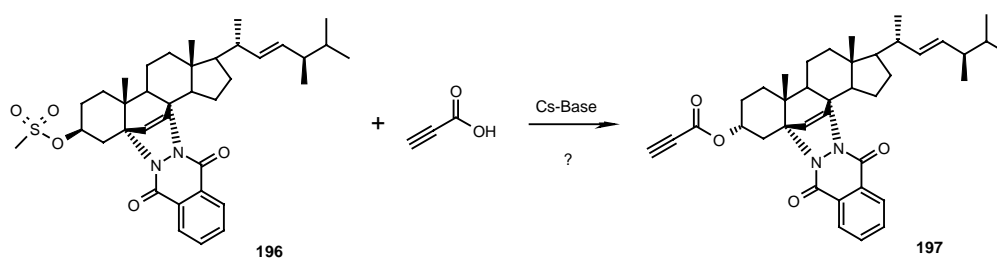
Aufgrund der erheblichen Schwierigkeiten mit Nebenreaktionen unter Beteiligung der 5,7-Dien-Einheit (siehe beide vorangegangenen Kapitel) wurden Untersuchungen zur Einführung des Dienophils unter Inversion in Ergosterolderivate mit Phtalazindionogeschützter Dien-Einheit (Einführung dieser Schutzgruppe siehe Kapitel 3.4.3) angestellt.

Zunächst wird analog zur Synthese des Ergosterolmesylats (**160**) aus dem Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) auch das 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolmesylat (**196**) synthetisiert. Allerdings sind die Ausbeuten in diesem Fall deutlich schlechter. Trotz der Maskierung der 5,7-Dien-Einheit werden hierbei auch zahlreiche Zersetzungsprodukte gebildet. Das Mesylat **196** ist genauso wie sein Analogon ohne die Phtalazindiono-Gruppe (**160**) sehr empfindlich, insbesondere gegenüber Reinigung an Kieselgel und längerer Aufbewahrung in Lösung.



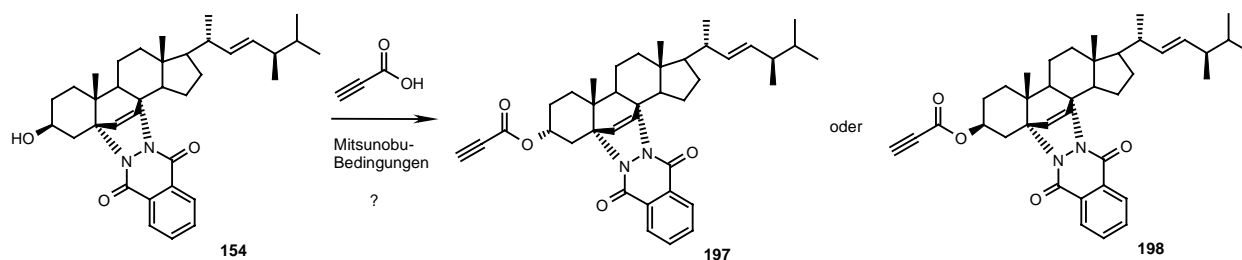
Schema 154

Deshalb wird für die anschließende Umsetzung mit Propiolsäure in Gegenwart von Cäsiumcarbonat auch direkt das Rohprodukt ohne Aufreinigung eingesetzt (Schema 155). Bei dieser Umsetzung findet allerdings in erheblichem Maße Zersetzung statt. Das 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterolpropiolat (**197**) lässt sich nur in Spuren finden.



Schema 155

Bei der Mitsunobu-Reaktion zwischen dem Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) und Propiolsäure werden hauptsächlich Zersetzungsprodukte gebildet. Dies trifft insbesondere für die Verwendung der Reagenzienkombination DEAD und Tributylphosphin zu. Bei Einsatz des Triphenylphosphins an Stelle des Tributylphosphins entstehen immerhin geringe Mengen eines 5,8-Phtalazindiono-ergosterolpropiolats (3 α -Isomer **197** oder 3 β -Isomer **198**):



Schema 156

Auch wenn die Reinsolierung aufgrund des störenden Einflusses zahlreicher Zersetzungsprodukte nicht gelang, so konnte es dennoch identifiziert werden. Hierbei überrascht das sehr breite Multiplett im Protonen-NMR für das H-3 (zwischen 4.89 – 4.76). Für das äquatoriale Proton in Position 3 ist in Ergosterolderivaten eigentlich ein schmaleres Signal zu erwarten. Auch sonst sehen die Kopplungsmuster und die Kopplungskonstanten denen der 3 β -Ergosterolderivate äußerst ähnlich. Dies könnte mit einer deutlichen Wechselwirkung²²⁶ zwischen dem Propiolat-Substituenten und der Phtalazindiono-Gruppe erklärt werden, wodurch die Konformation des A-Rings gegenüber dem Sessel stark in Richtung einer Wanne verzerrt ist (Bild 31). Tatsächlich dürfte sich aber das 3-Epimer (**198**) gebildet haben, indem nach langsamer Reaktion zum 3 α -Propiolat (**197**) sich eine schnelle Substitutionsreaktion mit überschüssiger Propiolsäure zum epimeren 3 β -Propiolat (**198**) anschloss.

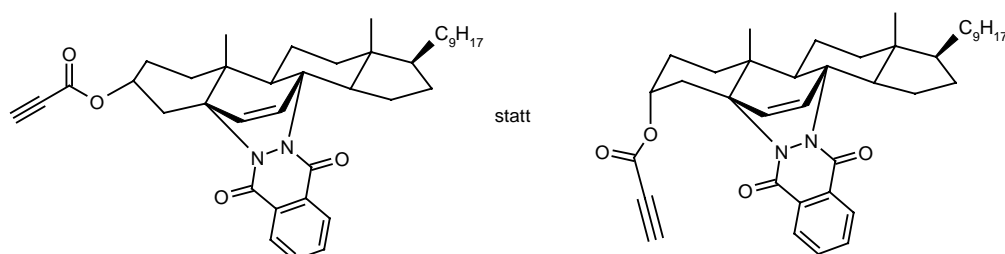


Bild 31

²²⁶ Abstoßung der Elektronenwolken der Dreifachbindung, respektive der freien Elektronenpaare am Carbonylsauerstoffatom seitens des Propiolats und der freien Elektronenpaare am Carbonylsauerstoffatom seitens der Phtalazindiono-Gruppe

Hierauf deuten auch die Ergebnisse der entsprechenden Mitsunobu-Reaktion mit para-Nitrobenzoesäure im nächsten Kapitel hin.

Für die bevorzugte Bildung des 3 β -Isomers könnte auch ein Nachbargruppeneffekt durch den Carbonylsauerstoff im Phtalazindion mitverantwortlich sein (Bild 32). Der räumliche Abstand zwischen dem entsprechenden Sauerstoffatom und dem Kohlenstoffatom in Position 3 ist jedenfalls im Molekülmodell auffällig gering:

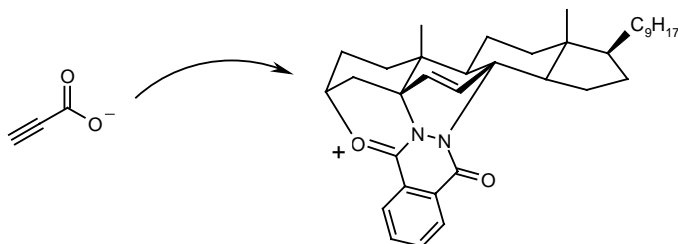


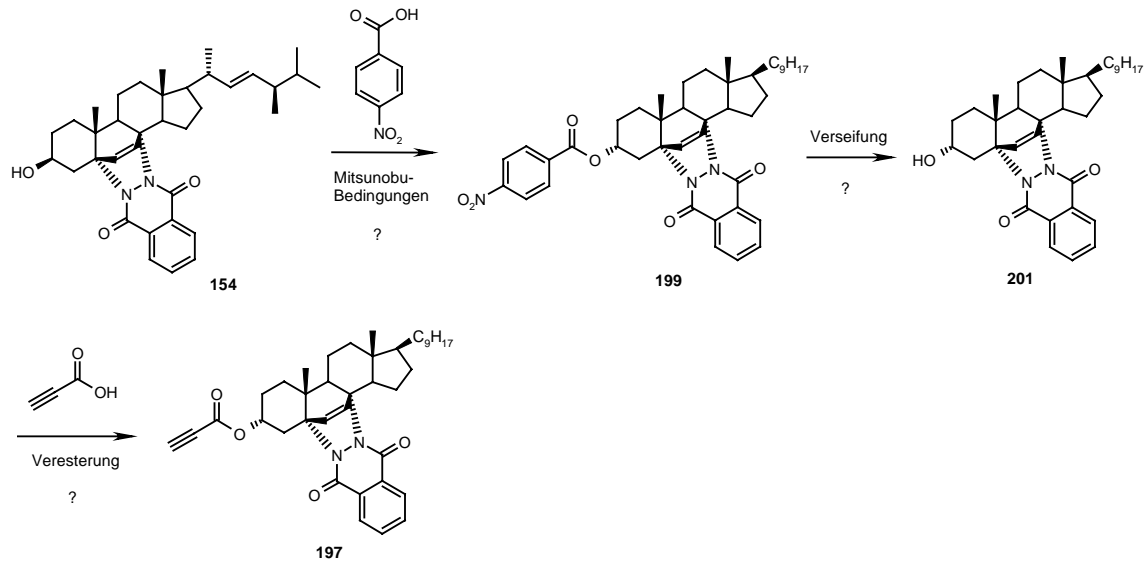
Bild 32

Aufgrund dieser bescheidenen Ergebnisse beim Versuch der direkten Propiolat-Einführung am 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolsystem unter Inversion wird als Nächstes an diesem System die Inversion ohne gleichzeitige Einführung des Propiolats untersucht.

3.4.5.4 Versuche zur Inversion am C-3 im Phtalazindiono-geschützten Ergosterolsystem zur anschließenden Einführung eines Dienophils unter Konfigurationserhalt

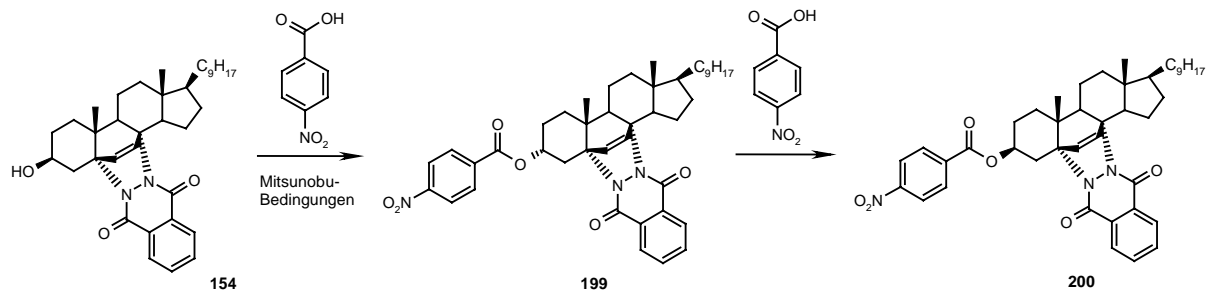
Da die Mitsunobu-Reaktion zwischen dem 5,8-Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) und Propiolsäure unbefriedigend verlief (siehe voriges Kapitel), wird hier nun die entsprechende Umsetzung mit para-Nitrobenzoesäure untersucht, um im Falle einer erfolgreichen Reaktion zum 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterol-p-nitrobenzoat (**199**) durch Verseifung zum 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterolderivat **201** und anschließende Veresterung mit Propiolsäure zum gewünschten 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterolpropiolat (**197**) gelangen zu können (Schema 157).

Bei dieser Reaktion bildet sich allerdings eine Mischung der beiden Epimere 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterol-p-nitrobenzoat (**199**) und 3 β -5,8-Phtalazindiono-ergosterol-p-nitrobenzoat (**200**). Bei ausreichend langer Reaktionszeit (18 h) liegt praktisch nur noch das unerwünschte 3 β -Isomer (**200**) vor.



Schema 157

Dies bildet sich eventuell durch eine Substitutionsreaktion an dem primär gebildeten Mitsunobu-Produkt **199** mit überschüssiger para-Nitrobenzoesäure:

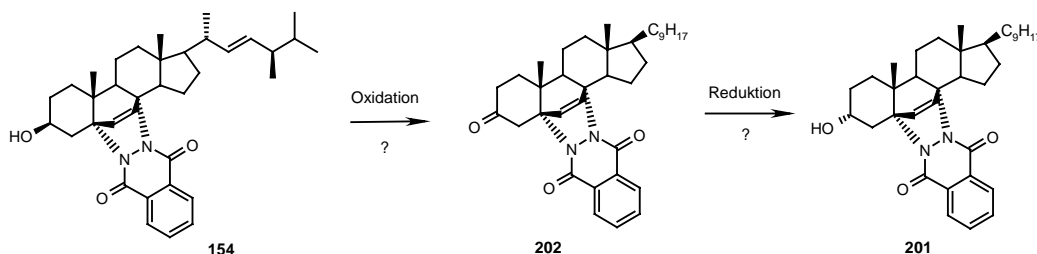


Schema 158

Bei früherem Abbruch der Reaktion enthält das Rohprodukt auch erhebliche Mengen an 3 α -Isomer (**199**). Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel scheint sich dieses aber zu zersetzen. Man kann dabei nur das 3 β -Isomer (**200**) in nennenswerter Menge isolieren.

Triebkraft der sich an die Mitsunobu-Reaktion anschließenden Substitutionsreaktion scheint hier die Einnahme einer äquatorialen Position zu sein – sicherlich gegenüber der axialen Position hier besonders begünstigt durch sterische Wechselwirkung mit der 5,8-Phtalazindiono-Einheit.

Auch die Synthese des 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterolderivats (**201**) mittels einer Oxidations-Reduktions-Sequenz²²⁷ über das 5,8-Phtalazindiono-3-ergosteron **202** wurde hier untersucht²²⁸:



Schema 159

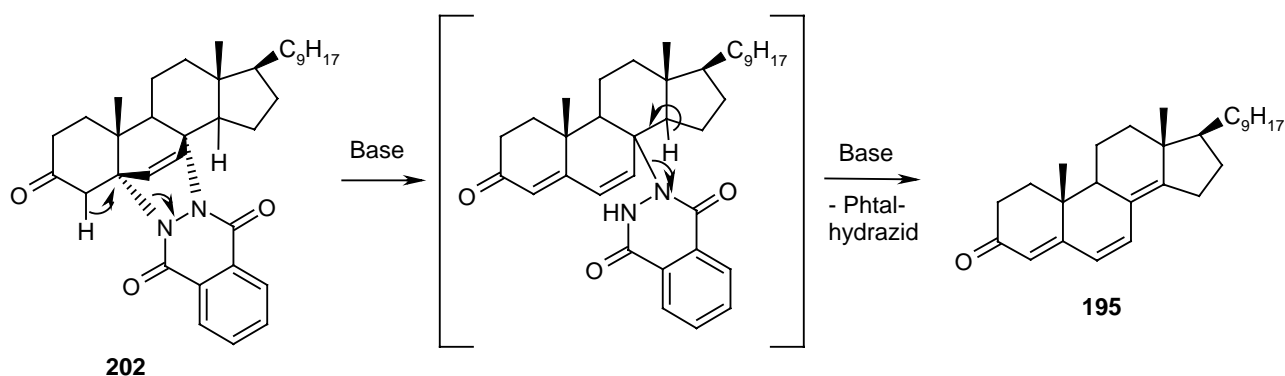
Es wurden die Swern-Oxidation, die TEMPO-Oxidation und die Oxidation mit PCC auf Aluminiumoxid-Träger angewandt. Aufgrund der Phtalazindiono-Schutzgruppe für die 5,7-Dien-Einheit sollte eine deutlich geringere Neigung zu Nebenreaktionen und Zersetzung erwartet werden dürfen als bei dem Substrat mit der freien 5,7-Dien-Einheit.

Tatsächlich treten hier aber in erheblichem Ausmaß Nebenreaktionen und Zersetzung auf. Sowohl bei der TEMPO-Methode als auch bei der Oxidation mit PCC finden beispielsweise Angriffe auf die Doppelbindung in der Seitenkette statt (siehe unten).

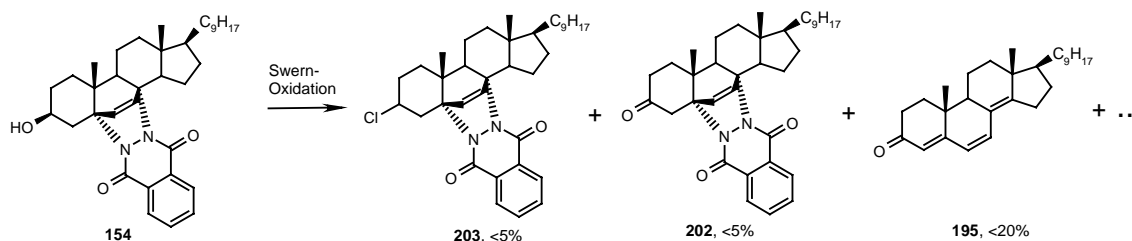
Unter den Bedingungen der Swern-Oxidation wird teilweise die Phtalazindiono-Gruppe abgespalten und es bilden sich auch geringe Mengen der Cyclopropylverbindungen **162** und **163**. Zudem lässt sich das auch bei der Oxidation des Ergosterols als Nebenprodukt auftretende Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**, siehe Bild 30) finden; dessen Bildung lässt sich mit der Abspaltung der Phtalazindiono-Gruppe in zwei hintereinander ablaufenden β -Eliminierungsschritten in Gegenwart der eingesetzten Base (Triethylamin) erklären (Bild 33). Ein weiteres Produkt der Umsetzung unter den Bedingungen der Swern-Oxidation ist zudem allem Anschein nach das 3-Chlor-5,8-Phtalazindiono-Ergosterolderivat **203**. Das Keton **202** wird nur in geringer Menge gebildet (Schema 160).

²²⁷ Siehe auch Ausführungen zur Oxidation von Ergosterol incl. Hinweis auf Literatur zu einer Oxidations-Reduktions-Sequenz eines 5,8-(4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion)-Ergosterolderivats in Kapitel 3.4.5.2.

²²⁸ Bei der Hydrid-Reduktion des Ketons **202** kann statt des 3 α -5,8-Phtalazindiono-ergosterolderivats (**201**) ggf. auch direkt das 3 α -Ergosterol (**191**) entstehen, da die Phtalazindiono-Gruppe durch Reagenzien wie Lithiumaluminiumhydrid abgespalten wird

Bild 33 β -Eliminierung in 3-Oxo-5,8-phthalazindiono-ergosterolderivaten

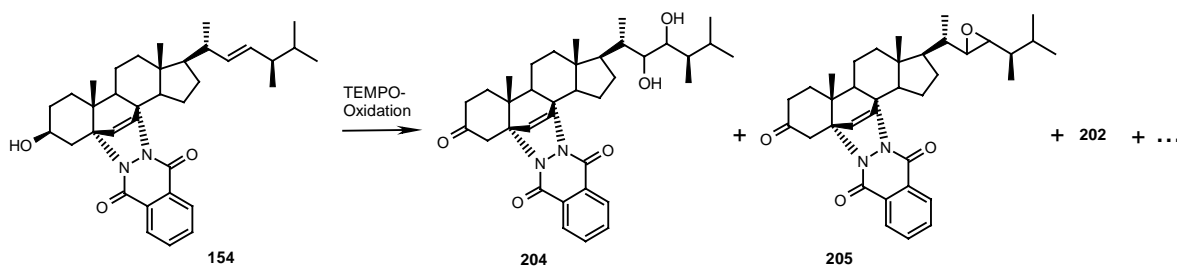
Bei der Oxidation des 5,8-Phthalazindiono-Ergosterols (**154**) mit PCC auf Aluminiumoxid-Träger erhält man fast ausschließlich Zersetzungsprodukte. Auffällig ist hierbei der Angriff auf die Seitenkette, deren Doppelbindung praktisch quantitativ oxidiert wird. Das Keton **202** wird hingegen nur in Spuren gebildet.



Schema 160

Auch bei der TEMPO-Oxidation des 5,8-Phthalazindiono-Ergosterols (**154**) erhält man vorwiegend Zersetzungsprodukte ohne Seitenketten-Doppelbindung. Vermutlich bildet sich dabei eine Mischung aus 22,23-Dihydroxy-5,8-phthalazindiono-3-keto-Steroiden (**204**) und 22,23-Epoxy-5,8-phthalazindiono-3-keto-Steroiden (**205**), siehe Schema 161. Hierfür sprechen Multipletts im Protonen-NMR bei 3.48 – 3.30 und bei 2.51 – 2.30 sowie weitere Signale, die in Übereinstimmung mit denen ähnlicher Verbindungen²²⁹ sind. Die 5,7-Dien-Schutzgruppe bleibt hierbei weitestgehend intakt.

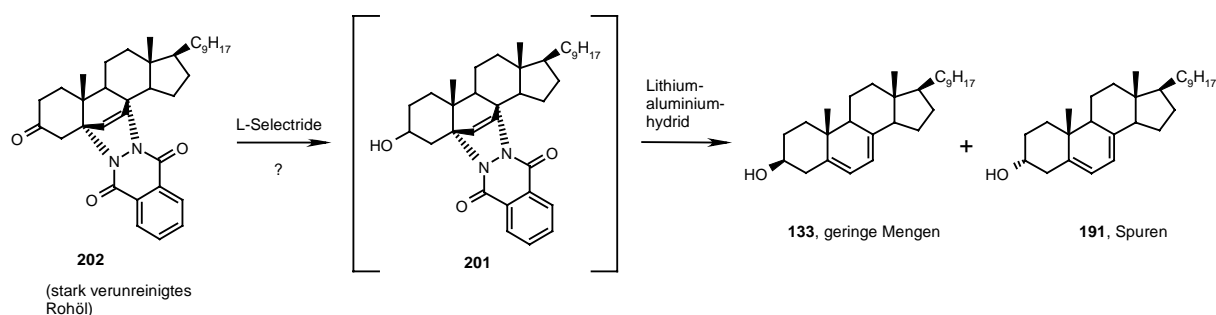
²²⁹ Beispielhaft seien hier einige angeführt: Analytische Daten zu (24S)-3 β -chloro-22,23-epoxy-5 α -stigmastan-5,6 β -diol: N. V. Kovganko, D. V. Drozdov, S. K. Ananich, *Chem. Nat. Compd.* (Engl. Transl.) **1999**, 35, 75-79; *Khim. Prir. Soedin.*; RU; **1999**, 94-99. Analytische Daten zu (22S,23S)-22,23-Epoxy-3 α ,5 α -cycloergostan-6-on und (22R,23R)-22,23-Epoxy-3 α ,5 α -cycloergostan-6-on: Barton, D. H. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 53-59. Analytische Daten zu (22S,23S,24S)-3 β -Acetoxy-22,23-dihydroxy-5 α -stigmast-7-en-6-on und (22S,23S,24S)-3 β ,14 α ,22,23-Tetrahydroxy-5 α -stigmast-7-en-6-on: Kovganko, N. V.; Survilo, V. L.; *Chem. Nat. Compd.* (Engl. Transl.) **2000**, 36, 510-512; *Khim. Prir. Soedin.*; RU; **2000**; 402-404.



Schema 161

Aufgrund der sehr geringen Ausbeuten an Keton **202** und der Tatsache, dass dieses stets mit einigen Nebenprodukten und Zersetzungsprodukten vergesellschaftet auftritt, ist die Oxidations-Reduktions-Sequenz nicht präparativ nutzbar. Dennoch wurden Vorversuche zur Reduktion von Substanzmischungen, die nennenswerte Mengen an Keton **202** enthalten, durchgeführt.

Bei der Sequenz aus einleitender Reduktion entsprechender Substanzmischungen mit dem sterisch anspruchsvollen L-Selectride[®] (Lithium-tris(2-butyl)hydroborat) und anschließender Abspaltung der 5,8-Phthalazindiono-Gruppe mittels Lithiumaluminiumhydrid wird allerdings im Wesentlichen Ergosterol (**133**) erhalten – und nicht das hierzu epimere 3 α -Hydroxy-Steroid **191** (Schema 162).



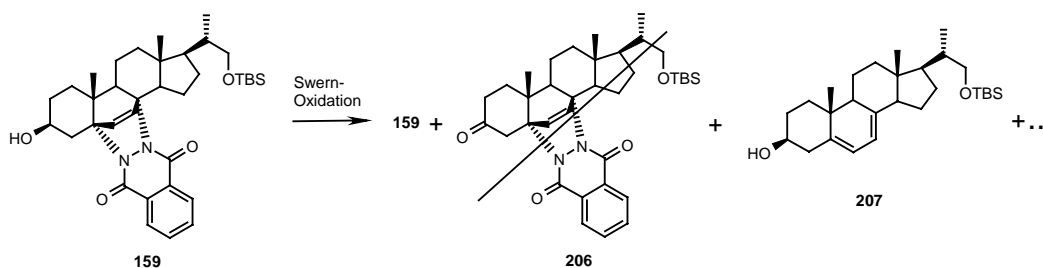
Schema 162

Auch mit den die 5,8-Phthalazindiono-Gruppe als 5,7-Dien-Schutz enthaltenden Substraten treten hier in erheblichem Maße Nebenreaktionen auf – teilweise unter Beteiligung der Doppelbindung in der Seitenkette. Deshalb wurden entsprechende Substitutions- und Oxidations-Reaktionen auch an 5,8-Phthalazindiono-Substraten mit verkürzter Seitenkette - ohne Doppelbindung - durchgeführt. Hierauf wird im nächsten Kapitel eingegangen.

3.4.5.5 Versuche zur Inversion am C-3 im Phtalazindiono-geschützten Seitenkettenverkürzten Ergosterolsystem

Wegen der auch bei Reaktionen am 5,8-Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) auftretenden Probleme mit Nebenreaktionen und Zersetzung, insbesondere der Angriffe von Oxidationsmitteln auf die Doppelbindung in der Seitenkette, werden hier entsprechende Umsetzungen an einem Substrat mit verkürzter Seitenkette untersucht. Hierbei kommt das 17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-3 α -hydroxy-5,8-phtalazindiono-Steroid (**159**) aus Kapitel 3.4.4 zum Einsatz.

Bei der Swern-Oxidation dieses Alkohols (**159**) erhält man allerdings nicht das erwartete Keton **206**. Neben erheblichen Mengen an unumgesetztem Edukt erhält man vorwiegend Produkte ohne die 5,8-Phtalazindiono-Gruppe (Schema 163). Auf den Verlust der Phtalazindiono-Gruppe bei der Swern-Oxidation durch β -Eliminierungsschritte aus einer entsprechenden 3-Oxo-5,8-phtalazindiono-Verbindung wurde bereits in Kapitel 3.4.5.4 eingegangen (Bild 33). Durch Vergleich mit den analytischen Daten²⁰¹ analoger Cholesterol-Verbindungen und des Ergosterols lässt sich eine Mischung aus $\Delta^{5,7}$ -Dien-3-ol (**207**), und dazu Doppelbindungs-isomeren Verbindungen identifizieren.

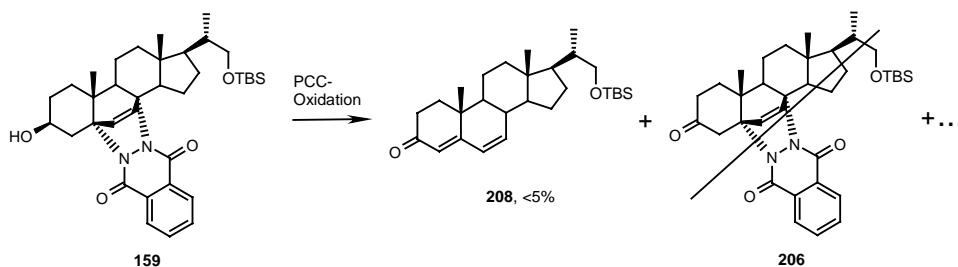


Schema 163

Auf Versuche zur Isolierung einzelner Isomere wurde verzichtet, da sich keine nennenswerten Mengen an Keton **206** gebildet haben, die eine genauere Analyse der Nebenprodukte rechtfertigen würden.

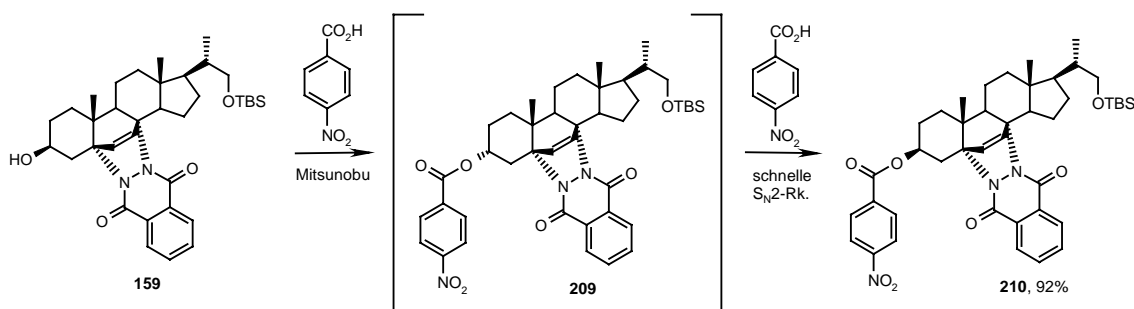
Auch die Oxidation mit PCC (auf Aluminiumoxid-Träger) liefert im Wesentlichen Produkte mit abgespaltener 5,8-Phtalazindiono-Gruppe. Aus der hierbei entstehenden Mischung mehrerer Neben- und Zersetzungsprodukte lässt sich allerdings – wenn auch in geringer

Menge – das 4,6-Dien-3-on (**208**) isolieren. Unumgesetztes Edukt bleibt in diesem Falle nicht zurück (Schema 164).



Schema 164

Beim Versuch der Mitsunobu-Reaktion am TBS-geschützten 3 β -Hydroxy-5,8-phthalazindiono-Steroid (**159**) mit *para*-Nitrobenzoesäure tritt dasselbe Phänomen auf wie schon am 5,8-Phthalazindiono-Ergosterol (**154**) in Kapitel 3.4.5.4: Es bildet sich durch doppelte Inversion²³⁰ - zunächst Mitsunobu-Reaktion zum 3 α -*para*-Nitrobenzoat (**209**) und anschließend S_N2-Substitutionsreaktion mit einem weiteren *para*-Nitrobenzoesäure-Molekül - das 3 β -*para*-Nitrobenzoat (**210**). Im Vergleich zur Mitsunobu-Reaktion selbst ist die anschließende Substitutionsreaktion hier äußerst schnell; es werden im Produkt keine nennenswerten Mengen an 3 α -*para*-Nitrobenzoat (**209**) gefunden. Die TBS-Schutzgruppe bleibt vollständig erhalten:

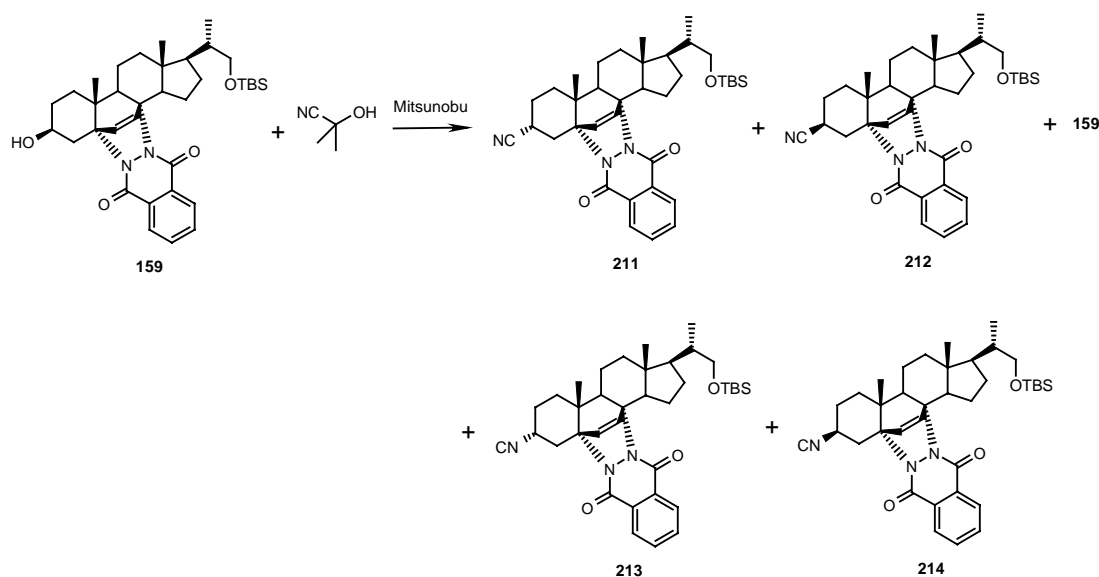


Schema 165

Triebkraft scheint hier die Einnahme einer äquatorialen Position zu sein – sicherlich gegenüber der axialen Position hier besonders begünstigt durch sterische Wechselwirkung mit der 5,8-Phthalazindiono-Einheit.

²³⁰ möglicherweise auch durch Nachbargruppeneffekte, siehe Bild 33 in Kapitel 3.4.5.3

Bei der Mitsunobu-Reaktion am TBS-geschützten 3 β -Hydroxy-5,8-phthalazindiono-Steroid (**159**) mit Acetoncyanhydrin findet nur eine unvollständige Umsetzung statt (Schema 166). Neben unumgesetztem Edukt (**159**) kann aber auch eine geringfügig verunreinigte Mischung mehrerer, demgegenüber unpolarerer Produkte isoliert werden. Es scheint sich um eine, säulenchromatographisch an Kieselgel nicht trennbare, Mischung der Cyanoverbindungen 3 α -Cyano-5,8-phthalazindiono-Steroid (**211**) und 3 β -Cyano-5,8-phthalazindiono-Steroid (**212**) sowie der Isocyanoverbindungen 3 α -Isocyano-5,8-phthalazindiono-Steroid (**213**) und 3 β -Isocyano-5,8-phthalazindiono-Steroid (**214**) zu handeln²³¹.



Schema 166

Ungünstigerweise sind die vier Isomere als Mischung in der instrumentellen Analytik nicht so ohne Weiteres eindeutig identifizierbar. Die Protonen-NMR-Signale stimmen für alle vier Verbindungen weitgehend überein. Lediglich die Signale für die 3-Position und für die benachbarte 4-Position sowie für Position 19 (Methylgruppe) unterscheiden sich signifikant. Die Signale für die 3-Position liegen aber teilweise²³² im Bereich höheren Feldes als 2.1 ppm; hier ist aufgrund der Überlagerung mit den Signalen entsprechender Gerüstprotonen eine genaue Auswertung nicht möglich. Dort liegen auch die Signale für das 4 $_B$ (β)-Proton. Die Signale für das 4 $_B$ (α)-Proton werden wiederum von einer kaum abtrennbaren Verunreinigung überlagert. Auch die Signale für die Methylgruppe sind zwischen den Signalen für weitere

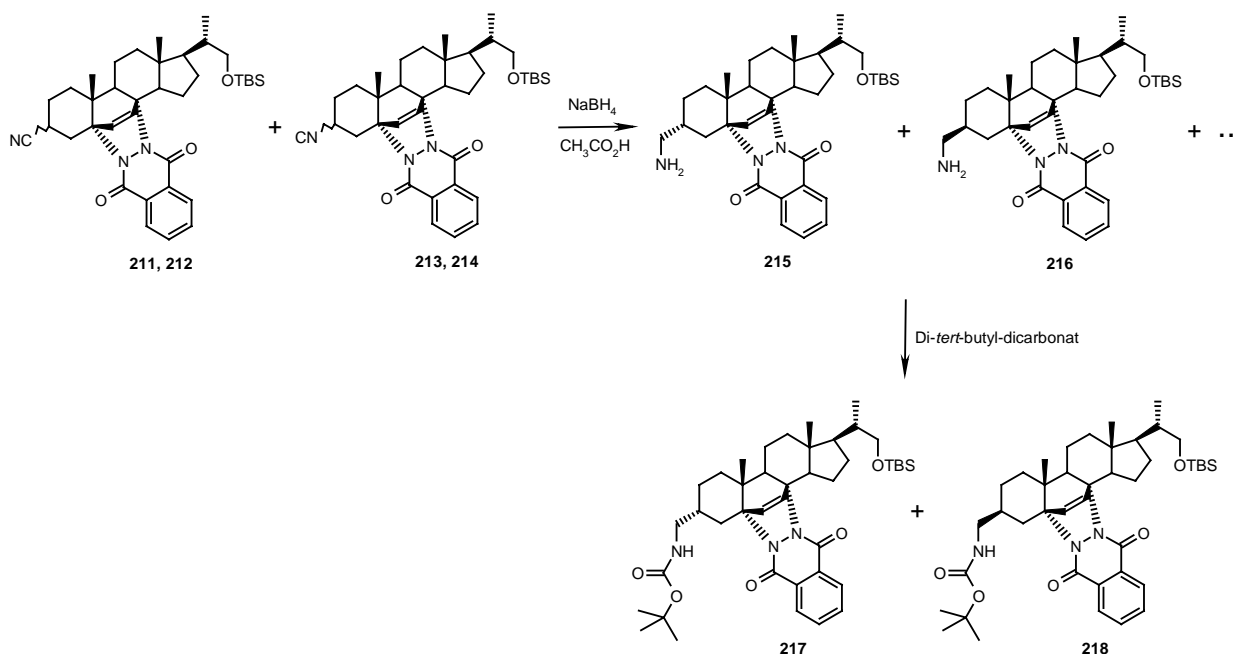
²³¹ Die β -konfigurierten Isomere stammen aus doppelter Inversion durch Mitsunobu-Reaktion und anschließende Substitutionsreaktion mit überschüssigem Cyanid bzw. aus einer Reaktion unter Nachbargruppen-Beteiligung eines Carbonylsauerstoffatoms der Phthalazindiono-Gruppe

²³² im Falle der Cyano-Verbindungen

Gerüstprotonen aufgrund ihrer geringen Intensität (Verteilung auf 4 Signale) schwer zu verifizieren.

Deshalb wird diese Produktfraktion nicht umständlichen Aufreinigungsversuchen unterzogen, sondern gleich den Bedingungen einer Reduktion der Cyanofunktion zur Aminofunktion unterworfen. Dazu wird die Mischung mit Natriumborhydrid und Essigsäure umgesetzt²³³.

Um Isolierungs- und Charakterisierungsprobleme auf der Stufe des Amins (3 α -Aminomethyl-Steroid **215** bzw. 3 β -Aminomethyl-Steroid **216**) zu vermeiden, wird das Rohprodukt dieser Reaktion sofort mit Di-*tert*-butyldicarbonat umgesetzt, um die ggf. entstandene Aminofunktion als Carbamat (3 α -*tert*-Butyloxycarbonylaminomethyl-Steroid **217** bzw. 3 β -*tert*-Butyloxycarbonylaminomethyl-Steroid **218**) zu schützen:

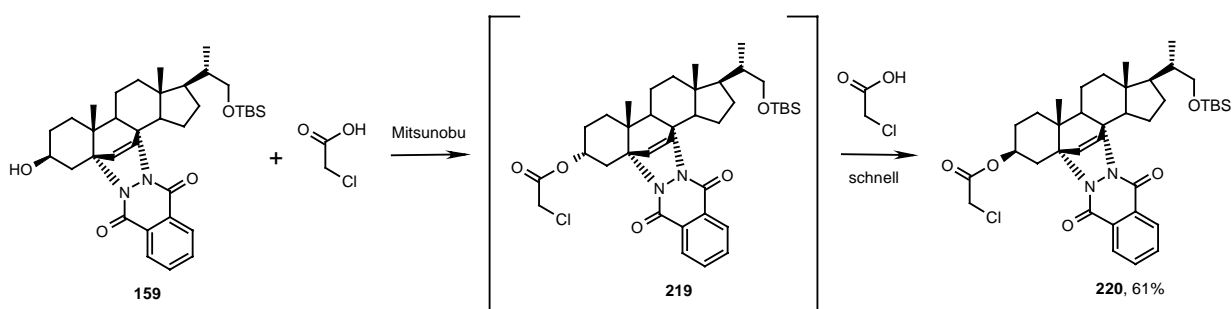


Schema 167

Beide Operationen - Reduktion mit Natriumborhydrid und Einführung der BOC-Schutzgruppe - sorgen jeweils teilweise für eine Abspaltung der 5,8-Phtalazindiono-Gruppe. Im Endeffekt erhält man nach dieser Reaktionssequenz weder die Carbamat-geschützten 3-Aminomethyl-Steroide **217** bzw. **218** noch die ungeschützten Aminomethyl-Steroide **215** bzw. **216** in nennenswerter Menge, sondern fast ausschließlich Neben- und Zersetzungsprodukte ohne die 5,8-Phtalazindion-Gruppe, wobei sich teilweise die 5,7-Dien-Einheit erkennen lässt.

²³³ Reduktion vom Cyanid zum Amin mit Natriumborhydrid: Dietliker, Kurt; Heimgartner, Heinz; *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 262-295; Reduktion vom Cyanid zum Amin mit Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure: Busacca, C. A.; Johnson, R. E.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 165-168; Baldwin, J. E.; Otsuka, M.; Wallace, P. M.; *Tetrahedron* **1986**, 42, 3097-3110

Beim Versuch der Mitsunobu-Reaktion am 22-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3 β -hydroxy-5,8-phtalazindiono-Steroid (**159**) mit Chloressigsäure tritt dasselbe Phänomen auf wie schon bei der Mitsunobu-Reaktion von **159** mit *para*-Nitrobenzoesäure (siehe oben) und wie am 5,8-Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) in Kapitel 3.4.5.4: Es bildet sich durch doppelte Inversion - zunächst Mitsunobu-Reaktion zum 3 α -Chloracetat (**219**) und anschließend S_N2-Substitutionsreaktion mit einem weiteren Chloressigsäure-Molekül - das 3 β -Chloracetat (**220**). Im Vergleich zur Mitsunobu-Reaktion selbst ist die anschließende Substitutionsreaktion hier äußerst schnell; es werden im Produkt keine nennenswerten Mengen an 3 α -Chloracetat (**219**) gefunden. Die TBS-Schutzgruppe bleibt vollständig erhalten:

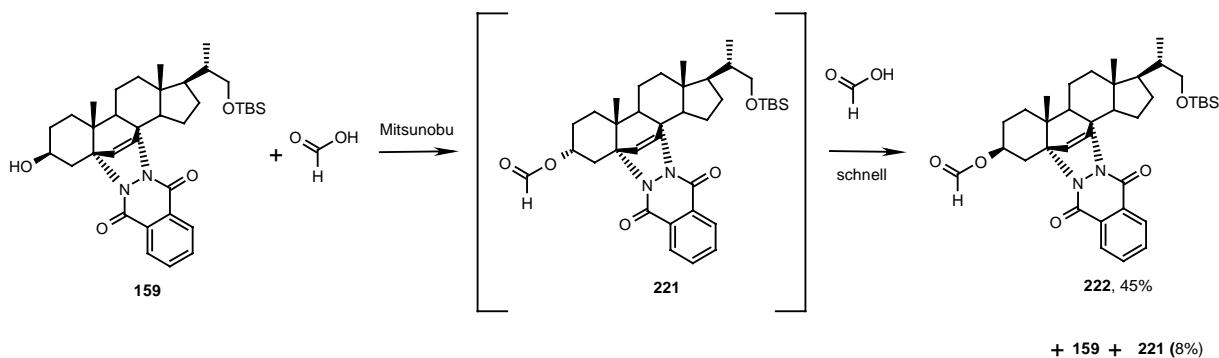


Schema 168

Auch bei der analogen Reaktion mit Ameisensäure²³⁴ kommt es im Anschluss an die eigentliche Mitsunobu-Reaktion (zum 3 α -Formiat **221**) zu dieser S_N2-Substitutionsreaktion, wodurch das doppelt invertierte 3 β -Formiat **222** gebildet wird. In diesem Fall ist die Reaktionsgeschwindigkeit des zweiten Schritts zwar deutlich höher als die des ersten Schritts, anscheinend ist sie aber vergleichsweise langsamer als bei den Reaktionen mit *para*-Nitrobenzoesäure und Chloressigsäure; so sind im isolierten Produkt (3 β -Formiat **222**) auch noch geringe Mengen am epimeren 3 α -Formiat (**221**) zu finden (Schema 169). Eine Trennung beider Epimere ist auch mittels HPLC kaum erreichbar. Wegen der sehr geringen Ausbeute wird deshalb auch auf weitere Operationen hieran verzichtet. Die Umsetzung verläuft im Übrigen nicht vollständig; auch bei längerer Reaktionszeit ist stets noch eine geringe Menge an unumgesetztem Edukt **159** vorhanden.

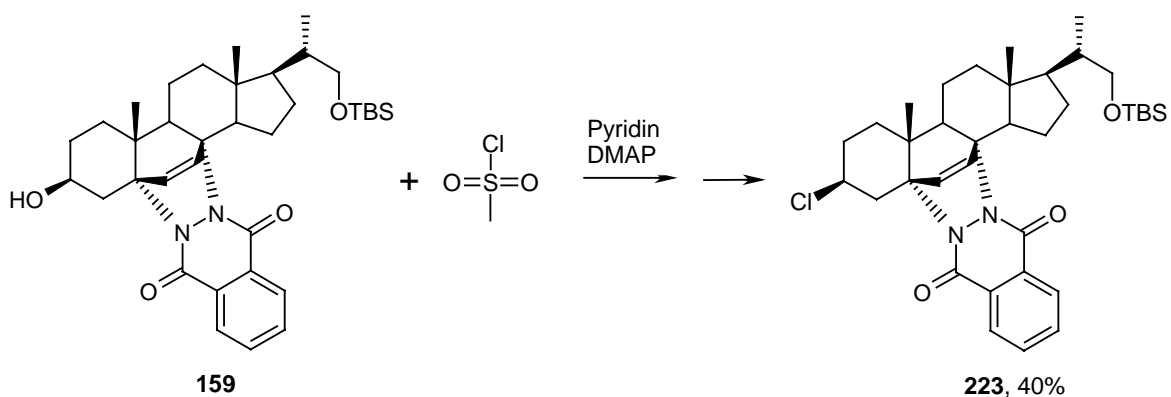
Abschließend wurden auch noch die Tosylierung und die Mesylierung des 22-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3 β -hydroxy-5,8-phtalazindiono-Steroids (**159**) untersucht.

²³⁴ zur Generierung des kleinstmöglichen Esters



Schema 169

Die Umsetzung des 22-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3β-hydroxy-5,8-phtalazindiono-Steroids **159** mit Methansulfonsäurechlorid liefert neben Zersetzungsprodukten²³⁵ das 3β-Chlor-Steroid **223** in mäßiger Ausbeute. Die Bildung des Mesylats **224** wird hingegen nicht beobachtet.



Schema 170

Die β-Konfiguration am C-3 ist anhand der Protonen-NMR-Signale klar erkennbar, auch wenn das zugehörige Multiplett mit der gewohnten dddd-Struktur teilweise (auf der Seite des tieferen Feldes) vom Signal für das Proton in Position 14 überlagert ist.

Es ist anzunehmen, dass sich zunächst - vergleichsweise langsam - das Mesylat **224** intermediär bildet. Dieses könnte nun einerseits durch Abspaltung des Mesylat-Anions ein intermediäres Carbokation ausbilden ($\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus); dieses würde dann durch Angriff eines Chloridions aus der Lösung von der leichter erreichbaren β-Seite zum auch thermodynamisch günstigeren 3β-Chlor-Steroid **223** reagieren. Andererseits könnte das 3β-Methansulfonyloxy-Steroid auch durch zwei aufeinanderfolgende $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionsschritte

²³⁵ die TBS-Schutzgruppe zeigt sich hierbei auch recht labil

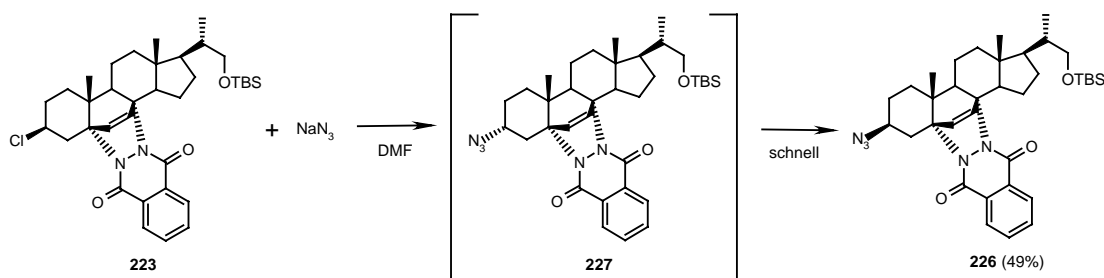
zum 3 β -Chlor-Steroid **223** reagieren: Zunächst wird die Mesylatgruppe durch ein Chloridion aus der Lösung zum thermodynamisch ungünstigeren 3 α -Chlor-Steroid **225** substituiert²³⁶. Anschließend greift ein weiteres Chloridion an und substituiert²³⁷ das bereits vorhandene – unter Bildung des 3 β -Chlor-Steroids **223**.

Die Tatsache, dass kein Eliminierungsprodukt²³⁸ gefunden wird, spricht tendenziell eher für den letzteren Mechanismus; allerdings könnte bei der Bildung des 3 β -Chlorids auch ein Nachbargruppeneffekt durch die nahegelegene Carbonylfunktion der Phtalazindiono-Gruppe eine Rolle spielen.

Das 3 β -Chlor-Steroid **223** lässt sich nur schwer vollkommen rein erhalten. Da es bereits bei Anwesenheit geringer Mengen an Verunreinigungen zu langsamer Zersetzung neigt, empfiehlt sich eine zügige Weiterverarbeitung.

Hierzu wird es mit Natriumazid umgesetzt²³⁹ – in der Hoffnung, mit dem schlanken Azid-Nukleophil einen 3 α -Heterosubstituenten in dem Ergosterol-Derivat etablieren zu können.

Dabei wird allerdings das 3 β -Azido-Steroid **226** erhalten (Schema 171). Vom hierzu epimeren 3 α -Azido-Steroid **227** sind nicht einmal Spuren vorhanden. Auch hier folgt also wahrscheinlich einer vergleichsweise langsamen S_N2-Substitution des Chlorids aus dem 3 β -Chlor-Steroid **223** durch Azid zum intermediären 3 α -Azido-Steroid **227** eine schnelle, sterisch weniger gehinderte S_N2-Substitution mit überschüssigem Azid zum thermodynamisch günstigeren 3 β -Azido-Steroid **226**.



Schema 171

²³⁶ Dieser Schritt muss deutlich schneller als die Bildung des Mesylats erfolgen, da sich sonst zumindest geringe Mengen von diesem finden lassen müssten.

²³⁷ Dieser Schritt muss deutlich schneller als die Bildung des Mesylats und auch als die erste Substitutionsreaktion erfolgen, da sich sonst zumindest geringe Mengen von den Verbindungen **224** bzw. **225** finden lassen müssten.

²³⁸ mögliches Nebenprodukt des Carbokations in der basischen Lösung

²³⁹ Bedingungen analog zu Vorschrift R. A. Fernandes; P. Kumar; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3447–3449

Die Konfiguration an Position 3 sowie das Vorliegen einer sesselförmigen Anordnung des A-Rings wurden bei dieser Verbindung mittels NOE-Messungen bestätigt.

Bei der Umsetzung des Steroids **159** mit Toluolsulfonsäureanhydrid²⁴⁰ findet kaum Umsetzung statt. Auch bei Reaktionszeiten von deutlich über 10 Stunden bei Raumtemperatur lässt sich anschließend das Edukt größtenteils wieder isolieren. Das 3 β -Toluolsulfonyloxy-5,8-phtalazindiono-Steroid (**228**) bildet sich nicht in nennenswerter Menge. Erhöhung der Reaktionstemperatur führt zu Zersetzung.

Die erheblichen Schwierigkeiten, auch nur geringe Mengen an 3 α -substituierten Steroid-Derivaten aus dem 3 β -konfigurierten Ergosterol bzw. seinen Derivaten zu erhalten, sind auf die wesentlich günstigere Anordnung von Substituenten an Position 3 in β -Konfiguration (äquatorial) gegenüber der α -Konfiguration (axial) zurückzuführen. Deshalb wurde auch noch die Möglichkeit untersucht, zwei identische Substituenten in diese Position einzuführen. Hiervon handelt das folgende Kapitel.

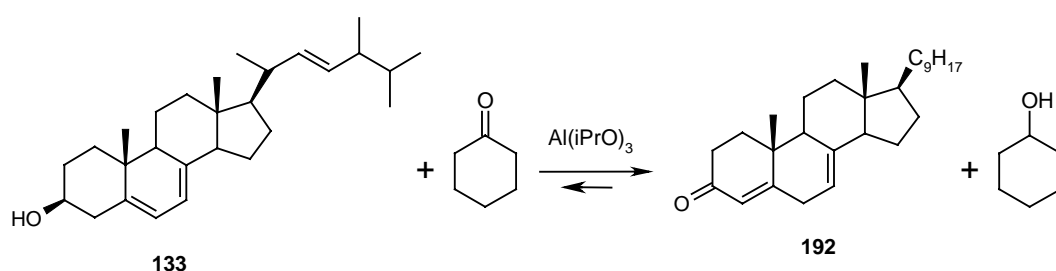
3.4.6 Versuche zu 5,7,22-Ergostatrieno-3,3-ketalen

Beim Versuch der Etablierung eines einzelnen α -konfigurierten Substituenten in die Position 3 von Ergosterolderivaten (siehe Kapitel 3.4.5) treten erhebliche Komplikationen auf; insbesondere lässt sich die starke Neigung von intermediär gebildeten 3 α -Substraten zu Substitutionsreaktionen zum entsprechenden 3 β -Substrat nicht effektiv unterdrücken. Deshalb wurde der Versuch unternommen, zwei identische Substituenten in die 3-Position einzuführen. Hierzu wurde eine Ketalisierung von Ergosteron ($\Delta^{4,7,22}$ -Ergostatrien-3-on, **192**) mit zwei Propinolresten untersucht. Das Ergosteron entsteht bei der Oppenauer-Oxidation von Ergosterol in ordentlicher Ausbeute²¹⁸, siehe Schema 172.

Bei Operationen an der Carbonylfunktion, wie der Ketalisierung im Ergosteron kann die Doppelbindung wieder in den B-Ring verschoben werden. Dies konnte schon bei einer entsprechenden Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion von Ergosteron zu $\Delta^{5,7,22}$ -Ergostatrien-3-ol sowie anderen Reaktionen an Ergosteron und ähnlichen $\Delta^{4,7}$ -Steroid-ketonen

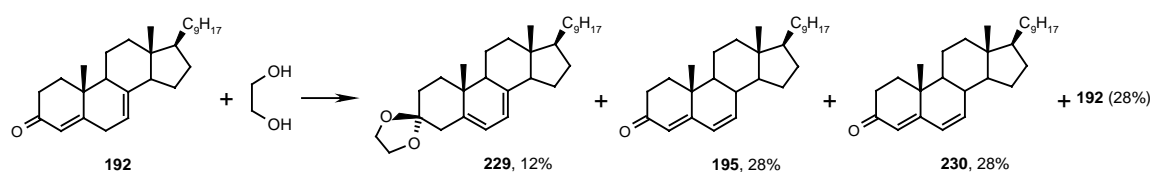
²⁴⁰ Zum Ausschluss von Chloridionen wurde hier nicht das Toluolsulfonsäurechlorid verwendet.

gezeigt werden²⁴¹.



Schema 172 (Oppenauer-Oxidation zu Ergosteron)

Dies wurde hier anhand des 1,2-Ethylendioxy-Ketals **229** verifiziert²⁴². Dieses konnte aus dem Ergosteron durch Umsetzung mit Ethylenglykol unter Säurekatalyse und Wasserabscheidung in geringer Ausbeute erhalten werden. Die unvollständig verlaufende Reaktion liefert neben unumgesetztem Edukt auch noch das zu diesem isomere 4,6,22-Ergostatrien-3-on (**230**) als untrennbare Mischung:



Schema 173

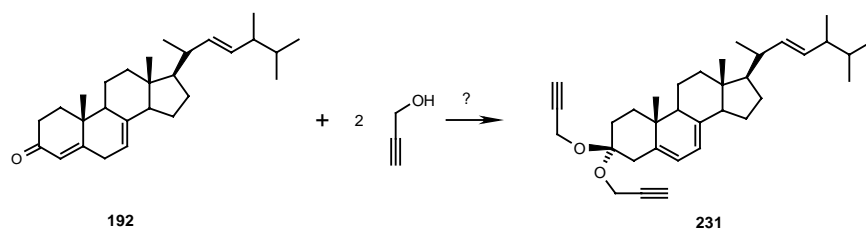
Die Reaktion ist sehr empfindlich, bei Nutzung von Toluolsulfonsäure statt Phosphorsäure für die Säurekatalyse entsteht beispielsweise eine unübersichtliche Mischung aus Neben- und Zersetzungsprodukten; hier zeigt sich wieder Säureempfindlichkeit des Ergosterol-Substrats. Insofern konnte das Ergebnis der bereits beschriebenen Synthese des 1,2-Ethylendioxy-Ketals **229** aus dem Ergosteron mit einer Ausbeute von fast 60%²⁴³ hier nicht nachvollzogen werden.

Trotz der schwachen Ausbeute wurde die Idee, Ergosteron durch Umsetzung mit Propargylalkohol zum 3,3-bis-Propinoxy-5,7,22-Ergostatrien (**231**) zu ketalisieren, weiter verfolgt (Schema 174).

²⁴¹ Windaus; Kaufmann; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, 542, 218–219; Bernstein et al.; *J. Org. Chem.* **1953**, 1418–1424; Guilhaume-Dolle, V.; Hetru, C.; Luu, B.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 733-739

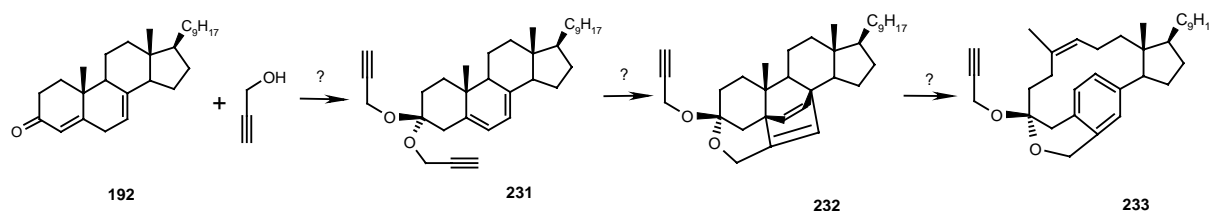
²⁴² Im Rahmen einer Forschungsarbeit von Coralie Kison.

²⁴³ Antonucci, R.; Bernstein, S.; Littell, R.; Sax, K. J.; Williams, J. H.; *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1341-1346; Baron; Bidallier; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1330–1332



Schema 174

Tatsächlich erhält man hierbei eine Vielzahl an Produkten. Säulenchromatographische Reinigung liefert Fraktionen mit jeweils Mischungen mehrerer Verbindungen. Bei HPLC-Trennung der vielversprechendsten (Haupt-) Fraktion kann man mehrere Verbindungen isolieren. Allen ist gemeinsam, dass sie kein acetylenisches Proton und keine primäre (Propinol-) Alkoholgruppe aufweisen, sie stellen also allesamt keine Addukte einer Reaktion zwischen dem Ergosteron und Propinol dar. Weder das 3,3-bis-Propinoxy-Ketal **231** noch durch Folgereaktionen hieraus entstandene Diels-Alder-Produkte, wie der Hexazyklus **232**, oder gar Diels-Alder-Retro-Diels-Alder-Produkte (wie das Ansa-Steroid **233**), können hier isoliert werden:



Schema 175

Vielmehr handelt es sich um Produkte von Isomerisierungsprozessen, wie den Ketonen $\Delta^{4,8(9),22}$ -Ergostatrien-3-on (**235**) und $\Delta^{4,8(14),22}$ -Ergostatrien-3-on (**236**), die man als untrennbare Mischung – zu etwa gleichen Teilen – erhält (Bild 34). Die 7-(Bernsteinsäuredimethylester-2-yl)-Derivate dieser beiden Ketone wurden bereits von Schubert und Boehme beschrieben²⁴⁴; das 7-(1-Cyanoethyl)-Derivat des Ketons **236** wurde von Jones beschrieben²⁴⁵.

In der unpolarsten HPLC-Fraktion wird die bislang unidentifizierte Verbindung **234** gefunden. Zudem erhält man in der polarsten Fraktion eine Mischung zweier unidentifizierter Verbindungen **237** und **238** im Verhältnis 1:1.

²⁴⁴ Schubert; Boehme; *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1884–1886

²⁴⁵ Jones, D.N.; *Tetrahedron* **1968**, 24, 5215–5226

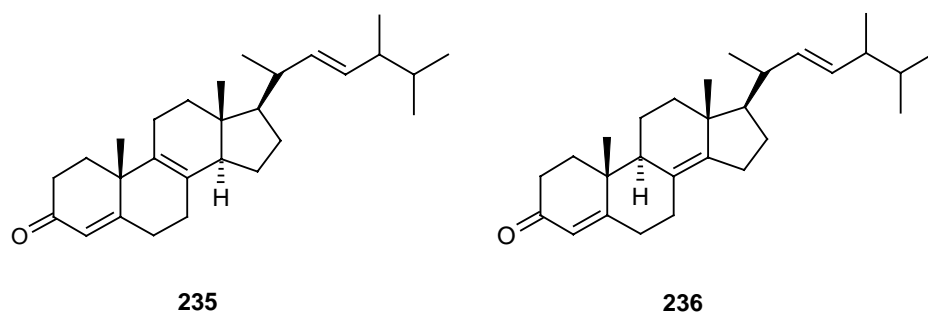


Bild 34

Bei diesen Verbindungen dürfte es sich allesamt um Stereoisomere des Ergosterons und seiner Doppelbindungsisomere, also um 3-Oxo-Steroid-Triene, handeln. In diesem Zusammenhang kann man in Bild 35 die zum Ergosterol stereoisomeren Steroide Lumisterol, Pyrocalciferol und Isopyrocalciferol betrachten. Diese Verbindungen unterscheiden sich auch chemisch²⁴⁶, so reagieren die beiden Syn-Isomere, Pyrocalciferol und Isopyrocalciferol, bei Oppenauer-Oxidation zum 3-Keto-5,7,22-trien. Die beiden Anti-Isomere, Ergosterol und Lumisterol, reagieren bei Oppenauer-Oxidation hingegen zum 3-Keto-4,7,22-trien.

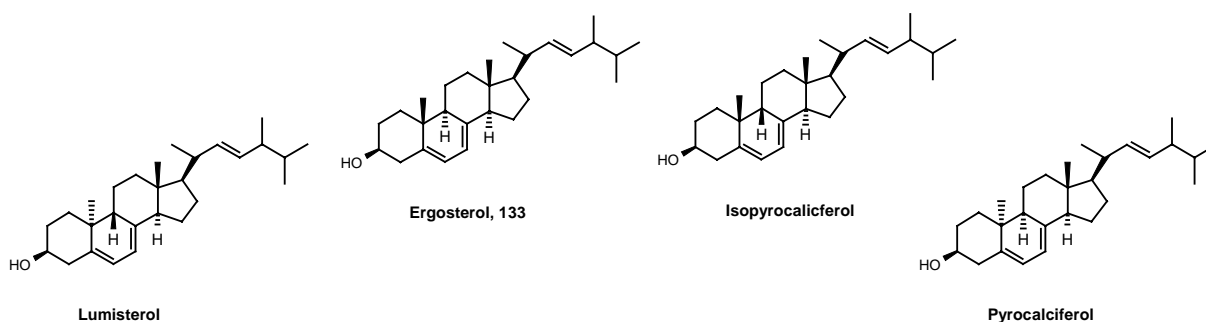


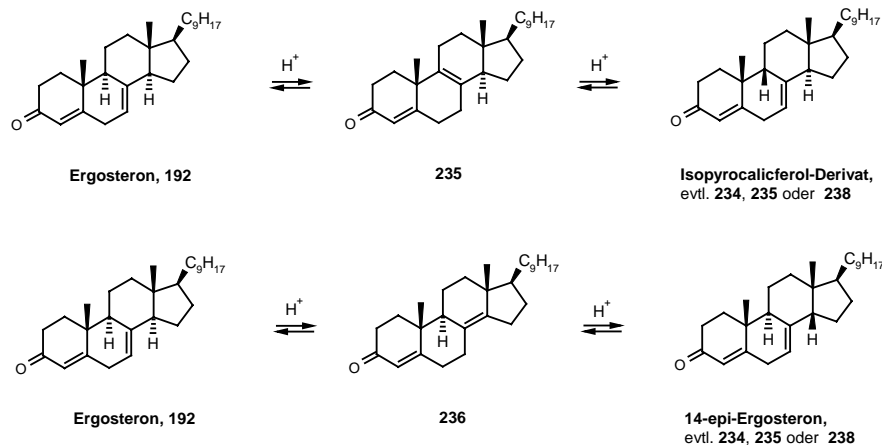
Bild 35

Die Umwandlung von Ergosterolderivaten in am C-9 epimere Isopyrocalciferolderivate sollte in protonensaurer Lösung über intermediäre, in 9-Position ungesättigte Zwischenstufen, wie dem $\Delta^{4,8(9),22}$ -Ergostatrien-3-on (**235**), ablaufen können. Andererseits sollte über intermediäre, in Position 14 ungesättigte Zwischenstufen, wie dem $\Delta^{4,8(14),22}$ -Ergostatrien-3-on (**236**), in protonensaurer Reaktionslösung auch eine Epimerisierung am C-14, beispielsweise zum 14-Epi-ergosteron, möglich sein (Schema 176).

Zu den entsprechenden Produkten fehlen allerdings - insbesondere bezüglich der Kernresonanzspektroskopie²⁴⁷ - verlässliche Vergleichsdaten.

²⁴⁶ siehe Literatur in Fußnote 219 und darin erwähnte Literaturstellen

²⁴⁷ nur zu Methylgruppen in Position 18 und 19: Halkes; Havinga; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, 889–904



Schema 176

Wegen der geringen Substanzmengen und fehlender Relevanz für die weitere Arbeit wurde auf weitergehende Analytik verzichtet.

3.4.7 Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen als Vorversuche für die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

3.4.7.1 Vorbemerkungen

Wie in Kapitel 3.4.3 bereits angedeutet, treten bei den meisten Dienophilen, die in Diels-Alder-Reaktionen mit Ergosterol und ähnlichen $\Delta^{5,7}$ -Steroiden umgesetzt werden, in erheblichem Maße En-Reaktionen auf – beispielsweise unter Beteiligung der allylischen Position 14. Häufig sind die Produkte der En-Reaktionen sogar die Hauptprodukte, wie bei dem Dienophil DEAD. Ausnahmen hiervon bilden beispielsweise die bereits erwähnten Hetero-Dienophile PTAD (4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion) und 1,4-Phthalazindion. Bei intramolekularer Reaktionsführung mit an die 3-Position angebindenem Dienophil sollten derartige En-Reaktionen weniger wahrscheinlich sein – zumindest, sofern die Anbindung nicht zu lang und zu flexibel ausfällt (Bild 36).

In der Literatur wird aber auch noch ein anderes Problem bei Diels-Alder-Reaktionen mit Ergosterol und ähnlichen $\Delta^{5,7}$ -Steroiden beschrieben. Unter den Bedingungen für eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion (DA-Reaktion) bzw. allgemein unter Säurekatalyse oder Wärmeeinwirkung treten nämlich zahlreiche Isomerisierungsprozesse im Substrat auf.

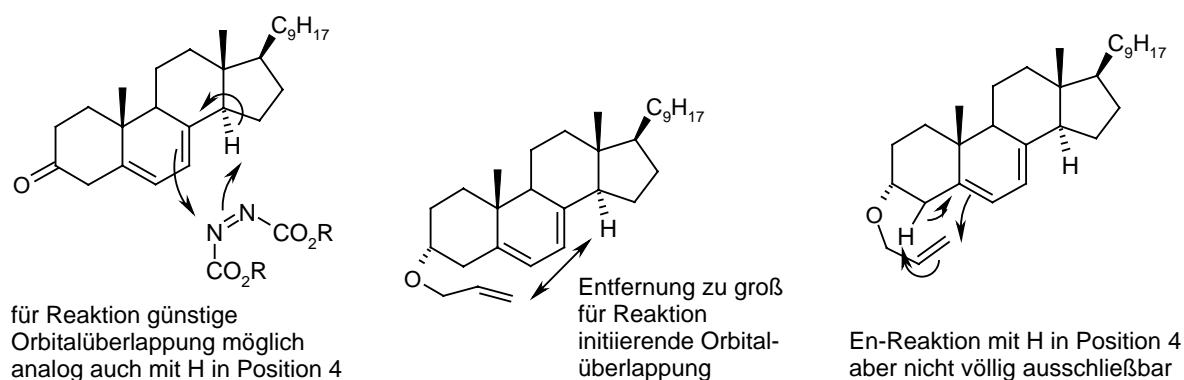
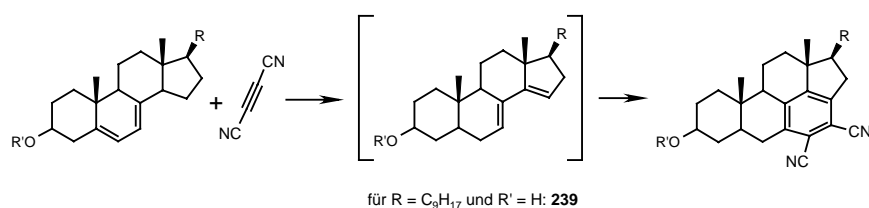


Bild 36

Dadurch kann es zu vielfältigen Nebenprodukten kommen²⁴⁸.

So bilden sich beispielsweise auch Diels-Alder-Reaktionsprodukte zwischen dem Dienophil und einem Isomerisierungsprodukt wie dem $\Delta^{7,14,22}$ -Ergostatrien (**239**)²⁴⁹:



Schema 177

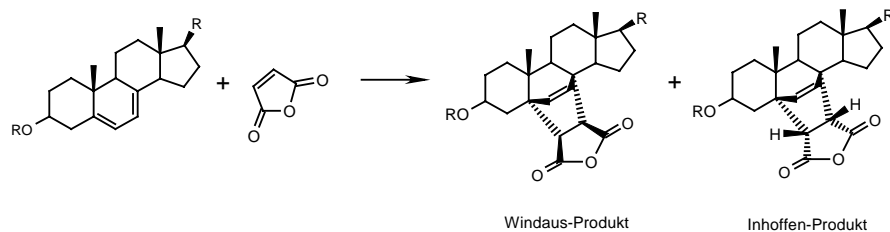
Zudem können selbst bei Reaktion eines symmetrischen Dienophils wie Maleinsäureanhydrid mit der 5,7-Dien-Einheit zwei verschiedene Produkte gebildet werden, nämlich das Inhoffen-Addukt (exo bezüglich der Doppelbindung) und das Windaus-Addukt (endo bezüglich der Doppelbindung)²⁵⁰, siehe Schema 178.

Diese Probleme könnten auch bei intramolekularer Reaktionsführung Schwierigkeiten bereiten.

²⁴⁸ DA-Addition von Maleinsäureanhydrid an Ergosterolderivaten: Allevi, P.; Longo, A.; Anastasia, M.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 4167–4176; DA-Addition von Maleinsäureanhydrid an β -Acetoxy-Steroid-Dienen: Heilbron, I. M.; Moffet, G. I.; Spring, F. S.; *J. Chem. Soc.* **1937**, 411–413; *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* **1935**, 235, 223–231; Literatur in Fußnote 219; Schaltegger, H. *Helv. Chim. Acta* **1950**, 33, 2101–2110; säurekatalysierte Isomerisierung von Ergosterol-Derivaten: Barnett, J.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Verril, K. J.; *J. Chem. Soc.* **1940**, 1390–1393 und Wilson, W. K.; Schroepfer Jr., W. J.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1713–1719; de Vries, H.; Backer, H. J.; *Rec. Trav. Chim.* **1952**, 71, 719–732; weitere Literatur hierzu siehe auch Kapitel 3.4.5.1

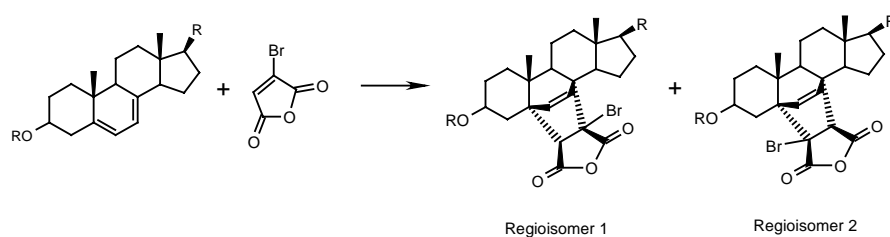
²⁴⁹ DA-Addition von Dicyanoacetylen an Ergosterolderivaten: Abramovitch, A.; Le Quesne, P. W.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2197–2201

²⁵⁰ Jones, D. N.; Thomas, I.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 5206–5215



Schema 178 Windaus-Addukt, Inhoffen-Addukt

Bei Dienophilen mit unterschiedlich substituierten Reaktionszentren können zusätzlich Regioisomere entstehen – ein Problem, das bei intramolekularer Reaktion ausgeschlossen werden kann.



Schema 179

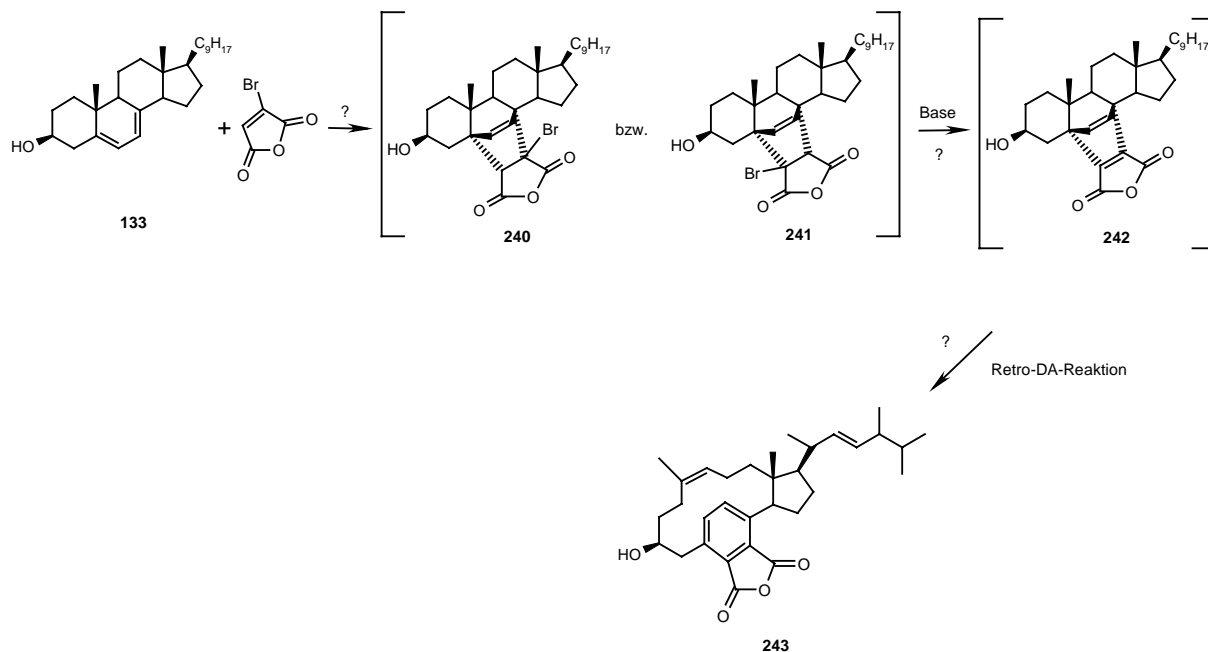
Wegen all dieser Komplikationen wurde hier im Vorfeld möglicher intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen Ergosterol und Brommaleinsäureanhydrid untersucht. Die unter neutralen Reaktionsbedingungen erzielten Ergebnisse werden im folgenden Kapitel illustriert. Die unter basischen Reaktionsbedingungen erzielten Ergebnisse werden in Kapitel 3.4.7.3 beschrieben.

3.4.7.2 Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen zwischen Brommaleinsäureanhydrid und Ergosterolacetat bzw. Ergosterolbenzoat unter neutralen Bedingungen

Wegen der im vorigen Kapitel erwähnten Komplikationen wurde hier als Vorversuch möglicher intramolekularer Diels-Alder-Reaktionen die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen Ergosterol und Brommaleinsäureanhydrid untersucht²⁵¹.

²⁵¹ Zu DA-Reaktionen mit Brommaleinsäureanhydrid: W. E. Bachmann, L. B. Scott; *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1458–1461; Chaturvedi, J.; Verma, S. M.; *Indian J. Chem. Sect. B* **1990**, 29, 9–13; B. F. Plummer, S. Faiz, T. Wiederhold, M. Wooten, J. K. Agyin, K. L. Krause, M. D. Miller, William H. Watson; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9290–9294; Diels; Alder; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 486, 217–225 und *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 498, 7–11.

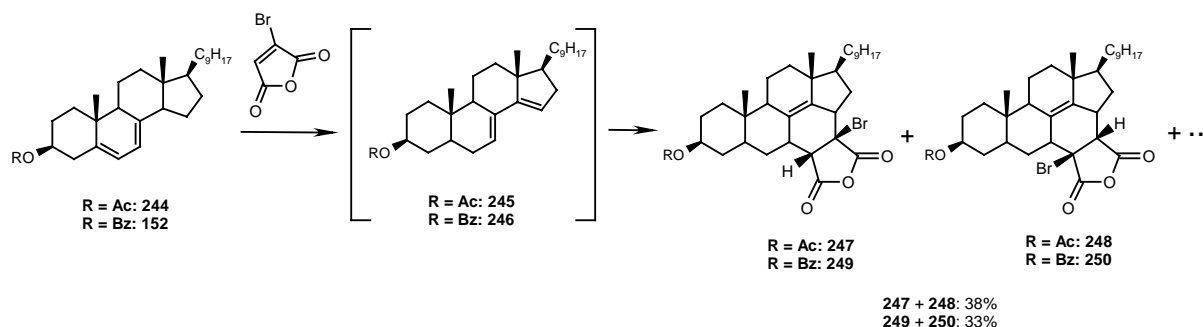
Im Falle der Bildung entsprechender regioisomerer Addukte mit der 5,7-Dien-Einheit (**240** bzw. **241** mit jeweils 2 möglichen Stereoisomeren: exo/endo) könnte hier in einem zusätzlichen Schritt Bromwasserstoff eliminiert werden; das dadurch entstehende Substrat **242** wäre dann für eine Retro-Diels-Alder-Reaktion zum Ansa-Steroid **243** geeignet, wodurch diese auch noch untersucht werden könnte:



Schema 180

Tatsächlich bilden sich sowohl beim Ergosterolacetat (**244**) als auch beim Ergosterolbenzoat (**152**) bevorzugt Addukte des jeweiligen $\Delta^{7,14,22}$ -Ergostatriens **245** (Acetat) bzw. **246** (Benzoat), siehe Schema 181. Bei der Diels-Alder-Reaktion des Ergosterolacetats (**244**) mit Brommaleinsäureanhydrid entstehen so die beiden regioisomeren endo-Addukte **247** sowie **248** im Verhältnis 4:1. Diese unterscheiden sich im Protonen-NMR-Spektrum sowohl in der chemischen Verschiebung (3.66 ppm gegenüber 3.53 ppm) als auch in der Größe der Kopplungskonstanten (8.8 Hz gegenüber 5.2 Hz). Im Falle des Ergosterolbenzoats (**152**) entstehen die beiden regioisomeren endo-Addukte **249** sowie **250**, ebenfalls im Verhältnis 4:1. Auch diese beiden Regioisomere können im Protonen-NMR-Spektrum sowohl anhand der chemischen Verschiebung (3.67 ppm gegenüber 3.54 ppm) als auch anhand der Größe der Kopplungskonstanten (8.8 Hz gegenüber 5.9 Hz) unterschieden werden. Die Kopplungskonstanten sind dabei jeweils in voller Übereinstimmung mit den Karplus-Gleichungen²⁵². Die exo-Produkte werden jeweils nicht gebildet (Schema 181).

²⁵² Die Diederwinkel wurden dabei Projektionen von Molekülmodellen entnommen.



Schema 181

Als Nebenprodukte treten in geringer Menge die jeweiligen Produkte einer Bromwasserstoff-Eliminierung, nämlich das Acetat **253** bzw. das Benzoat **254** (siehe Bild 37) auf. Zudem können jeweils kleine Mengen an $\Delta^{6,8(14),22}$ -Trien-3-acetat (**251**) bzw. $\Delta^{6,8(14),22}$ -Trien-3-benzoat (**252**) identifiziert werden²⁵³.

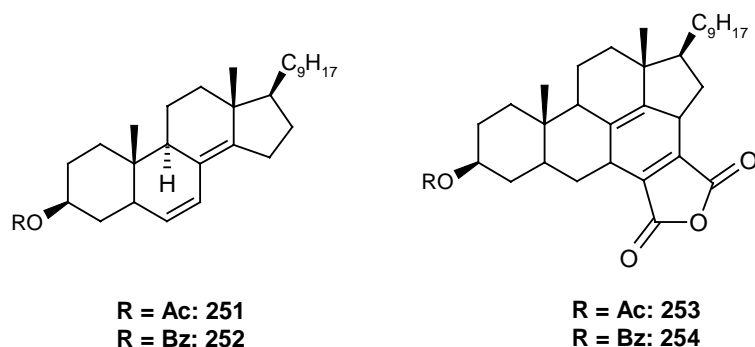


Bild 37

Weder die Diels-Alder-Addukte des Brommaleinsäureanhydrids mit der 5,7-Dien-Einheit des jeweiligen Steroids (als Inhoffen- oder Windaus-Addukt) noch die En-Produkte werden in nennenswerter Menge gebildet.

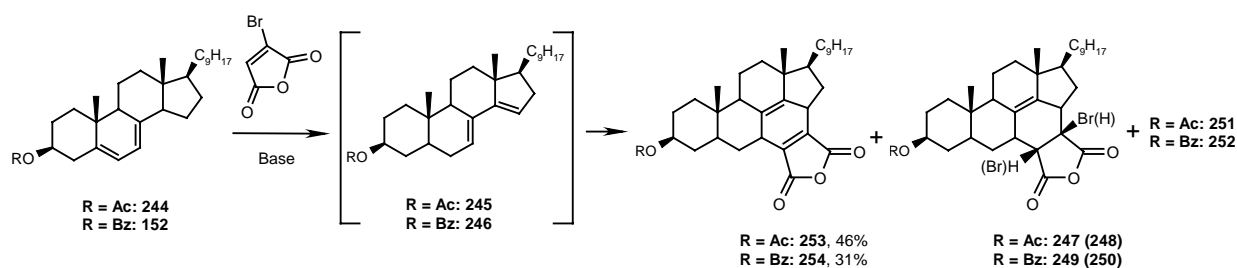
3.4.7.3 Intermolekulare Diels-Alder-Reaktionen zwischen Brommaleinsäureanhydrid und Ergosterolacetat bzw. Ergosterolbenzoat unter basischen Bedingungen

Wegen der in Abschnitt 3.4.7.1 erwähnten Schwierigkeiten wurde - ergänzend zu den entsprechenden Vorversuchen unter Neutralbedingungen im vorigen Abschnitt - die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zwischen Ergosterol und Brommaleinsäureanhydrid auch unter basischen Bedingungen untersucht. Hierbei sollte eine Sequenz aus Diels-Alder-

²⁵³ Analytik zu analogen Verbindungen mit gesättigter Seitenkette: siehe Literatur in Fußnote 201

Reaktion, Bromwasserstoff-Eliminierung und anschließender Retro-Diels-Alder-Reaktion zum entsprechenden Ansa-Steroid führen können (siehe oben, Schema 180).

Tatsächlich liefern die Diels-Alder-Reaktionen von Ergosterolacetat (**244**) bzw. Ergosterolbenzoat (**152**) mit Brommaleinsäureanhydrid unter basischen Bedingungen nur Produkte aus Ergosta- $\Delta^{7,14,22}$ -trien-Addukten mit dem Dienophil. Dieses Verhalten war auch schon unter Neutralbedingungen beobachtet worden (Kapitel 3.4.7.2).



Schema 182

Grundsätzlich werden in allen Fällen Mischungen aus den bereits in Kapitel 3.4.7.2 beschriebenen Diels-Alder-Addukten **247** und **248** (im Falle des Ergosterolacetats) sowie **249** und **250** (im Falle des Ergosterolbenzoats) mit den zugehörigen Eliminierungsprodukten **253** bzw. **254** erhalten. Hierbei überwiegen die Eliminierungsprodukte beim Ergosterolacetat-Substrat deutlicher als beim Ergosterolbenzoat-Substrat. Retro-Diels-Alder-Reaktionen sind bei diesen Substraten nur zu den Edukten möglich.

Auch die $\Delta^{6,8(14),22}$ -Trien-Steroidderivate **251** (Acetat) und **252** (Benzoat) treten hier in geringer Menge auf, siehe Bild 37.

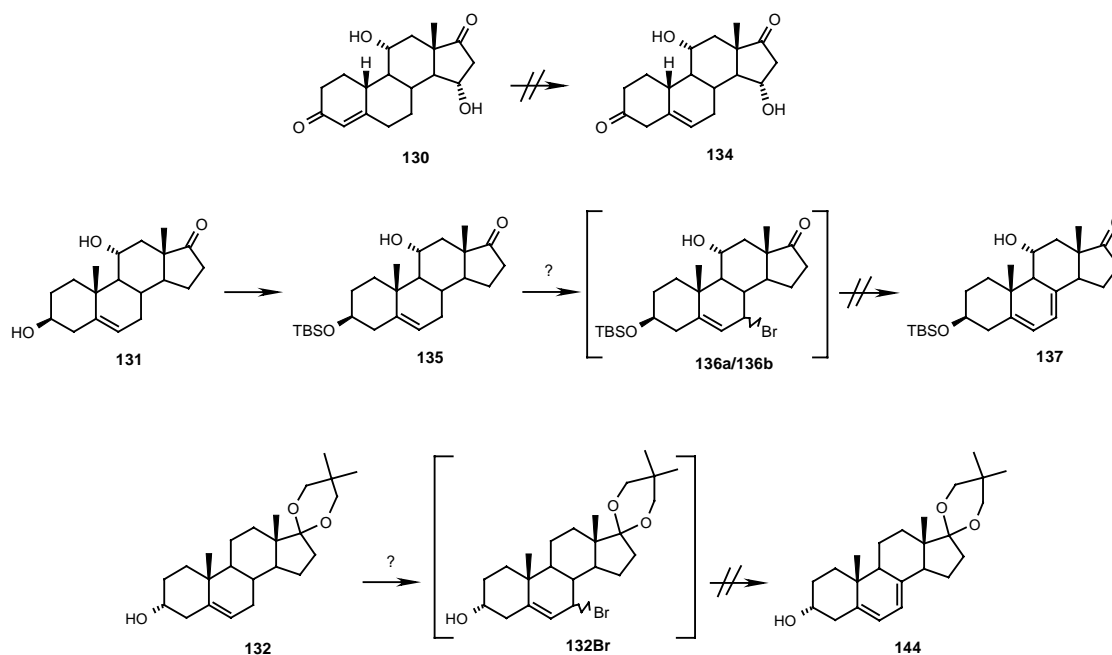
Die Art der bei den Reaktionen des Ergosterolbenzoats verwendeten Basen (DBU, DABCO) hat keinen wesentlichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf, die Produktzusammensetzungen sind unabhängig von der verwendeten Base recht ähnlich.

Die bei Ergosterolderivaten üblichen Komplikationen mit der Bildung von Doppelbindungsisomeren, die zu anderen als den 5,7-Dien-Addukten oder gar keinen Diels-Alder-Produkten führen, haben sich bei diesen intermolekularen Diels-Alder-Reaktionen deutlich gezeigt. Auch die beobachtete, verhältnismäßig gering ausgeprägte Regioselektivität bei der Diels-Alder-Reaktion mit dem Brommaleinsäureanhydrid beinhaltet keine wesentlichen neuen Erkenntnisse. Da bei den Reaktionen in Gegenwart von Basen auch keine Hinweise auf eine Sequenz aus Diels-Alder-Reaktion, Bromwasserstoff-Eliminierung und

anschließender Retro-Diels-Alder-Reaktion zum entsprechenden Ansa-Steroid gefunden werden konnten, wird hier auf eine eingehendere Beschreibung der in diesem Zusammenhang unternommenen Experimente verzichtet.

3.5 Zusammenfassung und Ausblick

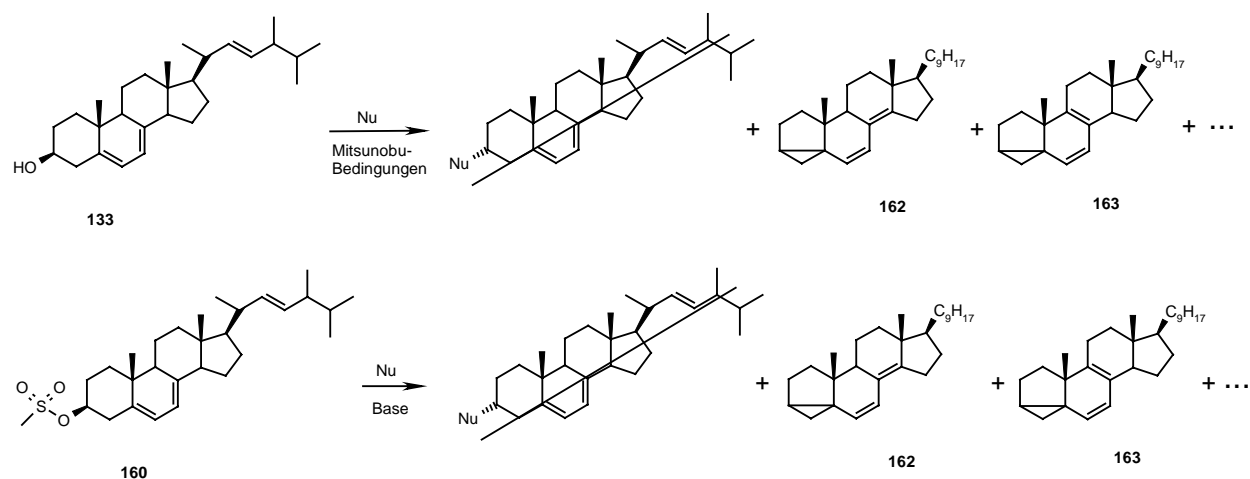
Die Möglichkeit der effektiven Funktionalisierung von Steroid-4-en-3-on-Derivaten und von 3-Hetero-substituierten Steroid-5-en-Derivaten zu in 3-Position Hetero-funktionalisierten $\Delta^{5,7}$ -Steroid-Dienen ist stark substratabhängig; bei den hier gewählten Steroiden **130**, **131** und **132** sowie den hieraus gewonnenen Derivaten gelang sie nicht in präparativ nutzbaren Ausbeuten.



Schema 183

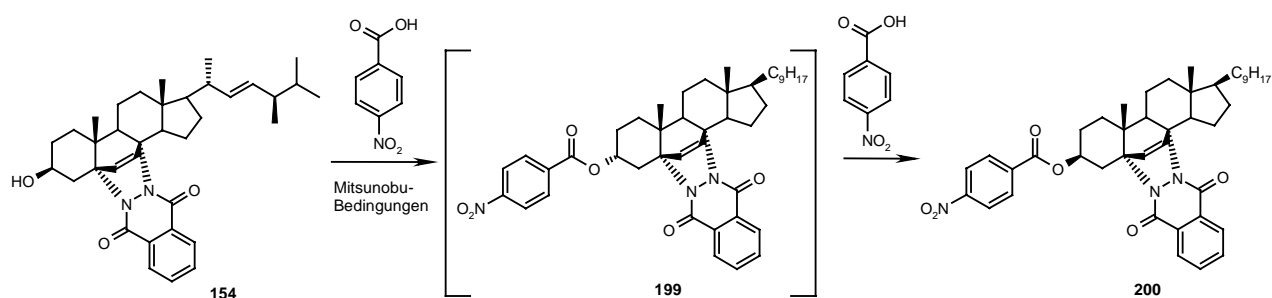
Sämtliche Bemühungen um die Etablierung einer α -konfigurierten Heterofunktionalität im Ergosterol oder in seinen Derivaten waren nicht von großem Erfolg gekrönt.

Bei Manipulationen an der Position 3 im Ergosterol traten immer wieder die Cyclopropylverbindungen **162** und **163** sowie weitere Nebenprodukte in Erscheinung (Schema 184).



Schema 184

Die Substitutionsreaktionen zwischen Ergosterolderivaten mit als 5,8-Phthalazindionogruppe geschützter 5,7-Dien-Einheit und diversen Nukleophilen (Azid, Cyanid, *para*-Nitrobenzoat, Chloracetat, etc.) lieferten – auch unter Mitsunobu-Bedingungen – zumeist nur das jeweilige 3 β -substituierte Produkt einer doppelten Inversion, beispielsweise das *para*-Nitrobenzoat **200**:



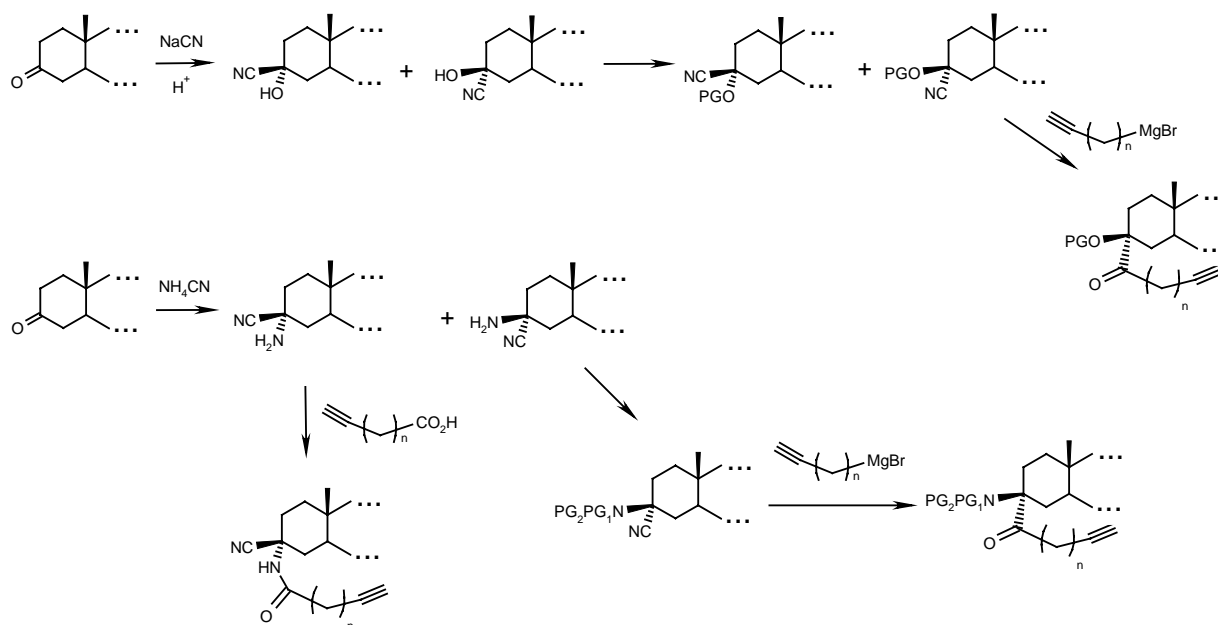
Schema 185

Dies trifft auch auf die gegenüber dem Ergosterol in der Seitenkette verkürzten Substrate zu.

Erfolgversprechend wäre hier möglicherweise die Einführung eines Substituenten in die 3 α -Position, der über keinerlei Fluchtgruppeneignung verfügt und somit keine doppelte Inversion erlaubt. Dies könnte beispielsweise über eine geeignete C-C-Knüpfung, bei der kein Proton in der 3-Position verbleibt²⁵⁴, realisiert werden. So könnten 3-Keto-Substrate durch Cyanhydrinsynthese mit angeschlossener Veretherung der dabei entstehenden Hydroxyfunktion oder durch Strecker-Synthese in geeignete Derivate überführt werden; durch Reaktionsführung ohne (stark) saure Bedingungen sollte sich die Gefahr der

²⁵⁴ zur Beseitigung der Epimerisierungsgefahr

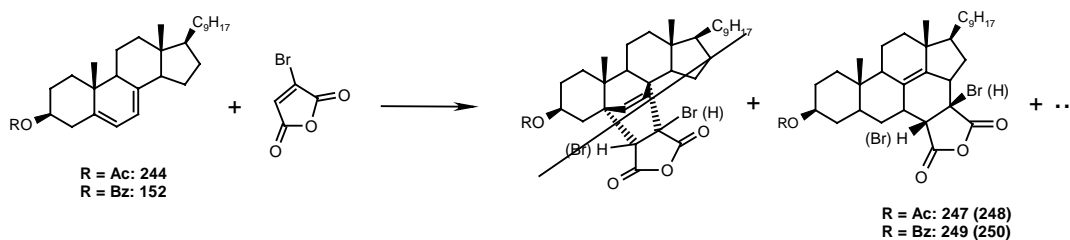
Isomerisierung der Doppelbindungen bannen lassen (Schema 186). Die Dienophil-Funktion ließe sich dann durch Grignard-Reaktion bzw. Amidbildung einführen.



Schema 186

Grundsätzlich erwies sich hier das Ergosterol wegen seiner enormen Vorliebe für die Anordnung von Substituenten an Position 3 in der β -Konfiguration als ungünstiges Modellsystem.

Auch bei Versuchen zur Diels-Alder-Reaktion von Ergosterolderivaten mit Brommaleinsäureanhydrid zeigen sich Komplikationen in Folge der vergleichsweise leichten Isomerisierungen an Derivaten dieses Steroids; statt eines 5,7-Dien-Addukts werden ausschließlich 7,14-Dien-Addukte und als Nebenprodukt $\Delta^{6,8(14),22}$ -Ergostatrien-Derivate gefunden:



Schema 187

Insgesamt konnten einige neue Steroid-Derivate synthetisiert werden - aber keine Ansa-Steroide. Prinzipiell bleibt der Ansatz, über intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen und anschließende Retro-Diels-Alder-Reaktionen zu Ansa-Steroiden zu gelangen, vielversprechend. Bei der Auswahl geeigneter Steroidderivate mit geringerer Tendenz zu unerwünschten Nebenreaktionen, beispielsweise mit einer sterisch oder auch elektronisch den C-Ring und den D-Ring abschirmenden Gruppe in Position 15, sollte sich dieses Ziel erreichen lassen (Bild 38); auch, wenn insbesondere eine zu voluminöse Gruppe die 5,7-Dien-Einheit abschirmen und somit eine entsprechende Diels-Alder-Reaktion unterbinden könnte.

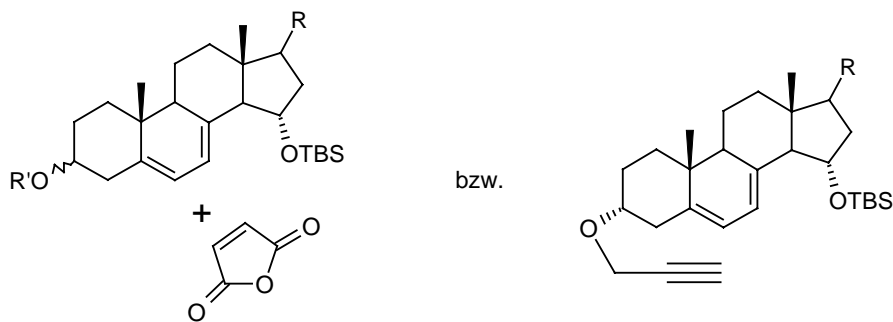


Bild 38

II Experimenteller Teil

1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

1) Präparative Methodik:

Alle metallorganischen Umsetzungen und sämtliche Reaktionen in abs. Lösungsmitteln wurden unter strengem Luft- und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Die Glasapparaturen wurden dazu vor Versuchsbeginn im Vakuum mit einem Heißluftgebläse ausgeheizt und mit Schutzgas belüftet. Lösungsmittel und Reagenzien wurden gegebenenfalls durch Injektionsspritzen in die Apparaturen eingebracht. Wenn nicht anders angegeben, wurde als Schutzgas Argon verwendet. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

2) Lösungsmittel:

Alle verwendeten Lösungsmittel (außer DMF) und Amine wurden vor Gebrauch destilliert. Zur Trocknung dienten Routineverfahren²⁵⁵. DMF war in ausreichender Qualität käuflich zu erwerben. Die absoluten Lösungsmittel und Amine wurden über aktiviertem Molekularsieb 3-4 Å aufbewahrt.

Acetonitril wird unter Rückfluss über Phosphorpentoxid getrocknet.

Aceton wird unter Rückfluss über Phosphorpentoxid getrocknet.

Benzol wird unter Rückfluss über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Chloroform wird über basisches Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 1 filtriert.

Dichlormethan wird über basisches Aluminiumoxid filtriert und anschließend unter Rückfluss über Calciumhydrid getrocknet.

Diethylether wird nach 24 h Vortrocknung über Kaliumhydroxid unter Rückfluss über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Dimethylsulfoxid wird unter Rückfluss über Calciumhydrid getrocknet.

Diisopropylamin wird nach Vortrocknung durch Filtration über basisches Aluminiumoxid unter Rückfluss über Kaliumhydroxid getrocknet.

Essigsäureethylester wird über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ethanol wird unter Rückfluss über Natrium getrocknet.

Methanol wird unter Rückfluss über Magnesium getrocknet.

N-Ethyl-N,N-diisopropylamin wird durch Filtration über basisches Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 1 getrocknet.

Pyridin wird unter Rückfluss über Kaliumhydroxid getrocknet.

Tetrahydrofuran wird nach Vortrocknen über Kaliumhydroxid oder Vortrocknung durch Filtration über basisches Aluminiumoxid über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Toluol wird unter Rückfluss über Natrium getrocknet. Als Indikator für Wasserfreiheit ist Benzophenon zugesetzt.

Triethylamin wird nach Vortrocknung durch Filtration über basisches Aluminiumoxid unter Rückfluss über Kaliumhydroxid getrocknet.

3) Chemikalien:

Ausgangsmaterialien und Feinreagentien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Janssen, Merck, ABCR-Feinchemikalien bezogen. Der Firma Schering wird für Chemikalienspenden an Ergosterol und anderen Steroiden gedankt.

4) Chromatographische Verfahren:

Dünnschichtchromatographie

Alle Umsetzungen wurden, soweit wie möglich, durch Dünnschichtchromatographie verfolgt. Dazu wurden DC-Fertigplatten der Firma Merck – Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F254, Schichtdicke 0.25 mm auf Aluminium – verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden in der Regel mit Gemischen aus Essigsäureethylester (EE) und *n*-Hexan oder Petrolether (PE) als Eluentien entwickelt. Vereinzelt kamen auch Gemische aus Methanol und EE zum Einsatz. Die verwendeten Eluentien sind jeweils hinter den R_f -Werten in Klammern angegeben. Die Substanzflecken wurden durch UV-Detektion und/oder Erhitzen mit folgenden Tauch- bzw. Sprühreagentien sichtbar gemacht:

²⁵⁵ Z. B.: Tietze, L. F.; Eicher, T.; Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York **1991**, 607ff

*Schlittlers Reagenz*²⁵⁶: 3 ml 10%-iger wässriger Hexachloroplatinsäure (H_2PtCl_6) + 97 ml Wasser + 100 ml 6%-iger wässriger Kaliumiodidlösung; sehr spezifisch für Detektion von Amiden (weiße Farbe, nicht anhaltend) und Aminen (bräunlich bis schwarze Färbung).

Anisaldehyd Reagenz: 1 mL Anisaldehyd + 2 ml konzentrierter Schwefelsäure, gelöst in 100 ml Eissessig.

Kaliumpermanganat-Reagenz: 0.05% wässriger Kaliumpermanganatlösung (KMnO_4)

Bromokresolgrün-Reagenz: 40 mg Bromokresolgrün-Indikator (3,3',5,5'-Tetrabromkresolsulfon-phthalein) wird in 100 ml Ethanol gelöst und solange mit 0.1-molarer Natronlauge versetzt bis eine bläuliche Farbe auftritt; basische Verbindungen ergeben tiefblaue Färbung, saure Verbindungen ergeben eine gelbliche Farbe.

Ninhydrin-Reagenz : 0.2 g Ninhydrin werden in 100 ml Ethanol gelöst.

DNPH-Reagenz: 0.4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, gelöst in 72 ml Wasser und 28 ml 25%-iger Salzsäure; sehr spezifisch für Carbonylverbindungen (Aldehyde/Ketone).

Säulenchromatographie

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 der Firma Merck, Korngrößenverteilung 0.040 – 0.063 mm (230- 400 mesh ATM) als stationäre Phase verwendet. Je nach Schwierigkeit der Trennung wurde ein Massenverhältnis von Kieselgel zu Substanz von 20:1 bis 60:1 gewählt. Als Eluens dienten Gemische aus Essigsäureethylester (EE) und *n*-Hexan oder Petrolether (PE). Dabei wurde das Mischungsverhältnis in der Regel durch DC-Kontrolle so gewählt, dass die zu trennenden Substanzen einen R_f -Wert von unter 0.35 aufwiesen. Bei Trennungen von Verbindungen mit freien Aminogruppen wurde dem Eluens 0.5% – 1.5% Triethylamin zugesetzt. Bei Trennungen von Substanzen mit sehr unterschiedlicher Polarität (also großen Unterschieden der R_f -Werte) wurde auch Flash-Chromatographie durchgeführt. Als Druckgas wurde Pressluft verwendet.

HPLC

Es wurden sowohl analytische als auch präparative HPLC-Trennungen durchgeführt. Dabei fanden Modulsysteme der Firmen Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektion, Schreiber) und Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) Verwendung. Integration und anderweitige Signalverarbeitung erfolgte mittels des PC-Programms Starlet der Firma Bruker

Für die analytische HPLC wurden eine Knauer-Säule (5*224 mm), gepackt mit 5 μm Nucleosil 50, eine Knauer-Säule (4*125 mm), gepackt mit 5 μm Nucleosil 50 sowie eine

²⁵⁶ Schlittler, E.; Hohl, J. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 29

Hibar-Säule (Merck; 4*250 mm), gepackt mit 5 µm Chiraspher verwendet. Als Eluens dienten Laufmittelgemische Isopropanol/*n*-Hexan bzw. Essigsäureethylester/*n*-Hexan in unterschiedlichen Konzentrationen, wobei die Lösungsmittel vor der Verwendung im Ultraschallbad entgast wurden.

Für die präparativen Trennungen wurden die im analytischen Maßstab ermittelten Systeme benutzt, wobei größere Säulendurchmesser zum Einsatz kamen. Die Laufmittelgemische wurden unter vermindertem Druck abdestilliert und wiederverwendet. Die Einspritzungen wurden nach Möglichkeit überlagert und die Säulen bis an die Kapazitätsgrenze belastet.

5) Mikrowellenreaktionen

Sämtliche Mikrowellenreaktionen wurden mit dem Gerät „Discover“ der Firma CEM durchgeführt. Zur Steuerung kam die Software ChemDriver, Version 3.6.0 zum Einsatz.

6) Instrumentelle Analytik

NMR-Spektroskopie

¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma Bruker aufgenommen. Zum Einsatz kamen AM 270, AM 300, AMX 400 und AMX 500.

¹H-NMR-Spektren wurden bei 270 MHz, 300 MHz, 400 MHz oder 500 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden als dimensionslose charakteristische Größe in ppm angegeben und beziehen sich auf zugesetztes Me₄Si (δ = 0.00 ppm) oder auf das Resonanzsignal des in Deuteriochloroform enthaltenen Chloroforms (δ = 7.24 ppm). Das verwendete Lösungsmittel ist jeweils angegeben. Die Spektren wurden als Spektren erster Ordnung ausgewertet. Die Feinstruktur der Signale wird wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br = breit, ²J (geminale Kopplungskonstante), ³J (vicinale Kopplungskonstante) und ^{>3}J (Kopplungskonstante einer long-range-Kopplung). Die Folge der auf eine Stelle hinter dem Komma gerundeten Kopplungskonstanten entspricht der Abfolge der angegebenen Multiplizitäten. Die Kopplungskonstanten wurden in Hertz (Hz) angegeben und teilweise durch Computersimulationen verifiziert. Die Signallage eines Multipletts wird durch Angabe des Anfangs- und Endpunktes des Signals gekennzeichnet.

Die Zuordnungen der Protonen-Resonanzen beruhen auf ¹H, ¹H-COSY- und NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Enhancement).

^{13}C -NMR-Spektren wurden bei 62.8 MHz, 67.9 MHz, 75 MHz oder bei 125 MHz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf das Resonanzsignal des Deuteriochloroforms ($\delta = 77.0$ ppm). Alle ^{13}C -NMR-Spektren sind ^1H -Breitband entkoppelt. Bei Mischungen aus zwei Diastereomeren werden eindeutig dem Hauptmengendiastereomer zuzuordnende Signale mit Hi und eindeutig dem Mindermengendiastereomer zuzuordnende Signale mit Mi gekennzeichnet.

IR-Spektroskopie

Die Infrarotspektren wurden als KBr-Presslinge (Feststoffe), zwischen KBr-Scheiben (hochviskose Öle) bzw. in Lösung (Lösungsmittel jeweils angegeben) mit einem Nicolet A 320 FT-IR Spektrometer oder als Film (Öle) mit einem Jasco FT/IR-470 Spektrometer aufgenommen. Die Schwingungsbanden sind nach abnehmender Wellenzahl in cm^{-1} geordnet und werden mit folgenden Abkürzungen charakterisiert: s, stark (strong); m, mittel (medium); w, schwach (weak); br, breit (broad).

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen (CI und EI) wurden mit Geräten der Firma Varian (MAT 771 bzw. MAT 112 S) und mit einem Feld-Desorptions-Spektrometer (FD-MS) MAT 95 der Firma Finnigan durchgeführt. Die jeweiligen Bedingungen wie Elektronenenergie, Temperatur der Ionenquelle und Art der Ionisierung (EI = Elektronenstoßionisation, CI = chemische Ionisation, FD = Felddesorption) sind vorangestellt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Massen-Ladungsverhältnisse der Molekül- und Fragmentionen bzw. der Radikalkationen und in Klammern die relative Intensität sowie die Fragment-Zuordnungen.

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, Aufnahmetemperatur) sind vorangestellt.

Der Übersichtlichkeit halber wird für das Molekülion (Radikalkation) die Bezeichnung „M“ verwendet; ebenso wurde auf Ladungs- und Radikalsymbole an entsprechenden Fragmentbezeichnungen verzichtet.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen zur Bestimmung des Gehalts an Wasserstoff, Kohlenstoff und Stickstoff in der synthetisierten Verbindungen wurden mit einem varioEL der Firma Foss-

Heraeus durchgeführt.

Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs p 241 der Firma Perkin-Elmer gemessen; und zwar bei einer Temperatur von 20°C - sofern nicht anders angegeben. Als monochromatische Strahlung diente die Natrium-D-Linie mit einer Wellenlänge von 589.3 nm. Die angegebenen spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^T$ wurden gemäß folgender Formel berechnet:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha}{d} \frac{100}{c}$$

α = gemessener Drehwert in °

T = Messtemperatur in °C

D = Natrium-D-Linie ($\lambda = 589.3$ nm)

d = Schichtdicke der Küvette in dm (hier 1 dm)

c = Konzentration in g / 100 ml

Die jeweiligen Konzentrationen und das verwendete Lösungsmittel wurden in Klammern angegeben.

Schmelzpunktbestimmung

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

7) Nomenklatur

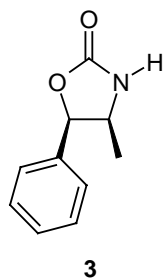
Die Zuordnung der molekularen Chiralität und die Verwendung von Stereodeskriptoren erfolgte nach R. S. Cahn, C. Ingold und V. Prelog²⁵⁷. Die re/si-Nomenklatur geht auf D. Seebach und V. Prelog zurück²⁵⁸.

²⁵⁷ R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413

²⁵⁸ D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 696

2 Synthesen zum Thema: Synthese von 3-Mercaptolysinderivaten

Synthese von (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (**3**)



In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Vigreux-Kolonnen mit aufgesetztem Destillationskopf werden unter Schutzgas 187 g (1.00 mol) (1*R*,2*S*)-2-Amino-1-phenylpropan-1-ol-hydrochlorid = (-)-Norephedrin-hydrochlorid (**32**), 154 g (1.10 mol) trockenes Kaliumcarbonat und 250 ml (243 g, 2.06 mol) Diethylcarbonat (**33**) vermischt. Diese Reaktionsmischung wird dann solange in einem auf 135°C vorgeheizten Ölbad gerührt bis sich eine nahezu klare Lösung ergibt (ca. 5-10 min). Dann werden unter Eiskühlung der Vorlage innerhalb von 2.5 h ca. 120 ml Ethanol über die Kolonne abdestilliert.

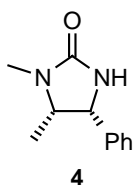
Nach Beendigung der Destillation wird die verbleibende gelbe Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und dann mit 750 ml Dichlormethan versetzt. Diese Mischung wird dann mit 750 ml Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält etwa 200 g eines farblosen, kristallinen Rohprodukts. Dieses wird in einer heißen Lösung aus Essigsäureethylester und *n*-Hexan im Verhältnis 2:1 weitestgehend gelöst, dann heiß filtriert und anschließend durch Abkühlung zur Kristallisation gebracht. Man erhält 139 g (0.79 mol) farbloser kristalliner Plättchen. Dies entspricht einer Ausbeute von 79%.

C₁₀H₁₁NO₂

177.19 g/mol

Smp: 143-144°C (Literatur²⁵⁹: 145-146°C)

²⁵⁹ a) Close, W. J.; *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 1131-1134; b) Dyen, M. E.; Swern, D.; *Chem. Rev.* **1967**, 67, 197

Synthese von (4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-5-phenyl-imidazolidin-2-on (4)

50.0 g (248 mmol) (-)-Ephedrin-hydrochlorid und 45.0 g (750 mmol) Harnstoff werden für 30 min auf 170 – 175°C erhitzt. Die hierbei resultierende Schmelze wird anschließend unter magnetischem Rühren 60 min lang auf 200 – 210°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird dann auf etwas unter 100°C abgekühlt und mit Wasser versetzt. Der sich dabei bildende ölige Feststoff wird zunächst mit 5%-iger Salzsäure und dann mit Wasser gewaschen. Anschließende Umkristallisation aus Ethanol liefert farblose Kristalle. Man erhält 28.8 g (151 mmol). Dies entspricht einer Ausbeute von 61 %.

$C_{11}H_{14}N_2O$

190.24 g/mol

Smp.: 176°C (Literatur²⁶⁰: 177°C)

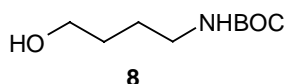
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.29 - 7.22 (m, 5H, Ph), 4.72 (d, 1H, HCPH, ³J = 8.3 Hz), 3.85 (dq, 1H, HCMe, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.8 Hz), 2.72 (s, 3H, N-Me), 0.71 (d, 1H, Me-C, ³J = 6.8 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

163.3 (CO), 138.8 (quartär aromatisch), 128.8 (CH aromatisch), 128.4 (CH aromatisch), 127.7 (CH aromatisch), 58.3 und 57.8 (CHPh und CHMe), 28.2 (N-Me), 14.3 (CH-CH₃).

²⁶⁰ Drewes, S. E.; Malissar, D. G. S.; Roos, G. H. P.; *Chem. Ber.* **1993**, 126, 2663-2673

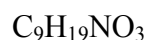
Synthese von (4-Hydroxy-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (8)

4.00 g (44.9 mmol) 4-Amino-1-butanol werden (**6**) in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 8.60 g (49.4 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat (**7**), gelöst in 20 ml Dichlormethan, innerhalb von ca. 30 min langsam zugetropft.

Nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 40 ml Diethylether verdünnt und dann nacheinander mit Phosphatpufferlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Brine (gesättigte wässrige Natriumchloridlösung) gewaschen.

Alle wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert, dann alle organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Von diesem wird dann abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Man erhält 7.65 g (40.4 mmol) farblosen Öls. Das entspricht einer Ausbeute von 90%.



189.25 g/mol

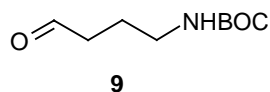
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

3.62 (t, 2H, OCH₂, ³J = 6.0 Hz), 3.11 (t, 2H, NCH₂, ³J = 6.7 Hz), 1.59-1.49 (m, 4H, 2* CH₂), 1.39 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.21 (br, 1H, NH).

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃):

156.19 (CO), 79.39 (quartär in *tert*-Butyl), 62.70 (OCH₂), 40.49 (NCH₂), 29.72 (CH₂), 28.42 (CH₃ in *tert*-Butyl), 26.61 (CH₂).

R_f = 0.28 (EE)

Synthese von (4-Oxo-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (9)**Variante a) Swern-Oxidation von (4-Hydroxy-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (8)**

Unter Schutzgas werden 18 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden 0.54 ml (0.79 g, 6.21 mmol) frisch destilliertes Oxalylchlorid, gegeben. Anschließend werden innerhalb von 15 min 0.45 ml (0.50 g, 6.33 mmol) abs. DMSO, gelöst in 8 ml Dichlormethan, zugetropft.

Nach 45-minütigem Rühren bei ca. $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 0.69 g (3.65 mmol) (4-Hydroxy-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**8**), gelöst in 6 ml Dichlormethan, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wird weitere 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 3.00 ml (2.18 g, 21.5 mmol) Triethylamin zugetropft und weitere 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionsmischung wird nun innerhalb von ca. 3 h auf Raumtemperatur erwärmt.

Anschließend wird mit 25 ml Wasser gequench, die organische Phase abgetrennt, nochmals mit 25 ml Wasser und dann mit 25 ml Brine (gesättigte NaCl-Lösung) gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert, dann alle organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält 0.72 g (max. 3.65 mmol) eines fast farblosen Öls.

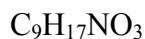
Variante b) Ozonolyse von Pent-4-enyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (18) mit reduktiver Aufarbeitung

0.77 g (4.16 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1-aminopent-4-en (**18**) werden in 40 ml Methanol gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird bis zum Verschwinden des Edukts (DC) und Blaufärbung der Reaktionslösung Ozon eingeleitet. Anschließend wird kurz mit Sauerstoff gespült bis die Lösung wieder farblos ist. Die Lösung wird anschließend mit Schutzgas gespült.

Unter Schutzgas werden nun 1.14 g (4.35 mmol) Triphenylphosphin zugesetzt. Dann wird eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend knapp eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Das Produkt wird in einer Mischung aus Essigsäureethylester und *n*-Hexan (1:5) aufgenommen und vom darin unlöslichen Triphenylphosphoniumoxid abgetrennt.

Dieser Vorgang wird noch einmal wiederholt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert; dabei ist auf vollständige Entfernung des Lösungsmittels und der Reste an Formaldehyd zu achten. Man erhält 0.80 g eines fast farblosen Öls in ausreichender Reinheit.

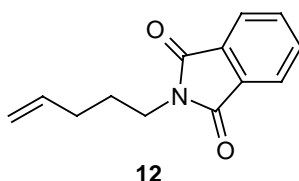


189.24 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

9.61 (s, 1H, CHO), 4.89 (br, 1H, NH), 2.97 (dt, 2H, CH_2N , $^3\text{J} = 6.3$ Hz, $^3\text{J} = 6.8$ Hz), 2.34 (t, 2H, CH_2 neben CHO, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 1.64 (tt, 2H, CH_2 neben CH_2N , $^3\text{J} = 6.8$ Hz, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 1.18 (s, 9H, *tert*-Butyl). Daneben sind – in weit geringerer Intensität - noch Signale für die cyclische Halbaminalform erkennbar.

Synthese von 2-Pent-4-enyl-isoindol-1,3-dion (12)



Variante a) Mitsunobu-Reaktion von Pent-4-en-1-ol (**10**) mit Phtalimid

13.2 g (50.3 mmol) vakuumgetrocknetes Triphenylphosphin und 6.67 g (45.4 mmol) Phtalimid (**13**) werden unter Schutzgas mit 4.80 ml (4.00 g, 46.4 mmol) Pent-4-en-1-ol (**10**) versetzt und in 150 ml abs. THF gelöst. Unter Eiskühlung (0°C) werden tropfenweise 7.96 ml (8.76 g, 50.3 mmol) DEAD (Diethylazodicarboxylat) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

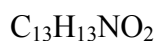
Dann werden etwa 50 ml des Lösungsmittels unter vermindertem Druck abdestilliert und die eingeeengte Lösung wird mit 150 ml Diethylether versetzt. Anschließend wird die Lösung auf etwa 50 ml eingeeengt. Es fällt Triphenylphosphinoxid aus. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat wird im Vakuum weiter eingeeengt. Die resultierende Rohsubstanz wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen.

Man erhält 7.80 g (36.2 mmol) farblosen Feststoffs. Dies entspricht einer Ausbeute von 80%.

Variante b) aus Methansulfonsäurepent-4-enylester (**17**)

19.00 g (115.7 mmol) Methansulfonsäurepent-4-enylester (**17**) werden zusammen mit 23.55 g (127.16 mmol) Phtalimid-Kaliumsalz (**11**) in 240 ml DMF suspendiert und 24 h auf 60 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Lösung filtriert und mit 300 ml einer 1:1-Mischung aus Brine und Wasser versetzt. Dann wird dreimal mit jeweils ca. 300 ml Diethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit 50 ml Brine gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zur vollständigen Entfernung des (N,N)-Dimethylformamids wird der Rückstand zweimal mit Toluol versetzt und das Lösungsmittelgemisch jeweils unter vermindertem Druck azeotrop abdestilliert.

Man erhält 24.0 g (111.5 mmol) farblosen Feststoffs. Das entspricht einer Ausbeute von 96%. Aufgrund der Reinheit der erhaltenen Verbindung ist keine Reinigungsoperation nötig.



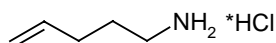
215.25 g/mol

Smp: 33°C (Literatur²⁶¹: 45-35°C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.83 – 7.79 (m, 2H, Ar), 7.70 – 7.76 (m, 2H, Ar), 5.79 (ddt, 1H, Olefin-CH, ³J = 7.0 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 16.9 Hz), 5.03 (dd, 1H, Olefin-CHH, ³J = 16.9 Hz, ²J = 1.4 Hz), 4.95 (dd, 1H, Olefin-CHH, ³J = 10.3 Hz, ²J = 1.4 Hz), 3.67 (t, 2H, CH₂N, ³J = 7.3 Hz), 2.09 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 7.0 Hz, ³J = 7.4 Hz), 1.75 (tt, 2H, CH₂CH₂N, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.3 Hz).

Synthese von das 1-Amino-pent-4-en (**15**) als Hydrochlorid



15 (als Hydrochlorid)

24.0 g (111 mmol) 2-Pent-4-enyl-isoindole-1,3-dion (**12**) werden mit 4.58 g (4.60 ml, 91.5 mmol) Hydrazinhydrat in 300 ml Ethanol für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Es fällt ein farbloser Feststoff aus. Die Suspension wird nach Abkühlung abfiltriert. Das Filtrat wird mit ca. 40 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und erneut filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem

Druck eingengt. Das kristalline, noch mit Lösungsmittelresten behaftete 1-Amino-pent-4-en-Hydrochlorid wird mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Man erhält 12.7 g (104 mmol) farblosen Feststoffs. Dies entspricht einer Ausbeute von 93%.



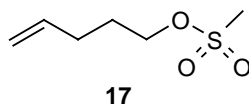
121.60 g/mol

Smp.: 158°C (Literatur²⁶²: 160-161°C)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO):

8.23 (br, 3H, R-NH₃), 5.74 (ddt, 1H, Olefin-CH, ³J = 6.9 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 16.9 Hz), 5.02 (d, 1H, Olefin-CHH, ³J = 16.9 Hz), 4.95 (d, 1H, Olefin-CHH, ³J = 10.3 Hz), 2.69 (t, 2H, CH₂N, ³J = 7.1 Hz), 2.05 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 6.9 Hz, ³J = 7.4 Hz), 1.64 (tt, 2H, CH₂CH₂N, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.1 Hz).

Synthese von Methansulfonsäurepent-4-enylester (17)

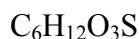


Eine Mischung aus 5.00 g (58.0 mmol) 4-Penten-1-ol und 12 ml abs. Triethylamin werden in 110 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit einer Spatelspitze DMAP versetzt. Dann wird diese Mischung auf ca. -10°C gekühlt. Anschließend werden innerhalb von 15 min 7.20 g (4.90 ml, 62.9 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Die dann milchig trübe Lösung wird ca. 50 min bei -5°C gerührt.

Danach werden 20 ml Eiswasser zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und erst mit 25 ml 1M HCl, dann mit 25 ml ges. Natriumcarbonatlösung und schließlich mit 25 ml Brine gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 9.20 g (56.0 mmol, 97%) farblosen Öls.

²⁶¹ Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4783-4788

²⁶² Kiec-Kononowicz, K.; Wiecek, M.; Sasse, A.; Ligneau, X.; Elz, S.; Ganellin, C. R.; Schwartz, J.-C.; Stark, H.; Schunack, W.; *Pharmazie* **2000**, *55*, 349-355



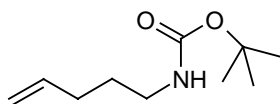
164.21 g/mol

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

5.76 (m, 1H, Olefin-CH), 5.04 (m, 2H, Olefin- CH_2), 4.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2O), 2.98 (s, 3H, CH_3), 2.16 (m, 2H, Allyl- CH_2), 1.83 (m, 2H, CH_2)

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

Synthese von Pent-4-enyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (18)

**18**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 12.6 g (104 mmol) 1-Amino-pent-4-en-Hydrochlorid (**15** als Hydrochlorid) in 400 ml Dichlormethan werden unter Rühren 62 ml Triethylamin und 25.0 g (115 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 100 ml Dichlormethan, langsam zugetropft. Danach wird 26 h bei RT gerührt.

Dann wird mit 400 ml Diethylether verdünnt und nacheinander mit Phosphatpufferlösung, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Brine gewaschen. Die organische Phase wird dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 21.0 g Rohöl. Filtration über eine kurze Säule mit Kieselgel (EE/PE 3:1, mit 1% Triethylamin) liefert 17.9 g (96.6 mmol) farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 93%.



185.26 g/mol

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

5.72 (ddt, 1H, Olefin-**CH**, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 16.9$ Hz), 4.95 (dd, 1H, Olefin-**CHH**, $^3J = 16.9$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz), 4.89 (dd, 1H, Olefin-**CHH**, $^3J = 10.3$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz), 4.63 (br, 1H,

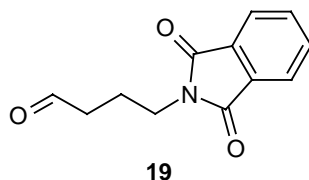
NH), 3.05 (t, 2H, CH₂N, ³J = 6.7 Hz), 2.00 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 6.9 Hz, ³J = 7.3 Hz), 1.50 (tt, 2H, CH₂CH₂N, ³J = 7.3 Hz, ³J = 6.7 Hz), 1.37 (s, 9H, *tert*-Butyl).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

155.9 (CO), 137.8 (Olefin-CH), 115.0 (Olefin-CH₂), 78.9 (quartär), 40.0 (CH₂), 30.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.3 (*tert*-Butyl).

R_f (EE/PE 1:1) = 0.62, UV-aktiv, gelb mit Anisaldehyd

Synthese von 4-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyraldehyd (**19**)



2.00 g (9.29 mmol) des 2-Pent-4-enyl-isoindol-1,3-dions (**12**) werden in ca. 110 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf ca. -70°C gekühlt. Dieser Lösung werden 3.0 ml Pyridin zugesetzt. Anschließend wird Ozon eingeleitet, wobei gleichzeitig 80 ml Methanol innerhalb von 15 min zugetropft werden. Dann wird bis zum Verschwinden des Edukts (DC) und Blaufärbung der Reaktionslösung Ozon eingeleitet. Die Lösung wird anschließend mit Schutzgas gespült. Dann erfolgt die Zugabe von 34 ml Dimethylsulfid. Anschließend wird weitere 30 min bei Temperaturen zwischen -78°C und -60°C und dann 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit ist auf dem DC die vollständige Umwandlung des zunächst entstandenen Ozonids in den betreffenden Aldehyd zu erkennen.

Dann wird mit Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat erfolgt das Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Man erhält schließlich 2.1 g des festen, gelblichen Rohproduktes. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 1.59 g (7.32 mmol) eines schwach gelblichen mikrokristallinen Feststoffs. Dies entspricht einer Ausbeute von 79%.

C₁₂H₁₁NO₃

217.22 g/mol

Smp.: 78-79°C (Literatur²⁶³: 79-80°C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

9.67 (s, 1H, CHO), 7.74-7.60 (m, 4H, CH aromatisch), 3.65 (t, 2H, CH₂N, ³J = 6.8 Hz), 2.43-2.48 (m, 2H, CH₂CHO), 1.92 (m, 2H, CH₂CH₂N).

Synthese von Methoxymethylchlorid (20)

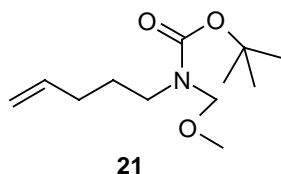
Unter einem gut ziehenden Abzug wird eine Mischung von 163 ml (4.05 mol) Methanol und 310 ml einer 30%-ige Formalinlösung (3.29 mol) mit trockenem Chlorwasserstoffgas durchperlt (auf ausreichend dimensioniertes Rückschlaggefäß achten). Nach 2 h tritt eine zweite Phase auf. Nach insgesamt 6 h des Einleitens von Chlorwasserstoffgas wird überschüssiges Chlorwasserstoffgas durch Einleitung von Stickstoff ausgetrieben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Calciumchlorid gesättigt, woraufhin erneut Phasentrennung auftritt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Calciumchlorid getrocknet und nach dem Filtrieren über eine Füllkörperkolonne fraktioniert (Siedepunkt ca. 57 - 60°C; Literatur²⁶⁴: 55 - 57°C). Man erhält 160 ml (170 g, 2.11 mol) einer farblosen, beweglichen Flüssigkeit. Das entspricht einer Ausbeute von 64%.

Das Produkt wird unter Schutzgas im Kühlschrank aufbewahrt. Der Chlormethyl-methylether ist ein potentes Carcinogen, daher sind kontaminierte Geräte stets in wässriger Base zu spülen.

C₂H₅ClO

80.51 g/mol

Synthese von Methoxymethyl-pent-4-enyl-carbaminsäure-tert-butylester (21)



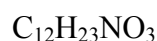
²⁶³ Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4783-4788

²⁶⁴ Chemikalienkatalog der Firma Aldrich 2003/2004

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 0.75 g (4.04 mmol) Pent-4-enyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (**18**) in 15 ml abs. THF werden unter Rühren 8.10 ml (4.05 mmol) KHMDS (0.5 m in Toluol) gegeben. Nach 60 min werden langsam 0.90 ml (0.95 g, 11.8 mmol) frisch destilliertes Methoxymethylchlorid (**20**) zugetropft. Dann wird das Reaktionsgemisch innerhalb von 20 h auf RT gebracht. Es fällt KCl aus.

Das Reaktionsgemisch wird in ges. Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Brine gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.95 g Rohöl. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.74 g (3.20 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 79%.



229.30 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

5.78 (ddt, 1H, Olefin-**CH**, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, $^3\text{J} = 10.3$ Hz, $^3\text{J} = 17.1$ Hz), 5.00 (dd, 1H, Olefin-**CHH**, $^3\text{J} = 17.1$ Hz, $^2\text{J} = 1.4$ Hz), 4.93 (dd, 1H, Olefin-**CHH**, $^3\text{J} = 10.3$ Hz, $^2\text{J} = 1.4$ Hz), 4.65 (s, breit, 2H, CH_2O), 3.25 (s, 3H, CH_3O), 3.24 – 3.15 (br, 2H, CH_2N), 2.02 (dt, 2H, Allyl- CH_2 , $^3\text{J} = 6.8$ Hz, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 1.63 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 1.45 (s, 9H, *tert*-Butyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

172.1 (CO), 138.0 (Olefin-**CH**), 114.9 (Olefin-**CH₂**), 80.1 (quartär), 78.8 (OCH_2), 55.3 (OCH_3), 45.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 28.3 (*tert*-Butyl), 28.1 (CH_2).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2977 (s), 2935 (s), 1708 (s), 1642 (m), 1479 (s), 1417 (s), 1391 (s), 1367 (s), 1298 (s), 1256 (s), 1158 (s), 1083 (s).

MS (80eV, EI, 90°C):

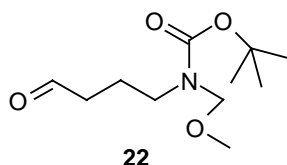
m/z (%): 229 (0.4) [M^+], 198 (5.6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 173 (6.0) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 142 (22) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_4\text{H}_8$], 141 (13), 114 (14), 98 (26), 74 (28), 57 (100), 45 (32).

EA (C₁₂H₂₃NO₃):

Ber.: C 62.85, H 10.11, N 6.11

Gef.: C 62.96, H 10.07, N 6.12

Synthese von Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**22**)



Variante a) Aufarbeitung mit Triphenylphosphin

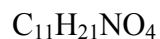
0.46 g (1.99 mmol) Methoxymethyl-pent-4-enyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (**21**) werden in 45 ml Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wird bis zum Verschwinden des Edukts (DC) und Blaufärbung der Reaktionslösung Ozon eingeleitet. Anschließend wird kurz mit Sauerstoff gespült bis die Lösung wieder farblos ist. Die Lösung wird anschließend mit Schutzgas gespült. Unter Schutzgas werden dann 0.57 g (2.19 mmol) Triphenylphosphin zugesetzt. Dann wird eine Stunde bei -78°C und anschließend knapp eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Produkt wird in einer Mischung aus Essigsäureethylester und *n*-Hexan (1:5) aufgenommen und vom darin unlöslichen Triphenylphosphinoxid abgetrennt.

Dieser Vorgang wird noch einmal wiederholt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert; dabei ist auf vollständige Entfernung des Lösungsmittels und der Reste an Formaldehyd zu achten. Man erhält 0.49 g eines fast farblosen Öls (praktisch quantitative Umsetzung) in ausreichender Reinheit, welches wegen seiner mäßigen Stabilität ohne weitere Aufreinigung stets gleich weiter umgesetzt wird.

Variante b) Aufarbeitung mit Dimethylsulfid

0.50 g (2.18 mmol) Methoxymethyl-pent-4-enyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (**21**) werden in 50 ml Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wird mit Hilfe eines Ozongenerators bis zur Blaufärbung (und zur Sicherheit DC-Kontrolle) Ozon eingeleitet, Anschließend wird die Lösung nacheinander mit Sauerstoff und Argon gespült. Danach werden zuerst 0.20 g (2.40 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat und dann 0.15 g (2.40 mmol) Dimethylsulfid

zugegeben. Anschließend wird noch 1 h bei -78°C gerührt und dann 1 h bei RT. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Dann wird das Natriumcarbonat abfiltriert. Anschließend werden anhaftende Formaldehyd-Reste mit Toluol azeotrop abdestilliert. Man erhält 0.51 g eines fast farblosen Öls (praktisch quantitative Umsetzung) in ausreichender Reinheit, welches wegen seiner mäßigen Stabilität ohne weitere Aufreinigung stets gleich weiter umgesetzt wird.

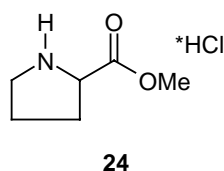


231.29 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

9.68 (br, 1H, CHO), 4.57 (s, br, 2H, CH_2O), 3.21 (m, 2H, CH_2N , von Methoxysignal überlagert), 3.18 (s, br, 3H, CH_3O), 2.36 (m, 2H, CH_2CHO), 1.80 ppm (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.37 (s, 9H, *tert*-Butyl).

Synthese von *L*-Prolinmethylester-hydrochlorid (24)



Variante a) Herkömmliche Reaktionsbedingungen

14.0 g (0.121 mol) *L*-Prolin werden in 500 ml Methanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann werden langsam 8.46 ml (14.1 g, 0.121 mol) Thionylchlorid zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung auf $55\text{-}60^{\circ}\text{C}$ erwärmt und für 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Das verbleibende, leicht gelbliche Öl wird zur Entfernung letzter Säurereste wiederholt in Methanol gelöst und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck jeweils abdestilliert. Man erhält 19.9 g (0.120 mol) hochviskoses, farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 99%.

Variante b)

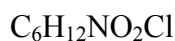
Zu einer Suspension von 100 g (0.87 mol) *L*-Prolin und 600 ml Methanol werden vorsichtig

92.6 ml (102.3 g, 1.31 mol) Acetylchlorid gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung für 8 h zum Sieden erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 151 g (100%) hochviskoses, farbloses Öl, das nur geringfügig mit Spuren an Essigsäure verunreinigt ist.

Variante c)

4.37 g (0.038 mol) *L*-Prolin, (0.076 mol) Acetylchlorid und 30 ml Methanol werden in einem Druckgefäß in einer Synthesemikrowelle (150 W, Ramp-Time 2 min, Hold = Reaktionszeit 90 min, T = 110°C, p = 10 bar) für 90 min magnetisch gerührt.

Nach Abkühlung der Reaktionsmischung werden überschüssiges Methanol und bei der Reaktion entstandener Essigsäuremethylester unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 6.15 g (0.037 mol) *L*-Prolinmethylester-Hydrochlorid als hochviskoses, farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 97%.



165.62 g/mol

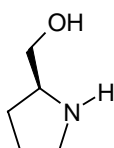
$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -30.2^\circ \text{ (c=0.5, Wasser)}$$

Literatur-Drehwert²⁶⁵: -28.9° bei 20°C (c = 0.5, H₂O)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

10.36 und 9.05 (jeweils br, jeweils 1H, NH₂), 4.45-4.40 (m, 1H, CHCO₂Me), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.57-3.41 (m, 2H, CH₂N), 2.39-2.31 sowie 2.16-1.96 (je m, insgesamt 4H, CH₂CH₂CH₂N).

Synthese von *L*-Prolinol = (*S*)-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin (25)



L-Prolinol (25)

Variante a) Reduktion von *L*-Prolin mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer auf -20°C gekühlten Suspension von 2.27 g (59.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. THF werden langsam 3.00 g (26.1 mmol) *L*-Prolin zugegeben. Dann wird für 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Diethylether auf das doppelte Volumen verdünnt und etwas Wasser sowie eine Spatelspitze Kalium-Natrium-Tartrat zugesetzt. Dann wird 20 min gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert. Man erhält Filtrat 1. Der Filterkuchen wird 50 min lang mit Methanol ausgekocht und nach Abkühlung erneut abfiltriert; dieses Filtrat wird dann mit Filtrat 1 vereinigt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation (Temperatur $105 - 115^{\circ}\text{C}$ bei ca. 10 mbar; Literatur²⁶⁶: $68-69^{\circ}\text{C}$ bei 1.25 mmHg) unterzogen. Man erhält 1.52 g (15.0 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 57%. Das Produkt ist hygroskopisch und empfindlich gegenüber Luftsauerstoff.

Variante b) Reduktion von *L*-Prolinmethylester-Hydrochlorid

1.18 g (31.1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 12 ml abs. THF suspendiert und auf -20°C gekühlt. Parallel dazu werden 2.50 g (15.1 mmol) *L*-Prolinmethylester-Hydrochlorid (Achtung: hochviskos) mit 2.10 ml (1.53 g, 15.1 mmol) abs. Triethylamin sowie 12 ml abs. THF versetzt und mittels Ultraschallbehandlung zu einer fast klaren Lösung vermischt. Diese Mischung wird dann langsam zu der gekühlten Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid in THF gegeben. Innerhalb von 1 h wird auf Raumtemperatur kommend gerührt. Danach wird noch weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird mit etwas Wasser versetzt und dann 15 min auf 60°C erwärmt. Danach wird vorsichtig mit etwas halbkonzentrierter Salzsäure fast neutral gestellt (pH etwa 8-9), hernach mit etwas festem Kalium-Natrium-Tartrat versetzt und 3 h bei 60°C gerührt. Anschließend wird ohne vorherige Abtrennung der wässrigen Phase zur besserern Filtration eine große Menge Natriumsulfat zugegeben, bis sich der schmierige Niederschlag an Aluminiumsalzen verklumpt. Dann wird vom Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan nachgespült. Man erhält Filtrat 1. Der Filterkuchen wird 90 min lang mit Methanol ausgekocht und nach Abkühlung erneut abfiltriert; dieses Filtrat wird dann mit Filtrat 1 vereinigt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das

²⁶⁵ Bose, D. S.; Lakshminarayana, V.; *Tetr. Lett.* **1998**, 39, 5631-5634

Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation (Temperatur 105 – 115°C bei ca. 10 mbar; Literatur¹⁵¹: 68-69 °C bei 1.25 mmHg) unterzogen.

Man erhält 1.09 g (10.8 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 72%.

Das Produkt ist hygroskopisch und empfindlich gegenüber Luftsauerstoff.

CH₅N₁₁O

101.15 g/mol

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = +30.7^{\circ} \text{ (c=1, Toluol)}$$

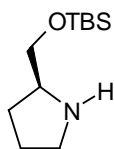
Literatur-Drehwert²⁶⁷: +31° bei 20°C (c = 1, Toluol)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.90 (br, OH oder NH), 3.52 - 3.47 (m, 3H, CHN und CH₂OH), 3.15-3.05 (m, 2H, CH₂N),

1.88-1.73 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂N).

Synthese von (*S*)-2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin (**27**)



27

Variante a) aus *L*-Prolinol (**25**)

2.51 g (24.8 mmol) (*L*)-Prolinol werden in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 6.95 ml (5.05 g, 49.9 mmol) Triethylamin, gelöst in 20 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Es wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 12.0 g (50 Gew.-% in Toluol; 39.8 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid zugegeben und es wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird mit ein paar Tropfen Methanol versetzt und für 30 min auf 40°C erwärmt. Anschließend wird mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. Danach wird die organische Phase

²⁶⁶ Kinder, F. R.; Jarosinski, M. A.; Anderson, W. K.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6475-6477

²⁶⁷ Acros Organics Chemikalienkatalog 2005

abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Man erhält 5.54 g (22.1 mmol, 89%) des kristallinen (fast farblosen) Hydrochlorids.

(C₁₁H₂₆ClNOSi, 250.62 g/mol).

Dieses wird in Dichlormethan gelöst und dann zweimal mit einer Mischung aus jeweils 15 ml ges. Kaliumcarbonatlösung und 1 ml 2 M Natriumhydroxidlösung (zur besseren Phasentrennung hilfreich) ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Man erhält hierbei 4.25 g (19.8 mmol) eines leicht gelblichen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 80%

Variante b) Hydrierung von N-Benzyl-OTBS-(L)-Prolinol (**31**)

2.80 g (9.17 mmol) (S)-1-Benzyl-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin (**31**)

werden unter Schutzgas in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.68 g Palladiumhydroxid (20%-ig auf Aktivkohle) versetzt. Dann wird 2 h lang Wasserstoff in die Reaktionslösung eingeleitet. Anschließend wird ein prall mit Wasserstoff gefüllter Ballon an den Reaktionskolben angeschlossen und es wird weitere 15h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird vom Feststoff über Celite abfiltriert, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 2.10 g eines fast farblosen Rohöls.

Reinigung kann wahlweise durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder durch Kugelrohrdestillation (140-150°C bei 0.1 bis 0.15 mbar; Literatur²⁶⁸: 150-160°C bei 0.1 bis 0.15 mmHg) erfolgen. Nach Säulenchromatographie erhält man 1.69 g (7.84 mmol; 86% Ausbeute) eines farblosen Öls geringer Viskosität. Die Kugelrohrdestillation liefert 1.75 g (8.12 mmol; 89% Ausbeute) des farblosen Öls geringer Viskosität.

C₁₁H₂₅NOSi

215.17 g/mol

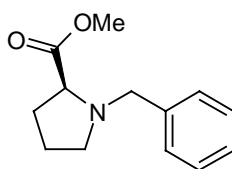
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.51 (dd, 1H, CHHOH, ³J = 5.2 Hz, ²J = 9.9 Hz), 3.42 (dd, 1H, CHHOH, ³J = 6.3 Hz, ²J = 9.9

²⁶⁸ Vedejs, E.; Lee, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 891

Hz), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 1H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.22 (br, 1H, NH), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 0.79 (s, 9H, *tert*-Butyl), -0.05 (s, 6H, Si-Me)

Synthese von (*S*)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (**29**)



29

2.58 g (15.6 mmol) *L*-Prolinmethylester-Hydrochlorid (**24**) werden in 50 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Dann werden 4.34 ml (3.15 g, 31.1 mmol) frisch destilliertes Triethylamin und 3.58 ml (3.93 g, 31.1 mmol) Benzylchlorid zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung zum Sieden erhitzt. Das Amin-Hydrochlorid fällt als leicht bräunlicher Feststoff aus.

Nach 15 h Siedehitze wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt. Dann werden Lösungsmittel und überschüssiges Triethylamin unter vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend werden 20 ml Wasser zugegeben und es wird durch Zugabe von 20%-iger Salzsäure ein pH-Wert von etwa 1.5 eingestellt. Danach wird dreimal mit Diethylether extrahiert, um überschüssiges Benzylchlorid vom in der wässrigen Phase gelösten Produkt-Hydrochlorid abzutrennen. Dann wird durch Zugabe von 1 M wässriger Natriumhydroxidlösung ein pH-Wert von etwa 11.5 eingestellt. Anschließend wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet; dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Man erhält 2.64 g (12.1 mmol) eines leicht gelblichen Öls in hoher Reinheit.

Dies entspricht einer Ausbeute von 78 %.

$C_{13}H_{17}NO_2$

219.29 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$):

7.33 – 7.25 (m, 5H, Ph), 3.87 (d, 1H, CHH-Ph , $^2J = 12.9$ Hz), 3.62 (s, 3H, Me), 3.56 (d, 1H, CHH-Ph , $^2J = 12.9$ Hz), 3.23 (dd, 1H, CH_2CHN , $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz), 3.03 (dt, 1H, CH_2 -

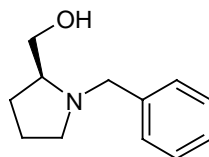
CHHN , $^3J = 8.2$ Hz, $^2J = 2.7$ Hz), 2.41 – 2.34 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHHN}$), 2.16 – 2.06 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$) sowie 1.98 – 1.83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$) und 1.79 – 1.72 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

174.4 (CO), 138.1 (quartär), 129.1 (CH aromatisch), 128.0 (CH aromatisch), 127.0 (CH aromatisch), 65.1 (N-CH), 58.6 (CH_2), 55.1 (CH_2), 51.5 (Me), 29.2 (CH_2), 22.8 (CH_2).

$R_f = 0.51$ (PE/EE 1:1)

Synthese von (*S*)-1-Benzyl-2-hydroxymethylpyrrolidin (**30**)



30

2.20 g (10.0 mmol) (*S*)-*N*-Benzyl-prolinmethylester (**29**) werden in 25 ml abs. THF gelöst und auf -50°C gekühlt. Dann werden 18.4 ml (18.6 g) 20%-ige Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (20 Gewichts-% in Toluol, also 3.72 g, 26.2 mmol Diisobutylaluminiumhydrid) zugegeben. Anschließend wird innerhalb von 15 h auf Raumtemperatur kommend gerührt.

Unter Kühlung auf 5°C werden dann vorsichtig ein paar Tropfen Wasser und 3 - 4 ml verdünnter Salzsäure zugetropft. Anschließend werden ein paar Spatelspitzen Kalium-Natrium-Tartrat zugegeben und es wird unter magnetischem Rühren für 2 h auf 45°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird vom Feststoff abfiltriert und mit Dichlormethan nachgespült. Anschließend wird die wässrige Phase abgetrennt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach vollständigem Abdestillieren des Toluols erhält man 1.43 g (7.48 mmol) eines leicht gelblichen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 75%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$

191.28 g/mol

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -57.7^{\circ} \text{ (c=2, Chloroform)}$$

Literatur-Drehwert²⁶⁹: -58° bei 23°C (c = 2, Chloroform)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

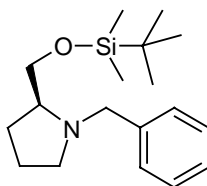
7.36 – 7.22 (m, 5H, Ph), 3.98 (d, 1H, **CHH**-Ph, ²J = 12.9 Hz), 3.65 (dd, 1H, **CHH**-OH, ³J = 11.0 Hz, ²J = 3.5 Hz), 3.44 (d, 1H, **CHH**-Ph, ²J = 12.9 Hz), 3.42 (m, 1H, **CHH**-OH), 3.00 (quintett, 1H, **NCH**-CH₂OH), 2.78 (br, 1H, CH₂-**CHHN**), 2.32 (m, 1H, CH₂-**CHHN**), 1.96 – 1.80 (m, 2H, **CH**₂CH₂-CH₂N) und 1.75 – 1.66 (m, 2H, **CH**₂CH₂-CH₂N).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

139.4 (quartär, Aromat), 128.8 (CH aromatisch), 127.6 (CH aromatisch), 127.3 (CH aromatisch), 64.6 (N-CH), 62.1 (CH₂-Heteroatom), 58.8 (CH₂-Heteroatom), 54.7 (CH₂-Heteroatom), 28.0 (CH₂-Kohlenstoff), 23.7 (CH₂-Kohlenstoff).

R_f = 0.1 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Synthese von (*S*)-1-Benzyl-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pyrrolidin (**31**)



31

1.50 g (7.84 mmol) (*S*)-1-Benzyl-2-hydroxymethylpyrrolidin (**30**) werden in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 1.37 g (16.7 mmol) Imidazol, gelöst in 20 ml abs. Dichlormethan, versetzt.

²⁶⁹ Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A.; *Synthesis* **2002**, 375 (3)

Es wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 4.00 g (50% in Toluol; 13.3 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid zugegeben.

Nach Rühren für 15h wird mit ein paar Tropfen Ammoniumchloridlösung und 2 ml Methanol versetzt und für 30 min auf 40°C erwärmt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Brine ausgeschüttelt und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 2.8 g Rohöl. Dieses wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Dabei erhält man 2.21 g (7.23 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 92%.

$C_{18}H_{31}NOSi$

305.53 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

7.35 - 7.26 (m, 5H, Ph), 4.12 (d, 1H, $NCHHPh$, $^2J = 13.0$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $CHH-OH$, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz), 3.47 (dd, 2H, $CHH-OH$, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz), 3.43 (d, 1H, $NCHHPh$, $^2J = 13.0$ Hz), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 3H), 0.88 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.04 (s, 6H, Si-Me).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

132.35 (quartär in Ph), 129.23 (2*CH in Ph), 128.21 (2*CH in Ph), 127.08 (CH in Ph), 66.52 (CH_2), 65.20 (CH), 59.53 (CH_2), 54.57 (CH_2), 28.14 (CH_2), 25.89 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 22.60 (CH_2), 18.25 (quartär in *tert*-Butyl), -5.41 (2* CH_3 in $SiMe_2$).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2954 (s), 2852 (s), 2788 (w), 1462 (m), 1373 (w), 1254 (s), 1093 (br).

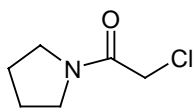
MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 306 (25) [$M^+ + H$], 305 (100) [M^+], 290 (13) [$M^+ - CH_3$], 191 (19) [$M^+ - C_6H_{14}Si$].

EA ($C_{18}H_{31}NOSi$):

Ber.: C 70.76, H 10.22, N 4.58

Gef.: C 70.84, H 10.31, N 4.56

Synthese von 1-Chloracetylpyrrolidin (38)**38**

8.27 ml (7.11 g, 0.10 mol) Pyrrolidin werden unter Schutzgas in 100 ml Dichlormethan gelöst und unter starkem Rühren (KPG-Rührer) mit 100 ml 20%-iger wässriger Natronlauge versetzt. Dann wird auf -25°C gekühlt. Anschließend werden 8.75 ml (12.4 g, 0.11 mol) Chloracetylchlorid, gelöst in 50 ml Dichlormethan, so langsam zugetropft, dass die Temperatur nicht über -20°C steigt. Nach vollständigem Zutropfen wird noch 20 min lang gerührt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit einer Mischung aus 100 ml ges. Natriumchloridlösung und 5 ml konz. Salzsäure gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird einer Vakuumdestillation unterworfen ($74 - 76^{\circ}\text{C}$ bei 0.26 mbar). Man erhält 12.9 g (87.4 mmol) farblose Flüssigkeit, die unter Kühlung (0°C) auskristallisiert. Dies entspricht einer Ausbeute von 87%.

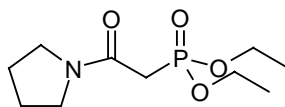
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}$

147.60 g/mol

Smp: $42-43^{\circ}\text{C}$ (Literatur²⁷⁰: $43-46^{\circ}\text{C}$) **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3):

3.93 (s, 2H, CH_2Cl), 3.40 (ddd, 4H, $2*\text{CH}_2\text{N}$, $J = 6.6$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 1.90 (dddd, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J = 6.6$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 1.79 (dddd, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J = 6.6$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz).

²⁷⁰ Kern, K. M.; Nguyen, N. V.; Cross, D. J.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5188-5192

Synthese von 1-(Diethoxyphosphonylacetyl)-pyrrolidin (39)**39**

18.2 ml (17.4 g, 105 mmol) Triethylphosphit werden auf 110°C erhitzt und in der Wärme langsam, innerhalb von 30 min, mit 12.9 g (87.4 mmol) 1-Chloracetyl-pyrrolidin (**38**) versetzt. Es tritt eine Gasentwicklung auf, die nach Rühren für zwei weitere Stunden bei 110°C beendet ist. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt (137-139°C bei 0.5 bar; Literatur²⁷¹: 138-140°C bei 0.5 bar). Man erhält 16.8 g (67.4 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 77%.

C₁₀H₂₀NO₄P

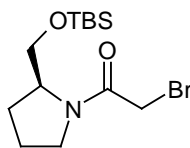
249.24 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.00 (dq, 4H, 2*CH₂O, ³J_{H-P} = 8.1 Hz, ³J = 7.0 Hz), 3.43 (dd, 2H, CH₂N, ³J = 7.0 Hz, ³J = 6.6 Hz) sowie 3.31 (dd, 2H, CH₂N, ³J = 7.0 Hz, ³J = 6.6 Hz), 2.81 (d, 2H, CH₂P, ²J_{H-P} = 22.1 Hz, 1.85 – 1.65 (m, 4H, 2*CH₂CH₂N), 1.17 (t, 6H, 2*CH₃, ³J = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

162.9 (CO), 62.4 und 62.3 (jeweils CH₂O), 47.4 und 45.9 (jeweils CH₂N), 35.5 und 33.7 (PCH₂), 25.9 und 24.4 (jeweils CH₂CH₂N), 16.2 und 16.1 (jeweils CH₃).

Synthese von (S)-2-Brom-1-[2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)methyl]-pyrrolidin-1-yl]-ethanon (41)**41**

²⁷¹ Linke, S.; Kurz, J.; Zeiler, H.-J.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, S. 1142-1149

0.67 g (3.11 mmol) TBS-geschütztes *L*-Prolinol (**27**) und 0.80 ml (0.58 g, 5.74 mmol) Triethylamin werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt.

Dann werden 0.29 ml (0.67 g, 3.32 mmol) Bromacetylbromid, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Anschließend wird für 40 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach vollständigem Ablauf der Reaktion wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (alle Phasen sind klar und fast farblos). Danach werden die organischen Phasen vereinigt und mit 1 M Natriumhydroxidlösung gewaschen (beide Phasen verfärben sich bräunlich und es bildet sich jeweils eine leichte Trübung). Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Feststoffs und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1.04 g (3.09 mmol) leicht gelblichen Rohöls. Dieses wird ohne Aufreinigung zu Phosphonat **42** umgesetzt, da eine säulenchromatographische Reinigung mit Verlusten von über 20% behaftet ist. Die Rohausbeute beträgt 99%.

$C_{13}H_{26}BrNO_2Si$

336.34 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

4.16 – 4.06 (m, 1H, NCH), 3.76 (s, 2H, $BrCH_2$), 3.79 – 3.41 (m, 4H, NCH_2 und OCH_2), 2.11 – 1.94 (m, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 0.83 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.00 (s, 6H, $SiMe_2$).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

165.57 (CO), 66.40 (OCH_2), 61.98 (NCH), 48.05 (NCH_2), 28.13 (CH_2), 27.29 (CH_2), 25.61 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 24.40 (CH_2), 18.14 (quartär in *tert*-Butyl), -3.62 (2* CH_3 in $SiMe_2$).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2953 (m), 2856 (m), 1645 (s), 1442 (m), 1406 (m), 1253 (m), 1194 (w), 1099 (br).

MS (FD, 5kV/8mA/min):

m/z (%): 337 (3) und 335 (3) jeweils $[M^+]$, 322 (80) und 320 (100) jeweils $[M^+ - CH_3]$, 281 (27) und 279 (18) jeweils $[M^+ - C_4H_8]$, 280 (41) und 278 (35) jeweils $[M^+ - C_4H_9]$, 256 (7) $[M^+ - Br]$, 241 (11) $[M^+ - CH_3 - Br]$, 222 (9) und 220 (7) jeweils $[M^+ - TBS]$, 141 (5).

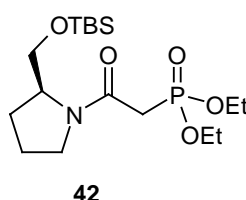
EA (C₁₃H₂₆BrNO₂Si):

Ber.: C 46.42, H 7.79, N 4.16

Gef.: C 46.53, H 7.71, N 4.22

R_f = 0.61 (EE/PE 1:1)

Synthese von (S)-{2-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}-phosphonsäurediethylester (42)



1.04 g (3.09 mmol) des (*S*)-2-Brom-1-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon (**41**) werden unter Schutzgas mit 2.00 ml (1.94 g, 11.7 mmol) Triethylphosphit versetzt und unter Rühren insgesamt 15 h auf 50°C erwärmt. Anschließend wird überschüssiges Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Man erhält 1.05 g Rohöl.

Dieses wird einer Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.96 g (2.44 mmol) farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 79%.

C₁₇H₃₆NO₅PSi

393.51 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.15 (dq, 4H, CH₂ aus OEt, ³J = 2.5 Hz, ³J = 7.0 Hz), 3.75 (dd, 1H, CHHOSi, ³J = 11.5 Hz, ³J = 2.7 Hz), 3.68 – 3.54 (m, 3H, NCH und NCH₂), 3.52 (dd, 1H, CHHOSi, ³J = 11.5 Hz, ³J = 7.3 Hz), 2.97 (dd, 1H, PCHH, ²J = 14.5 Hz, ²J_{H-P} = 21.5 Hz), 2.93 (dd, 1H, PCHH, ²J = 14.5 Hz, ²J_{H-P} = 22.7 Hz), 2.07 – 1.92 (m, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.31 (dt, 6H, ³J = 1.6 Hz, ³J = 7.0 Hz), 0.85 (s, 9H, *tert*-Butyl) 0.04 (s, 6H, SiMe₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

165.60 (CO), 65.84 (OCH₂), 62.68 (CH₂ aus EtO), 61.09 (NCH), 49.23 (NCH₂), 35.19 (PCH₂), 28.30 (CH₂), 25.60 (CH₃ in *tert*-Butyl), 24.39 (CH₂), 17.93 (quartär in *tert*-Butyl),

16.26 (CH₃ in EtO), -3.62 (CH₃ aus SiMe₂).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 2979 (m), 1739 (w), 1637 (m), 1438 (m), 1237 (m), 1163 (m), 1028 (m), 1020 (s).

MS (80 eV, EI, 95°C):

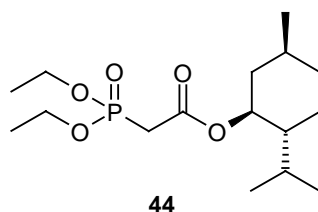
m/z (%): 394 (5) [M + H⁺], 393 (1) [M⁺], 347 (14) [M⁺ - C₂H₆O], 336 (8) [M⁺ - C₄H₉], 280 (100) [M⁺ - C₄H₉ - C₂H₄ - C₂H₄], 262 (3), 248 (4), 131 (4), 111 (4).

HRMS (80eV, 70°C):

Ber.: 393.31771

Gef.: 393.31802 (für C₁₇H₃₆NO₅PSi)

Synthese von Diethylphosphonoessigsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-menthylester = (Diethoxyphosphoryl)-essigsäure (1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (44)



Eine Mischung aus 7.50 g (48.0 mmol) *L*-(-)-Menthol und 28.6 ml (32.3 g, 144 mmol) Triethylphosphonoacetat sowie 1.75 g (14.3 mmol) *N,N*-Dimethylaminopyridin werden in 125 abs. Toluol für 72 h unter Schutzgas zum Sieden erhitzt. Dann werden ca. 40 ml einer Mischung aus Toluol und bei der Reaktion entstandenem Ethanol unter Schutzgas abdestilliert. Anschließend werden weitere 14.3 ml (16.1 g, 72 mmol) Triethylphosphonoacetat zugegeben und es wird erneut für 24 h zum Sieden erhitzt. Dann werden Toluol und bei der Reaktion entstandenes Ethanol unter Schutzgas abdestilliert. Anschließend wird überschüssiges Triethylphosphonoacetat im Vakuum bei ca. 0.3 mbar und 82°C abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhält 14.2 g (42.6 mmol) farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 89%.

C₁₆H₃₁O₅P

334.39 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.68 (dt, 1H, OCH, ³J = 4.4 Hz, ³J = 11.0 Hz), 4.12 (t, 4H, 2* CH₂ aus OEt, ³J = 7.0 Hz), 2.90 (d, 2H, CH₂P, ²J = 21.7 Hz), 2.01 – 1.88 (m, 2H, CH aus *i*-Propyl und CHH neben OCH), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.30 (t, 6H, 2* CH₃ aus OEt, ³J = 7.0 Hz), 1.07 – 0.89 (m, 2H), 0.88 – 0.76 (m, 1H), 0.86 (d, 3H, CH₃ am Sechsring, ³J = 6.2 Hz), 0.85 (d, 3H, CH₃ aus *i*-Propyl, ³J = 7.0 Hz), 0.71 (d, 3H, CH₃ aus *i*-Propyl, ³J = 7.0 Hz).

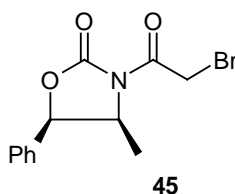
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

165.41 (CO), 75.62 (OCH), 62.60 (CH₂ aus OEt), 62.55 (CH₂ aus OEt), 46.87 (CH neben *i*-Propyl), 40.63 (CH₂ neben OCH), 35.93 und 33.26 (PCH₂), 34.14 (CH₂), 31.36 (CH), 25.78 (CH), 23.16 (CH₂), 21.96 (CH₃), 16.35 (CH₃ aus OEt), 16.22 (CH₃ aus *i*-Propyl), 6.02 (CH₃ aus OEt), 14.06 (CH₃ aus *i*-Propyl).

Weitere Daten siehe Michael, J. P.; Gravestock, D.; *S. Afr. J. Chem.* **1998**, 51, 146-157.

R_f = 0.24 (EE/PE 1:1)

Synthese von (4*S*,5*R*)-3-(2-Brom-acetyl)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on (45)

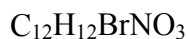


3.20 g (18.1 mmol) des Oxazolidinons **3** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und auf –78°C gekühlt. Dann werden zügig 7.30 ml (18.3 mmol) einer 2.5-molaren *n*-Butyllithium-Lösung zugetropft. Anschließend werden 1.63 ml (3.77 g, 18.7 mmol) Bromacetylbromid, gelöst in 25 ml Dichlormethan, zugetropft (nicht zu langsam: Racemisierungsgefahr).

Danach wird zunächst für 30 min bei –78°C und dann 30 min bei RT gerührt.

Anschließend wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (beide Phasen klar und fast farblos), dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Kaliumcarbonatlösung gewaschen (dabei verfärben sich die Phasen bräunlich und trüben ein wenig ein). Die organische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 5.38 g (18.0 mmol) fast farblosen Rohöls. Dies entspricht einer praktisch quantitativen Umsetzung.



298.13 g/mol

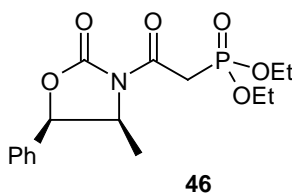
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

7.34 – 7.27 (m, 3H, CH aromatisch), 7.23 – 7.18 (m, 2H, CH aromatisch), 5.67 (d, 1H, CHPh, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 4.71 (dq, 1H, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, $^3\text{J} = 6.4$ Hz), 4.52 und 4.46 (jeweils d, je 1H, CH_2Br , $^2\text{J} = 12.8$ Hz), 0.81 (d, 3H, Me, $^3\text{J} = 6.4$ Hz).

Weitere Daten siehe Commercon, A.; Bezard, D.; Bernard, F.; Bourzat, J. D.; *Tetr. Lett.* **1992**, 33, 5185-5188

$R_f = 0.63$ (EE) UV-aktiv, Braunfärbung mit Anisaldehyd

Synthese von [2-((4*S*,5*R*)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethylester (**46**)



a) Variante für kleinere Ansätze (mit Lösungsmittel)

1.35 g (4.53 mmol) des Bromacetyl-Oxazolidinons **45** werden unter Schutzgas in 12 ml Benzol gelöst, mit 0.92 ml (0.89 g, 5.37 mmol) Triethylphosphit versetzt und unter magnetischem Rühren auf 50°C erwärmt. Nach 2.5 h und nach 5 h werden jeweils weitere 0.4 ml (0.39 g; 2.34 mmol) Triethylphosphit zugegeben.

Nach insgesamt 7 h wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingengt. Anschließend wird das dabei erhaltene Rohöl (2.3 g) einer Säulenchromatographie an

Kieselgel unterzogen. Danach werden Reste an Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Man erhält 1.40 g (3.94 mmol) farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 87%.

b) Variante ohne Lösungsmittel (für größere Ansätze)

13.5 g (45.3 mmol) des Bromacetyl-Oxazolidinons **45** werden unter Schutzgas mit 8.40 ml (8.15 g, 49.0 mmol) Triethylphosphit versetzt und unter magnetischem Rühren auf 50°C erwärmt. Nach 2 h werden weitere 2.00 ml (1.94 g; 11.7 mmol) Triethylphosphit zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 15 h bei 50°C wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt. Man erhält 18.8 g gelblichen Rohöls.

Anschließend wird zur Aufreinigung eine Säulenchromatographie an Kieselgel durchgeführt. Danach werden Reste an Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Man erhält 14.3 g (40.2 mmol), farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 89%.

$C_{16}H_{22}NO_6P$

355.32 g/mol

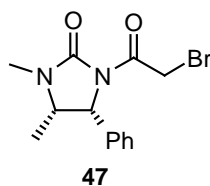
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

7.40 – 7.32 (m, 3H, CH in Ph), 7.29 – 7.23 (m, 2H, CH in Ph), 5.65 (d, 1H, CHPh, $^3J = 7.0$ Hz), 4.65 (dq, 1H, $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz), 4.16 (dq, 4H, 2* CH_2 aus OEt, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J_{H-P} = 7.7$ Hz), 3.87 (dd, 1H, CHHP, $^2J_{H-P} = 22.1$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz), 3.67 (dd, 1H, CHHP, $^2J_{H-P} = 22.3$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz), 1.32 (t, 6H, 2* CH_3 aus EtO, $^3J = 7.3$ Hz), 0.88 (d, 3H, Me, $^3J = 6.6$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

164.7 (CO), 153.0 (CO), 133.8 (quartär in Ph), 130.0 (CH in Ph), 128.8 (CH in Ph), 128.7 (CH in Ph), 128.3 (CH in Ph), 125.6 (CH in Ph), 78.9 (CHPh), 63.2 (CH_2 in EtO), 63.0 (CH_2 in EtO), 55.2 (CHMe), 30.5 (PCH_2), 16.3 (CH_3), 16.2 (CH_3), 14.3(CH_3).

Weitere Daten siehe Koch, S. S. C; Chamberlin, A. R.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2725-2737.

Synthese von (4*S*,5*R*)-1-(2-Brom-acetyl)-3,4-dimethyl-5-phenyl-imidazolidin-2-on (47)

0.96 g, (5.05 mmol) des Imidazolidinons **4** werden in 25 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden zügig 2.04 ml (5.10 mmol) einer 2.5-molaren *n*-Butyllithium-Lösung zugetropft. Anschließend werden 0.46 ml (1.06 g, 5.26 mmol) Bromacetylbromid, gelöst in 8 ml Dichlormethan, zugetropft (nicht zu langsam: Racemisierungsgefahr). Nach 30-minütigem Rühren bei tiefer Temperatur (-78°C) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 60 min auf Raumtemperatur gebracht. Dann wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (wässrige und organische Phase beide klar und fast farblos), dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit 1 M Natriumhydroxidlösung gewaschen (dabei verfärben sich die Phasen bräunlich und trüben leicht ein). Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.65 g eines gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 1.19 g (3.82 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 76%

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$

311.18 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

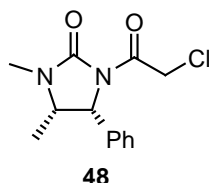
7.29 - 7.22 (m, 3H, CH aromatisch), 7.12 – 7.08 (m, 2H, CH aromatisch), 5.24 (d, 1H, CHPh, $^3\text{J} = 8.6$ Hz), 4.57 und 4.48 (je d, zus. 2H, CH_2Br , $^2\text{J} = 11.8$ Hz), 3.89 (dq, 1H, CHMe, $^3\text{J} = 8.6$ Hz, $^3\text{J} = 6.6$ Hz), 2.77 (s, 3H, N-Me), 0.74 (d, 1H, Me-C, $^3\text{J} = 6.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

165.17 (CO), 154.98 (CO), 135.70 (quartär in Ph), 128.55 (CH in Ph), 128.28 (CH in Ph), 126.93 (CH in Ph), 59.49 (NCH_3), 54.10 (CH), 28.88 (CH_2Br), 28.21 (CH), 14.89 (CH_3).

Weitere Daten: Caddick, S.; Parr, N. J.; Pritchard, M.C.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 6615–6626.

$R_f = 0.35$ (EE) bzw. $R_f = 0.27$ (1:1 EE/PE)

Synthese von (4*S*,5*R*)-1-(2-Chlor-acetyl)-3,4-dimethyl-5-phenyl-imidazolidin-2-on (48)


0.92 g (4.84 mmol) des Imidazolidinons **4** werden in 35 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden zügig 2.00 ml (5.00 mmol) einer 2.5-molaren *n*-Butyllithium-Lösung zugetropft. Anschließend werden sogleich 0.39 ml (0.55 g, 4.90 mmol) Chloracetylchlorid, gelöst in 15 ml abs. Dichlormethan, zugetropft (nicht zu langsam: Racemisierungsgefahr).

Nach 30-minütigem Rühren bei tiefer Temperatur (-78°C) wird die Reaktionsmischung innerhalb von 60 min auf Raumtemperatur gebracht und dann mit ges. Ammoniumchlorid-lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (wässrige und organische Phase beide klar und fast farblos), dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit 1 M Natriumhydroxidlösung gewaschen (dabei verfärben sich die Phasen bräunlich und trüben leicht ein). Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es bleibt ein leicht öliges, amorphes Feststoff zurück. Umkristallisation aus Essigsäureethylester und etwas Petrolether liefert 1.02 g (3.82 mmol) eines flockigen, farblosen Niederschlags. Dies entspricht einer Ausbeute von 79%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$

266.72 g/mol

Smp.: $86\text{--}88^{\circ}\text{C}$ (Literatur²⁷²: $87\text{--}89^{\circ}\text{C}$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88.2^{\circ}$ ($c=1.0$, Chloroform)

Literatur-Drehwert²⁷³: -88.4° bei 25°C ($c = 1$ in Chloroform)

²⁷² Guillena, G.; Najera, C.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7310-7322

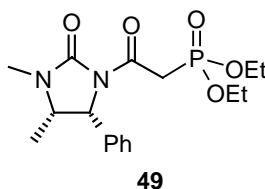
²⁷³ Clark, W. M.; Bender, C. J.; *Org. Chem.* **1998**, *63*, 6732-6734

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

7.29 - 7.22 (m, 3H, CH aromatisch), 7.12 – 7.08 (m, 2H, CH aromatisch), 5.25 (d, 1H, CHPh, ³J = 7.4 Hz), 4.81 und 4.59 (jeweils d, je 1H, CH₂Cl, ²J = 11.0 Hz), 3.92 (dq, 1H, CHMe, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.6 Hz), 2.78 (s, 3H, N-Me), 0.76 (d, 1H, Me-C, ³J = 6.6 Hz).

R_f = 0.53 (EE), UV-aktiv, färbt mit Anisaldehyd nur gering

Synthese von [2-((4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäurediethylester (49)



a) Variante aus Bromacetyl-Imidazolidinon **47**

0.93 g (2.99 mmol) des Bromacetyl-Imidazolidinons **47** werden unter Schutzgas in 8 ml Benzol gelöst (Lösungsmittel bei größeren Ansätzen unnötig, das Substrat kann dann im reinen Reagenz gelöst werden) und mit 0.57 ml (0.55 g, 3.32 mmol) Triethylphosphit versetzt. Unter magnetischem Rühren wird die Reaktionsmischung auf 50°C erwärmt. Nach 2.5 h und nach 5 h werden jeweils weitere 0.28 ml (0.27 g; 1.63 mmol) Triethylphosphit zugegeben. Nach insgesamt 7 h wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt und dann einer Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Nach anschließendem Entfernen überflüssigen Triethylphosphits im Vakuum erhält man 1.01 g (2.74 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 92%.

b) Variante aus Chloracetyl-Imidazolidinon **48** mit herkömmlicher Methode

0.60 g (2.25 mmol) des Chloracetyl-Imidazolidinons **48** werden unter Schutzgas in 7 ml Toluol gelöst (Lösungsmittel bei größeren Ansätzen unnötig, das Substrat kann dann im reinen Reagenz gelöst werden) und mit 0.70 ml (0.68 g, 4.09 mmol) Triethylphosphit versetzt. Diese Reaktionsmischung wird unter magnetischem Rühren auf 50°C erwärmt. Nach 15 h

werden weitere 0.28 ml (0.27 g; 1.63 mmol) Triethylphosphit zugegeben. Nach insgesamt 39 h (eine Reaktionszeit von 63 h bringt auch keinen vollständigen Umsatz aber dafür weitere Zersetzungsprodukte) wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt und dann einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Nach anschließendem Entfernen überflüssigen Triethylphosphits im Vakuum erhält man 0.39 g (1.06 mmol) farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 47%.

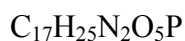
Daneben können bei der säulenchromatographischen Reinigung noch 0.28 g (1.05 mmol) reinen Edukts erhalten werden.

c) Variante aus Chloracetyl-Imidazolidinon **48** mit Mikrowellen

0.60 g (2.25 mmol) des Chloracetyl-Imidazolidinons **48** werden in einem speziellen Reagenzglas für die Synthesemikrowelle in 0.90 ml (0.87 g, 5.25 mmol) Triethylphosphit suspendiert. Die Reaktion wird ohne Lösungsmittel durchgeführt, weil das Triethylphosphit-Reagenz gleichzeitig als flüssige Phase dienen kann (das Substrat löst sich in der Wärme darin vollständig). Für das Steuerungsprogramm der Mikrowelle wird in der Rubrik „Lösungsmittel“ dennoch „Toluol“ angegeben.

Nach magnetischem Rühren in der Synthesemikrowelle (150 W, Ramp-Time 2 min, Hold = Reaktionszeit 10 min, T = 170°C, p = 10 bar) wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeeengt. Dann werden die dabei erhaltenen 1.2 g Rohöl einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Nach anschließendem Entfernen überflüssigen Triethylphosphits im Vakuum erhält man 0.61 g (1.66 mmol) farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 74%. Daneben können bei der säulenchromatographischen Reinigung noch 0.10 g (0.52 mmol) an reinem, kristallinen Auxiliar **4** erhalten werden.

Die Reaktion ohne Mikrowelle dauert 39 h bei 50°C in Benzol (oder Toluol) als Lösungsmittel (Ausbeute 40-60%, siehe oben, Variante b).



368.37 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

7.29 - 7.23 (m, 3H, CH aromatisch), 7.18 – 7.13 (m, 2H, CH aromatisch), 5.30 (d, 1H, CHPh, ³J = 8.5 Hz), 4.07 (q, 4H, 2* CH₂ aus OEt, ³J = 7.4 Hz), 3.88 (dq, 1H, CHMe, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, PCHH, ²J = 13.8 Hz, ²J_{H-P} = 20.6 Hz), 3.77 (dd, 1H, PCHH, ²J = 13.8

Hz, $^2J_{\text{H-P}} = 22.8$ Hz), 2.81 (s, 3H, N-Me), 1.22 (t, 6H, 2* CH₃ aus OEt, $^3J = 7.4$ Hz), 0.77 (d, 1H, Me-C, $^3J = 6.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃):

165.24 (CO), 153.01 (CO), 135.66 (quartär, aromatisch), 128.61 (CH aromatisch), 128.58 (CH aromatisch), 128.33 (CH aromatisch), 126.95 (CH, aromatisch), 63.79 + 63.72 und 63.63 + 63.55 (2*POCH₂), 59.52 (CHPh), 54.13 (CHMe), 32.94 + 28.79 (PCH₂), 28.22 (NCH₃), 16.13 + 16.06 und 16.05 + 15.97 (2*POCH₂CH₃), 14.91 (CH₃).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3032 (w), 2933 (w), 2856 (w), 1726 (s), 1687 (s), 1455 (m), 1422 (m), 1395 (s), 1356 (s), 1289 (m), 1260 (m), 1214 (m), 1195 (m), 1172 (w), 1154 (w), 1070 (w), 1030 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 369 (1) [M⁺ + H], 368 (1) [M⁺], 312 (21) [M⁺ - CO - C₂H₄], 311 (100) [M⁺ - CO - C₂H₅], 267 (16) [M⁺ - C₂H₄ - CO - EtO], 266 (14) [M⁺ - C₂H₅ - CO - EtO], 265 (48) [M⁺ - C₂H₅ - CO - EtOH].

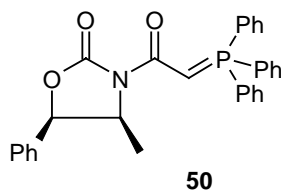
EA (C₁₇H₂₅N₂O₅P):

Ber.: C 55.43, H 6.84, N 7.60

Gef.: C 55.38, H 6.91, N 7.64

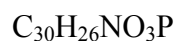
R_f = 0.18 (EE) UV-aktiv, schwache Färbung mit Anisaldehyd-Reagens

Synthese von (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyl-3-[2-(triphenyl-phosphinyliden)-acetyl]-oxazolidin-2-on (50)



2.50 g (8.39 mmol) Bromacetyl-Oxazolidinon **45** werden unter Schutzgas in 15 ml Acetonitril gelöst und mit 2.43 g (9.27 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Anschließend wird unter magnetischem Rühren 63 h auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 4.40 ml 2 N Natriumhydroxidlösung versetzt und für weitere 15 min gerührt.

Dann wird diese Mischung mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Brine ausgeschüttelt und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 4.66 g Rohöl. Dieses wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Dabei erhält man 3.07 g (6.40 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 76%.



479.50 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

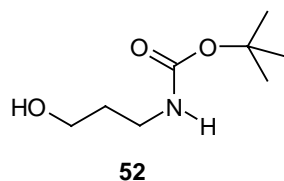
7.70 – 7.61 (m, 5H, 1* Ph), 7.55 – 7.10 (m, 15H, 3* Ph), 5.55 (d, 1H, CHPh, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 4.77 (dq, 1H, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, $^3\text{J} = 6.3$ Hz), 4.76 (d, 1H, CH=P, $^2\text{J} = 23.5$ Hz), 0.85 (d, 3H, Me, $^3\text{J} = 6.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67.9 MHz, CDCl_3):

155.12 (CO), 152.62 (CO), 135.13 (CH aromatisch), 134.89 (CH aromatisch), 134.37 (CH aromatisch), 132.63 und 130.38 (quartär neben P), 132.44 (quartär), 132.22 (CH aromatisch), 131.24 (CH aromatisch), 129.34 (CH aromatisch), 129.16 (CH aromatisch), 128.60 (CH aromatisch), 128.25 (CH aromatisch), 128.21 (CH aromatisch), 128.07 und 125.83 (quartär neben P), 128.04 (CH aromatisch), 127.66 (CH aromatisch), 127.29 (CH aromatisch), 78.93 (OCH), 53.21 und 53.59 (CHP), 52.99 (NCH), 14.41 (Me).

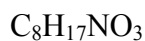
MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

m/z (%): 480 (100) $[\text{H-M}^+]$, 479 (21) $[\text{M}^+]$, 478 (7) $[\text{M}^+ - \text{H}]$, 465 (6), 464 (4) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 463 (2), 403 (14), 402 (13) $[\text{M}^+ - \text{Phenyl}]$, 401 (11).

Synthese von (3-Hydroxy-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (52)

2.40 ml (2.35 g, 31.3 mmol) 3-Amino-1-propanol (**51**) werden in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 6.05 g (34.7 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat (**7**), gelöst in 15 ml abs. Dichlormethan, innerhalb von ca. 30 min zugetropft.

Nach 15-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 30 ml Diethylether verdünnt. Dann wird sie nacheinander mit Phosphatpufferlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert, dann werden alle organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 6.0 g eines leicht gelblichen Rohöls. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 4.95 g (28.2 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 90%.

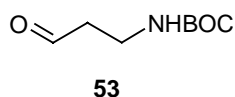


175.21 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

5.14 – 4.38 (sehr br, 1H, NH oder OH), 3.57 (t, 2H, OCH₂, ³J = 5.9 Hz), 3.19 (t, 2H, CH₂N, ³J = 6.2 Hz), 3.09 – 2.37 (sehr br, 1H, OH oder NH), 1.59 (tt, 2H, C-CH₂-C, ³J = 6.2 Hz und ³J = 5.9 Hz), 1.36 (s, 9H, *tert*-Butyl).

Weitere Daten siehe Gray, C. J.; Parker, R. C.; *Tetrahedron* **1975**, 31, 2940-2943.

Synthese von (3-Oxo-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (53)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Schutzgas 50 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden 1.58 ml (2.31 g; 18.1 mmol) frisch destillierten Oxalylchlorids gegeben. Anschließend werden innerhalb von 15 min 1.30 ml (1.43 g; 18.3 mmol) abs. DMSO, gelöst in 20 ml abs. Dichlormethan, zugetropft.

Nach 45-minütigem Rühren bei ca. $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es werden 1.60 g (9.13 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-aminopropanol = (3-Hydroxy-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**52**), gelöst in 15 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 8.50 ml (6.17 g; 61.0 mmol) Triethylamin zugetropft und es wird für weitere 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung innerhalb von ca. 4.5 h auf Raumtemperatur gebracht.

Dann wird mit 25 ml Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird sodann nacheinander mit 25 ml Wasser und mit 25 ml Brine gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert, dann alle organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.7 g leicht gelblichen, kaum verunreinigten Rohöls, welches prinzipiell ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann. Dieses Rohöl kann auch durch rasche Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden. Man erhält 1.52 g (8.78 mmol) farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 96%.

Das Produkt sollte allerdings möglichst ohne längere Lagerung weiter umgesetzt werden.



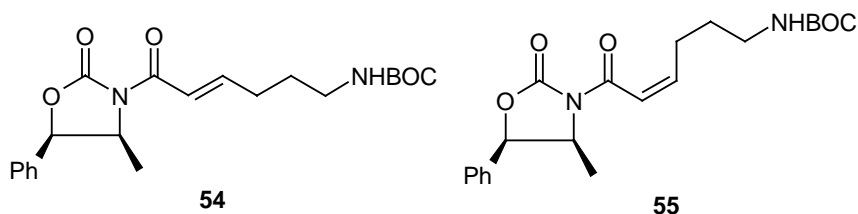
173.20 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

9.74 (s, 1H, CHO), 4.90 (br, 1H, NH), 3.35 (dt, 2H, CH_2N , $J = 5.9\text{ Hz}$ und $^3J = 6.3\text{ Hz}$), 2.64 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$, $^3J = 6.3\text{ Hz}$), 1.36 (s, 9H, *tert*-Butyl).

Weitere Daten siehe Ryckebusch, A.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Mouray, E.; Grellier, P.; Sergheraert, C.; Melnyk, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 297-302.

Synthese von [(*E*)-6-((4*S*,5*R*)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (**54**) und [(*Z*)-6-((4*S*,5*R*)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (**55**)



0.90 g (2.53 mmol) des Oxazolidinon-Phosphonats **46** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.14 g (4.66 mmol) Natriumhydrid (80%-ig) zugegeben und die Reaktionsmischung wird unter Rühren innerhalb von 10 min auf Raumtemperatur gebracht. Dann werden 0.51 g (2.69 mmol) des Aldehyds **9**, gelöst in 3ml abs. THF, zugetropft. Anschließend wird für knapp 4 h bei RT gerührt.

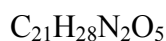
Dann wird mit verdünnter Salzsäure versetzt, die wässrige Phase anschließend mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und danach mit Diethylether extrahiert.

Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel unter verminderem Druck abdestilliert. Man erhält 1.45 g gelbliches Rohöl, eine Mischung mehrerer Verbindungen inklusive unumgesetzten Edukt-Phosphonats.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.32 g (0.82 mmol) einer fast reinen Mischung der beiden diastereomeren Produkte. Dies entspricht einer Ausbeute von 32%.

Daneben können noch eine Mischung aus Nebenprodukten und auch 0.12 g hochreines Oxazolidinon-Phosphonats **46** isoliert werden.

Aus der Mischung der beiden Produkte wird mittels HPLC eine Anreicherung der beiden Diastereomeren erreicht. Die vollständige Trennung der beiden Stereoisomere mittels HPLC ist nicht trivial und wurde hier nicht durchgeführt.



388.44 g/mol

Analytik zum E-Isomer **54**:

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

7.34 – 7.16 (m, 5H, CH aromatisch), 6.74 (dt, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 15.1 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.76 (d, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 15.1 Hz), 5.62 (d, 1H, CHPh, ³J = 8.3 Hz), 4.78 (br, 1H, NH), 4.69 (dq, 1H, CHMe, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.8 Hz), 3.02 (m, 2H, NCH₂), 2.10 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 6.8 Hz, ³J = 7.3 Hz), 1.60 – 1.42 (m, CH₂ neben CH₂N), 1.35 (s, 9H, tert-Butyl), 0.92 (d, 3H, Methyl, ³J = 6.8 Hz).

Analytik zum Z-Isomer **55**:

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

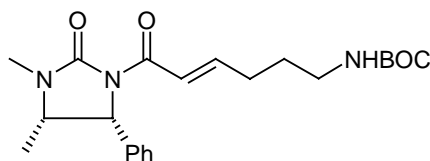
7.34 – 7.16 (m, 5H, CH aromatisch), 7.13 (dt, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.8 Hz), 6.43 (d, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 8.3 Hz), 5.62 (d, 1H, CHPh, ³J = 8.3 Hz), 4.78 (br, 1H, NH), 4.69 (dq, 1H, CHMe, ³J = 8.3 Hz, ³J = 6.8 Hz), 3.02 (m, 2H, NCH₂), 2.10 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 6.8 Hz, ³J = 7.3 Hz), 1.60 – 1.42 (m, CH₂ neben CH₂N), 1.35 (s, 9H, tert-Butyl), 0.92 (d, 3H, Methyl, ³J = 6.8 Hz).

Analytik zur Mischung beider Diastereomere:

MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

m/z (%): 389 (21) [H-M⁺], 388 (15) [M⁺], 374 (11), 373 (14) [M⁺ - CH₃], 333 (37), 332 (58) [M⁺ - C₄H₈], 331 (41), 312 (3), 311 (4) [M⁺ - Phenyl], 288 (5), 287 (6).

Synthese von [(E)-6-((4S,5R)-3,4-Dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-carbaminsäure-tert-butylester (**56**)



56

a) HWE-Variante nach Masamune-Roush

0.22 g (2.53 mmol) trockenes Lithiumbromid werden unter Schutzgas mit 5 ml abs. THF versetzt. Dann werden 0.64 g (1.74 mmol) Imidazolidinon-Phosphonats **49**, gelöst in 3 ml abs. THF, zugegeben und es wird für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 0.24 g (2.37 mmol) Triethylamin zugegeben und es wird weitere 10 min gerührt. Dann werden 0.35 g (1.85 mmol) des Aldehyds **9**, gelöst in 3 ml abs. THF, zugetropft. Anschließend wird für 39 h gerührt.

Auch danach sind noch Spuren unumgesetzten Edukt-Phosphonats zu erkennen (DC). Dennoch wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und dann mit Diethylether extrahiert.

Anschließend werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.91 g eines gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.23 g (0.57 mmol) des farblosen, öligen Produkts. Dies entspricht einer Ausbeute von 23%:

Daneben können noch eine Mischung aus Nebenprodukten und auch 0.21 g hochreinen Imidazolidinon-Phosphonats **49** isoliert werden.

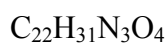
b) HWE-Variante mit Phosphonat-Deprotonierung durch Natriumhydrid

0.40 g (1.09 mmol) Imidazolidinon-Phosphonats **49** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.05 g (1.66 mmol) Natriumhydrid (80%-ig) zugegeben und es wird weitere 10 min auf Raumtemperatur kommend gerührt. Danach werden 0.35 g (1.85 mmol) des Aldehyds **9**, gelöst in 3 ml abs. THF, zugetropft. Anschließend wird für knapp 4 h gerührt.

Dann wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und anschließend mit Diethylether extrahiert.

Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält eines 0.52 g gelblichen Rohöls. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.16 g (0.40 mmol) eines farblosen, öligen Produkts. Dies entspricht einer Ausbeute von 37%:

Daneben kann noch eine Mischung aus Nebenprodukten und auch 0.18 g hochreines Imidazolidinon-Phosphonats **49** isoliert werden.



401.50 g/mol

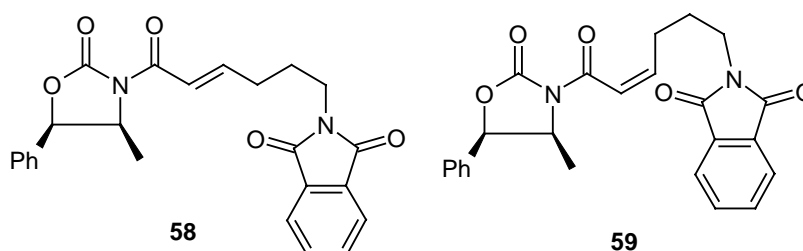
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.37 (d, 1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$, $^3\text{J} = 15.1$ Hz), 7.25 – 7.14 (m, 3H, CH aromatisch), 7.08 – 7.01 (m, 2H, CH aromatisch), 6.84 (dt, 1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$, $^3\text{J} = 15.1$ Hz, $^3\text{J} = 6.9$ Hz), 5.24 (d, 1H, CHPh , $^3\text{J} = 8.8$ Hz), 4.65 (br, 1H, NH), 3.80 (dq, 1H, CHMe , $^3\text{J} = 8.8$ Hz, $^3\text{J} = 6.8$ Hz), 3.00 (m, 2H, CH_2N), 2.72 (s, 3H, Me-N), 2.13 (dt, 2H, $\text{Allyl}-\text{CH}_2$, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 1.53 (tt, 2H, CH_2 neben CH_2N , $^3\text{J} = 7.3$ Hz, $^3\text{J} = 8.2$ Hz), 1.32 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.69 (d, 3H, Methyl, $^3\text{J} = 6.8$ Hz).

MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

m/z (%): 402 (7) [$\text{H}-\text{M}^+$], 401 (4) [M^+], 387 (26), 386 (31) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 346 (17), 345 (48) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 344 (18), 325 (1), 324 (2) [$\text{M}^+ - \text{Phenyl}$], 301 (7), 300 (6).

Synthese von [(*E*)-6-((4*S*,5*R*)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-isoindol-1,3-dion (58) und Spuren von [(*Z*)-6-((4*S*,5*R*)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-isoindol-1,3-dion (59)



3.60 g (10.1 mmol) des Oxazolidinon-Phosphonats **46** werden unter Schutzgas in 15 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. 0.56 g (18.7 mmol) Natriumhydrid (80%-ig) werden zugegeben und es wird weitere 10 min gerührt. Anschließend werden 2.16 g (9.94 mmol) des Aldehyds **19**, gelöst in 5 ml abs. THF, zugetropft und 4 h bei RT gerührt.

Dann wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 4.7 g Rohöl. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine immer noch leicht verunreinigte Fraktion von 0.28 g (0.67 mmol) öligem Produkt **58** und Spuren von Produkt **59**. Dies entspricht einer Ausbeute von 7%. Daneben können noch eine umfangreiche

Mischung aus Nebenprodukten (incl. Produkten von Zersetzungsprozessen durch den Kontakt zur Kieselsäule) und auch 0.91 g hochreines Oxazolidinon-Phosphonat **46** isoliert werden.

$C_{24}H_{22}N_2O_5$

418.45 g/mol

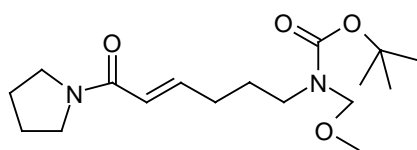
1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

7.75 – 7.67 (m, 2H, CH aromatisch), 7.64 – 7.55 (m, 2H, CH aromatisch), 6.83 (dt, 1H, O=C-CH=CH, $^3J = 15.6$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 5.74 (d, 1H, O=C-CH=CH, $^3J = 15.6$ Hz), 5.72 (d, 1H, CHPh, $^3J = 10.7$ Hz), 4.85 (m, 1H, CHMe), 3.63 (m, 1H, CH_2N), 2.16 (dt, 2H, Allyl- CH_2 , $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 1.75 (tt, 2H, CH_2 neben CH_2N , $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 0.76 (d, 3H, Methyl, $^3J = 7.8$ Hz).

MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

m/z (%): 419 (3) [$H-M^+$], 418 (4) [M^+], 404 (2), 403 (3) [$M^+ - CH_3$], 391 (3), 390 (4) [$M^+ - CO$], 342 (2), 341 (2) [$M^+ - Phenyl$], 287 (5), 286 (6) [$M^+ - C_8H_4O_2$], 271 (7) [$M^+ - C_8H_5NO_2$].

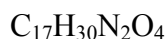
Synthese von Methoxymethyl-((*E*)-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hex-4-enyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**60**)



60

2.68 g (10.7 mmol) 1-(Diethoxyphosphorylacetyl)-pyrrolidin (**39**) werden in 15 ml abs. Acetonitril gelöst und mit 0.49 g (11.6 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 15 min werden 1.62 ml (1.18 g, 11.6 mmol) Triethylamin zugegeben und es wird für weitere 20 min gerührt. Dann werden 2.26 g (9.77 mmol) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-N-(methoxymethyl)-4-aminobutanal = Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (**22**), gelöst in 5 ml abs. Acetonitril, zugegeben und es wird für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit Diethylether verdünnt und nacheinander mit ges.

Ammoniumchloridlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Es verbleiben 3.08 g mit Nebenprodukten verunreinigter Rohsubstanz, die säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird. Man erhält 1.92 g (5.88 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 60%.



326.43 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

6.86 (dt, 1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$, $^3\text{J} = 15.1$ Hz, $^3\text{J} = 7.0$ Hz), 6.09 (d, 1H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$, $^3\text{J} = 15.1$ Hz), 4.64 (br, s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2\text{OMe}$), 3.52 – 3.44 (m, 4H, 2* NCH_2), 3.29 – 3.19 (m, 2H, NCH_2), 3.23 (br, s, 3H, OCH_3), 2.12 (dt, 2H, $\text{Allyl}-\text{CH}_2$, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, $^3\text{J} = 7.0$ Hz), 1.99 – 1.79 (m, 4H, 2* $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$), 1.70 (tt, 2H, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, $^3\text{J} = 7.0$ Hz), 1.44 (s, 9H, *tert*-Butyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

164.61 ($\text{C}=\text{O}$), 155.73 (CO), 144.35 (CH, olefinisch), 122.08 (CH, olefinisch), 80.12 (quartär in *tert*-Butyl), 78.93 (CH_2 in MOM), 55.31 (CH_3 in MOM), 46.40 (NCH_2), 45.94 (NCH_2), 45.70 (NCH_2), 29.69 (CH_2), 28.25 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 26.05 (2* CH_2), 24.25 (CH_2).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2973 (m), 2879 (m), 1697 (s), 1660 (s), 1610 (s), 1417 (s), 1390 (m), 1365 (m), 1296 (m), 1158 (s), 1078 (m).

MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

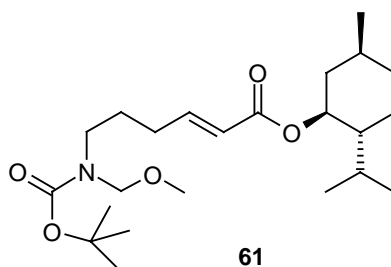
m/z (%): 327 (100) [$\text{H}-\text{M}^+$], 326 (2) [M^+], 325 (17) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 226 (30) [$\text{H}-\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8\text{N} - \text{CH}_3\text{O}$] sowie [$\text{H}-\text{M}^+ - \text{tert-Butyloxycarbonyl}$].

HRMS (80eV, 60°C):

Ber.: 326.21979

Gef.: 326.21991 (für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$)

Synthese von (*E*)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure-(2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (61)



a) Variante unter Masamune-Roush-Bedingungen

Eine Lösung aus 0.29 g (0.87 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-menthylester (**44**) in 3 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 41 mg (0.96 mmol) Lithiumchlorid in 3 ml Acetonitril (im Ultraschallbad homogenisiert) gegeben. Es wird für 20 min gerührt. Anschließend werden 0.13 ml (0.95 g, 0.94 mmol) Triethylamin zugegeben. Es wird für 15 min gerührt, dann werden 0.19 g (0.82 mmol) Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**22**), gelöst in 3 ml Acetonitril, zugesetzt. Danach wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und nacheinander mit ges. Ammoniumchloridlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.28 g (0.68 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 83%.

b) Variante unter Bedingungen einer Phosphonat-Deprotonierung mit KHMDS

0.20 g (0.60 mmol) Diethylphosphonoessigsäure-(*R*)-menthylester (**44**) werden unter Schutzgas in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 1.20 ml (0.60 mmol) einer 0.5 M Lösung an KHMDS in Toluol zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 30 min bei dieser gerührt. Dann wird erneut auf 0°C gekühlt und anschließend mit 0.12 g (0.52 mmol) Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**22**), gelöst in 8 ml abs. THF, versetzt. Dann wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die Reaktionsmischung mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und dann mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.14 g (0.34 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 66%.



411.58 g/mol

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{24} = -47.4^\circ \text{ (c=1.05, Dichlormethan)}$$

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.87 (dt, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 15.6 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.76 (d, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 15.6 Hz), 4.67 (dt, 1H, OCH, ³J = 4.4 Hz, ³J = 8.7 Hz), 4.61 (s, 2H, CH₂ aus MOM), 3.22 (m, 2H, überlagert vom Nachbarsignal, CH₂N), 3.21 (s, 3H, CH₃ aus MOM), 2.14 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 6.8 Hz, ³J = 7.3 Hz), 2.01 – 1.87 (m, 2H, CH aus *i*-Propyl und CHH neben OCH), 1.86 – 1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.50 – 1.31 (m, 2H), 1.11 – 0.85 (m, 3H), 0.83 (d, 3H, CH₃, ³J = 7.3 Hz), 0.82 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.3 Hz), 0.69 (d, 3H, CH₃, ³J = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

211.97 (CO), 166.07 (CO), 147.77 (CH olefinisch), 122.10 (CH olefinisch), 80.20 (quartär in BOC), 78.74 (CH₂ in MOM), 73.86 (OCH im Ring), 55.35 (CH₃ in MOM), 47.11 (CH), 45.80 (NCH₂), 40.97 (CH₂), 34.28 (CH₂), 31.35 (CH), 29.51 (CH₂), 28.30 (3* CH₃ in *tert*-Butyl), 26.86 (CH₂), 26.29 (CH), 23.53 (CH₂), 21.98 (1* CH₃ aus *i*-Propyl), 20.70 (1* CH₃ aus *i*-Propyl), 16.39 (CH₃).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 2955 (s), 2871 (s), 1708 (s), 1654 (m), 1456 (m), 1416 (s), 1390 (s), 1368 (s), 1297 (s), 1271 (m), 1161 (s), 1136 (m), 1082 (s).

MS (FD, 5 kV; 10 mA/min, CHCl₃):

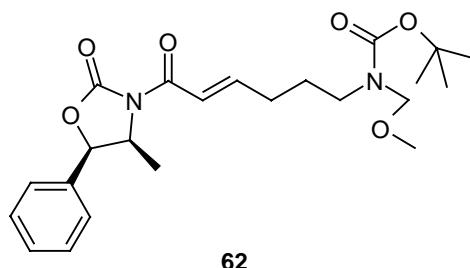
m/z (%): 412 (92) [H-M⁺], 411 (98) [M⁺], 312 (18) [H-M⁺ - C₄H₈ - CO₂], 311 (43) [M⁺ - C₄H₈ - CO₂], 202 (65), 140 (58), 139 (13), 121 (100), 119 (68).

EA (C₂₃H₄₁NO₅):

Ber.: C 67.12, H 10.04, N 3.40

Gef.: C 66.95, H 09.96, N 3.43

Synthese von Methoxymethyl-[(E)-6-((4S,5R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-carbaminsäure-tert-butylester (62)

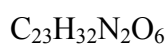


a) Variante nach Masamune-Roush

Eine Lösung von 1.00 g (2.81 mmol) des Oxazolidinon-Phosphonats **46** in 10 ml abs. Acetonitril wird bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 0.13 g (3.10 mmol) Lithiumchlorid in 10 ml abs. Acetonitril (im Ultraschallbad homogenisiert) gegeben. Es wird 20 min gerührt. Dann werden 0.43 ml (0.31 g, 3.10 mmol) Triethylamin zugegeben und es wird für weitere 20 min gerührt. Anschließend werden 0.69 g (2.98 mmol) Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbaminsäure-tert-butylester (**22**), gelöst in 12 ml abs. Acetonitril, zugesetzt. Nach Rühren für 15 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und nacheinander mit ges. Ammoniumchloridlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Rohsubstanz wird dann einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.39 g (0.90 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 32%.

b) Variante mit KHMDS

1.00 g (2.81 mmol) des Oxazolidinon-Phosphonats **46** werden in 30 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 5.62 ml (2.81 mmol) einer 0.5 molaren KHMDS-Lösung in Toluol zugetropft. Die Lösung wird braun. Es wird 30 min bei 0°C und danach 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung wieder auf 0°C gekühlt und mit 0.61 g (2.68 mmol) Methoxymethyl-(4-oxo-butyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**22**), gelöst in 20 ml abs. THF, versetzt. Anschließend wird die Mischung auf Raumtemperatur gebracht und 15 h bei dieser gerührt. Dann wird ges. Ammoniumchloridlösung zugegeben und das Gemenge mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird die Rohsubstanz einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.46 g (1.06 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 40%.



432.51 g/mol

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{22} = -15.7^\circ \text{ (c=11.3, Dichlormethan)}$$

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.43 – 7.23 (m, 6H, CH aromatisch und O=C-CH=CH), 7.13 (dt, 1H, O=C-CH=CH, ³J = 15.4 Hz, ³J = 6.6 Hz), 5.66 (d, 1H, CHPh, ³J = 7.3 Hz), 4.79 (dq, 1H, CHMe, ³J = 7.3 Hz, ³J = 6.6 Hz), 4.66 (s, 2H, MOM-CH₂), 3.33 – 3.22 (m, 2H, NCH₂, von Nachbarsignal überlagert), 3.26 (s, 3H, MOM-CH₃), 2.28 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 6.6 Hz, ³J = 6.4 Hz), 1.76 (tt, 2H, CH₂ neben CH₂N, ³J = 7.0 Hz, ³J = 7.3 Hz), 1.46 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.90 (d, 3H, Methyl, ³J = 6.6 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

164.69 (CO), 152.99 (CO), 150.28 (CH olefinisch), 133.34 (quartär in Ph), 128.73 (CH aromatisch), 128.68 (CH aromatisch), 125.63 (CH aromatisch), 120.97 (CH olefinisch), 80.25 (quartär in *tert*-Butyl), 78.99 (CH₂ in MOM), 77.19 (OCH), 55.28 (CH₃ in MOM), 54.91 (NCH), 45.89 (NCH₂), 30.05 (Allyl-CH₂), 28.31 (3* CH₃ in *tert*-Butyl), 27.55 (CH₂), 14.59 (CH₃).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 2977 (m), 2935 (m), 1780 (s), 1698 (s), 1637 (m), 1478 (m), 1456 (m), 1417 (s), 1390 (m), 1353 (s), 1298 (s), 1252 (m), 1219 (s), 1162 (s), 1122 (s), 1162 (m), 1081 (m).

MS (80eV, EI, 110°C):

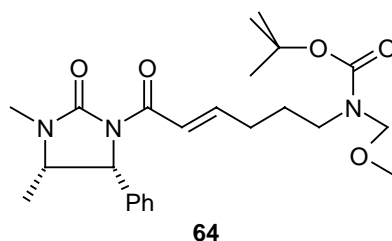
m/z (%): 417 (6) [M⁺ - CH₃], 390 (27) [H-M⁺ - CH₃ - CO], 389 (66) [M⁺ - CH₃ - CO], 347 (18) [H-M⁺ - C₄H₈ - CO], 355 (17) [M⁺ - Ph], 346 (81) [M⁺ - C₄H₈ - CO], 303 (78) [M⁺ - (CH₃)₃CCO₂ - CO], 157 (26), 125 (77), 97 (100).

EA (C₂₃H₃₂N₂O₆):

Ber.: C 63.87, H 7.46, N 6.48

Gef.: C 64.09, H 7.41, N 6.47

Synthese von [(*E*)-6-((4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (64)



1.06 g (2.88 mmol) des Imidazolidinon-Phosphonats **49** werden unter Schutzgas in 35 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 5.90 ml (2.95 mmol) KHMDS (0.5 M in Toluol) zugetropft (Lösung wird braun). Es wird erst 30 min bei 0°C und dann 30 min bei RT gerührt. Dann wird wieder auf 0°C gekühlt und 0.70 g (3.03 mmol) des Aldehyds **22**, gelöst in 10 ml abs. THF, werden zugegeben.

Nach magnetischem Rühren für 15 h bei RT wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Dann wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden anschließend mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.6 g Rohöl. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.74 g (1.66 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer

Ausbeute von 58%. Daneben können noch 0.39 g (1.06 mmol) reinen Edukts (Imidazolidinon-Phosphonat **49**) isoliert werden.

$C_{24}H_{35}N_3O_5$

445.56 g/mol

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

7.41 (d, 1H, $O=C-CH=CH$, $^3J = 15.2$ Hz), 7.35 – 7.16 (m, 3H, CH aromatisch), 7.12 – 7.04 (m, 2H, CH aromatisch), 6.90 (dt, 1H, $O=C-CH=CH$, $^3J = 15.2$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz), 5.28 (d, 1H, $CHPh$, $^3J = 8.2$ Hz), 4.59 (s, 2H, MOM- CH_2), 3.84 (dq, 1H, $CHMe$, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz), 3.34 – 3.16 (m, 2H, NCH_2 , von Nachbarsignal überlagert), 3.10 (s, 3H, MOM- CH_3), 2.76 (s, 3H, N-Me), 2.16 (dt, 2H, Allyl- CH_2 , $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 1.71 – 1.61 (m, 2H, CH_2 neben CH_2N), 1.39 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.74 (d, 3H, Me, $^3J = 6.7$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

164.66 (CO), 155.85 (CO), 147.90 (CH olefinisch), 136.63 (quartär in Ph), 128.43 (CH aromatisch), 127.96 (CH aromatisch), 126.91 (CH aromatisch), 122.18 (CH olefinisch), 80.12 (quartär in *tert*-Butyl), 78.88 (CH_2 in MOM), 59.38 (N- CH_3), 55.37 (CH_3 in MOM), 55.20 (CH), 53.89 (CH), 45.91 (NCH_2), 29.90 (Allyl- CH_2), 28.28 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 27.98 (CH_2), 14.92 (CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2976 (m), 1728 (s), 1675 (s), 1633 (m), 1421 (m), 1364 (s), 1287 (m), 1254 (m), 1146 (s).

MS (FD, 5kV/10mA/min, $CHCl_3$):

m/z (%): 444 (2) [$M^+ - H$], 430 (8) [$M^+ - CH_3$], 429 (26) [$M^+ - H - CH_3$], 403 (18) [$M^+ - CO - CH_2$], 402 (92) [$M^+ - CO - CH_3$], 401 (100) [$M^+ - H - CO - CH_3$], 314 (11) [$M^+ - C_4H_8 - CO_2 - OCH_3$], 313 (6) [$M^+ - C_4H_9 - CO_2 - OCH_3$], 300 (11) [$M^+ - C_4H_8 - CO_2 - C_2H_5O$], 189 (17).

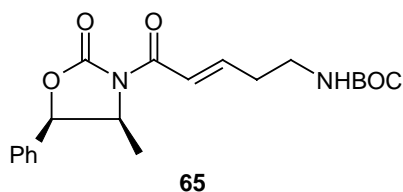
HRMS (80eV, 60°C):

Ber.: 430.23342

Gef.: 430.23311 (für $C_{23}H_{32}N_3O_5$, [$M - CH_3$])

R_f (1:1) = 0.23 UV-aktiv, entfärbt Permanganat

Synthese von [(E)-5-((4S,5R)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-5-oxo-pent-3-enyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (65)



a) HWE-Reaktion unter Phosphonat-Deprotonierung mit Natriumhydrid

1.03 g (2.90 mmol) des Oxazolidinon-Phosphonats **46** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.13 g (4.33 mmol) Natriumhydrid (80%-ig) zugegeben und die Reaktionsmischung wird unter magnetischem Rühren innerhalb von 10 min auf Raumtemperatur gebracht. Dann wird wieder auf 0°C gekühlt und anschließend werden 0.50 g (2.89 mmol) des Aldehyds (3-Oxo-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**53**), gelöst in 4 ml abs. THF, zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und anschließend mit Diethylether extrahiert.

Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.85 g Rohöl. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben 0.65 g (1.83 mmol) unumgesetzten Oxazolidinon-Phosphonats **46** nur etwa 0.13 g (0.35 mmol) des farblosen, öligen Produkts. Dies entspricht einer Ausbeute von 12%.

b) Wittig-Reaktion

2.19 g (4.57 mmol) Oxazolidinon-Phosphoran **50** werden unter Schutzgas in 25 ml abs. THF gelöst und mit 0.80 g (4.62 mmol) des Aldehyds (3-Oxo-propyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester (**53**), gelöst in 30 ml abs. THF, versetzt.

Nach magnetischem Rühren für 15 h bei RT wird die Reaktionsmischung im Vakuum stark eingengt. Dann wird der Rückstand in Diethylether und Wasser aufgenommen. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und mit ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Dann werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Rohöls unter vermindertem Druck erhält man 2.0 g Rohöl. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 1.50 g (4.01 mmol) eines farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 88%.

Es wird vorwiegend das Isomer **65** mit der E-Doppelbindung gebildet, der Anteil des Mindermengendiastereomers mit der Z- Doppelbindung liegt unter 10%.

$C_{20}H_{26}N_2O_5$

374.43 g/mol

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

7.33 (d, 1H, $O=C-CH=CH$, $^3J = 15.1$ Hz), 7.32 - 7.18 (m, 5H, CH aromatisch), 7.00 (dt, 1H, $O=C-CH=CH$, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 5.62 (d, 1H, $CHPh$, $^3J = 7.3$ Hz), 4.72 (dq, 1H, $CHMe$, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz), 3.21 (t, 2H, NCH_2 , $^3J = 6.3$ Hz), 2.40 (dt, 2H, $Allyl-CH_2$, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz), 1.34 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.82 (d, 3H, Me, $^3J = 6.3$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

164.38 (CO), 155.82 (CO), 152.92 (CO), 147.94 (CH olefinisch), 133.26 (quartär in Ph), 128.68 (CH in Ph), 128.62 (2*CH in Ph), 125.61 (2*CH in Ph), 122.28 (CH olefinisch), 80.79 (quartär in *tert*-Butyl), 78.96 ($CHPh$), 54.83 ($CHMe$), 39.04 (NCH_2), 33.16 (CH_2), 28.30 (CH_3 in *tert*-Butyl), 14.52 (CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 3361 (br, w), 2978 (w), 1774 (s), 1685 (s), 1511 (m), 1455 (w), 1349 (s), 1247 (m), 1193 (s), 1168 (s), 1121 (m).

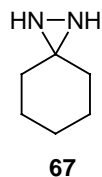
MS (80 eV, EI, 95°C):

m/z (%): 375 (7) [$M + H^+$], 374 (2) [M^+], 178 (29) [$M^+ - C_{10}H_{14}NO_3$], 177 (100) [$M^+ - C_{10}H_{15}NO_3$], 151 (22) [$PhC_3H_8NO^+$].

HRMS (80eV, 65°C):

Ber.: 374.18349

Gef.: 374.18398 (für $C_{20}H_{26}N_2O_5$)

Synthese von 3,3-Pentamethylen-diaziridin = 1,2-Diaza-spiro[2.5]octan (67)

Eine Mischung aus 15.5 ml (14.7 g, 0.15 mol) Cyclohexanon und 40 ml einer 25%-igen wässrigen Ammoniaklösung (15 N, 0.60 mol) wird unter starkem Rühren auf 0°C gekühlt. Dann werden in kleinen Portionen insgesamt 11.3 g (0.10 mol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure innerhalb von etwa 1 h so langsam zugegeben, dass die Temperatur nicht über 10°C steigt. Der dabei entstehende zähe Brei wird 1 h lang bei 0°C gerührt und dann für 15 h auf -18°C gekühlt. Es entsteht ein Niederschlag, der über eine Glasfritte filtriert und nacheinander mit jeweils auf -10°C gekühlten Portionen Diethylether, Toluol und wieder Diethylether gewaschen wird. Das Produkt wird anschließend in etwa 10 ml Toluol aufgeköcht und danach bei 0°C zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit eisgekühltem Petrolether gewaschen. Man erhält 6.79 g (0.06 mol) eines farblosen Feststoffs. Dies entspricht einer Ausbeute von 60%



112.17 g/mol

Smp.: 104°C – 105°C (Literatur²⁷⁴: 104-107°C)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

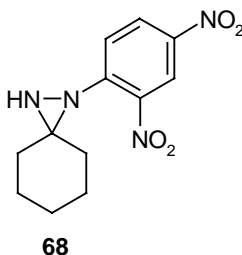
57.8 (quartär), 36.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.1 (CH₂).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3176 (s), 2931 (s), 2852 (s), 2598 (m), 2305 (w), 2245 (m), 1446 (s), 1433 (m), 1407 (m), 1368 (m), 1335 (w), 1319 (m), 1257 (m), 1219 (s), 1141 (m), 1112 (s).

R_f = 0.05 (EE)

²⁷⁴ E. Schmitz, R. Ohme; *Org. Synth., Coll. Vol. V* **1973**, 897

Synthese von 1-(2,4-Dinitro-phenyl)-1,2-diaza-spiro[2.5]octan (68)

0.62 ml (0.45 g, 4.46 mmol) Triethylamin und 0.50 g (4.46 mmol) 1,2-Diaza-spiro[2.5]octan (**67**) werden in 200 ml abs. Diethylether gelöst. Dann werden 0.83 g (4.46 mmol) 2,4-Dinitrofluorbenzol, gelöst in 45 ml abs. Diethylether, zügig zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 18 h gerührt. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der zurückbleibende Feststoff wird sogleich in 50 ml abs. Methanol gelöst und im Eisbad zur Kristallisation gebracht. Die dabei entstehenden gelben Kristalle werden abfiltriert, mit gekühltem Methanol (0°C) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.00 g (3.59 mmol) gelbe Kristalle. Das entspricht einer Ausbeute von 81%.

$C_{12}H_{14}N_4O_4$

278.26 g/mol

Smp 124°C (Literatur²⁷⁵: 125°C)

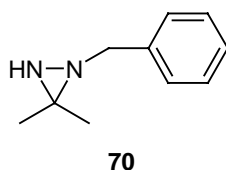
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.87 (d, 1H, CH aromatisch zwischen Nitrogruppen, ⁴J = 2.6 Hz), 8.32 (dd, 1H, CH aromatisch neben CH ortho zum Diaziridinring, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 2.6 Hz), 7.71 (d, 1H, CH aromatisch ortho zum Diaziridinring, ³J = 8.9 Hz), 2.79 (s, 1H, NH), 2.52 (dt, 1H, J = 4.0 Hz, J = 14.1 Hz), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 4H), 1.31 (m, 1H), 0.85 (d, 1H, J = 11.0 Hz).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

151.8 (quartär, Aromat), 142.8 (quartär, Aromat), 141.2 (quartär, Aromat), 128.1 (CH aromatisch), 126.1 (CH aromatisch), 121.3 (CH aromatisch), 70.2 (quartär, NCN), 36.8 (CH₂), 30.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 24.8 (CH₂), 24.6 (CH₂).

²⁷⁵ H. W. Heine; P. G. Williard; T. R. Hoye; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2980

Synthese von 1-Benzyl-3,3-dimethyldiaziridin (70)

27.3 ml (28.6 g, 0.25 mol) Benzylamin (**69**), 7.35 ml (5.81 g, 0.10 mol) Aceton und 13 ml Wasser werden miteinander vermischt und auf 0°C gebracht. Dann werden innerhalb von 1.5 h langsam insgesamt 9.42 g (83.3 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure (**66**) zugegeben. Anschließend wird noch 1 h bei 0°C gerührt. Dann wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether nachgespült. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der ölige Rückstand einer fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen (48 – 50°C bei 0.09 bar, Literatur²⁷⁶: 78-79°C bei 0.1 Torr). Man erhält 2.07 g (12.8 mmol) eines fast farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 15%.

C₁₀H₁₄N₂

162.23 g/mol

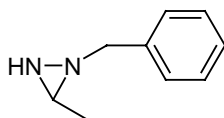
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.38 – 7.22 (m, 5H, CH aromatisch), 3.67 (m, 2H, CH₂Ph), 1.95 (br, 1H, NH), 1.41 (s, 6H, 2*CH₃).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

139.0 (quartäres C aromatisch), 128.4 (CH aromatisch), 128.3 (CH aromatisch), 127.0 (CH aromatisch), 57.59 (CH₂Ph), 57.4 (quartär im Dreiring), 17.47 (2*CH₃).

²⁷⁶ Dorn, H.; Walter, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 720, 98-110

Synthese von 1-Benzyl-3-methyl-diaziridin (71)

71

7.06 ml (5.51 g, 125 mmol) Acetaldehyd werden in 15 ml eines 1:1-Gemisches aus Methanol und Wasser gelöst und auf -10°C gekühlt. Dann werden 14.1 g (125 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure (**66**), gelöst in 15 ml eines 1:1-Gemisches aus Methanol und Wasser, unter starkem Rühren (KPG-Rührer) so langsam zugetropft, dass die Temperatur stets unter -5°C bleibt. Nach 20 min bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch auf -20°C gekühlt und es werden 17.3 ml (12.6 g, 125 mmol) Triethylamin zugetropft. Nach Rühren für 15 h bei -20°C wird die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt und mit 27.4 ml (26.8 g, 125 mmol) 50%iger, wässriger Lösung an Benzylamin versetzt. Es fällt ein farbloser Feststoff aus. Die Reaktionsmischung wird auf 20°C erwärmt, wobei der farblose Feststoff wieder in Lösung geht. Nach Rühren für 24 h wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat gerührt und nach Abfiltrieren des Feststoffs mit einer Mischung aus 0.2 molarer wässriger Zitronensäure und 2% Methanol gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 2.83 g bräunlichen Rohöls. Dieses wird einer säulenchromatographischen Flash-Reinigung an Kieselgel unterzogen. Anschließend wird die (unreine) Produktfraktion durch eine Kugelrohrdestillation (0.08 bar bei ca. 90°C) gereinigt. Man erhält 1.78 g (12 mmol) einer farblosen Flüssigkeit. Dies entspricht einer Ausbeute von 10%.

Achtung: Zersetzung bei Lagerung über 0°C !

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$

148.20 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.37 – 7.23 (m, 5H, Ph), 3.57 (d, 1H, CHHPH , $^3\text{J} = 13.2$ Hz), 3.51 (d, 1H, CHHPH , $^3\text{J} = 13.2$ Hz), 2.71 (dq, 1H, CH, $^3\text{J} = 17.1$ Hz, $^3\text{J} = 7.2$ Hz), 1.64 (br, d, 1H, NH, $^3\text{J} = 17.1$ Hz), 1.37 (d, 3H, CH_3 , $^3\text{J} = 7.2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

137.96 (quartär aromatisch), 128.48 (CH aromatisch), 128.39 (CH aromatisch), 127.26 (para-CH aromatisch), 64.54 (CH_2), 55.90 (CH), 20.04 (CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 3208 (m), 3063 (m), 3030 (m), 2983 (m), 2965 (m), 2925 (m), 2856 (m), 1607 (w), 1586 (w), 1495 (m), 1455 (s), 1413 (m), 1371 (w), 1351 (m), 1294 (w), 1220 (m), 1069 (m).

MS (80eV, EI, 85°C):

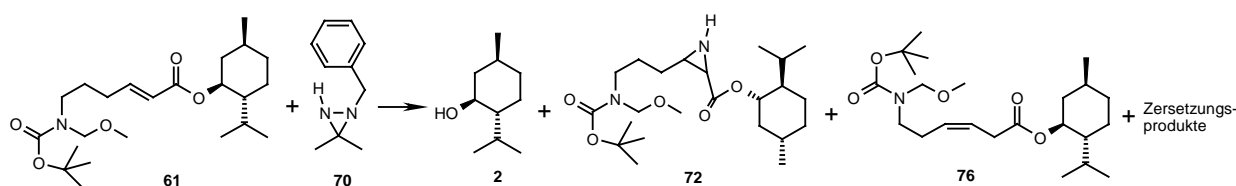
m/z (%): 148 (22) [M^+], 134 (35) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2$], 105 (47) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}$], 104 (11) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{N}$], 92 (48) [PhCH_3], 91 (100) [PhCH_2], 71 (7) [$\text{M}^+ - \text{Ph}$], 57 (15) [$\text{M}^+ - \text{PhCH}_2$].

EA ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$):

Ber.: C 72.94, H 8.16, N 18.90

Gef.: C 72.96, H 8.06, N 18.99

Synthese von 3-[3-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-propyl]-aziridin-2-carbonsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (72) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Menthylesters 61 mit Diaziridin 70



Variante a) Reaktionsabbruch bei Raumtemperatur

Unter Schutzgas wird eine Lösung aus 64.9 mg (0.40 mmol) Diaziridin **70** in 4 ml abs. THF auf -78°C gekühlt. Dann werden 0.25 ml (0.40 mmol) einer 1.6-molaren *n*-Butyllithium-Lösung in (*n*-Hexan) zugetropft. Die Lösung färbt sich orange. Nach 30 min werden 82.3 mg (0.20 mmol) des α,β -ungesättigten Menthylesters **61**, gelöst in 2 ml abs. THF, zugetropft. Die Lösung entfärbt sich fast vollständig (hellgelb). Anschließend wird innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur gebracht und dann 15 h bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 143 mg gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung des gelblichen Rohöls an Kieselgel liefert neben einer Fraktion von 20 mg (0.13 mmol) Menthol eine Fraktion mit 14 mg gelblichen Öls, welches neben mehreren Verunreinigungen auch Spuren der beiden cis-konfigurierten Aziridin-Produkte (2*R*,3*R*)-Aziridin (**72a**) und (2*S*,3*S*)-Aziridin (**72b**) enthält. Wegen der sehr geringen Ausbeute wird von weiteren Versuchen zur Aufreinigung und Isolierung abgesehen.

Variante b) Reaktionsabbruch bei tiefer Temperatur

Unter Schutzgas wird eine Lösung aus 64.9 g (0.40 mmol) Diaziridin **70** in 4 ml abs. THF auf -78°C gekühlt. Dann werden 0.25 ml (0.40 mmol) einer 1.6-molaren *n*-Butyllithium-Lösung in (*n*-Hexan) zugetropft. Die Lösung färbt sich orange. Nach 30 min werden 82.3 g (0.20 mmol) des α,β -ungesättigten Menthylesters **61**, gelöst in 2 ml abs. THF, zugetropft. Die Lösung entfärbt sich fast vollständig (hellgelb). Anschließend wird 5h bei -78°C gerührt.

Dann wird bei -78°C mit Wasser versetzt und nach Auftauen der Lösung mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 137 mg gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung des Rohöls an Kieselgel liefert 16 mg (0.102 mmol, farbloses Öl) Menthol (**2**), 6 mg (0.015 mmol, farbloses Öl) des leicht verunreinigten Olefins **76** und eine Fraktion von 25 mg farblosen Öls, welches neben Verunreinigungen auch die beiden cis-konfigurierten Aziridin-Produkte (2*R*,3*R*)-Aziridin (**72a**) und (2*S*,3*S*)-Aziridin (**72b**) enthält. Zusammengenommen erhält man die beiden Aziridine in einer Ausbeute von nicht einmal 17% (maximal 0.058 mmol, wegen nicht abtrennbarer Verunreinigungen aber weniger). Wegen der sehr geringen Ausbeute wird davon abgesehen, die beiden sehr polaren Stereoisomere weiter aufzureinigen und einen Versuch zur Trennung zu unternehmen; zumal die Beiden aufgrund ihrer sehr ähnlichen Polarität mittels Dünnschichtchromatographie nicht unterschieden werden können.

Stattdessen wird diese grob gereinigte Substanz mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt, um mit Verbindung **75** ein unpolares und womöglich leichter zu reinigendes Derivat zu erhalten (siehe Synthese zu Verbindung **75**).

Analytik zur Mischung der Verbindungen **72a** und **72b**:

$C_{23}H_{42}N_2O_5$

426.59 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

4.62 (s, 2H, OCH_2), 4.61 (ddd, 1H, OCH , $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.23 – 3.13 (m, 2H, NCH_2), 2.42 (d, 1H des Mi, Aziridin-H, $^3J = 5.5$ Hz), 2.38 – 2.31 ppm (m, 1H eines Diastereomers, Aziridin-H), 2.28 ppm (d, 1H des Hi, Aziridin-H, $^3J = 5.5$ Hz) und 2.28 – 2.22 ppm (m, 1H eines Diastereomers, Aziridin-H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.49 – 1.70 (m, 5H), 1.44 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.43 – 1.20 (m, 6H), 0.87 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 6.2$ Hz), 0.86 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 7.0$ Hz), 0.85 – 0.79 (m, 1H), 0.72 (d, 3H des Mi, CH_3 am Sechsring, $^3J = 6.6$ Hz), 0.71 (d, 3H des Hi, CH_3 am Sechsring, $^3J = 6.6$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

207.64 (CO), 172.09 (CO), 80.02 (quartär in BOC), 78.66 (CH_2 in MOM), 74.20 (OCH im Ring), 55.36 (CH_3 in MOM), 47.54 (NCH_2 des einen Diastereomers), 46.91 (CH), 46.34 (NCH_2 des anderen Diastereomers), 40.89 (CH_2 des einen Diastereomers), 38.54 (CH_2 des anderen Diastereomers), 34.20 (CH_2), 31.35 (CH), 31.26 (CH_2), 30.33 (CH), 30.29 (CH), 29.65 (CH_2), 28.31 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 26.21 (CH), 23.32 (CH_2), 21.98 (1* CH_3 aus *i*-Propyl), 20.70 (1* CH_3 aus *i*-Propyl), 16.19 (CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2931 (s), 2871 (s), 1704 (s), 1456 (m), 1417 (m), 1390 (m), 1367 (m), 1297 (m), 1255 (m), 1162 (s), 1082 (m).

MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

m/z (%): 427 (3) [$H-M^+$], 426 (4) [M^+], 422 (19), 421 (37) [$M^+ - CH_3$], 420 (11) [$H-M^+ - NH_3$], 396 (7), 395 (15) [$M^+ - OCH_3$], 394 (3), 384 (3), 383 (5) [$M^+ - C_3H_7$], 382 (5), 381 (4)

$[M^+ - C_2H_5O]$, 380 (2), 371 (8), 370 (31) $[M^+ - C_4H_8]$, 369 (22), 272 (2), 271 (3) $[M^+ - C_{10}H_{19}O]$, 270 (4) $[M^+ - \text{Menthol}]$.

$R_f = 0.12$ (EE/PE 1:1)

Analytik zum Nebenprodukt (Z)-6-(*tert*-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hex-3-ensäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (**76**):

$C_{23}H_{41}NO_5$

411.58 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

5.57 (dt, 1H, H-3, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz), 5.46 (dt, 1H, H-4, $^3J = 10.8$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 4.61 (ddd, 1H, OCH, $^3J = 10.9$ Hz, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz), 4.60 (s, 2H, OCH₂), 3.28 – 3.15 (m, 2H, NCH₂), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.00 (d, 2H, C-2, $^3J = 6.6$ Hz), 2.26 (m, 2H, C-5), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 1H), 1.40 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.11 – 0.85 (m, 3H), 0.82 (d, 3H, CH₃, $^3J = 6.6$ Hz), 0.81 (d, 3H, CH₃, $^3J = 7.0$ Hz), 0.80 – 0.75 (m, 1H), 0.67 (d, 3H, CH₃ am Sechsring, $^3J = 6.6$ Hz).

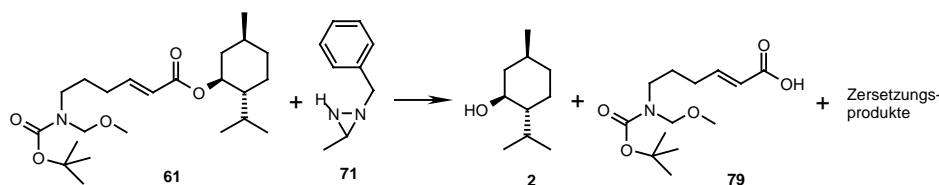
^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

171.22 (CO), 154.89 (CO), 129.16 (CH olefinisch), 123.40 (CH olefinisch), 80.07 (quartär in *tert*-Butyl), 79.19 (CH₂ in MOM), 74.29 (OCH im Ring), 55.31 (CH₃ in MOM), 46.94 (CH), 45.74 (NCH₂), 40.79 (CH₂), 34.17 (CH₂), 33.27 (CH₂), 31.28 (CH), 28.30 (3* CH₃ in *tert*-Butyl), 27.32 (CH₂), 26.17 (CH), 23.41 (CH₂), 21.91 (CH₃ aus *i*-Propyl), 20.64 (CH₃ aus *i*-Propyl), 16.23 (CH₃).

MS (FD, 5 kV, 10mA/min):

m/z (%): 412 (1) $[H-M^+]$, 411 (2) $[M^+]$, 397 (11), 396 (17) $[M^+ - CH_3]$, 381 (7), 380 (8) $[M^+ - OCH_3]$, 369 (3), 368 (5) $[M^+ - C_3H_7]$, 367 (3), 366 (5) $[M^+ - C_2H_5O]$, 365 (3), 356 (9), 355 (32) $[M^+ - C_4H_8]$, 354 (18), 257 (2), 256 (5) $[M^+ - C_{10}H_{19}O]$, 255 (6) $[M^+ - \text{Menthol}]$.

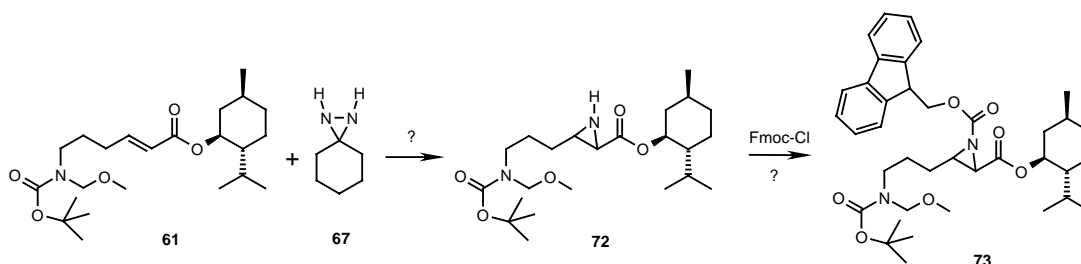
Versuch der Synthese von 3-[3-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-propyl]-aziridin-2-carbonsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (72) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Menthylesters 61 mit Diaziridin 71



74.1 mg (0.50 mmol) 1-Benzyl-3-methyl-diaziridin (**71**) werden unter Schutzgas in 5 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 0.31 ml (0.50 mmol) einer 1.6-molaren *n*-Butyllithium-Lösung in (*n*-Hexan) zugetropft. Die Lösung färbt sich violett. Nach 15 min bei -78°C und anschließenden 15 min bei 0°C färbt sich die Lösung gelbgrün. Anschließend werden 172 mg (0.42 mmol) des α,β -ungesättigten Menthylesters **61**, gelöst in 4 ml abs. THF, zugetropft. Danach wird innerhalb von 24 h auf Raumtemperatur gebracht und dann 15 h bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 235 mg gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung des gelblichen Rohöls an Kieselgel liefert neben einer Fraktion von 20 mg (0.13 mmol) Menthol auch noch 80 mg (0.19 mmol) des nahezu reinen Olefin-Edukts. Daneben kann eine Fraktion von 54 mg erhalten werden, in der neben Zersetzungsprodukten auch die α,β -ungesättigte Carbonsäure **79** enthalten ist. Von weiterer Aufreinigung und Isolierung dieses Hydrolyseprodukts wird abgesehen.

Versuch der Synthese von 3-[3-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-propyl]-aziridin-1,2-dicarbonsäure-1-(9*H*-fluoren-9-ylmethyl)-ester-2-((1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyl)-ester (73) über einen Versuch der Synthese von 3-[3-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-propyl]-aziridin-2-carbonsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (72) aus α,β -ungesättigtem Menthylester 61 und Diaziridin 67

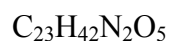


1. Stufe: Umsetzung des α,β -ungesättigten Menthylesters 61 mit Diaziridin 67

Zu einer Lösung von 44.9 mg (0.40 mmol) Diaziridin **67** in 4 ml abs. THF werden unter Schutzgas bei -78°C 0.25 ml (0.40 mmol) einer 1.6 molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) gegeben. Nach 30 min Rühren bei -78°C werden 82.3 g (0.20 mmol) des α,β -ungesättigten Menthylesters **61**, gelöst in 2 ml abs. THF, zutropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur innerhalb von 2 h wird 24 h bei dieser gerührt.

Dann wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.09 g gelblichen Rohöls. Dieses enthält neben einer erheblichen Menge an Menthol mehrere sehr polare Verbindungen.

Im Sinne einer besseren Chromatographierbarkeit wird das Rohöl sogleich mit 9-Fluorenylmethylchloroformiat umgesetzt, um das möglicherweise zumindest in Spuren entstandene Aziridin gegebenenfalls als weniger polares Fmoc-geschütztes Derivat isolieren zu können.



426.57 g/mol

2. Stufe: Umsetzung des Rohöls aus obiger Azidierungsreaktion mit 9-Fluorenylmethylchloroformiat (Fmoc-Cl)

Variante a) Umsetzung des Rohöls aus der Azidierungsreaktion mit Fmoc-Cl in Gegenwart von Natriumcarbonat als Base

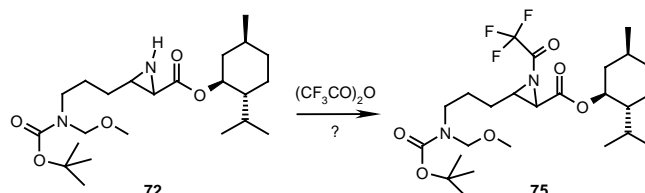
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 85.3 mg (maximal 0.20 mmol) des (vermeintlichen) Aziridins **72** (Rohöl aus Versuch Nr. 1 zur Synthese von **72**) in einer 1:1-Mischung aus THF und Wasser werden 45.6 g (0.43 mmol) wasserfreies Natriumcarbonat gegeben. 10 min später wird dazu eine Lösung aus 77.6 mg (0.30 mmol) 9-Fluorenylmethylchloroformiat, gelöst in 1 ml THF, getropft. Nach Erwärmen auf RT innerhalb von etwa 1 h wird weitere 15 h gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des gelblichen Rohöls an Kieselgel liefert weder die Verbindung **73** noch ihr am Aziridin-Stickstoff ungeschütztes Analogon **72** (Edukt). Hingegen können 23 mg (0.15 mmol) reinen Menthols isoliert werden.

Variante b) Umsetzung des Rohöls aus obiger Azidierungsreaktion mit Fmoc-Cl in Gegenwart von 2,6-Lutidin als Base

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 85.3 mg (maximal 0.20 mmol) des (vermeintlichen) Aziridins **72** (Rohöl aus Versuch Nr. 1 zur Synthese von **72**) in 2 ml abs. Dichlormethan werden unter Schutzgas 42.9 mg (0.50 ml, 0.40 mmol) 2,6-Lutidin gegeben. 10 min später wird dazu eine Lösung aus 103.5 mg (0.40 mmol) 9-Fluorenylmethylchloroformiat, gelöst in 1 ml abs. Dichlormethan, getropft. Anschließend wird für 60 h bei 0°C - 4°C gerührt. Dann werden 4 ml Wasser zugesetzt. Danach wird dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des gelblichen Rohöls an Kieselgel liefert weder die Verbindung **73** noch ihr am Aziridin-Stickstoff ungeschütztes Analogon **72** (Edukt). Hingegen können 22 mg (0.14 mmol) reinen Menthols isoliert werden.

Verbindung **73**: C₃₈H₅₂N₂O₇, 648.79 g/mol

Versuch der Synthese von 3-[3-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-propyl]-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-aziridin-2-carbonsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (75) durch Umsetzung der Produktfraktion aus der Aziridinierungsreaktion zwischen α,β -ungesättigtem Mentholester 61 und Diaziridin 70 zu Aziridin 72 mit Trifluoressigsäureanhydrid



Variante a) Verwendung von Pyridin als Base

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 27.8 mg (0.065 mmol) des Aziridins **72** (vermeintliche Produkt-enthaltenden Fraktion der Reaktion zwischen **61** und **70**) in 4 ml abs. Dichlormethan werden unter Schutzgas 41.2 g (0.042 ml, 0.521 mmol) abs. Pyridin gegeben. Hierzu werden langsam 55.0 mg (0.036 ml, 0.26 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und für 15 h bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wird unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Herausschleppen von Pyridin mittels Toluol liefert 30 mg gelben Rohöls. Es handelt sich praktisch vollständig um unumgesetztes Edukt.

Wegen der ohnehin äußerst geringen Ausbeute auf der vorigen Stufe (Aziridinierung) wird auf weitere Reinigungsoperationen und Isolierungsversuche verzichtet.

Variante b) Verwendung von Diisopropylethylamin und DMAP als Base

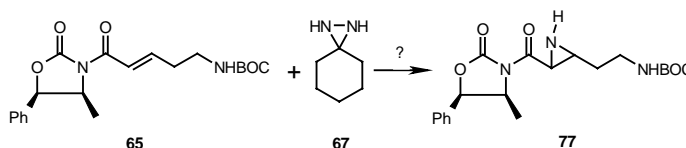
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 27.8 mg (0.065 mmol) des Aziridins **72** (vermeintliche Produkt-enthaltenden Fraktion der Reaktion zwischen **61** und **70**), in 4 ml abs. Dichlormethan werden unter Schutzgas 67.3 g (0.089 ml, 0.521 mmol) abs. Diisopropylethylamin gegeben. Dann wird die Reaktionsmischung mit einer Spatelspitze 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) versetzt. Nach 10 min werden hierzu langsam 55.0 mg (0.036 ml, 0.26 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft. Anschließend wird auf RT erwärmt und für 15 h bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wird unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 49 mg gelblichen Rohöls. Es handelt sich praktisch vollständig um unumgesetztes Edukt und etwas Diisopropylethylamin.

Wegen der ohnehin äußerst geringen Ausbeute auf der vorigen Stufe (Aziridinierung) wird auf weitere Reinigungsoperationen und Isolierungsversuche verzichtet.

Verbindung **75**: C₂₅H₄₁F₃N₂O₆, 522.60 g/mol

Versuch der Synthese von {2-[3-((4*S*,5*R*)-4-Methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-aziridin-2-yl]-ethyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (77**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **65** mit Diaziridin **67****

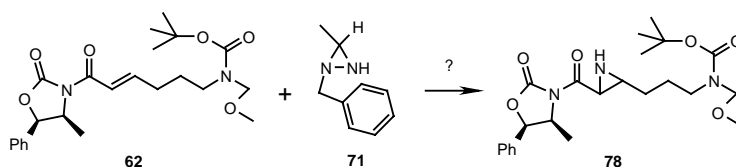


0.45 g (4.01 mmol) Diaziridin **67** werden unter Schutzgas in 30 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 1.60 ml (4.00 mmol) einer 2.5 molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) zugetropft. 20 min später werden 0.75 g (2.00 mmol) des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **65** zugegeben. Die Reaktionsmischung wird anschließend 2 h bei -78°C und dann 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert ein gelbliches Rohöl. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben Zersetzungsprodukten 0.11 g (0.29 mmol) Edukt-Olefin **65** und 0.19 g (1.07 mmol) an Auxiliär **3**. Das Produkt **77** wird hingegen nur in Spuren gebildet.

Verbindung **77**: C₂₀H₂₇N₃O₅, 389.41 g/mol

Versuch der Synthese von Methoxymethyl-{3-[3-((4*S*,5*R*)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (78**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **62** mit Diaziridin **71****



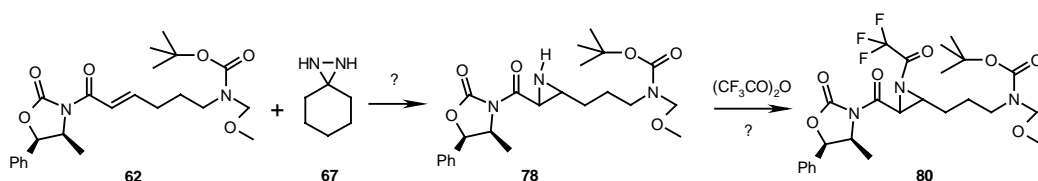
0.27 g (1.82 mmol) 1-Benzyl-3-methyl-diaziridin **71** werden unter Schutzgas in 8 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 1.14 ml (1.82 mmol) einer 1.6-molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) zugetropft. 10 min später wird eine Lösung von 0.40 g (0.92 mmol) des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **62** in 10 ml abs. THF zugegeben. Anschließend wird zunächst 2 h bei -78°C und dann 15 h bei RT gerührt.

Dann wird mit Wasser versetzt und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.52 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 3 Fraktionen, die alle das Produkt **78** nicht enthalten. Dafür können 72 mg (0.41 mmol) des Oxazolidinon-Auxiliars **3** isoliert werden.

Verbindung **78**: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$, 447.53 g/mol

Versuch der Synthese von Methoxymethyl-{3-[3-((4*S*,5*R*)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-1-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (80**) über vorherigem Versuch der Synthese von Methoxymethyl-{3-[3-((4*S*,5*R*)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (**78**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **62** mit Diaziridin **67** und anschließende Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid**



1. Stufe: Umsetzung des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **62** mit Diaziridin **67**

Variante a) Aufarbeitung bei tiefer Temperatur eingeleitet

Unter Schutzgas werden zu einer Lösung von 0.20 g (1.78 mmol) 1,2-Diaza-spiro[2.5]octan **67** in 15 ml abs. THF bei -78°C 1.11 ml (1.78 mmol) einer 1.6 molaren *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan getropft. Dann wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.40 g (0.92 mmol) des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Olefins **62**, gelöst in 5 ml abs. THF, zugegeben. Nach Erwärmen auf RT innerhalb von 2 h wird für 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird auf -78°C gekühlt und mit Wasser versetzt. Nach Auftauen wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinten org. Phasen werden mit Brine gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.31 g gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert nur Oxazolidinon-Auxiliar **3** und weitere Zersetzungsprodukte. Das Produkt ist nicht enthalten.

Variante b) Aufarbeitung bei Raumtemperatur eingeleitet

Unter Schutzgas werden zu einer Lösung von 89.7 mg (0.80 mmol) Diaziridin **67** in 8 ml abs. THF bei -78°C 0.50 ml (0.80 mmol) einer 1.6 molaren *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan getropft. Dann wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 173 mg (0.40 mmol) des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Imids **62**, gelöst in 3 ml abs. THF, zugegeben. Nach Erwärmen auf RT innerhalb von 2h wird für 39 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt. Anschließend wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinten org. Phasen werden mit Brine gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.18 g gelblichen Rohöls. Dieses enthält neben unumgesetzten Olefin-Edukt mehrere polare Verbindungen.

Im Sinne einer besseren Chromatographierbarkeit wird das Rohöl sogleich mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt, um das möglicherweise zumindest in Spuren entstandene Aziridin gegebenenfalls als weniger polares Trifluoracetyl-geschütztes Derivat **80** isolieren zu können (siehe unten).

Verbindung **78**: C₂₃H₃₃N₃O₆, 447.53 g/mol

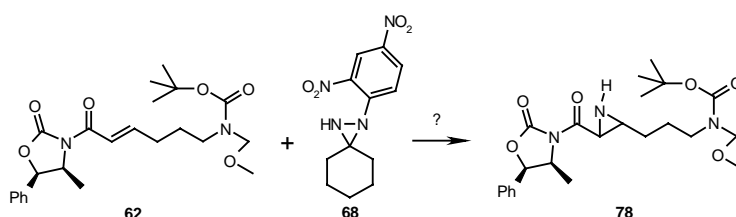
2. Stufe: Umsetzung des Rohöls aus der Aziridinierungsreaktion zwischen α,β -ungesättigtem Oxazolidinon-Imid **62** und Diaziridin **67** mit Trifluoressigsäureanhydrid

0.18 g (maximal 0.40 mmol) des Aziridins **78** (Rohöl aus obigem Versuch der Synthese von **78** aus **62** und **67**) werden unter Schutzgas in 6 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird mit 0.25 g (0.26 ml, 3.20 mmol) abs. Pyridin versetzt. Dazu werden 336 mg (0.22 ml, 1.60 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft. Nach Erwärmen der Reaktionsmischung auf RT innerhalb von 1 h wird weitere 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird dabei rotbraun.

Unter Kühlung auf 0°C wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dann mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und danach über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels liefert 307 mg rotbraunen Öls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben dem Oxazolidinon-Auxiliar **3** nur Zersetzungsprodukte. Weder Produkt (**80**) noch Aziridin-Edukt (**78**) können isoliert werden.

Verbindung **80**: C₂₅H₃₂F₃N₃O₇, 543.54 g/mol

Versuch der Synthese von Methoxymethyl-{3-[3-((4*S*,5*R*)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (**78**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Oxazolidinon-Olefins **62** mit Diaziridin **68**

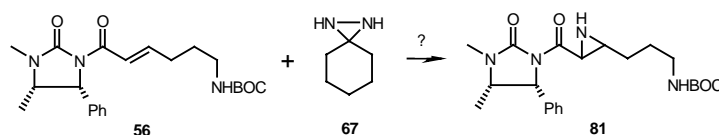


Eine Lösung aus 67.7 mg (0.243 mmol) Diaziridin **68** in 6 ml abs. THF wird unter Schutzgas auf -78°C gekühlt und dann mit 0.152 ml (0.243 mmol) einer 1.6-molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) versetzt. Die Reaktionsmischung färbt sich violett. Dann wird 60 min bei -50°C gerührt. Anschließend wird wieder auf -78°C abgekühlt und dann mit 87.7 mg (0.203 mmol) des Oxazolidinon-Olefins **62**, gelöst in 3 ml abs. THF, versetzt. Es wird zunächst 2 h bei -78°C und dann 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 107 mg rotbraunen Öls.

Die nach Etherextraktion noch intensiv rotbraun gefärbte wässrige Phase wird mit Ammoniumchloridlösung leicht angesäuert und erneut mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert weitere 52 mg rotbraunen Rohöls. In der ersten Rohölfraction sind noch Spuren des Olefin-Edukts zu finden. Neben Zersetzungsprodukten liegen auch noch das eingesetzte Reagenz (**68**) und abgespaltenes Oxazolidinon-Auxiliar **3** vor. Das Produkt **78** ist nicht enthalten. In der zweiten Rohölfraction liegen mehrere Zersetzungsprodukte vor; darunter sind auch Spuren an 3-[3-(*tert*-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-propyl]-aziridin-2-carbonsäure (**74**) zu finden. Das Produkt **78** ist nicht enthalten.

Verbindung **78**: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$, 447.53 g/mol

Versuch der Synthese von {3-[3-((4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (81**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **56** mit dem Diaziridin **67****



0.09 g (0.80 mmol) des Diaziridins **67** werden unter Schutzgas in 12 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 0.33 g (0.82 mmol) einer 2.5 molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) zugegeben und es wird 30 min lang gerührt. Anschließend werden 0.16 g

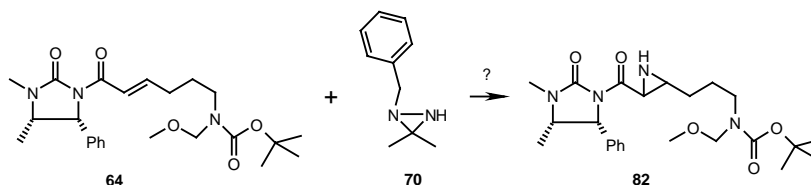
(0.40 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **56**, gelöst in etwas THF, zugetropft. Dann wird innerhalb von 15 h auf Raumtemperatur kommend und danach noch weitere 24 h bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Man erhält 0.16 g gelblich-bräunlichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.04 g (0.21 mmol) des Imidazolidinon-Auxiliars (**4**). Das Produkt wird nicht gebildet.

Verbindung **81**: $C_{22}H_{32}N_4O_4$, 416.52 g/mol

Versuch der Synthese von {3-[3-((4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (82**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** mit Diaziridin **70****



0.08 g (0.49 mmol) des Diaziridins (**70**) werden unter Schutzgas in 8 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden 0.31 ml (0.50 mmol) einer 1.6 molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) zugetropft und es wird 30 min lang gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 0.20 g (0.45 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** in 3 ml abs. THF zugegeben. Dann wird innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur kommend und danach noch weitere 15 h bei dieser Temperatur gerührt.

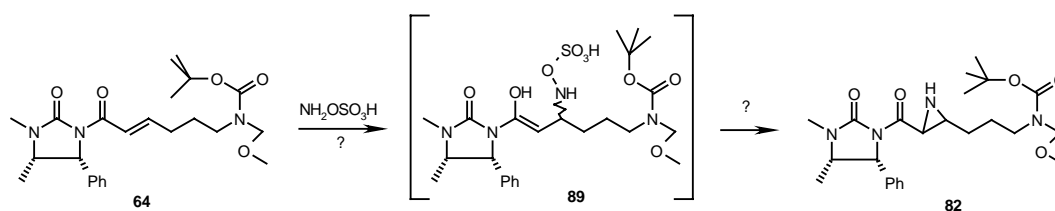
Dann wird ges. Ammoniumchloridlösung zugesetzt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.21 g gelblich-bräunlichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.07 g (0.16 mmol) des Olefin-Edukts **64**, 0.03 g (0.19 mmol) des Diaziridin-Reagenzes **70** und 0.04 g (0.21 mmol) des

Imidazolidinon-Auxiliars **4**. Das Aziridin-Produkt wird hingegen nicht gebildet.

Verbindung **82**: C₂₄H₃₇N₄O₅, 461.56 g/mol

Umsetzung des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** mit Hydroxylamin-O-Sulfonsäure, Versuch der Synthese von {3-[3-((4*S*,5*R*)-3,4-Dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (**82**) über den intermediären [4-O-Sulfonyloxyamino-6-((4*S*,5*R*)-3,4-dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-yl)-6-oxo-hexyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (**89**)

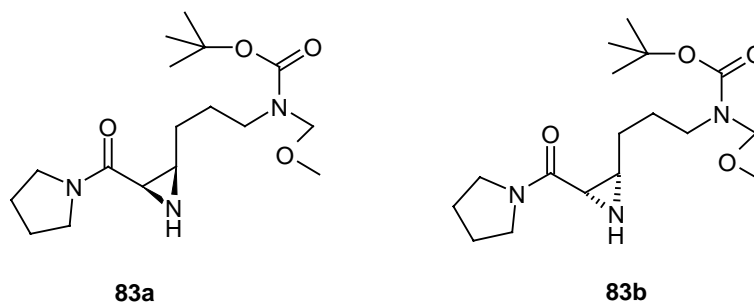


34 mg (0.30 mmol) Hydroxylamin-O-Sulfonsäure werden unter Schutzgas in 2 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.05 ml (0.036 g, 0.36 mmol) abs. Triethylamin zugetropft. Nach 15 min wird eine Lösung von 0.13 g (0.29 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** in 5 ml abs. THF, zugegeben. Dann wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 50°C erhitzt. Nach 6 h werden erneut 0.05 ml (0.36 mmol) abs. Triethylamin und 34 mg (0.30 mmol) Hydroxylamin-O-Sulfonsäure zugegeben. Dann wird weitere 39 h bei 50°C gerührt.

Danach wird (trotz Anzeichen für nicht abreagiertes Edukt: DC) mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.14 g Rohöl. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um das Olefin-Edukt und Zersetzungsprodukte. Das Produkt **82** wird hingegen nicht gebildet.

Verbindung **82**: C₂₄H₃₆N₄O₅, 460.57 g/mol

Synthese von *cis*-Methoxymethyl-{3-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (83) aus Pyrrolidinamid-(*E*)-Olefin 60 und Diaziridin 67



Zu einer Lösung von 68.8 mg (0.613 mmol) Diaziridin **67** in 4 ml abs. THF werden unter Schutzgas bei -78°C 0.38 ml (0.613 mmol) einer 1.6 molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) getropft. Nach 30 min Rühren bei -78°C werden 100 mg (0.306 mmol) des α,β -ungesättigten Pyrrolidinamids **60**, gelöst in 2 ml abs. THF, zugetropft. Die Reaktionslösung färbt sich ockerfarben. Anschließend wird 15 h bei -78°C gerührt.

Dann wird bei dieser Temperatur mit Wasser versetzt und nach dem Auftauen mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 127 mg eines gelblich-bräunlichen Rohöls. Dis säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 30.8 mg (0.090 mmol) eines gelblichen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 30%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

341.41 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

4.55 (s, 2H, CH_2 in MOM), 3.53 – 3.32 (m, 4H, 2* NCH_2 im Ring), 3.17 – 3.11 (m, 2H, NCH_2 in Kette), 3.16 (s, 3H, CH_3 in MOM), 2.52 (d, 1H, NCH , $^3\text{J} = 5.5$ Hz), 2.10 (br, 1H, NH), 1.98 – 1.77 (m, 4H, 2* CH_2 im Ring), 1.64 – 1.40 (m, 4H), 1.48 (dt, 1H, $^3\text{J} = 5.5$ Hz, $^3\text{J} = 7.4$ Hz), 1.37 (s, 9H, CH_3 in *tert*-Butyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

168.71 (CO), 155.85(CO), 80.09 (quartär in *tert*-Butyl), 78.91 (CH_2 in MOM), 55.32 (CH_3 in MOM), 46.21 (NCH_2), 46.09 (NCH_2), 38.41 (NCH), 35.33 (NCH), 30.23 (CH_2), 28.29 (CH_3 in *tert*-Butyl), 25.87 (CH_2), 24.21 (CH_2).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3384 (w), 3247 (m), 2974 (s), 2876 (s), 2821 (m), 1700 (s), 1640 (s), 1451 (s), 1417 (s), 1391 (s), 1367 (s), 1350 (s), 1297 (s), 1255 (s), 1162 (s), 1115 (m), 1083 (s).

MS (80eV, EI, 90°C):

m/z (%): 342 (2) [M + H⁺], 311 (9) [M⁺ - CH₂O], 310 (44) [M⁺ - CH₃O], 254 (9) [M⁺ - CH₂O - C₄H₉ bzw. M⁺ - CH₃O - C₄H₈], 210 (7) [M⁺ - CO₂ - CH₂O - C₄H₉ bzw. M⁺ - CO₂ - CH₃O - C₄H₈], 208 (9), 154 (11), 141 (100), 135 (10), 123 (10), 113 (10), 110 (15), 97 (25).

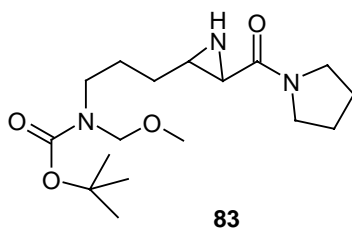
EA (C₁₂H₂₃NO₃):

Ber.: C 59.80, H 09.15, N 12.50

Gef.: C 59.54, H 09.58, N 12.45

R_f = 0.17 (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin)

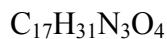
Synthese von Methoxymethyl-{3-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester (83) aus Pyrrolidinamid-(*E*)-Olefin 60 und Diaziridin 71



Eine Lösung von 90.8 mg (0.613 mmol) Diaziridin **71** in 4 ml abs. THF wird unter Schutzgas auf -78°C gekühlt. Danach werden 0.38 ml (0.613 mmol) einer 1.6 molaren *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) getropft. Nach 30 min Rühren bei -78°C werden 100 mg (0.306 mmol) des α,β -ungesättigten Pyrrolidinamids **60**, gelöst in 2 ml abs. THF, zutropft. Die Reaktionslösung färbt sich ockerfarben. Anschließend wird 5 h bei -78°C gerührt.

Dann wird bei dieser Temperatur mit Wasser versetzt und nach dem Auftauen mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 182 mg gelblich-bräunlichen Rohöls. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 50.4 mg

(0.148 mmol) einer Mischung der cis- und trans-Diastereomere (jeweils als Racemat) als gelbliches Rohöl, die sich an Kieselgel nur jeweils anreichern, aber nicht vollständig trennen lassen. Dies entspricht einer Ausbeute von 48%. Das Stoffmengenverhältnis des unpolareren Hauptmengendiastereomers zum polareren Mindermengendiastereomer beträgt ca. 3:2.



341.41 g/mol

Unpolareres Hauptmengendiastereomer (verunreinigt mit polarerem Diastereomer), vermutlich trans-Konfiguration:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

4.62 (s, 2H, CH₂ in MOM), 3.54 – 3.32 (m, 4H), 3.25 – 3.13 (m, 2H, NCH₂), 3.22 (s, 3H, CH₃ in MOM), 2.35 – 2.19 (m, 2H, 2*NCH), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.64 – 1.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

171.89 (CO), 155.93 (CO), 80.15 (quartär in *tert*-Butyl), 78.90 (CH₂ in MOM), 55.33 (CH₃ in MOM), 46.63 (NCH₂), 45.56 (NCH₂), 36.94 (NCH), 36.67 (NCH), 35.51 (CH₂), 28.32 (CH₃ in *tert*-Butyl), 26.11 (CH₂), 24.34 (CH₂).

Polareres Mindermengendiastereomer (verunreinigt mit unpolarerem Diastereomer), vermutlich cis-Konfiguration:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

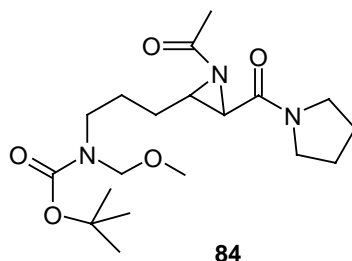
4.64 (s, 2H, CH₂ in MOM), 3.65 – 3.37 (m, 4H), 3.22 (s, 3H, CH₃ in MOM), 3.23 – 3.17 (m, 2H, NCH₂), 2.29 – 2.23 (br, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.54 (m, 3H), 1.49 – 1.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

168.78 (CO), 155.79 (CO), 80.12 (quartär in *tert*-Butyl), 78.85 (CH₂ in MOM), 55.35 (CH₃ in MOM), 46.25 (NCH₂), 46.04 (NCH₂), 38.39 (NCH), 35.36 (NCH), 30.29 (CH₂), 28.29 (CH₃ in *tert*-Butyl), 25.93 (CH₂), 24.16 (CH₂).

R_f = 0.2 – 0.3 (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin), bezieht sich auf die Mischung beider Isomere

Synthese von {3-[1-Acetyl-3-(pyrrolidin-1-carbonyl)-aziridin-2-yl]-propyl}-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (84)



30.8 mg (0.090 mmol) des Aziridins **83** (aus Aziridinierung des Pyrrolidinamid-(E)-Olefins **60** mit dem Diaziridin **67**) werden unter Schutzgas in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 21.4 mg (0.270 mmol) abs. Pyridin versetzt. Danach wird eine Spatelspitze DMAP zugesetzt und es wird auf 0°C gekühlt. Dann werden 10.6 mg (0.135 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Es wird 6 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 49.5 mg eines gelben Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 17.8 mg (0.046 mmol) eines gelblichen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 52% .

Die Produktfraktion besteht vorwiegend aus einem Diastereomer, ist aber mit dem anderen Diastereomer „verunreinigt“ (siehe Aziridinierung von **60** mit Diaziridin **67**).

$C_{19}H_{33}N_3O_5$

383.48 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

4.62 (s, 2H, CH_2 in MOM), 3.59 – 3.43 (m, 4H, 2* NCH_2 im Ring), 3.31 – 3.24 (m, 2H, 2* NCH), 3.23 (s, 3H, CH_3 in MOM), 3.22 (t, 2H, NCH_2 , $^3J = 7.0$ Hz), 2.14 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 2.03 – 1.49 (m, 8H), 1.43 (s, 9H, CH_3 in *tert*-Butyl).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

182.26 (CO), 164.14 (CO), 80.21 (quartär in *tert*-Butyl), 78.90 (CH_2 in MOM), 55.27 (CH_3 in MOM), 46.36 (CH_2), 46.13 (CH_2), 41.94 (NCH), 40.40 (NCH), 28.30 (CH_3 in *tert*-Butyl), 26.17 (CH_2), 26.13 (CH_2), 23.98 (CH_2), 23.32 (CH_3 in Acetyl).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 2974 (m), 2878 (m), 1701 (s), 1653 (s), 1455 (m), 1419 (m), 1391 (w), 1367 (m), 1294 (m), 1256 (w), 1205 (w), 1149 (m), 1082 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 766 (8) [M²⁺], 384 (55) [M⁺ + H], 383 (100) [M⁺], 382 (21) [M⁺ - H], 352 (16) [M⁺ - OMe], 310 (3) [M⁺ - OC₄H₉], 282 (7) [M⁺ - CO₂ - C₄H₉], 220 (2), 114 (4).

EA (C₁₉H₃₃N₃O₅):

Ber.: C 59.51, H 8.67, N 10.95

Gef.: C 59.54, H 8.62, N 11.01

R_f = 0.23 (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin)

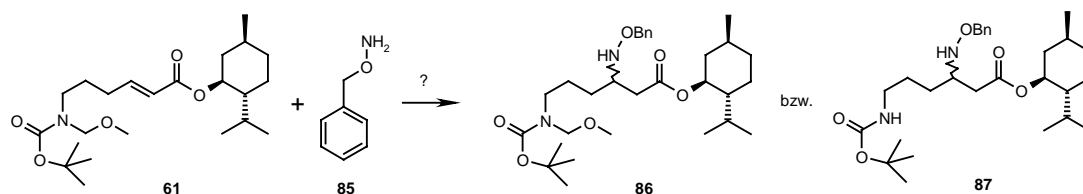
Synthese von O-Benzyl-hydroxylamin (85) aus O-Benzyl-hydroxylamin-Hydrochlorid

235 mg (1.47 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin-Hydrochlorid werden unter Schutzgas in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 2.94 ml (1.47 mmol) einer 0.5-molaren KHMDS-Lösung (in Toluol) zugetropft. Nach 30 min wird das THF unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand anschließend in abs. Dichlormethan aufgenommen. Dann wird ausgefallenes Kaliumchlorid abfiltriert. Danach wird das Dichlormethan unter vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend wird Toluol zugesetzt und unter stark vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 181 mg (0.147 mmol) praktisch reinen O-Benzyl-hydroxylamins (**85**).

C₇H₉NO

123.15 g/mol

Versuch der Synthese von 3-Benzyloxyamino-6-(*tert*-butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-hexansäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (86**) durch Umsetzung des Menthyl-Olefins **61** mit O-Benzyl-hydroxylamin**



Variante a) mit Magnesiumbromid-Etherat

0.50 g (1.22 mmol) des α,β -ungesättigten Menthylesters **61** und 157 mg (0.607 mmol) Magnesiumbromid-Etherat werden unter Schutzgas in 8 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach 30 min werden 0.181 g (0.147 mmol) O-Benzylhydroxylamin, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung 84 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Dabei werden 80 mg O-Benzylhydroxylamin und 295 mg des Olefin-Edukts isoliert. Außerdem treten Zersetzungsprodukte auf, insbesondere solche ohne die MOM-Schutzgruppe. Weder das Produkt **86** noch 3-Benzyloxyamino-6-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-hexansäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (**87**), sein Derivat ohne die MOM-Schutzgruppe, werden gebildet.

Variante b) ohne Lewis-Säure

0.139 g (0.337 mmol) des α,β -ungesättigten Menthylesters **61** und 50.0 mg (0.404 mmol) O-Benzylhydroxylamin werden unter Schutzgas in 5 ml abs. Methanol gelöst. Dann wird für 15h bei RT gerührt.

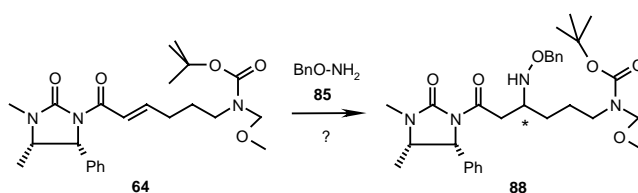
Anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.25 g eines gelben, öligen Rückstands. Dieser wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Dabei wird

weder das Produkt **86** noch 3-Benzyloxyamino-6-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-hexansäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (**87**), das Derivat ohne die MOM-Schutzgruppe, gebildet. Es entstehen lediglich Hydrolyseprodukte wie Menthol und Zersetzungsprodukte.

Produkt **86**: C₃₀H₅₀N₂O₆, 534.69 g/mol

Produkt **87**: C₂₈H₄₆N₂O₅, 490.64 g/mol

Versuch der Synthese von [4-Benzyloxyamino-6-((4*S*,5*R*)-3,4-dimethyl-2-oxo-5-phenylimidazolidin-1-yl)-6-oxo-hexyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (88**) durch Umsetzung des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** mit O-Benzylhydroxylamin (**85**)**



Variante a) in THF mit Titantetrachlorid als Lewis-Säure

0.15 g (0.34 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden langsam 0.12 g (0.36 mmol) der Titantetrachlorid (als THF-Komplex: $\text{TiCl}_4 \cdot 2 \text{ THF}$), gelöst in 8 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Nach 30 min bei -78°C werden 0.05 g (0.41 mmol) O-Benzylhydroxylamin (**85**), gelöst in 3 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Es wird 1 h bei -78°C gerührt. Dann werden 18 ml 1 molarer Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Reaktionsmischung wird anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.16 g Rohöl. Es handelt sich um leicht verunreinigtes Olefin-Edukt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.10 g des Edukts. Das Produkt wird nicht erhalten.

Variante b) in THF mit der Lewis-Säure Dimethylaluminiumchlorid

0.15 g (0.34 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann werden langsam 0.50 ml (0.50 mmol) Dimethylaluminiumchlorid (1 molar in *n*-Hexan) zugetropft. Nach 30 min bei -78°C werden 0.06 g (0.49 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin (**85**), gelöst in 6 ml Dichlormethan, zugetropft. Nach einer weiteren Stunde bei -78°C werden 18 ml 1 molarer Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Reaktionsmischung wird anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.15 g Rohöl. Es handelt sich um verunreinigtes Olefin-Edukt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.08 g des Edukts. Das Produkt wird nicht erhalten.

Variante c) in Methanol ohne Lewis-Säure

0.30 g (0.67 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. Methanol gelöst. Dann werden 0.10 g (0.81 mmol) O-Benzyl-hydroxylamin (**85**), gelöst in 3 ml abs. Methanol, zugetropft.

Nach 96 h Rühren bei RT wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.29 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben 0.11 g des Olefin-Edukts eine polarere Fraktion mehrerer Zersetzungsprodukte von insgesamt 30 mg. Hierin scheint in geringer Menge auch das Produkt **88** enthalten zu sein. Reinigung durch HPLC bringt nicht die O-Benzyl-hydroxylamino-Verbindung **88** hervor, sondern nur Hydrolyse- und Zersetzungsprodukte.

Das Verhältnis der beiden diastereomeren O-Benzyl-hydroxylamine **88** beträgt etwa 2:1 (gemäß NMR-Integration der PhCH-Signale bei 5.21 ppm und bei 5.15 ppm), wobei die analytischen Daten der Mischung keine eindeutige Zuordnung zu der jeweiligen Konfiguration am C-4 erlauben.

Variante d) in Dichlormethan mit Triethylamin, ohne Lewis-Säure

0.030 g (0.19 mmol) O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid werden unter Schutzgas in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.03 ml (0.022 g, 0.21 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Dann werden 0.070 g (0.15 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64**, gelöst in 4 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird für 15 h auf 40°C erwärmt.

Dann wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.11 g Rohöl. Es handelt sich dabei um verunreinigtes Olefin-Edukt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.05 g des Edukts und keinerlei Produkt.

Variante e) in Dichlormethan mit Triethylamin, ohne Lewis-Säure, in der Mikrowelle

0.030 g (0.19 mmol) O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid werden unter Schutzgas in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.03 ml (0.022 g, 0.21 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Dann werden 0.070 g (0.15 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64**, gelöst in 4 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Die Reaktionslösung wird in ein Reaktionsrohr überführt und für 40 min unter Rühren in der Synthesemikrowelle bestrahlt (150 W, Ramp-Time 2 min, Hold = Reaktionszeit 40 min, T = 80°C, p = 10 bar).

Dann wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.10 g Rohöl. Es handelt sich dabei um verunreinigtes Olefin-Edukt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.04 g des Edukts und keinerlei Produkt.

Variante f) mit Triethylamin und der Lewis-Säure Titan-tetrachlorid

0.060 g (0.38 mmol) O-Benzylhydroxylamin-Hydrochlorid werden unter Schutzgas in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.06 ml (0.044 g, 0.43 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Dann werden 0.140 g (0.30 mmol) des α,β -ungesättigten Imidazolidinon-Imids **64**, gelöst in 4 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Danach wird auf -78°C gekühlt und anschließend werden

0.12 g (0.36 mmol) Titan-tetrachlorid (als THF-Komplex: $\text{TiCl}_4 \cdot 2 \text{THF}$) zugegeben. Es wird innerhalb von 2 h auf RT erwärmt und dann 15 h bei dieser gerührt. Anschließend wird 7 h auf 40°C erhitzt.

Dann wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt, mit Dichlormethan verdünnt und die schleimige Masse durch Zugabe von Kalium-Natrium-Tartrat zu einer Phasentrennung gebracht. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Dann wird die organische Phase abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.14 g Rohöl.

Im Roh-NMR-Spektrum zeigt sich kein Produkt und kaum Edukt.



568.71 g/mol

Analytische Daten aus polarer Mischfraktion der säulenchromatographischen Reinigung zu Variante c) mit beiden möglichen Diastereomeren (Integration wegen starker Verunreinigungen nicht verwertbar):

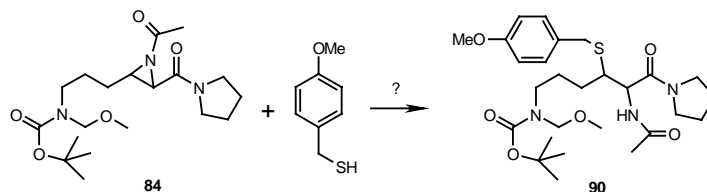
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.29 – 7.20 (m, CH aromatisch), 7.14 – 7.06 (m, CH aromatisch), 5.21 (d, CHPh des Hi, $^3\text{J} = 8.2 \text{ Hz}$), 5.15 (d, CHPh des Mi, $^3\text{J} = 8.6 \text{ Hz}$), 5.00 (s, PhCH_2O des Mi), 4.62 (s, MOM- CH_2), 4.60 – 4.53 (m, wahrscheinlich PhCH_2O des Hi), 3.92 – 3.75 ppm (m, wahrscheinlich CHNHOBn des Hi), 3.85 – 3.80 (m, CHMe), 3.34 ppm (d, wahrscheinlich C(O)CH_2 des Hi, $^3\text{J} = 6.3 \text{ Hz}$), 3.24 – 2.99 (m, von MOM-Nachbarsignal überlagert, NCH_2 beider Diastereomere und wahrscheinlich CHNHOBn sowie C(O)CH_2 des Mi), 3.22 (s, MOM- CH_3), 2.77 (s, N-Me), 1.73 – 1.52 (m, CH_2), 1.42 (s, $3 \cdot \text{CH}_3$ in *tert*-Butyl), 1.41 – 1.37 (m, CH_2), 0.74 (d, Me, $^3\text{J} = 6.6 \text{ Hz}$).

MS (FD, 5kV/10mA/min, CHCl_3):

$m/z = 537$ (100) [$\text{M}^+ - \text{OMe}$], 446 (11) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{OCH}_2\text{Ph}$], 402 (8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{OCH}_2\text{Ph} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$], 301 (3), 190 (3).

Versuch der Synthese von [5-Acetylamino-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hexyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (90) durch Umsetzung von Acetyl-geschütztem Aziridin 84 mit 4-Methoxybenzylmercaptan



Variante a) bei Raumtemperatur mit Triethylamin

0.040 g (0.104 mmol) des Acetyl-geschützten Aziridins **84** werden unter Schutzgas in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.011 g (0.104 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Anschließend werden 0.016 g (0.104 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Auch nach 39 h bei Raumtemperatur kann keinerlei Umsetzung beobachten werden.

Variante b) Mikrowellenreaktion mit Triethylamin

0.040 g (0.104 mmol) des Acetyl-geschützten Aziridins **84** werden unter Schutzgas in einem Mikrowellenreaktionsrohr in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.011 g (0.104 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Anschließend werden 0.016 g (0.104 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird dann in einen Mikrowellenreaktor gestellt. Nach magnetischem Rühren in der Synthesemikrowelle (150 W, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 30 min, T = 60°C, p = 20 bar) wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingeengt. Das dabei erhaltene Rohöl besteht im Wesentlichen aus Edukt und geringen Anteilen an Zersetzungsprodukten. Das Produkt wird nicht gebildet.

Variante c) bei Raumtemperatur mit Triethylamin und DBU

0.040 g (0.104 mmol) des Acetyl-geschützten Aziridins **84** werden unter Schutzgas in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 0.011 g (0.104 mmol) abs. Triethylamin und mit 0.016 g (0.105 mmol) DBU (1.8-Diaza-[5.4.0]-undec-7-en) versetzt. Anschließend werden 0.016 g

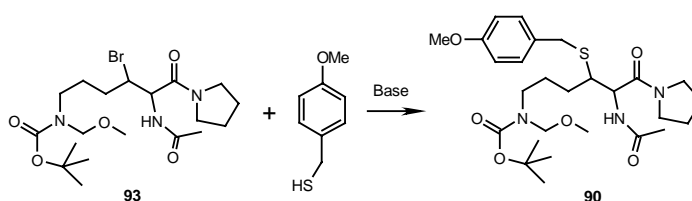
(0.104 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Auch nach 39 h bei Raumtemperatur kann keinerlei Umsetzung beobachtet werden.

Variante d) Mikrowellenreaktion mit Triethylamin und DBU

0.040 g (0.104 mmol) des Acetyl-geschützten Aziridins **84** werden unter Schutzgas in einem Mikrowellenreaktionsrohr in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 0.011 g (0.104 mmol) abs. Triethylamin und mit 0.016 g (0.105 mmol) DBU (1.8-Diaza-[5.4.0]-undec-7-en) versetzt. Anschließend werden 0.016 g (0.104 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird dann in einen Mikrowellenreaktor gestellt. Nach magnetischem Rühren in der Synthesemikrowelle (150 W, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 60 min, T = 70°C, p = 20 bar) wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt. Das dabei erhaltene Rohöl besteht im Wesentlichen aus Edukt und geringen Anteilen an Zersetzungsprodukten. Das Produkt wird nicht gebildet.

Verbindung **90**: C₂₇H₄₃N₃O₆S, 537.71 g/mol

Synthese von [5-Acetylamino-4-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hexyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (90**) durch Umsetzung von 2-Acetylamino-3-brom-Amid **93** mit 4-Methoxybenzylmercaptan**



Variante a) Reagenz-Deprotonierung in DMF mit Natriumhydrid

0.168 g Natriumhydrid (60%-ig in Steinöl, 4.20 mmol) werden unter Schutzgas in 4 ml abs. DMF gelöst und mit 0.648 g (4.20 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan versetzt. Dann wird mit DMF auf 8.4 ml aufgefüllt. Von dieser 0.5-molaren Lösung werden 0.16 ml (0.080 mmol) zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 31.0 mg (0.0668 mmol) der Bromverbindung **93** in 4 ml abs. DMF gegeben. Dann wird 1 h bei 0°C und anschließend für 15 h bei RT gerührt.

Danach wird Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 55 mg eines gelben Rohöls.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert keinerlei Produkt.

Variante b) Deprotonierung in THF mit Butyllithium im Überschuss

0.365 g (2.37 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan werden unter Schutzgas in 3 ml abs. THF gelöst und mit 0.16 ml (2.56 mmol) 1.6-molarer *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) versetzt. Dann wird auf -20°C gekühlt und anschließend werden 0.110 g (0.237 mmol) der Bromverbindung **93**, gelöst in 2 ml abs. THF zugegeben. Nach 30 min bei dieser Temperatur wird für 15 h bei RT gerührt.

Danach wird Wasser zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 120 mg (0.223 mmol) des Mercaptolysinderivats **90**. Dies entspricht einer Ausbeute von 94%.

$\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$

537.71 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.16 (d, 2H, 2*CH im Aromaten, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 6.78 (2H, 2*CH im Aromaten, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 6.49 – 6.42 (d, 1H, NH, $^3\text{J} = 8.4$ Hz), 4.81 (dd, 1H, AcNCH, $^3\text{J} = 8.4$ Hz, $^3\text{J} = 4.4$ Hz), 4.59 (s, 2H, MOM- CH_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.63 – 3.57 (m, 2H, CH_2Ph), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 3.38 – 3.27 (m, 2H), 3.22 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.18 – 3.08 (m, 2H, NCH_2), 2.76 – 2.59 (m, 1H, 1.96 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.95 – 1.68 (m, 6H, 3* CH_2), 1.64 – 1.47 (m, 2H, CH_2), 1.43 (s, 9H, 3* CH_3 in *tert*-Butyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

169.84 (CO), 168.78 (CO), 158.70 (CO), 130.24 (quartär im Aromaten), 130.08 (2*CH im Aromaten), 113.83 (2*CH im Aromaten), 113.77 (quartär im Aromaten), 80.07 (quartär in *tert*-Butyl), 78.62 (CH_2 in MOM), 55.22 (CH_3 in MOM), 53.05 (MeO), 47.12 (AcNCH), 46.73 (NCH_2), 46.15 (NCH_2), 35.15 (Benzyl- CH_2), 28.31 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 26.00 (CH_2), 25.82 (CH_2), 24.00 (CH_2), 23.22 (Acetyl- CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3292 (m), 2974 (m), 1699 (s), 1625 (s), 1512 (s), 1451 (m), 1419 (m), 1391 (w), 1367 (m), 1301 (m), 1251 (m), 1174 (m), 1087 (w).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 538 (35) [M⁺ + H], 537 (100) [M⁺], 506 (4) [M⁺ - CH₃O], 505 (9) [M⁺ - CH₃OH], 493 (15) [M⁺ - C₂H₄O], 418 (3), 274 (2).

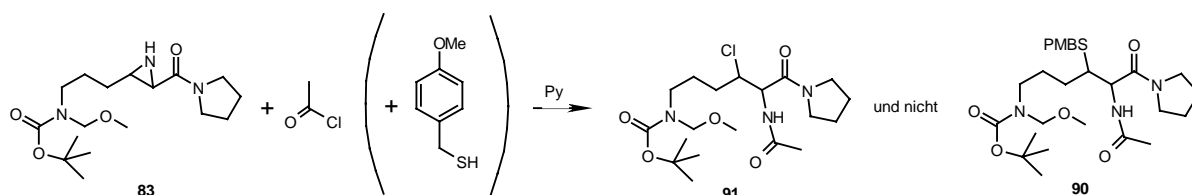
EA (C₂₇H₄₃N₃O₆S):

Ber.: C 60.31, H 8.06, N 7.81, S 5.96

Gef.: C 59.13, H 8.06, N 7.78, S 6.08

R_f = 0.37 (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin)

Synthese von (5-Acetylamino-4-chlor-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hexyl)-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (91)



Variante a) Versuch einer Substitutionsreaktion mit 4-Methoxybenzylmercaptan in Gegenwart von Acetylchlorid zu Verbindung **90**

0.080 g (0.234 mmol) des Aziridins **83** werden unter Schutzgas in 3 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.019 ml (0.019 g, 0.234 mmol) abs. Pyridin versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.036 g (0.234 mmol) 4-Methoxybenzylmercaptan (= PMB-SH), gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Nach 90 min bei 0°C zeigt dünnschichtchromatographische Analyse weitgehende Acetylierung der Aminofunktion. Dann wird 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert, neben 4 mg des Acetyl-geschützten Aziridins **84**, 52 mg (0.124 mmol) des 2-Acetylamino-3-chlor-Amids **91** als gelbliches Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 53%.

Variante b) gezielte Synthese aus Aziridin **83** und Acetylchlorid

437 mg (1.28 mmol) des Aziridins **83** werden unter Schutzgas in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.114 ml (0.111 g, 1.407 mmol) abs. Pyridin versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.110 g (1.407 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach 60 min bei 0°C wird die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.388 g (0.924 mmol) einer 1:1-Mischung beider zueinander diastereomeren 2-Acetylamino-3-chlor-Amide **91** als gelbliches Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 72%.



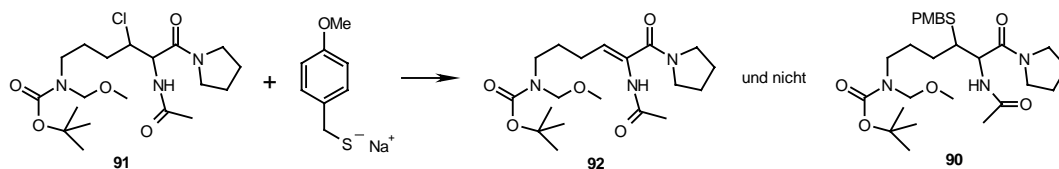
419.94 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

6.72 – 6.63 (br, 1H, NH), 4.99 und 4.96 (jeweils d, zusammen 1H, NCH, beide Diastereomere, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 4.61 (s, 2H, MOM- CH_2), 4.24 – 4.13 und 4.13 – 4.02 (jeweils br, zusammen 1H, ClCH, beide Diastereomere), 3.67 – 3.34 (m, 4H, NCH_2 im Ring), 3.21 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.20 – 3.14 (m, 2H, NCH_2 , überlagert von MOM-Signal), 2.00 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.92 (dt, 2H, CH_2 , $^3\text{J} = 6.6$ Hz, $^3\text{J} = 6.3$ Hz), 1.86 – 1.73 (m, 4H, 2^*CH_2), 1.68 – 1.56 (m, 2H, CH_2), 1.41 (s, 9H, CH_3 in *tert*-Butyl).

$R_f = 0.49$ (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin)

Synthese der Dehydroaminosäure (Z)-5-Acetylamino-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hex-4-enyl-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (92) durch Umsetzung der Chlorverbindung 91 mit Natrium-(4-methoxyphenyl)-methanthiolat



47.5 mg (0.113 mmol) des 3-Chlor-pyrrolidinamids **91** werden unter Schutzgas in 4 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.452 ml (0.226 mmol) einer 0.5-molaren Natrium-(4-methoxyphenyl)-methanthiolat-Suspension (aus 4-Methoxybenzylmercaptan und Natriumhydrid in THF) zugegeben. Nach 4 h Rühren bei 0°C wird Wasser zugesetzt. Anschließend wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 80 mg Rohöl. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 24.8 mg (0.065 mmol) des Eliminierungsprodukts, der (Z)-Dehydroaminosäure **92** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 58%. Das entsprechende (E)-Dehydroaminosäureisomer ist nur in Spuren vorhanden. Das Substitutionsprodukt **90** wird nicht gebildet.

C₁₉H₃₃N₃O₅

383.48 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.25 (t, 1H, Olefin-H, ³J = 7.3 Hz), 4.62 (s, br, 2H, MOM-CH₂), 3.62 – 3.41 (m, 5H, NH und 2*NCH₂), 3.23 (s, br, 3H, MOM-CH₃), 3.22 – 3.16 (m, 2H, NCH₂), 2.08 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 7.3 Hz, ³J = 7.7 Hz), 1.99 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.91 – 1.78 (m, 4H, 2*CH₂), 1.67 – 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 9H, CH₃ in *tert*-Butyl).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

169.38 (CO), 169.33 (CO), 167.64 (CO), 131.64 (quartär im Olefin), 125.47 (CH olefinisch), 80.19 (quartär in *tert*-Butyl), 78.99 (CH₂ in MOM), 55.31 (CH₃ in MOM), 47.97 (NCH₂),

45.82 (NCH₂), 28.34 (3*CH₃ in *tert*-Butyl), 25.91 (CH₂), 25.61 (CH₂), 24.43 (CH₂), 22.72 (Acetyl-CH₃).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3164 (w), 2979 (m), 2885 (w), 2251 (m), 1687 (s), 1604 (s), 1516 (m), 1452 (s), 1419 (m), 1390 (w), 1368 (m), 1294 (m), 1158 (s).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 383 (2) [M⁺], 353 (5) [M⁺ - CH₂O], 352 (34) [M⁺ - OCH₃], 351 (100) [M⁺ - H - OCH₃], 340 (4) [M⁺ - OCCH₃], 339 (10), [M⁺ - H - OCCH₃], 250 (7).

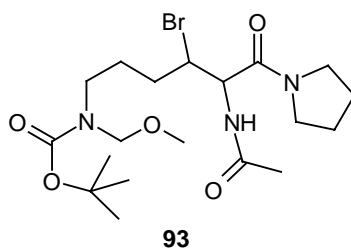
EA (C₁₉H₃₃N₃O₅):

Ber.: C 59.51, H 8.67, N 10.95

Gef.: C 59.63, H 8.71, N 11.01

R_f = 0.17 (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin)

Synthese von (5-Acetamido-4-brom-6-oxo-6-pyrrolidin-1-yl-hexyl)-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester **93**



104 mg (0.305 mmol) des Aziridins **83** werden unter Schutzgas in 2 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 72.3 mg (0.914 mmol) abs. Pyridin versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 56.2 mg (0.457 mmol) Acetylbromid zugetropft. Nach 120 min bei 0°C wird die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 83.6 mg (0.180 mmol) des 2-Acetylamino-3-chlor-Amids **91** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 59%.

$C_{19}H_{34}BrN_3O_5$

464.38 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

6.60 (br, 1H, NH), 4.98 (dd, 1H, CHNAc, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz), 4.63 (s, 2H, MOM- CH_2), 4.31 – 4.11 (br, 1H, CHBr), 3.68 – 3.32 (m, 4H, NCH_2 im Ring), 3.23 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.21 – 3.16 (m, 2H, NCH_2 , überlagert von MOM-Signal), 2.01 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.94 (dt, 2H, CH_2 , $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 1.89 – 1.63 (m, 6H, 3^*CH_2), 1.43 (s, 9H, CH_3 in *tert*-Butyl).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

169.92 (CO), 167.40 (CO), 155.22 (CO), 80.25 (quartär in *tert*-Butyl), 78.66 (CH_2 in MOM), 55.51 (CH_3 in MOM), 54.55 (NCH), 46.94 (NCH_2), 46.82 (NCH_2), 28.37 (BrCH), 28.30 (3^*CH_3 in *tert*-Butyl), 26.02 (CH_2), 24.03 (CH_2), 23.11 (Acetyl- CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 3298 (m), 2975 (m), 1699 (s), 1631 (s), 1535 (m), 1450 (s), 1419 (m), 1391 (m), 1368 (m), 1340 (w), 1296 (m), 1256 (m), 1160 (m), 1082 (w).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 466 (22) [$M^+ + H$] sowie 464 (100) [$M^+ + H$], 449 (12) [$M^+ + H - CH_3$], 423 (7) [$M^+ + H - OCCH_3$] sowie 421 (5) [$M^+ + H - OCCH_3$], 384 (14) [$M^+ - Br$], 368 (14) [$M^+ - HBr - CH_3$], 340 (12) [$M^+ - HBr - OCCH_3$], 220 (3).

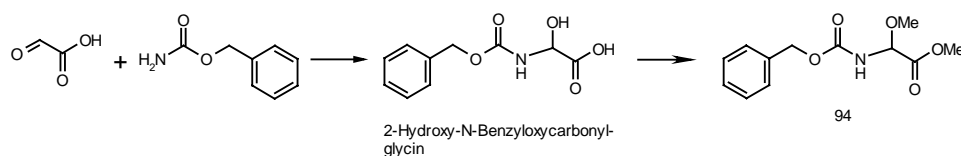
EA ($C_{19}H_{34}BrN_3O_5$):

Ber.: C 49.14, H 7.38, N 9.05

Gef.: C 49.14, H 7.36, N 8.61

$R_f = 0.40$ (EE/MeOH 12:1, Ninhydrin)

Synthese von Benzyloxycarbonylamino-methoxy-essigsäure-methylester (**94**) aus Carbaminsäurebenzylester und Glyoxalsäure über 2-Hydroxy-N-Benzyloxycarbonylglycin



Stufe 1: Synthese von 2-Hydroxy-N-Benzyloxycarbonylglycin

15.1 g (99.8 mmol) Carbaminsäurebenzylester und 10.1 g (110 mmol) Glyoxalsäure-Monohydrat werden in 120 ml abs. Diethylether gelöst und über Nacht gerührt.

Das kristalline Produkt wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 16.4 g (72.8 mmol) farbloser Kristalle. Dies entspricht einer Ausbeute von 73%.

Das 2-Hydroxy-N-Benzyloxycarbonylglycin wird ohne weitere Aufreinigung zu Benzyloxycarbonylamino-methoxy-essigsäure-methylester (**94**) umgesetzt.

$C_{10}H_{11}NO_5$

225.20 g/mol

Smp.: 188°C (unter Zersetzung, Literatur²⁷⁷: 196°C)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d⁶):

8.13 (d, 1H, NH, ³J = 8.8 Hz), 7.38 – 7.30 (m, 5H, CH aromatisch), 5.20 (d, 1H, NCHOH, ³J = 8.8 Hz), 5.03 (s, 2H, PhCH₂).

R_f = 0.25 (EE/MeOH 3:1), Ninhydrin

²⁷⁷ Paruszewski, R.; Rostafinska-Suchar, G.; Strupinska, M.; Winięcka, I.; Stables, J. P.; *Pharmazie* **2000**, *55*, 27–30 und Zoller, U.; Ben-Ishai, D.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 863–866

Stufe 2: Synthese von Benzyloxycarbonylamino-methoxy-essigsäure-methylester (94) aus 2-Hydroxy-N-Benzyloxycarbonylglycin

14.8 g (65.7 mmol) 2-Hydroxy-N-Benzyloxycarbonylglycinmethylester werden in 160 ml abs. Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 2.30 ml konz. Schwefelsäure (98%) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 72 h bei dieser gerührt.

Die Reaktionsmischung wird dann auf 0°C gekühlt und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es entsteht ein farbloser Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und es wird mit Wasser sowie mit Essigsäureethylester nachgewaschen.

Dann wird ein Teil des Wassers durch Zugabe von Magnesiumsulfat gebunden und durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt bis weiße Flocken auszufallen beginnen. Dann wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Feststoffs wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Überschichten des Rückstands mit Petrolether wird dieser für 15 h bei 4°C stehen gelassen. Dabei kristallisiert das Produkt. Abfiltrieren des Feststoffs liefert 15.1 g (59.6 mmol) farbloser Kristalle. Dies entspricht einer Ausbeute von 91 %.



253.25 g/mol

Smp 71°C (Literatur²⁷⁸: 74°C)

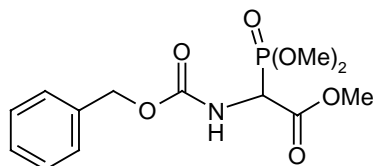
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.35 – 7.29 (m, 5H, Ph), 5.93 (br, 1H, NH), 5.34 (d, 1H, CH, ³J = 9.8 Hz), 5.13 (s, 2H, PhCH₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.43 (s, 3H, OMe).

R_f = 0.72 (EE/MeOH 3:1), Ninhydrin

²⁷⁸ Kawai, M.; Neogi, P.; Khattri, P. S.; Butsugan, Y.; *Chem. Lett.* **1990**, 4, 577-580

Synthese von 2-Benzoyloxycarbonylamino-2-(dimethoxyphosphoryl)-essigsäuremethylester (95)



95

7.60 g (30.0 mmol) Benzyloxycarbonylamino-methoxy-essigsäure-methylester (**94**) werden in 55 ml abs. Toluol gelöst und auf 70°C erhitzt. Dann werden 3.00 ml (4.71 g, 34.3 mmol) Phosphor-(III)-chlorid zugegeben und die Reaktionsmischung wird für 18 h bei 70°C gerührt. Dann werden bei dieser Temperatur 3.60 ml (3.78 g, 30.5 mmol) Trimethylphosphit zugegeben.

Nach weiteren 3 h bei dieser Temperatur werden 0.36 ml (0.38 g, 3.10 mmol) Trimethylphosphit zugetropft. Dann wird für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitestgehend abdestilliert, der Rückstand (ca. 10 g) in Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet. Von diesem wird abfiltriert und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 9.8 g farblosen Rohöls. Dann wird unter Rühren Petrolether zugegeben. Das Produkt fällt dabei in reinen Kristallen aus, die mit Petrolether gewaschen werden. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 9.20 g (27.8 mmol, 93%) des farblosen Produkts. Dies entspricht einer Ausbeute von 93%.

$C_{13}H_{18}NO_7P$

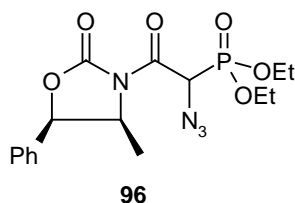
331.27 g/mol

Smp 78°C (Literatur^{103a}: 80°C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.39 – 7.30 (m, 5H, Ph), 5.67 (d, 1H, NH, ³J = 8.6 Hz), 5.14 (d, 1H, PhCHH, ³J = 12.1 Hz), 5.11 (d, 1H, PhCHH, ³J = 12.1 Hz), 4.91 (dd, 1H, CH, ²J = 22.5 Hz, ³J = 8.6 Hz), 3.82 (s, 3H, CO₂Me), 3.81 (d, 3H, OMe, ³J = 11.0 Hz), 3.77 (d, 3H, OMe, ³J = 11.0 Hz).

R_f = 0.58 (EE/MeOH 3:1), entfärbt langsam Permanganat

Synthese von [1-Azido-2-((4S,5R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäure-diethylester (96)

Variante a) mit Trisylazid (2,4,6-tri-isopropylbenzolsulfonylazid)

1.20 g (3.38 mmol) des Oxazolidinon-Auxiliar-Phosphonats **46** werden unter Schutzgas in 20 ml abs. THF gelöst, auf -78°C gekühlt und dann mit 13.6 ml (6.80 mmol) 0.5-molarer KHMDS-Lösung in Toluol versetzt. Nach 10 min wird eine Lösung von 2.50 g Trisylazid (8.08 mmol) in 20 ml abs. THF zugegeben. Es wird 20 min bei -78°C gerührt, dann werden 0.85 ml (0.88 g, 14.7 mmol) Essigsäure zugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur kommend gerührt; danach noch 2 h bei 30°C .

Dann werden 32 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert. Danach werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 3.12 g farblosen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert, 0.67 g (1.69 mmol) farblosen, öligen Produkts, einer Mischung aus den beiden Diastereomeren. Dies entspricht einer Ausbeute von 50%. Daneben können noch 0.33 g (0.93 mmol) des Phosphonat-Edukts (**46**) wiedergewonnen werden.

Variante b) mit Triflylazid (Trifluormethansulfonylazid), frisch dargestellt

1.60 g (24.6 mmol) Natriumazid werden in 4 ml Wasser gelöst, mit 5 ml Dichlormethan versetzt und unter magnetischem Rühren auf 0°C gekühlt. Dazu werden 1.40 g (4.96 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben. Nach Rühren für 2 h bei Raumtemperatur befindet sich das gebildete Triflylazid in der organischen Phase und in den ersten beiden Extraktionsfraktionen der wässrigen Phase mit jeweils 2 ml Dichlormethan. Man erhält etwa 2.50 mmol des Triflylazids (50% Ausbeute, der Rest des Trifluormethansulfonsäureanhydrids wird hydrolysiert) in Dichlormethan.

Diese Lösung wird mit 5.0 ml 1-molarer Natriumhydroxidlösung gewaschen, kurz über Magnesiumsulfat getrocknet und dann, in Lösung befindlich, sofort weiter umgesetzt. Eine

Isolierung des reinen Triflylazids ist aus Sicherheitsgründen nicht empfehlenswert (Explosionsgefahr):

Zu 0.89 g (2.50 mmol) des Oxazolidinon-Auxiliar-Phosphonats **46**, gelöst in abs. Dichlormethan, werden unter Schutzgas 0.35 ml (0.25 g, 2.51 mmol) abs. Triethylamin gegeben. Nach 30 min wird diese Mischung zu der auf 0°C gekühlten Lösung des Triflylazids (ca. 2.50 mmol in 9 ml Dichlormethan) getropft. Danach wird für 6 h bei RT gerührt.

Anschließend wird Diethylether zugegeben und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.98 g farblosen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.64 g (1.61 mmol) eines farblosen, öligen Produkts, einer Mischung aus den beiden Diastereomeren. Dies entspricht einer Ausbeute von 64%. Daneben können noch 0.24 g (0.68 mmol) des Phosphonat-Edukts (**46**) wiedergewonnen werden.

$C_{16}H_{21}N_4O_6P$

396.33 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

7.36 – 7.27 (m, 3H, CH in Ph), 7.21 – 7.15 (m, 2H, CH in Ph), 5.62 (d, 1H, CHPh, $^3J = 7.7$ Hz), 4.70 (dq, 1H, CHMe, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz), 4.18 (q, 2H, CH_2 in EtO, $^3J = 7.0$ Hz), 4.14 (q, 2H, CH_2 in EtO, $^3J = 7.0$ Hz), 4.05 und 4.03 (jeweils d, zusammen 1H, jeweils Azid-CH eines Diastereomers, $^2J = 21.3$ Hz und $^2J = 21.7$ Hz), 1.29 (t, 3H, CH_3 in EtO, $^3J = 7.0$ Hz), 1.28 (t, 3H, CH_3 in EtO, $^3J = 7.0$ Hz), 0.89 (d, 3H, Me, $^3J = 6.3$ Hz).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

161.25 (CO), 152.29 (CO), 133.45 (quartär in Ph), 128.98 (CH in Ph), 128.70 (CH in Ph), 125.91 (CH in Ph), 79.67 (PhCH), 63.89 (CH_2 in EtO), 55.73 (CHMe), 52.23 (Azid-CH), 16.10 (CH_3), 16.01 (CH_3), 14.73 (CH_3).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2984 (w), 2128 (s), 1773 (s), 1659 (s), 1456 (w), 1346 (m), 1313 (s), 1258 (m), 1227 (s), 11965 (m), 1162 (m), 1103 (m), 1086 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 397 (17) [$M^+ + H$], 382 (90) [$M^+ + H - CH_3$], 355 (6) [$M^+ + H - N_3$], 281 (11), 232 (13), 178 (49), 177 (100), 176 (6).

EA ($C_{16}H_{21}N_4O_6P$):

Ber.: C 48.49, H 5.34, N 14.13

Gef.: C 48.56, H 5.30, N 14.21

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

Versuch der Synthese von [1-Amino-2-((4S,5R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäure-diethylester (97)



Variante a) Staudinger-Reaktion

0.63 g (1.59 mmol) des Phosphonat-Azids **96** werden in 17 ml THF gelöst und anschließend mit 1 ml Wasser sowie mit 1.20 g (4.58 mmol) Triphenylphosphin versetzt.

Nach Rühren bei Raumtemperatur für 24 h wird die Reaktionslösung im Vakuum auf etwa die Hälfte eingedunstet, dann mit ges. Natriumchloridlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 1.45 g ölige Substanz. Diese wird in einer Mischung aus PE/EE (4:1) aufgenommen, wobei sich eine Suspension ergibt. Vom Feststoff (Triphenylphosphinoxid) wird abfiltriert und es wird mit der Mischung aus PE/EE (4:1) nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.73 g Substanz. Es handelt sich um leicht verunreinigtes Edukt-Azid. Das Produkt **97** wird nicht gebildet.

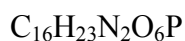
Variante b) Hydrierung mit Wasserstoff

0.73 g des Phosphonat-Azids **96** werden in einer Mischung aus 40 ml Ethanol und 40 ml

Essigsäureethylester gelöst und anschließend mit 0.25 g des Katalysatorsystems Pd auf Calciumcarbonat (5%) versetzt. Die Reaktionsmischung wird dann für 15 h einer Wasserstoffatmosphäre von 1 atm ausgesetzt. Hierbei zeigt sich keine Umsetzung.

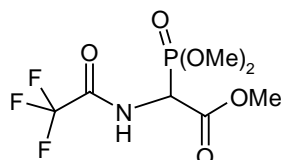
Deshalb wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Dann wird der Rückstand in Methanol aufgenommen, mit 0.20 g des Katalysatorsystems Pd auf Aktivkohle (5% Pd/C) versetzt und dann 15 h lang einer Wasserstoffatmosphäre von 3 atm ausgesetzt.

Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands liefert neben einer kleinen Menge unumgesetzten Edukt-Azids nur Zersetzungsprodukte; auch solche mit abgespaltenem Auxiliar. Das Produkt **97** wird hingegen nicht gebildet.



370.31 g/mol

Synthese von (Dimethoxy-phosphoryl)-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-essigsäuremethylester (**98**) aus N-Benzoyloxycarbonyl-Phosphonat **95**



98

2.00 g (6.04 mmol) des Phosphonoglycinats **95** werden in einem Autoklaven in 17 ml abs. Methanol gelöst und mit 0.15 g Palladium auf Aktivkohle (5% Pd/C) versetzt. Dann werden 2.22 ml (3.35 g, 15.9 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch im Autoklaven unter Rühren einer Wasserstoff-Atmosphäre von 4 atm ausgesetzt. Nach 4 h (DC zeigt kein Edukt mehr) wird der Katalysator über Celite abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Anschließend werden Lösungsmittel und Reste an Essigsäureanhydrid unter vermindertem Druck abdestilliert.

Der hierbei erhaltene ölige Rückstand besteht fast vollständig aus dem unmittelbaren Hydrierungsprodukt mit der freien Aminogruppe. Er wird sogleich in 25 ml abs.

Dichlormethan gelöst und mit 0.67 g (6.64 mmol) Triethylamin versetzt. Dann werden 0.84 ml (1.27 g, 6.04 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach Rühren für 4 h bei RT wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in wenig Diethylether gelöst und zur Kristallisation auf -18°C gekühlt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.31 g (4.47 mmol) farblose Kristalle. Dies entspricht einer Ausbeute von 74%.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_6\text{P}$

293.13 g/mol

Smp.: 95°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

8.22 (br, 1H, NH), 5.15 (dd, 1H, PCH, $^3J = 9.8$ Hz, $^2J_{\text{H-P}} = 22.1$ Hz), 3.83 (d, 3H, OMe, $^3J_{\text{H-P}} = 11.0$ Hz), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.77 (d, 3H, OMe, $^3J_{\text{H-P}} = 11.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

165.57 (CO_2Me), 157.26 + 157.19 + 156.74 + 156.66 (CO neben CF_3), 121.30 + 117.50 + 113.68 + 109.87 (CF_3), 54.61 + 54.53 + 54.19 + 54.09 (PCH, neben CF_3CO), 53.58 (OMe), 51.30 (OMe), 49.31 (OMe).

IR (KBr-Pressling):

ν (cm^{-1}) = 3198 (w), 2966 (m), 2931 (w), 2861 (w), 1755 (s), 1721 (s), 1563 (m), 1455 (w), 1432 (m), 1304 (m), 1264 (s), 1218 (s), 1180 (s), 1149 (s), 1106 (m), 1034 (s).

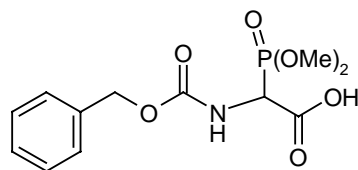
MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 294 (100) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 293 (39) [M^+], 277 (5) [$\text{M}^+ - \text{H} - \text{CH}_3$], 276 (72) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 184 (3), 109 (7).

EA ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_6\text{P}$):

Ber.: C 28.68, H 3.78, N 4.78

Gef.: C 28.91, H 3.76, N 4.78

Synthese von Benzyloxycarbonylamino-(dimethoxy-phosphoryl)-essigsäure (99)**99**

5.00 g (15.1 mmol) Benzyloxycarbonyl-Phosphonoglycinat **95** werden in 12 ml Dioxan gelöst. Dann werden unter Rühren 7.5 ml 2 N Natriumhydroxidlösung zugetropft. Nach kompletter Esterhydrolyse (DC, ca. 40 min) wird das Dioxan im Vakuum abdestilliert und der wässrige Rückstand zügig mit 20 ml Essigsäureethylester gewaschen. Dann wird die wässrige Phase mit 5 N Salzsäure angesäuert. Anschließend wird dreimal mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 4.80 g (15.1 mmol) eines farblosen, nur geringfügig verunreinigten Rohöls, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

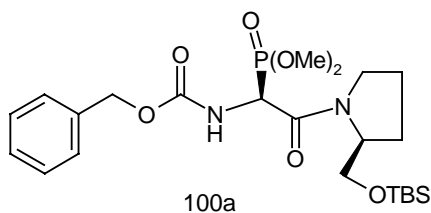
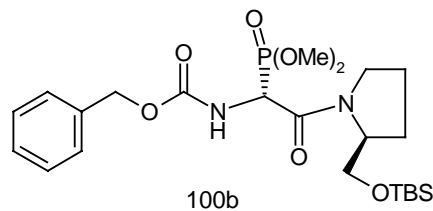
 $C_{12}H_{16}NO_7P$

317.23 g/mol

 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

10.61 (br, 1H, CO_2H), 7.33 – 7.26 (m, 5H, Ph), 6.07 (d, 1H, NH, $^3J = 9.2$ Hz), 5.13 (d, 1H, PhCHH, $^3J = 12.2$ Hz), 5.07 (d, 1H, PhCHH, $^3J = 12.2$ Hz), 4.98 (dd, 1H, CH, $^2J = 23.2$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz), 3.81 (d, 3H, OMe, $^3J = 11.0$ Hz), 3.75 (d, 3H, OMe, $^3J = 10.7$ Hz).

Synthese von $\{(S)\text{-}1\text{-Benzyloxycarbonylamino-}2\text{-}[(S)\text{-}2\text{-}(tert\text{-butyl-dimethyl-silyloxymethyl})\text{-pyrrolidin-}1\text{-yl}]\text{-}2\text{-oxo-ethyl}\}\text{-phosphonsäure-dimethylester (100a) und dem (R)\text{-}1\text{-Benzyloxycarbonylamino-Isomer (100b)}$

**100a****100b**

Variante a) Aus Aminosäure **99** mit TBS-Prolinol (**27**) als Hydrochlorid:

1.15 g (3.63 mmol) der N-Benzyloxycarbonyl-Phosphono-Aminosäure **99** und 0.90 g (3.57 mmol) TBS-geschütztes Prolinol-Hydrochlorid **27** (als Hydrochlorid) werden unter Schutzgas in 25 ml abs. THF gelöst. Dann werden 0.73 g (7.21 mmol) N-Methylmorpholin sowie 0.97 g (7.18 mmol) HOBt zugegeben und es wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.92 g (4.46 mmol) DCC zugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird 15 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene N,N-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Dann wird das Lösungsmittel vom Filtrat unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, zunächst mit 10%-iger Zitronensäure, dann mit 1-molarer Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Nach Abdestillieren der Lösungsmittelreste im Vakuum erhält man ein Öl, das dann einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen wird. Hierbei erhält man 1.24 g (2.41 mmol) einer Mischung beider Diastereomere als fast farbloses Öl. Das entspricht einer Ausbeute von 68%.

Variante b) aus Aminosäure **99** mit TBS-Prolinol **27**

3.06 g (9.64 mmol) der N-Benzyloxycarbonyl-phosphono-aminosäure **99** und 2.07 g (9.61 mmol) TBS-geschütztes Prolinol **27** werden unter Schutzgas in 50 ml abs. THF gelöst. Dann werden 1.93 g (19.1 mmol) N-Methylmorpholin sowie 2.56 g (18.9 mmol) HOBt zugegeben und es wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 2.44 g (11.8 mmol) DCC zugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird 15 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene N,N-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Dann wird das Lösungsmittel vom Filtrat unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, zunächst mit 10%-iger Zitronensäure, dann mit 1-molarer Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Nach Abdestillieren der Lösungsmittelreste im Vakuum erhält man 3.85 g eines gelblichen Öls, das dann einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen wird. Hierbei erhält man 3.79 g (7.36 mmol) beider Diastereomere als fast farbloses Öl. Das entspricht einer Ausbeute von 77%.

Variante c) aus Aminosäuremethylester **95** mit Mikrowellen

0.46 g (1.39 mmol) der N-Benzyloxycarbonyl-Phosphono-Aminosäure **99** und 0.30 g (1.39 mmol) TBS-geschütztes Prolinol **27** werden in wenigen ml abs. Toluol gelöst und in eine Synthesemikrowelle verbracht. Nach Reaktion für 5 min (150 Watt, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 5 min, T = 120°C) scheint noch unumgesetztes Edukt vorhanden zu sein (DC). Nach weiteren 25 min (150 Watt, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 25 min, T = 120°C) ist das Edukt komplett verschwunden (DC).

Im Reaktionsrohr bildete sich innerhalb der insgesamt 30 min (Hold-time) ein stark viskoses, in Toluol kaum lösliches oranges Öl, welches sich allerdings in Chloroform gut löst. Dieses Öl wird gemeinsam mit der überstehenden, klaren Toluol-Lösung unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.80 g Rohöl.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert kein Produkt. Hingegen können 0.07 g (0.69 mmol) an geringfügig verunreinigtem L-Prolinol (Produkt einer TBS-Abspaltung, Verbindung **25**) gewonnen werden.

Variante d) aus Aminosäuremethylester **95** mit Mikrowellen in Gegenwart von DMAP

0.47 g (1.41 mmol) der N-Benzyloxycarbonyl-Phosphono-Aminosäure **99** und 0.30 g (1.39 mmol) TBS-geschütztes Prolinol **27** werden zusammen mit 0.10 g (0.82 mmol) DMAP in wenigen ml abs. Toluol gelöst und in eine Synthesemikrowelle verbracht. Nach Reaktion für 5 min (150 Watt, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 5 min, T = 120°C) scheint noch unumgesetztes Edukt vorhanden zu sein (DC). Nach weiteren 15 min (150 Watt, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 10 min, T = 120°C) ist das Edukt komplett verschwunden (DC).

Im Reaktionsrohr bildete sich innerhalb der Hold-time von insgesamt 15 min ein stark viskoses, in Toluol kaum lösliches oranges Öl, welches sich allerdings in Chloroform gut löst. Dieses Öl wird gemeinsam mit der überstehenden, klaren Toluol-Lösung unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.87 g Rohöl.

Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert kein Produkt. Hingegen können 0.07 g (0.69 mmol) an geringfügig verunreinigtem L-Prolinol (Produkt einer TBS-Abspaltung, Verbindung **25**) gewonnen werden.

$C_{23}H_{39}N_2O_7PSi$

514.63 g/mol

2 Diastereomere (2:1)

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.27 – 7.16 (m, 5H, CH in Ph), 5.95 (d, 0.33H, NH des Mi, $^3\text{J} = 8.8$ Hz), 5.90 (d, 0.66H, NH des Hi, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 5.16 (dd, 0.33H, CHP des Mi, $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 16.6$ Hz, $^3\text{J} = 8.8$ Hz), 4.99 (s, 2H, PhCH_2), 4.91 (dd, 0.66H, CHP des Hi, $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 18.2$ Hz, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 4.37 (ddd, 0.33H, NCHH des Mi, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, $^3\text{J} = 6.3$ Hz, $^2\text{J} = 6.3$ Hz), 4.11 – 4.04 (m, 0.66H, NCHH des Hi), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.66 (d, 4H, OMe des Hi, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 10.7$ Hz), 3.64 (d, 2H, OMe des Mi, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 11.0$ Hz), 3.58 (dt, 1H, $\text{J} = 9.9$ Hz, $\text{J} = 2.9$ Hz), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.72 (m, 3H), 0.77 (s, 3H, *tert*-Butyl-Si des Hi), 0.73 (s, 6H, *tert*-Butyl-Si des Mi), -0.01 (s, 2H, Me_2Si des Hi), -0.03 (s, 4H, Me_2Si des Mi).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

171.61 (CO), 156.53 (CO), 136.41 (quartär in Ph), 128.34 (2*CH in Ph), 128.07 (CH in Ph), 127.92 (CH in Ph), 127.67 (CH in Ph), 66.94 (CH_2), 61.32 (CH), 60.96 (CH_2), 54.30 + 53.04 (PCH), 53.01 (OMe), 52.71 (OMe), 45.04 (NCH_2), 26.14 (CH_2), 25.87 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 23.94 (CH_2), 18.26 (quartär in *tert*-Butyl), -5.39 (2* CH_3 in SiMe_2).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 2952 (w), 2359 (w) 1712 (s), 1508 (m), 1455 (m), 1437 (m), 1333 (m), 1215 (s), 1162 (m), 1079 (s), 1044 (s).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

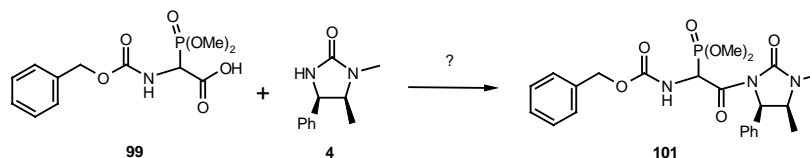
m/z (%): 515 (9) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 514 (7) [M^+], 500 (100) [$\text{M}^+ + \text{H} - \text{CH}_3$], 499 (53) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 483 (19) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 458 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 400 (3) [$\text{M}^+ + \text{H} - \text{TBS}$], 399 (3) [$\text{M}^+ - \text{TBS}$], 379 (4), 127 (5).

EA ($\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7\text{PSi}$):

Ber.: C 53.68, H 7.64, N 5.44

Gef.: C 53.62, H 7.71, N 5.47

Versuch der Synthese von [1-Benzyloxycarbonylamino-2-((4*S*,5*R*)-3,4-dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-phosphonsäure-dimethylester (101) durch Umsetzung von Aminosäure-Phosphonat **99 mit Imidazolidinon-Auxiliar **4****



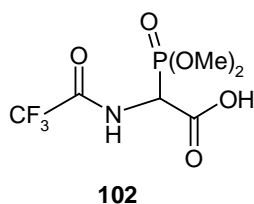
1.29 g (4.08 mmol) Aminosäure-Phosphonat **99** und 0.77 g (0.41 mmol) Imidazolidinon-Auxiliar **4** werden unter Schutzgas in 50 ml abs. THF gelöst. Dann werden 0.80 g (7.91 mmol) N-Methylmorpholin sowie 1.06 g (7.84 mmol) HOBt, gelöst bzw. aufgeschlämmt in 40 ml abs. THF, zugegeben und es wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 1.01 g (4.90 mmol) DCC zugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird der ausgefallene N,N-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Es wird mit Diethylether nachgewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, zunächst mit 10%iger Zitronensäure dann mit 1M Natriumhydrogencarbonatlösung und schließlich mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck auf ca. 25 ml eingengt. Der dabei anfallende Feststoff wird abfiltriert und mit Essigsäureethylester nachgespült. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält ein gelbliches Öl (1.28 g).

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.75 g nahezu reinen Imidazolidinon-Auxiliars **4**. Durch Extraktion der vereinten wässrigen Phasen mit Dichlormethan lassen sich zudem 0.38 g geringfügig verunreinigtes Aminosäure-Phosphonat **99** zurückgewinnen. Das Produkt **101** wird hingegen nicht gebildet.

Verbindung **101**: C₂₃H₂₈N₃O₇P, 489.42 g/mol

Synthese von (Dimethoxy-phosphoryl)-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-essigsäure (102)



0.48 g (1.64 mmol) des Trifluoracetyl-phosphonats **98** werden in 3 ml 1,4-Dioxan gelöst. Dann werden unter Rühren 0.80 ml 2 N Natriumhydroxidlösung bei RT zugetropft. Nach kompletter Esterhydrolyse (DC, ca. 40 min) wird das 1,4-Dioxan unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert und der wässrige Rückstand zügig mit 3 ml Essigsäureethylester gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase vorsichtig mit 5 N Salzsäure angesäuert. Danach wird dreimal mit jeweils 15 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.43 g (1.58 mmol) eines farblosen, geringfügig mit Edukt verunreinigten Rohöls, welches ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

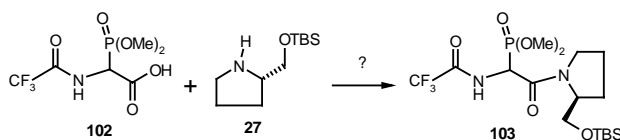
$C_6H_9NO_6F_3P$

279.01 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

10.88 (br, 1H, CO_2H), 8.29 (br, 1H, NH oder OH), 8.05 (br, 1H, OH oder NH), 5.16 (dd, 1H, PCH, $^2J_{H-P} = 22.3$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz), 3.83 (d, 3H, OMe, $^3J_{H-P} = 11.3$ Hz), 3.77 (d, 3H, OMe, $^3J_{H-P} = 11.3$ Hz).

Versuch der Synthese von [2-[(S)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-ethyl]-phosphonsäure-dimethylester (103) aus dem Aminosäure-Phosphonat 102 und TBS-Prolinol



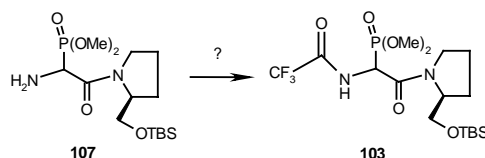
0.40 g (1.43 mmol) Aminosäure-phosphonat **102** und 0.31 g (1.43 mmol) TBS-geschütztes Prolinol **27** werden unter Schutzgas in 25 ml abs. THF gelöst. Dann werden 0.28 g (2.77 mmol) N-Methylmorpholin sowie 0.37 g (2.74 mmol) HOBt zugegeben und es wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.36 g (1.74 mmol) DCC zugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird der ausgefallene N,N-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Anschließend wird mit Diethylether nachgewaschen. Danach wird das Lösungsmittel vom Filtrat unter vermindertem

Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und zunächst mit 10%-iger Zitronensäure gewaschen. Dann wird vom dabei anfallenden Feststoff über Celite abfiltriert. Anschließend wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (1M) und schließlich mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck auf ca. 25 ml eingengt, von dabei anfallendem Feststoff abfiltriert und mit Essigsäureethylester nachgespült. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck vollständig abdestilliert. Man erhält 0.40 g gelben Rohöls. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert keine Produktfraktion. Neben verunreinigtem TBS-Prolinol **27** können auch 0.11 g (0.38 mmol) des N-Trifluoracetyl-phosphonoglycinmethylesters **98** isoliert werden, die aus der unvollständigen Verseifung zur N-Trifluoracetyl-phosphonoglycin **102** stammen.

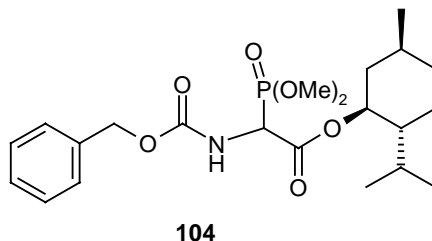
Verbindung **103**: C₁₇H₃₂F₃N₂O₆Psi, 476.41 g/mol

Versuch der Synthese von [2-[(S)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-acetylamino)-ethyl]-phosphonsäure-dimethylester (103) durch Umsetzung des Aminophosphonamids 107 mit Trifluoressigsäureanhydrid



0.60 g (1.58 mmol) des Aminophosphonamids **107** werden unter Schutzgas in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.25 ml (0.18 g, 1.79 mmol) Triethylamin versetzt. Dann werden 0.22 ml (0.33 g, 1.58 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach knapp 4 Stunden (DC) bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach vergeblichem Versuch, den öligen Rückstand, in wenig Diethylether gelöst, zur Kristallisation zu bringen, wird die ölige Substanz einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Hierbei werden im Wesentlichen Zersetzungsprodukte erhalten. Das Produkt **103** und sein Derivat mit abgespaltener TBS-Schutzgruppe können nur in Spuren gefunden werden.

Verbindung **103**: C₁₇H₃₂F₃N₂O₆Psi, 476.41 g/mol

Synthese von Benzyloxycarbonylamino-(dimethoxy-phosphoryl)-essigsäure-(1*S*,2*R*,5*S*)-2-isopropyl-5-methyl-cyclohexylester (104), beide Epimere

Eine Mischung aus 236 mg (1.51 mmol) L-(-)-Menthol und 500 mg (1.51 mmol) des Phosphonats **95** werden zusammen mit einer Spatelspitze DMAP in 5 ml abs. Toluol gelöst und unter magnetischem Rühren in einer Synthesemikrowelle zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wird dabei mehrmals nacheinander in die Mikrowelle gestellt, wobei die Bedingungen teilweise leicht variiert werden und zwischendurch der Reaktionsfortschritt stets per DC kontrolliert wird:

(250 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 10 min, T = 110°C) +
(300 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 30 min, T = 110°C) +
(300 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 360 min, T = 120°C) +
(300 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 600 min, T = 135°C) +
(300 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 360 min, T = 150°C).

Nach insgesamt 1360 min (22 h 40 min) wird die Hälfte des Lösungsmittels unter vermindertem Druck abdestilliert und die ölige Reaktionsmischung erneut in die Mikrowelle verbracht:

(300 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 240 min, T = 150°C). Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck komplett abdestilliert und der ölige Rückstand erneut in die Mikrowelle verbracht:

(300 W, Ramp-Time 3 min, Hold = Reaktionszeit 240 min, T = 165°C). Anschließend wird der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 249 mg (0.55 mmol) farblosen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 36% der 1:1-Mischung beider Diastereomere, die sich säulenchromatographisch nicht trennen lassen.

C₂₂H₃₄NO₇P

455.48 g/mol

Analytik zur 1:1-Mischung beider Diastereomere:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.35 - 7.29 (m, 5H, Ph), 5.61 (br, 1H, NH), 5.13 (d, 1H, PhCHH, $^3\text{J} = 12.5$ Hz), 5.08 (d, 1H, PhCHH, $^3\text{J} = 12.5$ Hz), 4.93 - 4.78 (m, 1H, PCH, beide Diastereomere, mit $\text{J}_{\text{C-P}} = 22.4$ Hz und $\text{J}_{\text{C-P}} = 21.9$ Hz), 4.78 - 4.70 (m, $\frac{1}{2}\text{H}$, OCH eines Diastereomers), 4.35 - 4.23 (m, $\frac{1}{2}\text{H}$, OCH des anderen Diastereomers), 3.78 (d, $\frac{3}{2}\text{H}$, OMe eines Diastereomers, $^3\text{J} = 11.0$ Hz), 3.76 (d, $\frac{3}{2}\text{H}$, OMe eines Diastereomers, $^3\text{J} = 10.7$ Hz), 3.75 (d, $\frac{3}{2}\text{H}$, OMe eines Diastereomers, $^3\text{J} = 11.0$ Hz), 3.74 (d, $\frac{3}{2}\text{H}$, OMe eines Diastereomers, $^3\text{J} = 10.7$ Hz), 2.16 - 1.94 (m, 2H, CH aus *i*-Propyl und CHH neben OCH), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.48 - 0.92 (m, 4H), 0.88 (d, 3H, CH_3 am Sechsring, $^3\text{J} = 6.0$ Hz), 0.87 (d, 3H, CH_3 aus *i*-Propyl, $^3\text{J} = 7.0$ Hz), 0.87 - 0.82 (m, 1H), 0.75 (d, $\frac{3}{2}\text{H}$, CH_3 aus *i*-Propyl eines Diastereomers, $^3\text{J} = 7.0$ Hz), 0.71 (d, $\frac{3}{2}\text{H}$, CH_3 aus *i*-Propyl des anderen Diastereomers, $^3\text{J} = 7.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

166.14 (CO), 155.58 (CO), 135.87 (quartär in Ph), 128.50 (CH in Ph), 128.27 (CH in Ph), 128.09 (CH in Ph), 79.85 (OCH), 67.55 (PhCH_2), 54.18 und 54.10 (OMe eines Diastereomers), 53.89 und 53.80 (OMe eines Diastereomers), 53.86 und 53.76 (OMe eines Diastereomers), 53.07 und 52.98 (OMe eines Diastereomers), 53.24 und (PCH), 48.23 (CH neben *i*-Propyl eines Diastereomers), 46.77 (CH neben *i*-Propyl eines Diastereomers), 40.53 (CH_2 neben OCH eines Diastereomers), 40.15 (CH_2 neben OCH eines Diastereomers), 34.03 (CH_2 eines Diastereomers), 33.82 (CH_2 eines Diastereomers), 31.53 (CH eines Diastereomers), 31.50 (CH eines Diastereomers), 26.00 (CH eines Diastereomers), 25.55 (CH eines Diastereomers), 23.25 (CH_2 eines Diastereomers), 22.78 (CH_2 eines Diastereomers), 21.92 (CH_3 eines Diastereomers), 21.84 (CH_3 eines Diastereomers), 16.10 (CH_3 aus *i*-Propyl eines Diastereomers), 15.60 (CH_3 aus *i*-Propyl eines Diastereomers), 15.40 (CH_3 aus *i*-Propyl eines Diastereomers), 14.31 (CH_3 aus *i*-Propyl eines Diastereomers).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 3440 (w), 3246 (m), 3034 (s), 2956 (s), 2871 (m), 1724 (s), 1531 (m), 1456 (m), 1388 (w), 1371 (m), 1310 (s), 1269 (s), 1181 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 911 (15) [H-M^{2+}], 910 (3) [M^{2+}], 456 (100) [H-M^+], 455 (65) [M^+], 454 (4) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 348 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 210 (2) [$\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{OMe} - \text{CO}_2 - \text{C}_{10}\text{H}_{19}$], 139 (7) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}$].

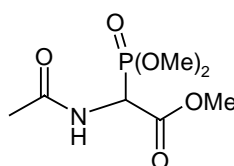
EA (C₂₂H₃₄NO₇P):

Ber.: C 58.01, H 7.52, N 3.08, P 6.80

Gef.: C 57.91, H 7.62, N 3.09

R_f = 0.5 (EE/PE 2:1), Cer-Reagenz

Synthese von (Dimethoxy-phosphoryl)-(acetylamino)-essigsäure-methylester (105)



105

2.00 g (6.04 mmol) des Phosphonoglycinats **95** werden in einem Autoklaven in 17 ml abs. Methanol gelöst und mit 0.15 g Palladium auf Aktivkohle (5% Pd/C) versetzt. Dann werden 1.51 ml (1.63 g, 15.9 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch im Autoklaven unter Rühren einer Wasserstoff-Atmosphäre von 4 atm ausgesetzt. Nach 4 h (DC) wird der Katalysator über Celite abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Anschließend werden Lösungsmittel und Reste an Essigsäureanhydrid unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wird aus mit ein wenig *n*-Hexan versetztem Essigsäureethylester bei 4°C auskristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert, mit *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.17 g (4.89 mmol) farbloser Kristalle. Dies entspricht einer Ausbeute von 81%.

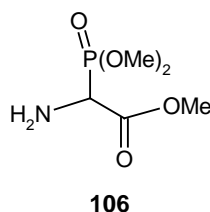
C₇H₁₄NO₆P

239.16 g/mol

Smp.: 87°C (Literatur^{11a}: 89°C)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.63 (d, 1H, NH, ³J = 9.0 Hz), 5.21 (dd, 1H, PCH, ³J_{H-P} = 21.3 Hz, ³J = 9.0 Hz), 3.80 (d, 3H, OMe aus Phosphorylgruppe, ³J = 11.0 Hz), 3.79 (s, 3H, Ester-OMe), 3.76 (d, 3H, OMe aus Phosphorylgruppe, ³J = 11.0 Hz), 2.04 (s, 3H, Acetyl-Me).

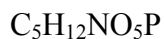
Synthese von (Dimethoxy-phosphoryl)-amino-essigsäure-methylester (106)

0.30 ml (0.22 g; 1.89 mmol) Triethylsilan werden Schutzgas bei RT in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dann werden 17 mg Palladium(II)-chlorid (0.1 mmol) zugegeben. Es ist eine deutliche Gasentwicklung zu beobachten. Sogleich werden 0.04 ml (30 mg, 0.29 mmol) Triethylamin zugetropft und anschließend 0.41 g (1.24 mmol) des Substrats **95**, gelöst in 3 ml entgastem abs. Dichlormethan, zugegeben. Es wird auf 40°C erwärmt.

Nach 15 h Rühren bei 40°C wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.54 g leicht bräunlichen Rohöls.

Dieses wird in einer Mischung aus EE und Methanol (1:1) weitestgehend gelöst. Dann wird vom in dieser Lösungsmittelmischung unlöslichem Rückstand abfiltriert. Die Lösung wird anschließend unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.40 g gelblichen Öls, die einer säulenchromatographischen Reinigung unterworfen werden. Dabei erhält man neben Triethylsilylverbindungen auch 0.11 g (0.56 mmol) des nahezu reinen N-ungeschützten Phosphonoglycinats **106**. Dies entspricht einer Ausbeute von 45%.

Bei den Umsetzungen mit Acetyl-Überträger-Reagenz (Reaktion zu Verbindung **105**) und Trifluoracetyl-Überträger-Reagenz (Reaktion zu Verbindung **98**) wird diese Zwischenstufe nicht isoliert, sondern gleich weiter umgesetzt.



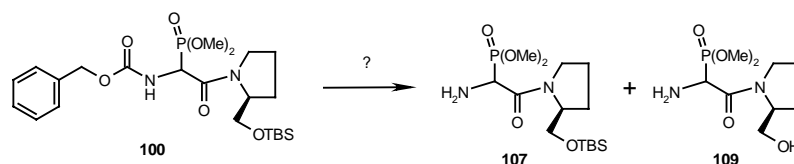
197.10 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

3.89 (d, 1H, ²J_{H-P} = 21.1 Hz), 3.74 (d, 3H, OMe, ³J_{H-P} = 10.9 Hz), 3.73 (d, 3H, OMe, ³J_{H-P} = 11.6 Hz), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.29 (s, 2H, NH₂).

Weitere Daten siehe Schmidt, U.; Wild, J.; *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 9, 1882-1894

Versuch der Synthese von {1-Amino-2-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-phosphonsäure-dimethylester (107**)**



Variante a) Hydrogenolyse mit Dichlormethan als Lösungsmittel im Autoklaven

0.50 g (0.97 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden in 12 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 20 mg Pd/C (5%-ig) versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Autoklaven bei 3-4 atm mit Wasserstoff hydriert. Nach 48 h wird der Wasserstoffdruck auf 7 atm erhöht. Weitere 48 h später wird der Katalysator abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.48 g nur geringfügig verunreinigten Edukts **100**. Das Produkt **107** hat sich nicht gebildet.

Variante b) Hydrogenolyse mit Dichlormethan als Lösungsmittel bei Normaldruck

0.50 g (0.97 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden in 12 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 20 mg Pd/C (5%-ig) versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasserstoff gesättigt und in einer Wasserstoffatmosphäre für 8 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der Katalysator abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.48 g nur geringfügig verunreinigten Edukts **100**. Das Produkt **107** hat sich nicht gebildet.

Variante c) Hydrogenolyse mit DMF als Lösungsmittel im Autoklaven

0.80 g (1.55 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden in 8 ml abs. DMF gelöst und mit 50 mg Pd/C (5%-ig) versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Autoklaven bei 3-4 atm mit Wasserstoff hydriert. Nach 39 h wird der Katalysator abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.32 g des direkten Hydrogenolyse-Produkts **107**, stark verunreinigt mit seinem der TBS-Schutzgruppe verlustig gegangenen Derivat **109** - jeweils als 1:1-Mischung beider epimerer Diastereomere.

Wegen der geringen Ausbeute wird auf weitere Reinigungsoperationen verzichtet.

Variante d) Hydrogenolyse mit Isopropanol als Lösungsmittel im Autoklaven

0.50 g (0.97 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden in 10 ml Isopropanol gelöst und mit 40 mg Pd/C (5%-ig) versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Autoklaven bei 4-5 atm mit Wasserstoff hydriert. Nach 39 h wird der Katalysator abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.51 g gelblichen Öls, welches weitestgehend aus dem Edukt **100** besteht. Das Produkt **107** hat sich nur in Spuren gebildet.

Variante e) Verwendung von Triethylsilan und Palladium-(II)-acetat

0.19 ml (0.14 g, 1.20 mmol) Triethylsilan, 22 mg (0.1 mmol) Palladium(II)-acetat und 0.03 ml (22 mg; 0.22 mmol) Triethylamin werden unter Schutzgas bei RT in 5 ml entgastem abs. Dichlormethan gelöst. Dazu werden 0.40 g (0.78 mmol) des Z-geschützten Prolinolamids **100**, gelöst in 3 ml entgastem abs. Dichlormethan gegeben. Nach magnetischem Rühren für 15 h bei Raumtemperatur und dann 48 h bei 40°C wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Bei säulenchromatographischer Reinigung des dabei zurückbleibenden, gelblichen Rohöls an Kieselgel erhält man, neben Zersetzungsprodukten und Triethylsilylverbindungen auch 0.22 g (0.43 mmol) des eingesetzten Prolinolamids. Das Amin **107** kann hingegen nicht isoliert werden.

Variante f) Verwendung von Triethylsilan und Palladium-(II)-chlorid

0.19 ml (0.14 g; 1.20 mmol) Triethylsilan, 17 mg Palladium(II)-chlorid (0.1 mmol, bei der Zugabe begann sofort eine deutliche Gasentwicklung) und 0.03 ml (22 mg, 0.22 mmol) Triethylamin werden unter Schutzgas bei RT in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dazu werden 0.40 g (0.78 mmol) des Z-geschützten Prolinolamids **100**, gelöst in 3 ml entgastem abs. Dichlormethan gegeben. Nach 24 h Rühren bei RT wird für 48h auf 40°C erhitzt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das dabei erhaltene bräunliche Rohöl besteht im Wesentlichen aus Zersetzungsprodukten. Das Amin **107** kann hingegen nicht gefunden werden.

Variante g) Reaktion mit Bortribromid (3 eq.)

0.50 g (0.97 mmol) des *Z*-geschützten Prolinolamids **100** werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf -10°C gekühlt und mit 0.24 g (0.96 mmol) Bortribromid versetzt. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wird anschließend innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur kommend gerührt. Dann wird auf 0°C gekühlt und mit 0.50 ml Methanol versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.63 g Rohöl, welches sich weder in Essigsäureethylester noch in Dichlormethan gut zu lösen vermag. Es handelt sich um eine Mischung diverser Zersetzungsprodukte. Das Amin **107** kann hingegen nicht gefunden werden.

Variante h) Reaktion mit Bortribromid (1.5 eq.)

0.55 g (1.07 mmol) des *Z*-geschützten Prolinolamids **100** werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, auf -30°C gekühlt und mit 0.13 g (0.52 mmol) Bortribromid versetzt. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wird anschließend innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur kommend gerührt. Dann wird auf 0°C gekühlt und mit 0.50 ml Methanol gequenchet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.80 g Rohöl. Dieses wird mit 0.1 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 0.8 ml 2-molarer Natriumhydroxidlösung versetzt. Dann wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.46 g bräunlichen Öls. Filtration über Kieselgel liefert 0.32 g gelblichen Öls, welches vorwiegend aus *tert*-Butanol und anderen Zersetzungsprodukten besteht. Das Amin **107** kann hingegen nicht isoliert werden. Auch die Analyse der wässrigen Phasen ergibt keine Anhaltspunkte für die Bildung dieses Produkts.

Verbindung **107**:
$$\text{C}_{15}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{PSi}$$

380.45 g/mol

 $R_f = 0.31$ (MeOH/EE 1:1), Ninhydrin

Verbindung **109**:

C₉H₁₉N₂O₅P

266.20 g/mol

R_f = 0.11 (MeOH/EE 1:1), Ninhydrin

Mischung beider Verbindungen **107** und **109** aus Ansatz c), jeweils als Paar von Diastereomeren; wegen fehlender Reinsolierung nur Protonen-NMR und MS aufgenommen:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)²⁷⁹:

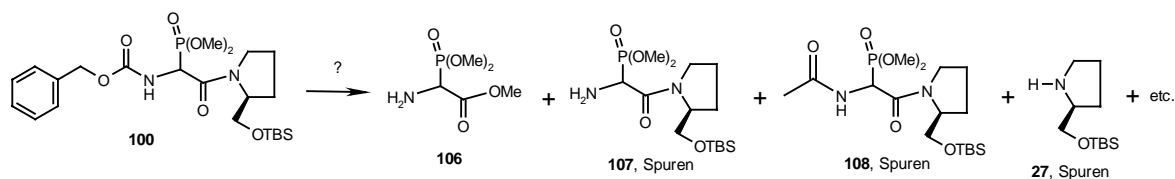
4.41 (d, PCH, ²J_{H-P} = 17.3 Hz), 4.33 – 4.25 (br, NCHH), 4.11 – 3.98 (br, NCHH), 3.90 (d, PCH, ²J_{H-P} = 16.6 Hz), 3.72 – 3.61 (m), 3.68 (d, OMe, ³J_{H-P} = 10 - 11 Hz), 3.67 (d, OMe, ³J_{H-P} = 10 - 11 Hz), 3.64 (d, OMe, ³J_{H-P} = 10 - 11 Hz), 3.63 (d, OMe, ³J_{H-P} = 10 - 11 Hz), 3.60 – 3.52 (m), 2.23 – 2.20 (br), 1.95 – 1.68 (m), 0.73 (s, CH₃ in *tert*-Butyl), 0.72 (s, CH₃ in *tert*-Butyl), -0.09 (s, SiMe₂), -0.11 (s, SiMe₂).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 381 (1) [M⁺(**107**) + H], 380 (1) [M⁺(**107**)], 379 (1) [M⁺(**107**) - H], 366 (2), 365 (3) [M⁺(**107**) - CH₃], 364 (2), 363 [M⁺(**107**) - NH₃], 350 (1), 349 (2) [M⁺(**107**) - OCH₃], 348 (1), 325 (2), 324 (3) [M⁺(**107**) - C₄H₈], 323 (4), 267 (2) [M⁺(**109**) + H], 266 (5) [M⁺(**109**) oder M⁺(**107**) - C₆H₁₄Si], 265 (7) [M⁺(**109**) oder M⁺(**107**) - TBS], 249 (2) [M⁺(**109**) - NH₃], 248 (3) [M⁺(**109**) - H₂O oder M⁺(**107**) - TBSOH], 235 (4) [M⁺(**109**) - OMe].

²⁷⁹ Auf Integral-Angaben wurde verzichtet, da sich fast alle Signale beider Verbindungen überlagern; die Anwesenheit jeweils zweier Diastereomere sorgt zusätzlich für Signalüberlagerungen; zudem ist die Auswertung durch Amidkonformere erschwert.

Versuch der Synthese von {1-Acetylamino-2-[(S)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-phosphonsäuredimethylester (**108**)



Variante a) Hydrogenolyse in Gegenwart von Essigsäureanhydrid in Methanol

1.03 g (2.00 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden in 7 ml abs. Methanol gelöst und mit 60 mg Pd/C (5%-ig) versetzt. Dazu werden 50 mg (0.41 mmol) DMAP gegeben. Dann werden 0.50 ml (0.54 g, 5.29 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird sogleich im Autoklaven bei 3-4 atm mit Wasserstoff hydriert.

Nach 3.5 h zeigt das DC kein Edukt mehr. Der Katalysator wird abfiltriert. Es wird mit Methanol nachgewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die flash-säulenchromatographische Reinigung des bräunlichen Rückstands an Kieselgel liefert neben erheblichen Mengen an Phosphonoglycin-methylester **106** auch 0.11 g an verunreinigtem Produkt **108** (maximal 0.26 mmol). Daneben zeigen sich – unter anderem - Spuren an hydrogenolysiertem, aber nicht acetylierten Nebenprodukt **107**, an TBS-geschütztem L-Prolinol **27** und an dessen N-acetyliertem Derivat.

Wegen partieller Zersetzung auf der Chromatographiesäule (wie der Vergleich der Spektren von Rohöl und den erhaltenen Fraktionen zeigt) wird von ordentlicher säulenchromatographischer Reinigung abgesehen. Die Ausbeute beträgt weniger als 13%.

Variante b) Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in THF

0.24 g (maximal 0.63 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **107** (verunreinigt, nur grob gereinigtes Rohprodukt der unvollständig verlaufenden Reaktion nach Variante a) werden in 12 ml abs. THF gelöst und mit 0.50 ml (0.36 g, 3.58 mmol) Triethylamin versetzt. Dazu werden 50 mg (0.41 mmol) DMAP gegeben. Anschließend werden 0.22 ml (0.24 g, 2.33 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben.

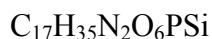
Nach 4 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird in einer Mischung aus Dichlormethan und Essigsäureethylester (3:1) aufgenommen. Dann wird das Dichlormethan unter vermindertem Druck abdestilliert. Es

bleibt ein farbloser Rückstand, von dem die überstehende Lösung abpipettiert wird. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Hierbei erhält man 0.14 g farblosen Öls, welches hauptsächlich aus Essigsäure, DMAP und TBS-freiem L-Prolinol (**25**) besteht. Die überstehende Lösung wird unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.08 g eines leicht gelblichen Öls, welches vorwiegend aus Zersetzungsprodukten ohne die TBS-Schutzgruppe besteht. Produkt **108** ist nur in sehr geringer Menge enthalten.

Variante c) Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Dichlormethan

0.24 g (maximal 0.63 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **107** (verunreinigt, nur grob gereinigtes Rohprodukt der unvollständig verlaufenden Reaktion nach Variante a) werden in 12 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.50 ml (0.36 g, 3.58 mmol) Triethylamin versetzt. Dazu werden 50 mg (0.41 mmol) DMAP gegeben. Anschließend werden 0.22 ml (0.24 g, 2.33 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben.

Nach 4 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.31 g gelbes Rohöl. Flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine stark mit Zersetzungsprodukten verunreinigte Fraktion in der geringe Mengen des Produkts **108** enthalten sind.



422.53 g/mol

Verunreinigungen und das Vorliegen jeweils zweier Amidkonformere erschweren Auswertung des Kernresonanzspektrums der als 1:1-Mischung vorliegenden Diastereomere (wegen fehlender Reinheit nur Protonen-NMR und MS aufgenommen):

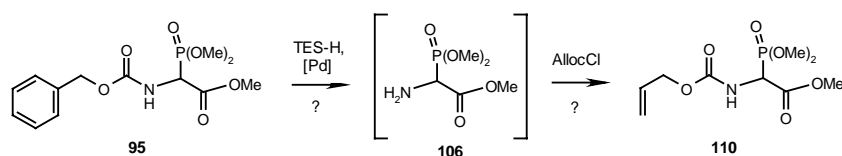
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.65 (d, 0.34H, NH, $^3\text{J} = 9.0$ Hz), 7.29 – 7.21 (br, 0.66H, NH), 5.54 (dd, 0.17H, PCH eines Isomers, $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 17.8$ Hz, $^3\text{J} = 9.0$ Hz), 5.41 (dd, 0.33H, PCH eines Isomers, $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 18.2$ Hz, $^3\text{J} = 9.3$ Hz), 5.35 (dd, 0.33H, PCH eines Isomers, $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 19.1$ Hz, $^3\text{J} = 9.3$ Hz), 5.22 (dd, 0.17H, PCH eines Isomers, $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 22.6$ Hz, $^3\text{J} = 9.1$ Hz), 4.14 – 4.02 (br, 1H), 3.84 – 3.65 (2H), 3.74 (d, 3H, OMe, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 11.0$ Hz), 3.73 (d, 3H, OMe, $^3\text{J}_{\text{H-P}} = 10.6$ Hz), 3.72 – 3.35 (m, 3H), 3.62 – 3.35 (m, 2H), 2.02 – 1.75 (m, 4H), 1.97 (s, 3H, Acetyl- CH_3).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 380 (3) [M^+ - CH_2CO], 365 (34) [M^+ - C_4H_9], 351 (100) [M^+ - C_4H_8 - CH_3], 196 (7), 182 (5), 154 (11).

Versuch der Synthese von 2-Allyloxycarbonylamino-2-(dimethoxyphosphoryl)-essigsäuremethylester (110)



Variante a) Verwendung von Triethylsilan und Palladium-(II)-acetat

0.30 ml (0.22 g; 1.89 mmol) Triethylsilan, 0.14 ml (0.16 g, 1.32 mmol) Chlorameisensäureallylester, 22 mg (0.1 mmol) Palladium(II)-Acetat und 0.04 ml (30 mg, 0.29 mmol) Triethylamin werden unter Schutzgas bei RT in 5 ml entgastem abs. Dichlormethan gelöst. Bereits bei der Zugabe des Chlorameisensäureallylesters beginnt die Reaktionsmischung zu sieden. Dazu werden gleich anschließend 0.41 g (1.24 mmol) des Substrats **95**, gelöst in 3 ml entgastem abs. Dichlormethan, gegeben.

Nach magnetischem Rühren für 39 h wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohöl wird in EE/PE 1:1 aufgenommen. Hierbei verbleibt ein unlöslicher Rückstand, der zweimal mit EE/PE 1:1 gewaschen wird. Die organischen Phasen werden vereinigt und unter vermindertem Druck destillativ vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.49 g mit Triethylsilan verunreinigten Edukts. Nach grober Trocknung des in EE/PE (1:1) unlöslichen Rückstands unter vermindertem Druck erhält man 0.11 g mit Zersetzungsprodukten verunreinigter Ameisensäure.

Variante b) Verwendung von Triethylsilan und Palladium-(II)-chlorid

0.30 ml (0.22 g; 1.89 mmol) Triethylsilan, 0.14 ml (0.16 g, 1.32 mmol) Chlorameisensäureallylester, 17 mg Palladium(II)-chlorid (0.1 mmol, bei der Zugabe erfolgt eine deutliche Gasentwicklung) und 0.04 ml (30 mg, 0.29 mmol) Triethylamin werden unter Schutzgas bei RT in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dazu werden gleich anschließend 0.41 g (1.24 mmol) des Substrats **95**, gelöst in 3 ml entgastem abs. Dichlormethan, gegeben.

$C_{22}H_{32}N_2O_7$

436.46 g/mol

Unpolarere Verbindung (vermutlich E-Isomer **112**):

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

7.36 – 7.29 (m, 5H, CH in Ph), 6.89 – 6.69 (br, 2H, NH, Olefin-H), 5.09 (s, 2H, CH_2Ph), 4.65 (s, 2H, CH_2 in MOM), 3.77 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.31 – 3.19 (m, 2H, NCH_2), 3.24 (CH_3 in MOM), 2.52 (dt, 2H, Allyl- CH_2 , $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz), 1.75 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.44 (s, 9H, 3* CH_3 in *tert*-Butyl).

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

Polarere Verbindung (vermutlich Z-Isomer **111**):

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

7.35 – 7.24 (m, 5H, CH in Ph), 6.61 – 6.48 (br, 1H, NH), 6.55 (t, 1H, Olefin-H, $^3J = 7.8$ Hz), 5.11 (s, 2H, CH_2Ph), 4.63 (s, 2H, CH_2 in MOM), 3.72 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.24 (CH_3 in MOM), 3.23 – 3.16 (m, 2H, NCH_2), 2.19 (dt, 2H, Allyl- CH_2 , $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 1.69 (tt, 2H, CH_2 , $^3J = 7.0$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 1.43 (s, 9H, 3* CH_3 in *tert*-Butyl).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

164.97 (CO), 155.34 (CO), 154.30 (CO), 136.77 (CH, olefinisch), 136.07 (quartär), 128.49 (CH aromatisch), 128.16 (CH aromatisch), 80.41 (quartär in *tert*-Butyl), 78.86 (CH_2 in MOM), 74.96 (OCH_2Ph), 55.42 (MOM- CH_3), 52.30 (OCH_3), 44.64 (NCH_2), 29.66 (CH_2), 28.30 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 26.83 (CH_2).

IR (NaCl-Film):

ν (cm^{-1}) = 3306 (br, w), 2972 (m), 2930 (m), 1698 (s), 1499 (m), 1479 (m), 1455 (m), 1417 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1287 (s), 1225 (s), 1160 (s), 1046 (s).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 437 (25) [$M^+ + H$], 436 (100) [M^+], 406 (3) [$M^+ - CH_2O$], 390 (1) [$M^+ - OMe - Me$], 366 (2), 256 (4).

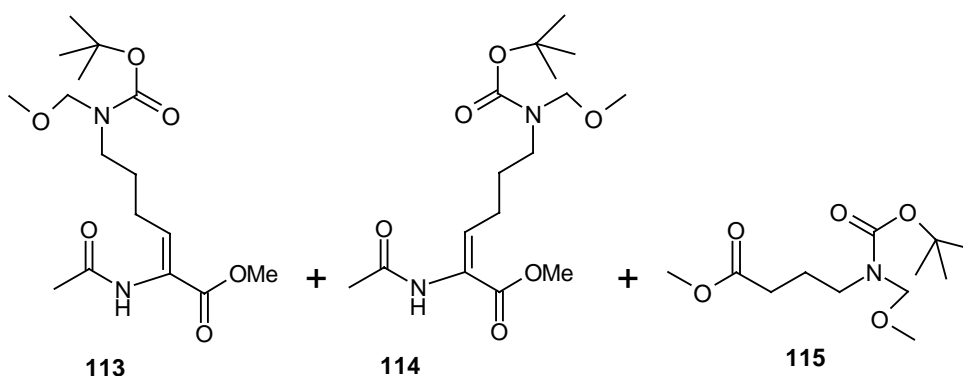
EA (C₂₂H₃₂N₂O₇):

Ber.: C 60.54, H 7.39, N 6.42

Gef.: C 60.57, H 7.29, N 6.48

R_f = 0.11 (EE/PE 1:1), Ninhydrin

Synthese von (Z)-2-Acetylamino-6-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure-methylester (113) und (E)-2-Acetylamino-6-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure-methylester (114) sowie dem Nebenprodukt 4-(N-tert-Butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-buttersäuremethylester (115)



Eine Lösung aus 500 mg (2.09 mmol) des N-Acetyl-geschützten Phosphonoglycinats **105** in 5 ml abs. THF wird unter Schutzgas auf 0°C gekühlt. Dann werden 4.18 ml (2.09 mmol) einer 0.5-molaren KHMDS-Lösung (in Toluol) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf RT gebracht. Es tritt eine leichte Trübung aufgrund eines feinen farblosen Niederschlags auf. Dann wird wieder auf 0°C gekühlt und 435 mg (1.90 mmol) des durch Ozonolyse hergestellten Aldehyds **22**, gelöst in 4 ml abs. THF, werden zugetropft.

Nach Erwärmen auf RT wird die Reaktionsmischung für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Dann wird der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 311 mg (0.90 mmol) gelblichen Öls. Dies entspricht einer Ausbeute von 48%. Zusätzlich erhält man 203 mg (0.78 mmol) des Nebenprodukts **115**.

$C_{16}H_{28}N_2O_6$

344.41 g/mol

Analytik zur Mischung der beiden Dehydroaminosäuren **113** und **114**, die jeweils auch noch in einer Mischung aus 2 Amidkonformeren vorliegen:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

[7.78 – 7.62 + 7.49 – 7.34 + 7.23 – 7.10 + 6.99 – 6.86 + 6.62 – 6.38 (jeweils br, insgesamt 2H, NH und Olefin-CH)], 4.60 (s, 2H, CH_2 in MOM), 3.69 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.20 (s, 3H, CH_3 in MOM), 3.19 – 3.08 (m, 2H, NCH_2), [2.47 (dt, 0.4H, $^3J = 7.3$ Hz und $^3J = 7.7$ Hz) + 2.37 (dt, 0.20H, $^3J = 7.0$ Hz und $^3J = 7.3$ Hz) + 2.16 – 2.06 (br, 1.4H) insgesamt 2H, Allyl- CH_2], [2.04 (s, 2.2H) + 1.97 (s, 0.8H) zusammen 3H, Acetyl- CH_3], 1.66 (tt, 2H, $^3J = 7.0$ Hz und $^3J = 7.3$ Hz), 1.41 (s, 9H, 3* CH_3 in *tert*-Butyl).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

165.00 (CO), 158.20 (CO), 155.94 (CO), 137.41 (Olefin-CH eines Isomers), 136.50 (Olefin-CH des anderen Isomers), 110.50 (quartär, Olefin-C), 80.45 (quartär in *tert*-Butyl), 78.79 (MOM- CH_2), 55.26 (MOM- CH_3), 52.21 (Ester- CH_3), 44.94 (NCH_2), 28.19 (3* CH_3 in *tert*-Butyl), 27.00 (CH_2), 25.75 (CH_2), 23.01 (Acetyl- CH_3).

IR (KBr-Pressling):

ν (cm^{-1}) = 3291 (m), 2977 (s), 1699 (s), 1520 (m), 1418 (s), 1391 (m), 1368 (s), 1296 (s), 1167 (s), 1081 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 345 (42) [$M^+ + H$], 344 (100) [M^+], 330 (24) [$M^+ + H - CH_3$], 301 (6) [$M^+ - COCH_3$], 300 (24) [$M^+ - H - COCH_3$], 256 (22) [$M^+ - C_2H_5O - COCH_3$] oder auch [$M^+ - C_4H_9O - CH_3$], 211 (4) 201 (6) 200 (4).

EA ($C_{16}H_{28}N_2O_6$):

Ber.: C 55.80, H 8.19, N 8.13

Gef.: C 55.91, H 8.21, N 8.01

$R_f = 0.15$ (EE), Ninhydrin

Analytik zum Nebenprodukt 4-(*tert*-Butoxycarbonyl-methoxymethyl-amino)-buttersäuremethylester (**115**):

$C_{12}H_{23}NO_5$

261.29 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

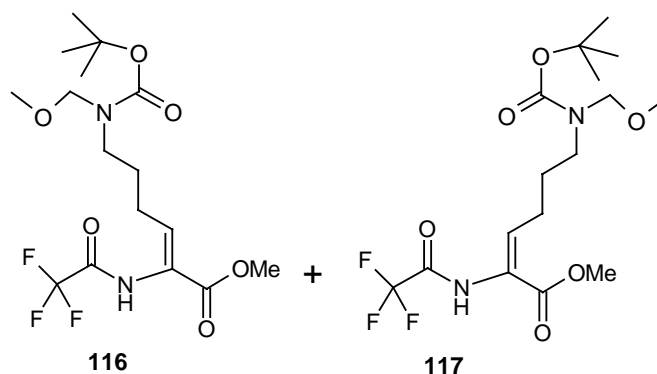
4.64 (s, 2H, MOM- CH_2), 3.64 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.32 – 3.23 (m, 2H, NCH_2), 3.24 (s, 3H, MOM- CH_3), 2.29 (t, 2H, Allyl- CH_2 , $^3J = 7.4$ Hz), 1.85 (tt, 2H, CH_2 , $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz), 1.44 (s, 9H, 3* CH_3 in *tert*-Butyl).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 262 (18) [$M^+ + H$], 261 (13) [M^+], 247 (17), 246 (31) [$M^+ - CH_3$], 231 (6), 230 (7) [$M^+ - OMe$], 218 (7), 217 (11), 216 (14) [$M^+ - C_2H_5O$], 215 (4), 206 (18), 205 (51) [$M^+ - C_4H_8$], 204 (17), 203 (2), 202 (3) [$M^+ - CO_2 - CH_3$], 189 (2), 188 (3) [$M^+ - C_4H_9O$], 160 (5), 145 (4), 175 (6), 174 (3).

$R_f = 0.42$ (EE/PE 1:1), Ninhydrin

Synthese von (Z)-2-(2,2,2-Trifluoracetyl-amino)-6-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure-methylester (**116**) und (*E*)-2-(2,2,2-Trifluoracetyl-amino)-6-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-hex-2-ensäure-methylester (**117**)



Variante a) HWE-Reaktion mit KHMDS-Deprotonierung

Eine Lösung aus 533 mg (1.82 mmol) N-Trifluoracetyl-phosphonoglycinat **98** in 5 ml abs. THF wird unter Schutzgas auf 0°C gekühlt. Dann werden 3.64 ml (1.82 mmol) einer 0.5-molaren KHMDS-Lösung (in Toluol) zugetropft. Nach 30 min bei 0°C wird für 30 min bei RT gerührt. Der hierbei anfallende gelartige, farblose Niederschlag wird im Untraschallbad homogenisiert. Danach wird wieder auf 0°C gekühlt und der Aldehyd **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 379 mg, also 1.65 mmol Olefin), gelöst in 4 ml abs. THF, zugegeben. Nach 1 h bei 0°C wird für 15h bei RT gerührt.

Anschließend wird ges. Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.34 g gelblichen Rohöls.

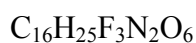
Die flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 189 mg (0.47 mmol) einer Mischung von Z-Isomer **116** und E-Isomer **117** im Verhältnis 5:1 als farbloses Öl. Das entspricht einer Gesamtausbeute von 29%.

Variante b) HWE-Reaktion unter Masamune-Bedingungen

Eine Lösung aus 562 mg (1.92 mmol) N-Trifluoracetyl-Phosphonoglycinat **98** in 5 ml abs. Acetonitril wird bei RT mit 89.4 mg (2.10 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 15 min werden 214 mg (2.10 mmol) abs. Triethylamin zugesetzt. Nach weiteren 15 min wird der Aldehyd **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 400 mg, also 1.74 mmol Olefin), gelöst in 5 ml abs. Acetonitril, zugetropft. Dann wird das Reaktionsgemisch für 15 h bei RT gerührt.

Anschließend wird mit Diethylether verdünnt und mit ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Die flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 711 mg (1.78 mmol) einer Mischung beider Diastereomere als farbloses Öl. Das entspricht einer Ausbeute von 93%. Anschließend wird eine HPLC-Trennung durchgeführt. Hierbei erhält man 52 mg (0.13 mmol) des E-Isomers **117** und 596 mg (1.50 mmol) des Z-Isomers **116**.



398.37 g/mol

Unpolareres Mindermengenisomer, E-Olefin **116**:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.32 – 8.24 (br, 1H, NH), 7.36 – 7.26 (br, 1H, Olefin-H), 4.65 (s, 2H, MOM-CH₂), 3.85 (s, 3H, Ester-CH₃), 3.33 – 3.24 (m, 2H, NCH₂), 3.25 (s, 3H, MOM-CH₃), 2.61 (dt, 2H, Allyl-CH₂, ³J = 7.7 Hz, ³J = 7.6 Hz), 1.73 (tt, 2H, CH₂, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.3 Hz), 1.44 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

163.64 (CO), 155.67 + 155.18 + 154.68 + 154.21 (CO neben CF₃), 155.04 (CO), 135.42 (Olefin-CH), 123.32 (Olefin-C, quartär), 121.17 + 117.35 + 113.53 + 109.71 (CF₃), 80.24 (quartär in *tert*-Butyl), 78.81 (MOM-CH₂), 55.40 (MOM-CH₃), 52.90 (Ester-CH₃), 45.88 (NCH₂), 28.71 (CH₂), 28.27 (CH₃ in *tert*-Butyl), 26.03 (CH₂).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 399 (18) [M⁺ + H], 398 (100) [M⁺], 355 (25) [M⁺ + H - OC₂H₄], 354 (29) [M⁺ - OC₂H₄].

EA (C₁₆H₂₅F₃N₂O₆):

Ber.: C 48.24, H 6.33, N 7.03

Gef.: C 48.29, H 6.31, N 7.12

R_f = 0.23 (EE/PE 1:1), Ninhydrin

Polareres Hauptmengenisoimer, Z-Olefin **117**:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

8.62 – 8.47 (br, 0.65 H, NH eines Amidisomers), 7.82 - 7.67 (br, 0.35 H, NH des anderen Amidisomers), 6.84 – 6.67 (br, 1H, Olefin-H), 4.64 (s, 2H, MOM-CH₂), 3.79 (s, 3H, Ester-CH₃), 3.29 – 3.19 (m, 2H, NCH₂), 3.26 (s, 3H, MOM-CH₃), 2.27 – 2.09 (br, 2H, Allyl-CH₂), 1.75 (tt, 2H, CH₂, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.0 Hz), 1.45 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

163.64 (CO), 155.66 (CO), 140.22 (Olefin-CH), 124.57 (Olefin-C, quartär), 121.39 + 117.57 + 113.75 + 109.93 (CF₃), 80.80 (quartär in *tert*-Butyl), 78.98 (MOM-CH₂), 55.39 (MOM-CH₃), 52.63 (Ester-CH₃), 44.75 (NCH₂), 28.15 (CH₃ in *tert*-Butyl), 27.02 (CH₂), 26.11 (CH₂).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 399 (11) [$M^+ + H$], 398 (100) [M^+], 384 (3) [$M^+ + H - CH_3$].

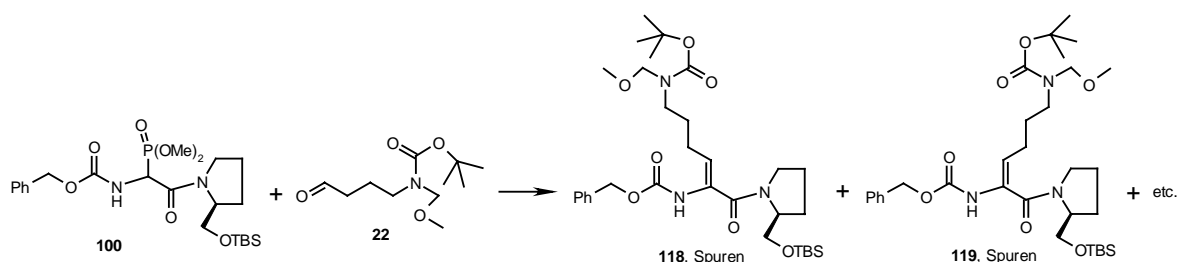
EA ($C_{16}H_{25}F_3N_2O_6$):

Ber.: C 48.24, H 6.33, N 7.03

Gef.: C 48.22, H 6.42, N 7.13

$R_f = 0.19$ (EE/PE 1:1), Ninhydrin

Versuch der Synthese von {(Z)-5-(N-tert-Butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-1-[(S)-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-pent-1-enyl}-carbaminsäure-benzylester (118) und {(E)-5-(N-tert-Butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-1-[(S)-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-pent-1-enyl}-carbaminsäure-benzylester (119) durch Umsetzung des Prolinol-Phosphonats **100 mit dem Aldehyd **22****



Variante a) HWE-Reaktion unter Bedingungen einer Deprotonierung mit KHMDS

0.90 g (1.75 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden unter Schutzgas in 20 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 3.58 ml (1.79 mmol) KHMDS (0.5 m in Toluol) zugetropft. Die Lösung wird braun. Es wird 30 min bei 0°C und dann 30 min bei RT gerührt. Dann wird wieder auf 0°C gekühlt und mit 0.43 g des Aldehyds **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 422 mg, also 1.84 mmol Olefin), gelöst in 10 ml abs. THF, versetzt.

Nach Rühren bei RT für 15 h wird die Reaktion mit ges. Ammoniumchloridlösung gequencht. Dann wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.25 g Rohöl. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Fraktion von 0.14 g geringfügig verunreinigtem Edukt-Aldehyd **22**.

Daneben werden mehrere – demgegenüber polarere – Fraktionen mit Zersetzungsprodukten erhalten. In der unpolarsten dieser Fraktionen scheinen auch Spuren der Produkt-Dehydroaminosäuren **118** bzw. **119** enthalten zu sein.

Variante b) HWE-Reaktion unter Bedingungen einer Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butanolat

0.20 g (1.78 mmol) Kalium-*tert*-butanolat werden bei -70°C unter Schutzgas in 15 ml abs. Dichlormethan suspendiert und mit 0.91 g (1.77 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100**, gelöst in 5 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Dann wird die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmt. Nach 20 min bei dieser Temperatur wird wieder auf -70°C gekühlt und dann werden 0.43 g des Aldehyds **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 422 mg, also 1.84 mmol Olefin), gelöst in 8 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Es wird 30 min bei -70°C gerührt, innerhalb von 5 h langsam auf 35°C gebracht und schließlich noch weitere 10 h bei dieser Temperatur gerührt.

Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit kaltem Wasser gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhält 0.95 g Rohöl. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Fraktion von 0.22 g stark verunreinigtem Edukt-Aldehyd **22**. Daneben werden mehrere – demgegenüber polarere – Fraktionen mit Zersetzungsprodukten erhalten. In der unpolarsten dieser Fraktionen scheinen auch Spuren der Produkt-Dehydroaminosäuren **118** bzw. **119** enthalten zu sein. In den polareren Fraktionen sind auch noch geringe Mengen des Edukt-Phosphonats sowie Zersetzungsprodukte desselben zu finden.

Variante c) HWE-Reaktion unter Bedingungen einer Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butanolat in Gegenwart von Kronenether

0.14 g (1.25 mmol) Kalium-*tert*-butanolat werden unter Schutzgas bei -70°C in 6 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Dann wird mit 0.63 g (1.22 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100**, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, und mit 0.32 g (1.21 mmol) des Kronenethers 18-Krone-6 versetzt. Anschließend wird auf 0°C erwärmt. Nach 20 min wird wieder auf -70°C gekühlt und es werden 0.30 g des Aldehyds **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 296 mg, also 1.29 mmol Olefin), gelöst in 6 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Es wird 30 min

bei -70°C gerührt, dann innerhalb von 5h auf 20°C gebracht und dann noch 10h bei dieser Temperatur gerührt.

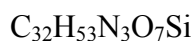
Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit kaltem Wasser gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.68 g Rohöl. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Fraktion von 0.05 g verunreinigtem Edukt-Aldehyd **22**. Daneben werden mehrere – demgegenüber polarere – Fraktionen mit Zersetzungsprodukten erhalten. In der unpolarsten dieser Fraktionen scheinen auch Spuren der Produkt-Dehydroaminosäuren **118** bzw. **119** enthalten zu sein. In den polareren Fraktionen sind auch noch Zersetzungsprodukte des Edukt-Phosphonats zu finden.

Variante d) HWE-Reaktion unter Masamune-Roush-Bedingungen

0.90 g (1.75 mmol) des Phosphonoglycin-prolinolamids **100** werden bei Raumtemperatur in 6 ml abs. Acetonitril gelöst. Dann werden 81 mg (1.91 mmol) Lithiumchlorid zugegeben. Es entsteht eine schwach trübe Lösung. Es wird 15 min bei RT gerührt. Dann werden 0.27 ml (0.19 g, 1.94 mmol) Triethylamin zugegeben (die Lösung trübt deutlich stärker ein) und es wird weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 0.41 g des Aldehyds **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 399 mg, also 1.74 mmol Olefin; Formaldehydreste nach der Ozonolyse mit Toluol herausgeschleppt), gelöst in 6 ml abs. Acetonitril, zugegeben.

Nach Rühren für 18 Stunden wird die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und dann nacheinander mit ges. Ammoniumchloridlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.08 g Rohöl.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Fraktion von 0.03 g fast reinem Edukt-Aldehyd **22**. Daneben werden mehrere – demgegenüber polarere – Fraktionen mit Zersetzungsprodukten erhalten. In der unpolarsten dieser Fraktionen scheinen auch Spuren der Produkt-Dehydroaminosäuren **118** bzw. **119** enthalten zu sein. In einer polareren Fraktion sind auch 0.07 g des Edukt-Phosphonats **100** zu finden.

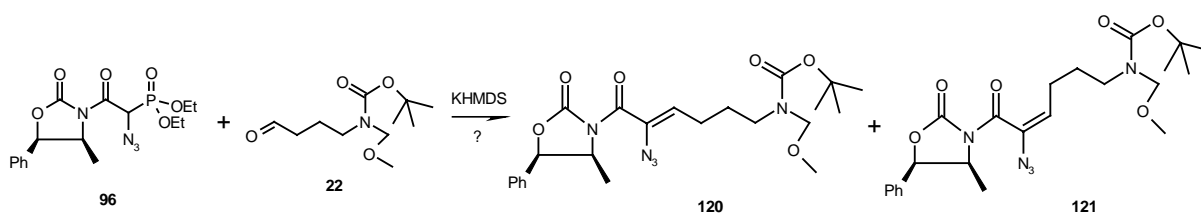


623.36 g/mol

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

7.04 – 6.96 und 6.55 – 6.46 (jeweils br, jeweils 1H, NH und Olefin-H) sowie 2.48 (dt, H, Allyl- CH_2 , $^3\text{J} = 7.4$ Hz, $^3\text{J} = 7.0$ Hz). Alle weiteren Signale werden von Signalen der nicht abtrennbaren Zersetzungsprodukte überlagert.

Versuch der Synthese von [(Z)-5-Azido-6-((4S,5R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (120) und [(E)-5-Azido-6-((4S,5R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-6-oxo-hex-4-enyl]-methoxymethyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (121)



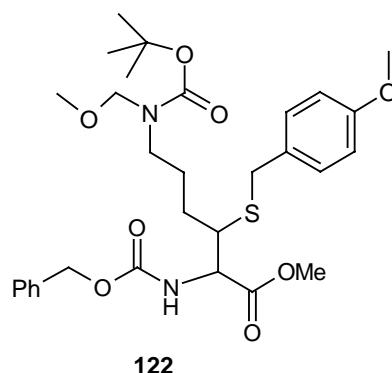
0.33 g (0.83 mmol) des Oxazolidinon-Azid-Phosphonats **96** werden unter Schutzgas in 8 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 1.86 ml (0.93 mmol) KHMDS (0.5 m in Toluol) zugetropft. Die Lösung wird braun. Es wird 30 min bei 0°C und dann 90 min bei RT gerührt. Dann wird wieder auf 0°C gekühlt und mit 0.23 g des Aldehyds **22** (Ozonolyse-Ansatz aus 0.22 g, also 0.96 mmol Olefin), gelöst in 6 ml abs. THF, versetzt. Nach Rühren für 15 h bei RT scheint der Aldehyd nahezu komplett verbraucht worden zu sein (DC).

Es wird mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt. Dann wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dann mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.48 g Rohöl.

Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben 0.04 g (0.17 mmol) des Aldehyds **22** nur Zersetzungsprodukte. Die Dehydroaminosäuren **120** und **121** tauchen nur in Spuren auf.

Verbindungen **120** und **121**: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$, 473.48 g/mol

Synthese von 2-Benzoyloxycarbonylamino-6-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäuremethylester (122)



177 mg (1.15 mmol, 10 eq.) 4-Methoxybenzylmercaptan werden unter Schutzgas bei RT in 4 ml abs. THF gelöst und mit 7.16 μ l (11.5 μ mol, 0.1 eq.) 1.6-molarer *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) versetzt. Dann wird auf -20°C gekühlt und es werden 50.0 mg (0.115 mmol) des (*Z*)-Dehydroaminosäuremethylesters **111**, gelöst in 2 ml abs. THF, zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung innerhalb von 4 h auf RT gebracht.

Anschließend wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 53.9 mg (0.91 mmol) einer Mischung des syn-Diastereomers und des anti-Diastereomers (jeweils als Racemat). Dies entspricht einer Ausbeute von 79%. Das Verhältnis der beiden Enantiomerenpaare beträgt ca. 7:1. Eine eindeutige Zuordnung zur relativen Konfiguration ist nicht möglich.

$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$

590.73 g/mol

2 Diastereomere etwa im Verhältnis 7:1 (NMR-Integration):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)²⁸⁰:

7.38 – 7.26 (m, 5H beider Isomere, CH in Ph), 7.16 (d, 2H des Mi, meta-CH in Methoxyphenyl, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 7.15 (d, 2H des Hi, meta-CH in Methoxyphenyl, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 6.86 (d, 2H des Mi, ortho-CH in Methoxyphenyl, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 6.80 (d, 2H des Hi, ortho-CH

²⁸⁰ Die Auswertung wird durch Amidkonformere erschwert.

in Methoxyphenyl, $^3J = 8.5$ Hz), 5.63 – 5.49 (br, 1H des Hi, NH), 5.49 – 5.32 (br, 1H des Mi, NH), 5.11 – 5.05 (br, 2H beider Isomere, PhCH₂O), 4.83 – 4.64 (br, 1H des Hi, NCH), 4.59 (s, 2H beider Isomere, MOM-CH₂), 4.40 – 4.36 (br, 1H des Mi, NCH), 3.78 – 3.54 (m, 8H beider Isomere, 2*OMe und PhCH₂S), 3.27 – 2.72 (br, 3H beider Isomere zusätzlich zum Signal bei 3.23 ppm, NCH₂ und SCH), 3.23 (s, 3H beider Isomere, MOM-CH₃), 1.85 – 1.48 (m, 2H beider Isomere, CH₂), 1.44 (s, 9H beider Isomere, 3*CH₃ in *tert*-Butyl), 1.41 – 1.22 (m, 2H beider Isomere, CH₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

171.32 (Ester-CO des Hi), 170.89 (Ester-CO des Mi), 158.80 (CO des Hi), 158.70 (CO des Mi), 156.36 (CO des Hi), 155.97 (quartär im p-MeO-Aromaten), 155.91 (CO des Hi), 136.34 (q im Aromaten des Mi), 136.13 (q im Aromaten des Hi), 130.12 (CH im Aromaten), 130.03 (CH im Aromaten), 129.87 (q im Aromaten des Mi), 129.60 (q im Aromaten des Hi), 128.60 (CH im Aromaten des Mi), 128.51 (CH im Aromaten des Hi), 128.31 (CH im Aromaten des Mi), 128.16 (CH im Aromaten), 128.06 CH im Aromaten), 113.92 (CH in p-MeO-Aromaten des Hi), 113.80 (CH in p-MeO-Aromaten des Mi), 80.34 (quartär in *tert*-Butyl), 78.71 (MOM-CH₂), 67.18 (PhCH₂O des Hi), 66.89 (PhCH₂O des Mi), 57.29 (NCH des Hi), 57.20 (NCH des Mi), 55.31 (MOM-OMe), 55.22 (OMe am Aromaten, Mi), 55.21 (OMe am Aromaten, Hi), 52.45 (Ester-OMe des Hi), 52.39 (Ester-OMe des Mi), 47.92 (NCH₂), 47.30 (CHS eines Isomers), 47.17 (CHS eines Isomers), 35.68 (ArCH₂S des Hi), 35.62 (ArCH₂S des Mi), 30.57 (CH₂ neben CHS), 29.66 (CH₂ neben NCH₂), 28.40 (CH₃ in *tert*-Butyl des Mi), 28.34 (CH₃ in *tert*-Butyl des Hi).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3341 (m), 3033 (m), 2953 (m), 1698 (s), 1610 (m), 1585 (w), 1512 (s), 1456 (m), 1416 (m), 1391 (m), 1367 (m), 1302 (m), 1250 (s), 1161 (s), 1035 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

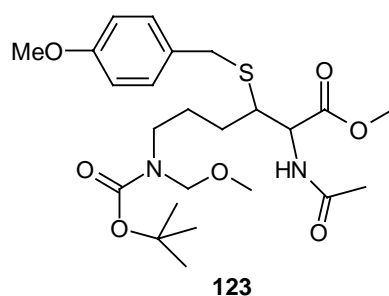
m/z (%): 548 (14) [M⁺ + H - CH₃ - CO], 547 (43) [M⁺ - CH₃ - CO], 505 (10) [M⁺ - C₄H₉ - CO], 351 (9), 350 (100), 121 (31).

EA (C₃₀H₄₂N₂O₈S):

Ber.: C 61.00, H 7.17, N 4.74, S 5.43

Gef.: C 60.98, H 7.20, N 4.71

Synthese von 2-Acetylamino-6-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäuremethylester (**123**)



0.448 g (2.90 mmol, 10 eq.) 4-Methoxybenzylmercaptan werden unter Schutzgas in 4 ml abs. THF gelöst, mit 0.018 ml (0.03 mmol, 0.1 eq.) 1.6-molarer *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) versetzt und dann auf -20°C gekühlt. Anschließend werden 0.10 g (0.29 mmol) einer Mischung aus den Dehydroaminosäuren **113** (*Z*-Isomer) und **114** (*E*-Isomer), gelöst in 3 ml abs. THF, zugegeben. Nach 3 h bei -20°C wird 39 h bei RT gerührt.

Anschließend wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.11 g (0.22 mmol) einer Mischung aus allen 4 Stereoisomeren (beide Diastereomerenpaare jeweils als Racemat) als gelbliches Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 76%. HPLC-Trennung liefert dann 64.3 mg (0.13 mmol) des unpolaren Isomers und 22.0 mg (0.04 mmol) des polaren Isomers.

$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

498.63 g/mol

Unpolares Hauptmengendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.15 (d, 2H, CH aromatisch, meta zu OMe, $^3\text{J} = 8.4$ Hz), 6.79 (d, 2H, CH aromatisch, ortho zu OMe, $^3\text{J} = 8.4$ Hz), 6.23 – 6.11 (br, 1H, NH), 4.88 – 4.80 (br, 1H, NCH), 4.57 (s, 2H, MOM- CH_2), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 2H, PhCH_2S), 3.21 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.18 – 2.97 (m, 3H, CHS und NCH $_2$), 1.99 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.68 – 1.47 (m, 2H, CH_2), 1.42 (s, 9H, 3* CH_3 in *tert*-Butyl), 1.40 – 1.28 (m, 2H, CH_2).

Polareres Mindermengendiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.19 (d, 2H, CH aromatisch, meta zu OMe, ³J = 8.4 Hz), 6.81 (d, 2H, CH aromatisch, ortho zu OMe, ³J = 8.4 Hz), 6.17 – 6.03 (br, 1H, NH), 4.76 (dd, 1H, ³J = 7.9 Hz, ³J = 4.4 Hz, NCH), 4.61 (s, 2H, MOM-CH₂), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.69 – 3.63 (br, 2H, PhCH₂S), 3.24 (s, 3H, MOM-CH₂), 3.21 – 3.11 (br, 2H, NCH₂), 2.83 – 2.71 (br, 1H, CHS), 1.91 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.85 – 1.68 (m, 2H, CH₂), 1.66 – 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl),

Analytik zur Mischung der beiden diastereomeren Enantiomerenpaare (vor HPLC):

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

171.26 (CO des Hi), 170.98 (CO des Mi), 170.22 (CO), 169.75 (CO des Mi), 158.79 (quartär neben OMe des Hi), 158.73 (quartär neben OMe des Mi), 155.73 (CO des Hi), 155.09 (CO des Mi), 130.06 (CH aromatisch des Mi), 129.97 (CH aromatisch des Hi), 129.61 (quartär, aromatisch), 113.93 (CH aromatisch des Mi), 113.89 (CH aromatisch des Hi), 80.07 (quartär in *tert*-Butyl), 78.65 (MOM-CH₂ des Hi), 78.44 (MOM-CH₂ des Mi), 55.34 (NCH des Hi), 55.18 (OMe), 55.04 (NCH des Mi), 54.97 (OMe), 52.38 (Ester-OMe des Hi), 52.30 (Ester-OMe des Mi), 47.20 (CHS des Hi), 47.02 (CHS des Mi), 45.71 (NCH₂ des Hi), 44.99 (NCH₂ des Mi), 35.54 (PHCH₂S), 30.80 (CH₂ des Hi), 30.35 (CH₂ des Mi), 28.25 (3*CH₃ in *tert*-Butyl), 26.45 (CH₂ des Hi), 25.77 (CH₂ des Mi), 23.07 (Acetyl-CH₃ des Hi), 22.98 (Acetyl-CH₃ des Mi).

IR (NaCl-Film):

ν (cm⁻¹) = 3315 (m), 2936 (s), 2838 (m), 1747 (s), 1699 (s), 1611 (m), 1584 (w), 1513 (s), 1439 (m), 1418 (s), 1391 (m), 1368 (s), 1301 (s), 1250 (s), 1211 (m), 1176 (s), 1089 (m), 1035 (m).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

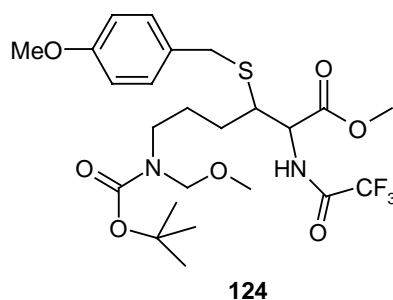
m/z (%): 499 (100) [M⁺ + H], 498 (27) [M⁺], 485 (16) [M⁺ + H - CH₂], 467 (8) [M⁺ - OCH₃], 454 (8) [M⁺ + H - CH₂OCH₃] bzw. [M⁺ - H - OCCH₃], 392 (3), 308 (3), 306 (4), 121 (6).

EA (C₂₄H₃₈N₂O₇S):

Ber.: C 57.81, H 7.68, N 5.62, S 6.43

Gef.: C 57.74, H 7.59, N 5.54, S 6.40

Synthese von 6-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxybenzylsulfanyl)-2-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-hexansäuremethylester (124)



948 mg (6.15 mmol, 10 eq.) 4-Methoxybenzylmercaptan werden mit 0.039 ml (0.06 mmol, 0.1 eq.) 1.6-molarer *n*-Butyllithium-Lösung (in *n*-Hexan) versetzt. Dann wird auf -20°C gekühlt. Danach werden 245 mg (0.62 mmol) der *N*-Trifluoracetyl-geschützten (*Z*)-Dehydroaminosäure **116**, gelöst in 2 ml abs. THF, zugegeben. Nach 3 h bei -20°C wird für 24 h bei RT gerührt.

Dann wird Wasser zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 298 mg (0.54 mmol) eines farblosen Öls. Das entspricht einer Ausbeute von 88%.

HPLC einer kleinen Probe dieses Öls an chiraler Säule liefert beide Diastereomere, jeweils als Racemat. Das Verhältnis von unpolarerem Diastereomer zu polarerem Diastereomer beträgt nach HPLC 58 zu 42.

$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

552.60 g/mol

Unpolareres Hauptmengendiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.15 (d, 2H, meta-CH in Methoxyphenyl, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 7.14 – 7.03 (br, 1H, NH), 6.79 (d, 2H, ortho-CH in Methoxyphenyl, $^3\text{J} = 8.5$ Hz), 4.75 (dd, 1H, NCH, $^3\text{J} = 8.5$ Hz, $^3\text{J} = 4.0$ Hz), 4.59 (s, 2H, MOM- CH_2), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.66 (s, 2H, PhCH_2S), 3.23 (s, 3H, MOM- CH_3), 3.21 – 3.09 (br, 2H, NCH_2), 2.88 – 2.77 (br, 1H, SCH), 1.78 – 1.56 (m, 2H, CH_2), 1.55 – 1.44 (m, 2H, CH_2), 1.43 (s, 9H, 3^*CH_3 in *tert*-Butyl).

Polareres Mindermengendiastereomer:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

7.20 – 7.05 (br, 1H, NH), 7.14 (d, 2H, meta-CH in Methoxyphenyl, ³J = 8.5 Hz), 6.78 (d, 2H, ortho-CH in Methoxyphenyl, ³J = 8.5 Hz), 4.79 (d, br, 1H, NCH, ³J = 8.7 Hz), 4.55 (s, 2H, MOM-CH₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.56 (s, 2H, PhCH₂S), 3.19 (s, 3H, MOM-CH₃), 3.16 – 3.01 (br, 3H, SCH und NCH₂), 1.68 – 1.56 (m, 1H, CHH), 1.55 – 1.31 (m, 3H, CHH und CH₂), 1.40 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl).

Instrumentelle Analytik der Mischung beider Diastereomere:

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

169.56 (CO eines Isomers) 169.26 (CO eines Isomers), 158.94 (CO eines Isomers), 158.91 (CO eines Isomers), 158.11 + 157.62 + 157.11 + 156.62 (CO eines Isomers neben CF₃), 158.04 + 157.55 + 157.04 + 156.54 (CO eines Isomers neben CF₃), 155.17 (q, Arylring eines Isomers neben OMe), 155.13 (q, Arylring eines Isomers neben OMe), 130.00 (CH, Arylring, beide Isomere), 129.18 (q, Arylring eines Isomers neben CH₂S), 129.10 (q, Arylring eines Isomers neben CH₂S), 121.35 + 117.54 + 113.78 + 109.92 (CF₃ eines Isomers), 121.29 + 117.47 + 113.72 + 109.84 (CF₃ eines Isomers), 114.05 (CH, Arylring eines Isomers), 113.98 (CH, Arylring eines Isomers), 80.24 (q in *tert*-Butyl, beide Isomere), 78.78 (MOM-CH₂ eines Isomers), 78.57 (MOM-CH₂ eines Isomers), 55.57 + 55.54 + 55.51 + 55.48 (NCH, beide Isomere), 55.39 (MOM-CH₃ eines Isomers), 55.27 (MOM-CH₃ eines Isomers), 55.18 (MeO im Aromaten, beide Isomere), 52.89 (Ester-OMe eines Isomers), 52.83 (Ester-OMe eines Isomers), 46.67 (SCH eines Isomers), 46.61 (SCH eines Isomers), 45.70 (NCH₂ eines Isomers), 44.82 (NCH₂ eines Isomers), 35.65 (PHCH₂S eines Isomers), 35.63 (PHCH₂S eines Isomers), 30.83 (CH₂ neben SCH eines Isomers), 30.26 (CH₂ neben SCH eines Isomers), 28.24 (CH₃ in *tert*-Butyl eines Isomers), 28.21 (CH₃ in *tert*-Butyl eines Isomers), 26.47 (CH₂ neben NCH₂ eines Isomers), 25.70 (CH₂ neben NCH₂ eines Isomers).

MS (FD, 5kV/10mA/min):

m/z (%): 553 (100) [M⁺ + H], 538 (17) [M⁺ + H – CH₃], 537 (4) [M⁺ – CH₃], 509 (13) [M⁺ + H – C₂H₄O], 290 (9) [M⁺ – C₄H₉ – F₃CC=O – PhOMe].

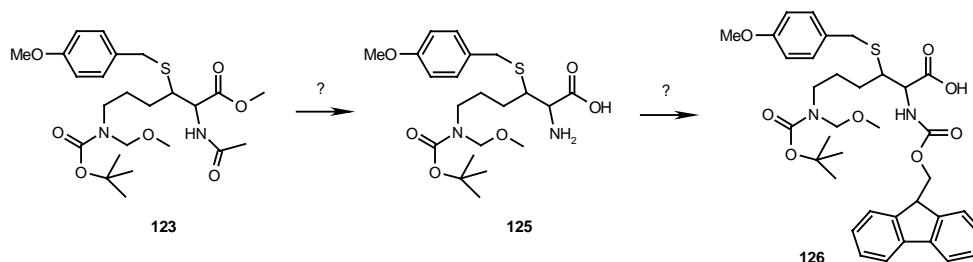
EA (C₂₄H₃₅F₃N₂O₇S):

Ber.: C 52.17, H 6.38, N 5.07, S 5.91

Gef.: C 52.20, H 6.36, N 5.11, S 5.92

R_f = 0.2 (EE/PE 1:1), Ninhydrin

Versuch der Synthese von 6-(N-tert-Butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäure (126) über 2-Amino-6-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäure (125) aus dem N-Acetyl-Substrat 123



1. Stufe: Umsetzung von Mercaptolysinderivat 123 mit Lithiumhydroxid

64.0 mg (0.128 mmol) des N-Acetyl-3-Mercapto-Aminosäuremethylesters **123** (Fraktion des unpolaren Hauptmengenisomers) werden unter Schutzgas in 3 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 0.5 ml Wasser versetzt. Dann werden 10.8 mg (0.257 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter magnetischem Rühren in einer Synthesemikrowelle zur Reaktion gebracht (150 W, Ramp-Time 5 min, Hold = Reaktionszeit 10 min, T = 70°C).

Nach erfolgter DC-Kontrolle wird zur Reaktionsmischung solange 0.1-molare Zitronensäurelösung gegeben bis ein pH von 7 erreicht ist. Diese wässrige Lösung wird sogleich weiter umgesetzt.

C₂₁H₃₄N₂O₆S

442.57 g/mol

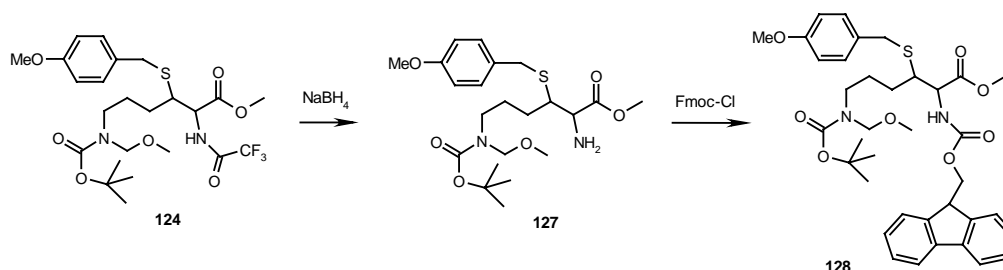
2. Stufe: Umsetzung der in der 1. Stufe erhaltenen wässrigen Lösung mit Fmoc-Cl

Zu dieser wässrigen Lösung von (nach theoretischer Ausbeute) 56.8 mg (0.128 mmol) in Dioxan werden 3 ml 1,4-Dioxan gegeben und dann wird mit 66.4 mg (0.257 mmol) Fmoc-Cl, gelöst in 2 ml 1,4-Dioxan, versetzt. Nach 3 h bei RT wird weitere 15 h bei 4°C gerührt.

Anschließend wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 94.3 mg Rohöl. Dieses besteht allerdings vorwiegend aus Zersetzungsprodukten. Das Produkt **126** ist nicht in nennenswerter Menge enthalten.

Verbindung **126**: C₃₆H₄₄N₂O₈S, 664.81 g/mol

Synthese von 6-(N-tert-Butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäuremethylester (128) über 2-Amino-6-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäuremethylester (127) aus N-Trifluoracetyl-Substrat 124



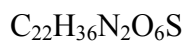
1. Stufe: Synthese von 2-Amino-6-(N-tert-butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäuremethylester (127)

150 mg (0.271 mmol) N-Trifluoracetyl-mercapto-aminosäuremethylester **124** (annähernd 1:1-Mischung beider zueinander diastereomerer Enantiomerenpaare, jeweils als Racemat) werden unter Schutzgas in 4 ml abs. Ethanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 20.5 mg (0.543 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 30 min bei 0°C wird 3 h bei RT gerührt.

Anschließend werden zur Zersetzung überschüssigen Natriumborhydrids 0.5 ml Aceton zugesetzt. Nach 15 min wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend abdestilliert. Dann werden 40 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und es wird

mehrmals mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 124 mg gelblichen Rohöls.

Das Produkt wird nach DC-Kontrolle (nur Startfleck; EE, Ninhydrin) direkt weiter umgesetzt (in Reaktion zu Verbindung **126**, siehe unten).

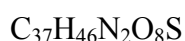


456.59 g/mol

2. Stufe: Synthese von 6-(N-tert-Butoxycarbonyl-N-methoxymethyl-amino)-2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-hexansäuremethylester (128)

124 mg (ca. 0.27 mmol) des Mercapto-Aminosäuremethylesters **127** (Rohsubstanz) werden unter Schutzgas in 3 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 70.2 mg (0.543 mmol) Diisopropylethylamin (Hünig-Base) versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt. Hierzu wird eine Lösung von 140 mg (0.543 mmol) Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) in 3 ml abs. Dichlormethan getropft. Dann wird 1 h bei 0°C und anschließend 14 h bei RT gerührt.

Anschließend wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 76.0 mg (0.112 mmol) des leicht verunreinigten Produkts als gelbliches Öl. Das entspricht einer Ausbeute über beide Stufen von 41%. Einfache HPLC führt zu keiner vollständigen Abtrennung sämtlicher Verunreinigungen. Erneute HPLC der Hauptfraktion der ersten HPLC-Trennung liefert 12.3 mg (0.018 mmol) des Diastereomergemisches beider Enantiomerenpaare, wobei ein Diastereomer ein wenig überwiegt.



678.84 g/mol

Analytik des Diastereomergemisches nach zwei HPLC-Reinigungsstufen:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.75 (d, 2H, Fmoc, ³J = 7.4 Hz), 7.63 – 7.55 (m, 2H, Fmoc mehrerer Isomere), 7.39 (t, 2H, Fmoc, ³J = 7.4 Hz), 7.30 (t, 2H, Fmoc, ³J = 7.4 Hz), 7.18 (d, 2H, CH aromatisch, meta zu

OMe, $^3J = 8.1$ Hz), 6.82 (d, 0.9H, 2H des Mi, $^3J = 8.1$ Hz), 6.79 (d, 1.1H, 2H des Hi, $^3J = 8.1$ Hz), 5.62 – 5.48 (br, 0.85H, NH mehrerer Isomere), 5.22 – 5.17 (br, 0.15H, NH eines Amid-Isomers), 4.60 (s, 2H, MOM-CH₂), 4.45 – 4.28 /m, 2H, Fmoc), 4.22 (t, 1H, Fmoc, $^3J = 6.8$ Hz), 3.77 und 3.74 (jeweils s, zusammen 3H, OMe zweier Isomere), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.71 – 3.67 (br, 0.9 H, 2H des Mi, PhCH₂S), 3.62 – 3.58 (br, 1.1H, 2H des Hi, PhCH₂S), 3.24 (s, 1.35H, 3H des Mi, MOM-CH₃), 3.23 (s, 1.65H, 3H des Hi, MOM-CH₃), 3.21 – 3.04 (br, 2.55H, CHS des Hi und NCH), 2.92 – 2.77 (br, 0.45 H, CHS des Mi), 1.78 – 1.36 (m, 4H, 2*CH₂), 1.44 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

171.35 (CO), 158.82 (CO), 158.76 (CO), 156.36 (quartär im Aromaten neben OMe), 143.68 (quartär in Fmoc), 141.28 (quartär in Fmoc), 130.05 (CH aromatisch), 129.58 (quartär im Aromaten para zu OMe), 127.71 (CH aromatisch), 127.08 (CH aromatisch), 125.09 (CH aromatisch), 119.97 (CH aromatisch), 113.93 (CH aromatisch), 80.12 (q in *tert*-Butyl), 78.72 (MOM-CH₂), 67.28 (OCH₂ in Fmoc), 55.40 (NCH), 55.27 (OMe am Aromaten), 55.23 (MOM-CH₃), 52.57 (Ester-OMe), 47.23 (CH in Fmoc), 47.12 (SCH), 45.73 (NCH₂), 35.68 (PHCH₂S), 30.57 (CH₂), 29.67(CH₂), 28.30 (CH₃ in *tert*-Butyl).

IR (KBr-Pressling):

ν (cm⁻¹) = 3407 (m), 2952 (m), 1698 (s), 1610 (m), 1511 (s), 1478 (m), 1451 (m), 1416 (m), 1390 (m), 1367 (m), 1302 (m), 1250 (s), 1152 (s), 1081 (m).

MS (FD, 10mA/5kV/min):

m/z (%): 679 (4) [M⁺ + H], 678 (1) [M⁺], 677 (1) [M⁺ - H], 648 (21) [M⁺ + H - MeO], 647 (1) [M⁺ - MeO], 636 (34) [M⁺ + H - CO - CH₃], 635 (100) [M⁺ - CO - CH₃], 196 (11), 170 (2).

EA (C₃₇H₄₆N₂O₈S):

Ber.: C 65.47, H 6.83, N 4.13

Gef.: C 65.36, H 6.87, N 4.19

R_f = 0.1 (EE/PE 1:1, Anisaldehyd)

3 Synthesen zum Thema: Untersuchungen zur Synthese von Ansa-Seco-Steroiden

3.1 Synthese der Reagenzien

Synthese der benzolischen Stickstoff-Wasserstoff-Säure (HN₃)

2.00 g (30.8 mmol) Natriumazid werden mit 0.55 g (30.5 mmol) Wasser zu einem Brei verrührt und dann mit 13 ml Benzol versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt (Innenthermometer!) und tropfenweise mit insgesamt 0.84 ml (15.8 mmol) konz. Schwefelsäure versetzt.

Nach 10-minütigem Rühren bei 0°C - 5°C wird die organische Lösung abdekantiert und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Zur Kontrolle der Aktivität werden von dieser benzolischen Lösung 2 ml entnommen und mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Zu dieser Mischung wird dann etwas Phenolphthalein gegeben und bis zur bleibenden Lilafärbung mit 5-normaler Natriumhydroxidlösung titriert. Es sind 0.65 ml der 5n-NaOH-Lösung dazu nötig; das entspricht 3.25 mmol. Also sind pro Milliliter der benzolischen Lösung etwa 1.6 mmol HN₃ enthalten, sie ist somit etwa 7%-ig.

Synthese von PCC auf Alox²⁸¹

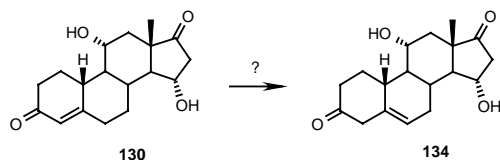
6.00 g (60.0 mmol) Chromtrioxid werden in 11.0 ml 6 N Salzsäure (66.0 mmol) gelöst und auf etwas über 40°C erhitzt. Dann werden bei dieser Temperatur langsam (über eine Zeitspanne von ca. 10 min) 4.85 ml (4.76 g, 60.2 mmol) Pyridin zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einem auf etwas unter 10°C temperierten Kältebad abgekühlt bis sich ein helloranger Feststoff bildet. Dann wird wieder auf etwas über 40°C erhitzt, wobei sich wieder eine klare Lösung bildet. Danach werden 50.0 g Aluminiumoxid (Chromatographiequalität, neutral) zugegeben und die Mischung wird heftig verrührt.

Dann wird die orange, feste Masse unter vermindertem Druck weitgehend von Wasser befreit. Nach anschließender 2-stündiger Trocknung im Vakuum bei etwa 35°C erhält man ca. 60 g orangefarbenen Pulvers.

²⁸¹ Cheng, Y.-S.; Liu, W.-L.; Chen, S.-I.; *Synthesis* **1980**, 223–224

3.2 Synthese der Steroid-Substrate

Versuch der Synthese von (8S,9S,10R,11R,13S,14S,15S)-11,15-Dihydroxy-13-methyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-dion (**134**)



Variante a) mit Kalium-*tert*-butanolat als Base

0.30 g (0.99 mmol) des Steroids **130** werden in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 1.13 g (10.1 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und mit 3.90 g (91.7 mmol) *tert*-Butanol versetzt.

Nach 2 Stunden des Rührens bei Raumtemperatur wird mit 25 ml 10%-iger Essigsäure versetzt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Dann wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit etwa 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält eine Mischung diverser Zersetzungsprodukte. Das Produkt-Steroid **134** wird nicht gebildet.

Variante b) mit Kaliumhydroxid als Base

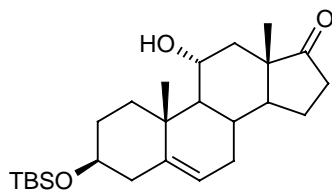
145 mg (0.48 mmol) des Steroids **130** werden in 20 ml Diethylether gelöst und mit 0.35 g (6.24 mmol) Kaliumhydroxid-Pulver versetzt.

Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird mit 15 ml 10%-iger Essigsäure versetzt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Dann wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Man erhält 122 mg Rohöl, welches fast ausschließlich aus Edukt-Steroid **130** besteht. Das Produkt-Steroid **134** wird nicht gefunden.

Auch bei einer auf 39 h verlängerten Reaktionszeit ändert sich daran nichts.

Verbindung **134**: C₁₈H₂₄O₄, 304.37 g/mol

Synthese von (3S,8S,9S,10R,11R,13S,14S)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (135)



135

0.60 g (1.97 mmol) des Steroids **131** werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 0.34 g (4.14 mmol) Imidazol versetzt und dann auf 0 °C gekühlt. Unter Schutzgas werden 0.44 g (2.92 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Dann wird auf Raumtemperatur kommend gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 8 Stunden wird erneut auf 0°C abgekühlt und es werden 0.10 g (0.66 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 3 ml Dichlormethan, zugegeben. Anschließend wird das Kühlbad wieder entfernt.

Nach einer weiteren Stunde wird die Reaktion abgebrochen (auf dem DC zeigt sich dann schon ein sehr schwacher Fleck einer im Vergleich zum Produkt unpolaren Substanz - womöglich das Steroid-Derivat mit doppeltem TBS-Schutz). Dazu wird dann mit 15 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase nach Phasentrennung mit Diethylether extrahiert.

Anschließend werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.0 g farblosen Feststoffs.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.76 g (1.82 mmol) des reinen Produkts **135** und 0.04 g (0.13 mmol) unumgesetzten Edukts. Dies entspricht einer Ausbeute von 92 % (bzw. 99 % bei Berücksichtigung der Edukt-Rückgewinnung).

$C_{25}H_{42}O_3Si$

418.69 g/mol

Smp.: 212 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

5.33 (d, 1H, H-6, $^3J = 5.0$ Hz), 4.02 (m, 1H, H-11), 3.42 (m, 1H, H-3), 2.49 (d, 1H, H-1_B, $^3J = 13.8$ Hz), 2.42 (dd, 1H, H-16_B, $^3J = 19.4$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz), 2.24 (t, 1H, H-12_B, $^3J = 12.0$ Hz),

2.13 (dd, 1H, H-12_A, ³J = 14Hz, ³J < 3 Hz), 2.00-2.09 (m, 3H, H-4_B, H-16_A, H-7_B), 1.82-1.92 (m, 2H, H-15_B und OH), 1.57-1.65 (m, 2H, H-2_B, H-7_A), 1.41-1.56 (m, 3H, H-15_A, H-2_A, H-8), 1.30 (m, 1H, H-14), 1.23 (t, 1H, H-4_A, ³J ca.11 Hz), 1.11 (s, 3H, H-19), 1.08 (m, 1H, H-1_A), 1.01 (t, 1H, H-9, ³J = 12 Hz), 0.84 (s, 3H, H-18), 0.83 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl), -0.05 (s, 6H, Si-Me in TBS).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

219.15 (C-17), 142.25 (C-5), 120.06 (C-6), 72.50 (C-3), 68.40 (C-11), 56.88 (C-9), 50.62 (C-14), 47.87 (C-13), 43.26 (C-12), 42.47 (C-4), 39.06 (C-1), 38.35 (C-10), 35.84 (C-16), 32.08 (C-2), 31.35 (C-8), 30.72 (C-7), 25.86 (CH₃ in *tert*-Butyl), 21.71 (C-15), 19.06 (C-19), 18.12 (quartäres C in TBS), 14.17 (C-18), -4.64 (Si-Me in TBS).

IR (KBr):

ν (cm⁻¹) = 3500 (s), 2927 (s), 2881 (s), 2856 (s), 1733 (s), 1471 (w), 1461 (m), 1380 (m), 1367 (w), 1257 (m), 1217 (w), 1095 (s), 1028 (w), 1005 (m), 963 (w), 890 (m), 881 (m), 863 (w), 835 (m), 810 (w), 773 (m).

MS (80 eV, EI, 160°C):

m/z (%): 417 (0.5) [M⁺ - H], 403 (2) [M⁺ - CH₃], 362 (34) [M⁺ - CH₂=C(CH₃)₂], 361 (100) [M⁺ - C₄H₉], 343 (7) [M⁺ - C₄H₉ - H₂O], 270 (9) [M⁺ - TBSO - OH], 269 (38) [M⁺ - TBSO - H₂O], 251 (7) [M⁺ - TBSO - H₂O - H₂O], 171 (7) [TBSO-CH-CH-CH₂, entstanden nach Bruch der Bindung zwischen C-3 und C-4 und sich daran anschließende Fragmentierung], 145 (5) [C₁₁H₁₃, gebildet aus A- und B-Ring mit der Methylgruppe C-19 außerdem auch TBSO-CH₂], 119 (4) [*tert*-Butyl-Si(OH)₂], 81 (7) [C₅H₅O, gebildet aus dem D-Ring, außerdem auch C₆H₉], 75 (11), Me₂SiOH, auch C₆H₃].

HRMS (80 eV, EI, 160°C):

[M⁺ - CH₃]

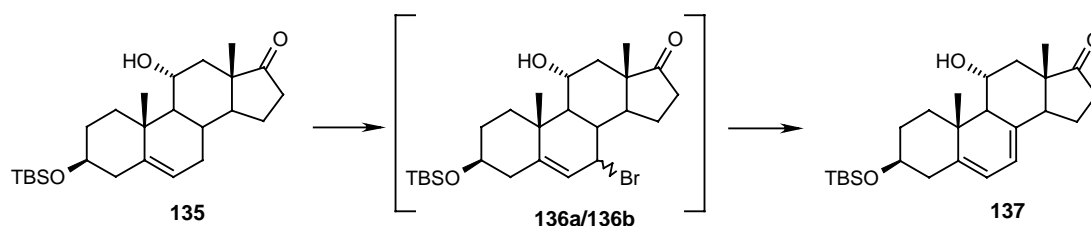
Ber.: 403.266849

Gef.: 403.26944 (für C₂₄H₃₉O₃Si)

R_f = 0.47 (*n*-Hexan/EE 1:1), wenig UV-aktiv, Anisaldehyd-Reagenz

Allylbromierungs-Eliminierungssequenz an Steroid **135**

Versuch der Synthese von (3*S*,9*S*,10*R*,11*R*,13*S*,14*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-17-on (**137**) über intermediäres (3*S*,7*R*,8*S*,9*S*,10*R*,11*R*,13*S*,14*S*)-7-Bromo-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (**136a**) bzw. (3*S*,7*S*,8*S*,9*S*,10*R*,11*R*,13*S*,14*S*)-7-Bromo-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-11-hydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (**136b**)



0.10 g (0.24 mmol) des Steroids **135** werden in 24 ml abs. *n*-Hexan gelöst und mit 52 mg (0.18 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, gelöst in 8 ml abs. *n*-Hexan versetzt. Hierzu werden 8 mg (0.05 mmol) AIBN, gelöst in 8 ml abs. *n*-Hexan, gegeben.

Die Reaktionsmischung wird 1 h zum Rückfluss erhitzt und dabei mit einer Photolampe, die zwischendurch immer wieder für ein paar Minuten ausgeschaltet wird (um Überhitzung zu vermeiden), bestrahlt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird ausgefallenes 5,5-Dimethylhydantoin abgesaugt und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingengt.

Der Rückstand wird in 10 ml abs. Xylol gelöst, mit 0.50 g (2.43 mmol) 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin versetzt und für 2 h zum Sieden erhitzt. Dabei wird die ursprünglich gelbe Lösung zwischenzeitlich grünlich, dann grünbräunlich und schließlich orange.

Die Lösung wird nach Abkühlung auf RT gegebenenfalls filtriert, mit *n*-Hexan verdünnt und dann nacheinander mit 2 N Zitronensäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.5 g eines dunkelgelben öligen Rückstands, der noch mit Xylol behaftet ist.

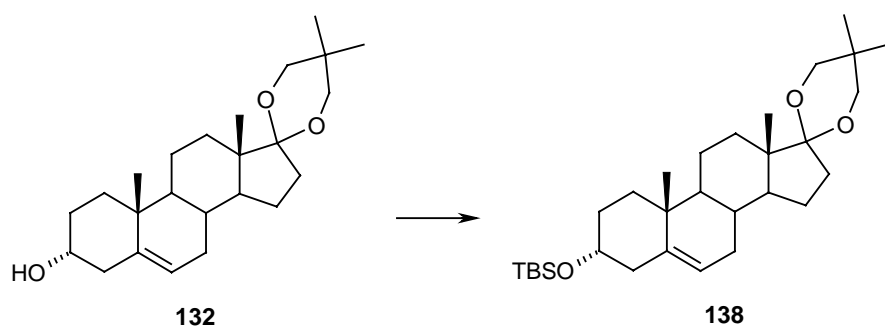
Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert neben einer großen Menge an Zersetzungsprodukten 60 mg einer Mischung mehrerer ungesättigter Steroide. Hierin ist – allem Anschein nach – in geringer Menge auch das Dien **137** enthalten. Dieses lässt sich aber nicht rein isolieren.

C₂₅H₄₀O₃Si

416.68 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) aus der Mischung mehrerer Verbindungen:5.59 (dd, 1H, H-6 oder H-7, ³J = 5.4 Hz, ⁴J = 2.0 Hz), 5.41 (d, 1H, H-7 oder H-6, ³J = 5.4 Hz).**TBS-Schutz von Steroid 132**

Synthese von (3R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**138**)



Variante a) Umsetzung in DMF

0.60 g (1.60 mmol) des Steroids **132** werden unter Schutzgas in 3 ml abs. DMF gelöst, mit 0.37 g (4.51 mmol) Imidazol versetzt und dann auf 0 °C gekühlt. Danach werden 0.45 g (2.99 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid, gelöst in 3.50 ml abs. DMF, zugetropft. Anschließend wird innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur kommend und dann noch weitere 12 h bei dieser gerührt.

Zwar scheint sich das gewünschte Produkt anfangs zu bilden, aber es treten in erheblichem Umfang Nebenreaktionen auf, beispielsweise auch die Zersetzung des Ketals (DC-Analyse). Deshalb wird der Reaktionsansatz verworfen.

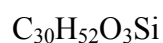
Variante b) Umsetzung in Dichlormethan

0.50 g (1.33 mmol) des Steroids **132** werden unter Schutzgas in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 0.28 g (3.41 mmol) Imidazol, gelöst in 6 ml abs. Dichlormethan, versetzt. Dann wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.38 g (3.05 mmol) *tert*-Butyldimethyl-

silylchlorid, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Bei der Vereinigung der beiden klaren Lösungen erfolgt eine Eintrübung der resultierenden Reaktionsmischung, weshalb weitere 8 ml abs. Dichlormethan zugegeben werden. Die Lösung ist allerdings auch danach nicht vollkommen klar. Dann wird innerhalb von 3 h auf Raumtemperatur kommend und anschließend noch weitere 12 h bei dieser gerührt. Wegen unvollständigen Reaktionsablaufs (DC zeigt noch Edukt) werden dann 0.20 ml (0.15 g, 1.43 mmol) Triethylamin und 0.20 g (1.33 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Nach weiteren 6 Stunden (DC zeigt immer noch Edukt) werden weitere 0.60 ml (0.44 g, 4.30 mmol) Triethylamin und 0.20 g (1.33 mmol) *tert*-Butyl-dimethylsilylchlorid, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugegeben. Nach Rühren für 15 h bei RT wird für 1 h zum Rückfluss erhitzt.

Dann wird die Reaktionslösung mit verdünnter Ammoniumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase zunächst einmal mit Dichlormethan und dann mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.96 g gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung liefert neben geringen Mengen unumgesetzten Edukts (Steroid **132**) 0.36 g (0.74 mmol) des Produkts als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 56%,



488.83 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

5.15 (s, br, 1H, H-6), 3.93 (s, br, 1H, H-3), 3.58 (d, 1H im Ketal, ³J = 11.2 Hz), 3.41 (d, 1H im Ketal, ³J = 10.7 Hz), 3.31 (d, 1H im Ketal, ³J = 11.2 Hz), 3.30 (d, 1H im Ketal, ³J = 10.7 Hz), 2.35 (br, 1H, H_{4B}), 1.11 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, C-19), 0.85 (s, 9H, *tert*-Butyl-Si), 0.81 (s, 3H, CH₃), 0.67 (s, 3H, H-18), 0.00 und -0.01 (je s, zusammen 6H, SiMe₂).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

141.57 (C-5), 121.18 (C-6), 108.93 (C-17), 72.55 (C-3), 71.34 und 70.59 (2*OCH₂ im Ketal), 50.10 und 48.92 (C-9 und C-14), 46.87 (C-13), 42.76 (C-4), 37.34 (C-10), 36.41 (C-1), 33.13 (C-16), 32.01 (CH), 31.95 (CH₂), 31.47 (CH₂), 30.83 (quartär im Ketal), 30.32 (CH₂), 25.62

(3*CH₃ in *tert*-Butyl), 23.46 (C-15), 22.48 und 22.01 (2*CH₃ im Ketal), 20.13 (C-11), 18.01 (quartär in *tert*-Butyl), 14.04 und 13.51 (C-18 und C-19), -4.61 (SiMe₂).

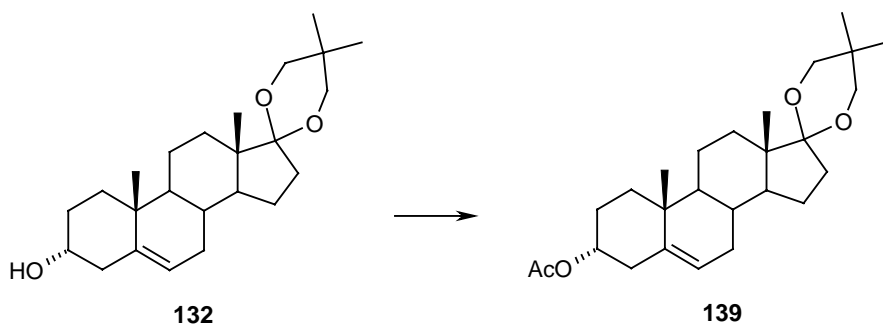
MS (80eV, EI, 165°C):

m/z (%): 488 (1) [M⁺], 473 (19) [M⁺ - CH₃], 432 (9) [M⁺ - C₄H₈], 431 (31) [M⁺ - C₄H₉], 357 (6) [M⁺ - TBSO], 356 (7) [M⁺ - TBSOH].

R_f = 0.67 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Acetylierung an Steroid **132**

Synthese von Essigsäure-(3R,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-3-yl-ester (**139**)



0.50 g (1.33 mmol) des Steroids **132** werden in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Mischung aus 0.25 ml (0.27 g, 2.64 mmol) Acetanhydrid, 0.60 ml (0.44 g, 4.30 mmol) Triethylamin und 0.15 g (1.23 mmol) DMAP, gelöst in 5 ml abs. Dichlormethan, zuge tropft. Dann wird 2.5 h lang auf etwa 10°C kom mend gerührt.

Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 2 ml Methanol versetzt. Fünf Minuten später wird ges. Ammoniumchloridlösung zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Dann werden die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.65 g eines gelben Pulvers. Dieses wird in wenig Dichlormethan gelöst und über Kieselgel filtriert. Nach Abdestillieren des Eluens unter vermindertem Druck erhält man 0.51 g (1.22 mmol) eines farblosen Pulvers. Dies entspricht einer Ausbeute von 92%.

$C_{26}H_{40}O_4$

416.60 g/mol

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):

5.21 (m, 1H, H-6), 4.94 – 4.89 (m, 1H, H-3), 3.58 (d, 1H im Ketal, $^3J = 11.2$ Hz), 3.41 (d, 1H im Ketal, $^3J = 10.7$ Hz), 3.31 (d, 1H im Ketal, $^3J = 11.2$ Hz), 3.30 (d, 1H im Ketal, $^3J = 10.7$ Hz), 2.47 – 2.36 (m, 1H, H_{4B}), 1.97 (s, 3H, Acetyl- CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 0.77 (s, 3H, CH_3), 0.66 (s, 3H, H-18).

^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$):

170.75 (CO), 138.50 (C-5), 121.85 (C-6), 108.77 (C-17), 72.58 (n C-3), 70.62 und 70.54 (jeweils CH_2 im Ketalring), 49.99 und 49.01 (9 und 14), 46.88, 36.99, 36.30, 33.51, 31.94, 31.39, 30.32, 29.34, 27.08, 26.16, 23.45, 22.52 (Acetyl- CH_3), 22.02, 21.35, 20.15, 18.92 (C-19), 13.99 (C-18).

MS (80eV, EI, 180°C):

m/z (%): 416 (2) [M^+], 401 (22) [$M^+ - CH_3$], 357 (13) [$M^+ - AcO$], 356 (19) [$M^+ - AcOH$], 330 (3) [$M^+ - C_5H_{10}O$], 271 (4), 270 (3).

HRMS (80 eV, EI, 155°C):

[$M^+ - CH_3$]

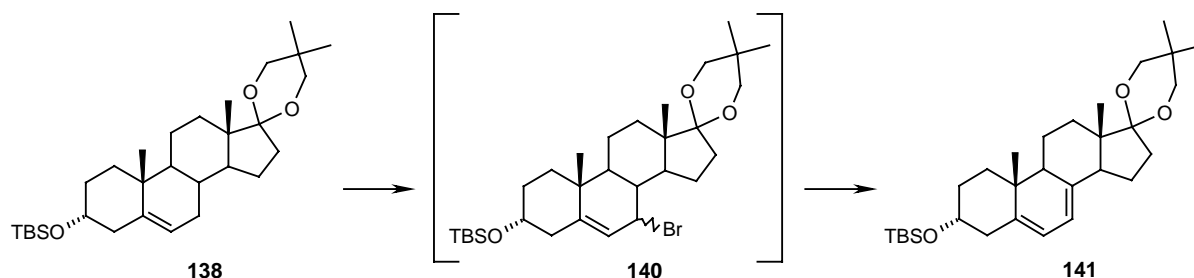
Ber.: 401.269125

Gef.: 401.269436 (für $C_{25}H_{37}O_4$)

$R_f = 0.64$ (Hex/EE 1:1)

Allylbromierungs-Eliminierungssequenz an Steroid 138

Synthese von (3R,9S,10R,13S,14S)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**141**) über intermediäres (3R,8R,9S,10R,13S,14S)-7-Brom-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**140**)



0.32 g (0.65 mmol) des 3(α)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-Steroids **138** werden unter Schutzgas in 13 ml abs. *n*-Hexan gelöst und mit 0.16 g (0.56 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin sowie 0.02 g (0.12 mmol) AIBN versetzt. Diese Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt, wobei sich anfangs eine gelbliche, klare Lösung bildet. Die Lösung färbt sich im Verlauf der Zeit dann zunächst bräunlich-gelb, bis sie schließlich nach ca. 20 - 30 min wieder einen gelblichen Farbton annimmt; dabei fallen dann auch farblose Flocken von 5,5-Dimethylhydantoin aus.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene 5,5-Dimethylhydantoin abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend in 7 ml abs. Xylol gelöst, mit 0.62 ml (4.61 mmol) Chinaldin (2-Methylchinolin) versetzt und für 2 h zum Sieden erhitzt. Dabei wird die ursprünglich gelbe Lösung zwischenzeitlich grünlich, dann grünbräunlich und schließlich orange.

Danach wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und mit 30 ml *n*-Hexan verdünnt. Anschließend wird nacheinander mit verdünnter Zitronensäurelösung, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird hernach über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Xylol-Reste werden anschließend im Vakuum abdestilliert. Man erhält 0.40 g gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.19 g (weniger als 0.39 mmol bzw. 60%) eines gelben Öls, in welchem eine Mischung aus Produkt **141**, hierzu isomeren Verbindungen und auch einem Steroid-Trien enthalten zu sein scheint.

Da die chromatographische Trennung dieses Gemisches gemäß analytischer HPLC problematisch ist, wird das Produkt nicht in reiner Form isoliert, sondern gleich unter Schutzgruppenabspaltung zum Alkohol **142** umgesetzt (siehe unten).

Analytische Daten aus dem deutlich verunreinigten Rohprodukt:

$C_{30}H_{50}O_3Si$

486.81 g/mol

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):

5.62 – 5.32 (m, 2H, H-6 und H-7), 4.04 (m, H-3), 3.62 (d, 1H im Ketal, 11 Hz), 3.47 (d, 1H im Ketal, 11 Hz), 3.37 (d, 1H im Ketal, 11 Hz), 3.36 (d, 1H im Ketal, 11 Hz), 1.14 (s, 3H, CH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3), 0.86 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 9H, *tert*-Butyl-Si), 0.71 (s, 3H, CH_3), 0.02 (s, 6H, $SiMe_2$).

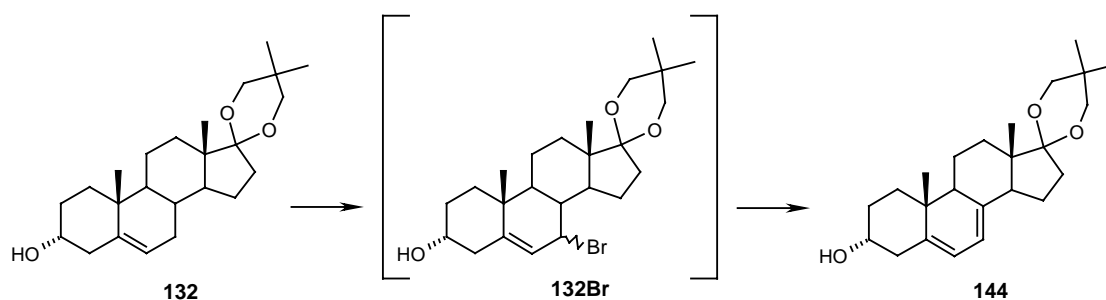
MS (80eV, EI, 185°C):

m/z (%): 486 (2) [M^+], 485 (1) [$M^+ - H$], 471 (13) [$M^+ - CH_3$], 430 (11) [$M^+ - C_4H_8$], 429 (23) [$M^+ - C_4H_9$], 355 (4) [$M^+ - TBSO$], 354 (7).

$R_f = 0.76$ (EE)

Allylbromierungs-Eliminierungssequenz an Steroid **132**

Versuch der Synthese von (3R,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-3-ol (**144**) über 7-Brom Steroid (3R,8R,9S,10R,13S,14S)-7-Brom-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol (**132Br**)

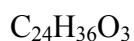


0.40 g (1.07 mmol) des Steroids **132** werden unter Schutzgas in 16 ml abs. *n*-Hexan gelöst und mit 0.24 g (0.84 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, suspendiert in 10 ml *n*-Hexan, versetzt. Anschließend werden 0.03 g (0.18 mmol) AIBN zugegeben. Diese Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt, wobei sich anfangs eine gelbliche, klare Lösung bildet. Die Lösung färbt sich im Verlauf der Zeit dann zunächst bräunlich-gelb, bis sie schließlich nach ca. 20 - 30 min wieder einen gelblichen Farbton annimmt; dabei fallen dann auch farblose Flocken von 5,5-Dimethylhydantoin aus.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene 5,5-Dimethylhydantoin abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml abs. Xylol gelöst, mit 0.80 ml (6.0 mmol) Chinaldin (2-Methylchinolin) versetzt und für 2 h zum Sieden erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung abgekühlt und mit 30 ml *n*-Hexan verdünnt. Dann wird mit verdünnter Zitronensäurelösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.5 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.14 g eines gelben Öls, in welchem eine Mischung aus dem Produkt **144**, hierzu isomeren Verbindungen und auch einem Steroid-Trien enthalten zu sein scheint. Eine Rein-Isolierung gelingt nicht.

Analytische Daten aus dem stark verunreinigten Rohprodukt:



372.55 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

5.61 (dd, 1H, H-7 oder H-6, ³J = 5.7 Hz, ³J = 2.9 Hz), 5.55 – 5.51 (m, 1H, H-6 oder H-7), 4.05 – 3.99 (m, 1H, H-3), 3.74 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.67 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.57 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.41 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 1.15 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.79 (s, 3H, CH₃), 0.69 (s, 3H, CH₃).

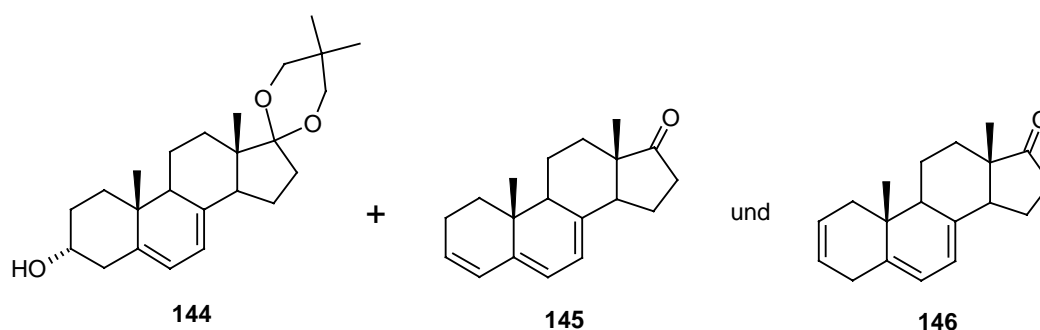
MS (80eV, EI, 195°C):

m/z (%): 372 (2) [M⁺], 371 (3) [M⁺ - H], 357 (17) [M⁺ - CH₃], 355 (4) [M⁺ - OH], 354 (11) [M⁺ - H₂O].

R_f = 0.32 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Synthese von (3R,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol (144) aus Steroid 141 (in nicht isolierter Form)

sowie Synthese des Nebenprodukts (9S,10R,13S,14S)-10,13-Dimethyl-2,9,10,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (145) oder (9S,10R,13S,14S)-10,13-Dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (146)



0.19 g (weniger als 0.39 mmol) des Steroids **141** (verunreinigt mit chromatographisch kaum abtrennbaren Verunreinigungen) werden in 7 ml abs. THF gelöst und mit 0.20 g (0.63 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF*3H₂O) versetzt.

Nach 22 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung auf die Hälfte eingengt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit Wasser versetzt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Essigsäureethylester werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.22 g gelblichen Rohöls. Da hierin noch TBAF enthalten ist, wird dieses Rohöl in Diethylether aufgenommen, mit Wasser ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.18 g Rohöl, welches aber noch erhebliche Mengen des TBS-geschützten Alkohols **141** zu enthalten scheint.

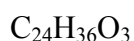
Deshalb wird das Rohöl in einem Teflon-Kolben in Acetonitril gelöst und mit 0.3 ml konzentrierter Flußsäure versetzt.

Nach Rühren für 15 h bei RT wird mit Kaliumcarbonatlösung versetzt. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert. Dann werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und hernach wird das Lösungsmittels unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.19 g eines gelben Rohöls.

Die säulenchromatographische Reinigung liefert 72 mg (weniger als 0.19 mmol) leicht verunreinigten Produkts **144** als gelbliches Öl. Dieses lässt sich auch mittels HPLC nicht vollständig rein erhalten.

Daneben können noch 35 mg einer Mischung der beiden Nebenprodukte der **145** und **146** isoliert werden. Diese fallen im Verhältnis 5:1 an (genaue Zuordnung ist nicht geklärt).

Analytik zum verunreinigten Produkt **144**:



372.55 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

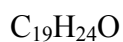
5.61 (dd, 1H, H-7 oder H-6, ³J = 5.7 Hz, ³J = 2.9 Hz), 5.55 – 5.51 (m, 1H, H-6 oder H-7), 4.05 – 3.99 (m, 1H, H-3), 3.74 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.67 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.57 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.41 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 1.15 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.79 (s, 3H, CH₃), 0.69 (s, 3H, CH₃).

MS (80eV, EI, 195°C):

m/z (%): 372 (2) [M⁺], 371 (3) [M⁺ - H], 357 (17) [M⁺ - CH₃], 355 (4) [M⁺ - OH], 354 (11) [M⁺ - H₂O].

R_f = 0.32 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytik zu der Mischung der Nebenprodukte **145** und **146**:



268.39 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

6.03 (dd, 1H des Hi, Olefin-H, ³J = 9.6 Hz, ³J = 2.2 Hz), 6.01 – 5.95 (m, 0.2H, 1H des Mi, Olefin-H), 5.95 – 5.88 (m, 1H des Hi, Olefin-H), 5.75 – 5.58 (m, 2.6H, davon 2H des Hi und 3H des Mi, Olefin-H), 0.94 (s, 3H, Me), 0.90 (s, 3H, Me).

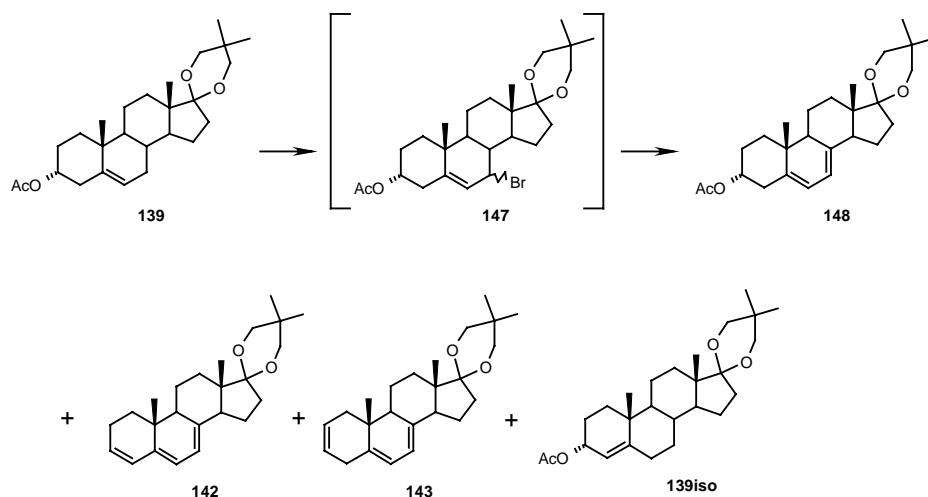
MS (80eV, EI, 175°C):

m/z (%): 268 (5) [M⁺], 267 (1) [M⁺ - H], 253 (13) [M⁺ - CH₃].

R_f = 0.76 (EE)

Allylbromierungs-Eliminierungssequenz an Steroid **139**

Synthese von Essigsäure-(3R,9S,10R,13S,14S)-10,13-Dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-3-yl-ester (**148**) über das 7-Brom-Derivat Essigsäure-(3R,8R,9S,10R,13S,14S)-7-Brom-10,13-dimethyl-17,17-(2',2'-dimethylpropylidendioxy)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**147**)



0.22 g (0.52 mmol) des 3 α -Acetoxy-Steroids **139** werden unter Schutzgas in 10 ml abs. *n*-Hexan suspendiert und mit 0.12 g (0.42 mmol) 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin sowie 0.02 g (0.12 mmol) AIBN versetzt. Diese Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt, wobei sich anfangs eine gelbliche, klare Lösung bildet. Die Lösung färbt sich im Verlauf der Zeit dann zunächst bräunlich-gelb, bis sie schließlich nach ca. 20 - 30 min wieder einen gelblichen Farbton annimmt; dabei fallen dann auch farblose Flocken von 5,5-Dimethylhydantoin aus.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird ausgefallenes 5,5-Dimethylhydantoin abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der hierbei erhaltene Rückstand wird in 6 ml abs. Xylol gelöst, mit 0.40 ml (2.99 mmol) Chinaldin (2-Methylchinolin) versetzt und für 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Dabei wird die ursprünglich gelbe Lösung zwischenzeitlich grünlich, dann grünbräunlich und schließlich orange.

Danach wird die Reaktionsmischung abgekühlt und mit 20 ml *n*-Hexan verdünnt. Dann wird nacheinander mit verdünnter Zitronensäurelösung, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck abdestilliert.

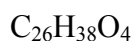
Man erhält 0.38 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.34 g einer Mischung aus den beiden Trienen **142** und **143**, dem gewünschten Produkt **148** sowie dem Steroid **139iso**, einem 4,5-Didehydro-Isomer des 3-Acetoxy-5,6-didehydrosteroid Edukts **139**.

HPLC-Trennung liefert 40 mg (0.10 mmol) des fast reinen 3-Acetoxy-5,7-Steroid-Diens **148**. Dies entspricht einer Ausbeute von 19%.

Daneben können hierbei noch 0.13 g (0.37 mmol) einer mit Zersetzungsprodukten verunreinigten Mischung der beiden Triene **142** und **143** isoliert werden. Zudem lassen sich noch 30 mg (0.07 mmol) des 4,5-Didehydro-Steroids **139iso** isolieren.

Analytik zu Produkt **148** (leicht verunreinigt):



414.59 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

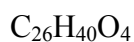
5.55 – 5.46 (m, 1H, Olefin-H), 5.37 – 5.28 (m, 1H, Olefin-H), 5.04 - 4.97 (m, 1H, H-3), 3.57 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.40 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.31 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.30 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 1.97 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.89 (s, 3H, CH₃), 0.68 (s, 3H, CH₃), 0.65 (s, 3H, CH₃).

MS (80eV, EI, 185°C):

m/z (%): 414 (3) [M⁺], 413 (1) [M⁺ - H], 399 (11) [M⁺ - CH₃], 355 (6) [M⁺ - AcO], 354 (7) [M⁺ - AcOH].

Triene **142** und **143**: C₂₄H₃₄O₂, 354.52 g/mol

Analytik zu dem zum Edukt isomeren 4,5-Didehydrosteroid **139iso**:



416.60 g/mol

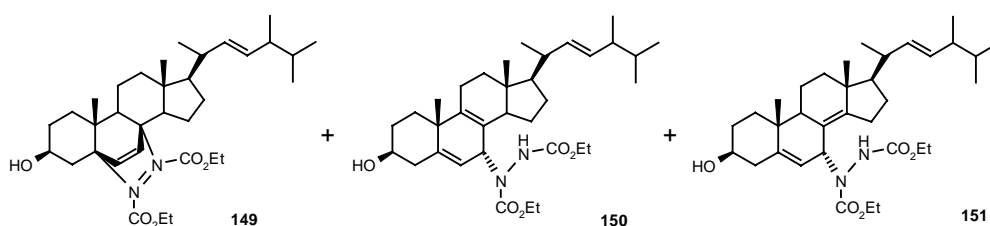
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

5.64 (s, 1H, H-4), 5.01 (m, 1H, H-3), 3.59 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.44 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.33 (d, 1H im Ketalring, ³J = 11 Hz), 3.30 (d, 1H im Ketalring, ³J =

11 Hz), 2.01 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.14 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃), 0.80 (s, 3H, CH₃), 0.71 (s, 3H, CH₃).

Umsetzung von Ergosterol mit Diethylazodicarboxylat

Synthese von 5 α ,8 α -(Azindicarbonsäurediethylester)-ergosta-6,22-dien-3 β -ol (**149**), 7 α -(N,N'-bis(ethoxycarbonyl)hydrazino)ergosta-5,8(9),22-trien-3 β -ol (**150**) und 7 α -(N,N'-bis(ethoxycarbonyl)hydrazino)ergosta-5,8(14),22-trien-3 β -ol (**151**)



Unter Schutzgas werden 0.22 g (0.55 mmol) Steroid **133** in 5 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.10 ml (0.11 g, 0.63 mmol) Diethylazodicarboxylat (DEAD) zugegeben und es wird für 3h bei 0°C gerührt. Man stellt nur geringen Umsatz fest (NMR-Kontrolle). Dann werden erneut 0.10 ml (0.11 g, 0.63 mmol) Diethylazodicarboxylat (DEAD) zugegeben und es wird 2 h bei 40°C sowie 24 h bei RT gerührt. Auch danach sind noch geringe Mengen des Edukts vorhanden.

Nach einer Filtriersäule (Kieselgel) und Abdestillieren des Lösungsmittel unter vermindertem Druck erhält man 0.41 g eines gelben Rohöls. In diesem sind alle drei, recht polaren, Verbindungen **149**, **150** und **151** zu ähnlichen Teilen enthalten.

Dieser Testansatz dient zur Verifikation der Beobachtung, dass diese Reaktion bei den Mitsunobu-Reaktionen an Ergosterolderivaten als Nebenreaktion auftritt. Das entsprechende Produkt wurde hier nicht aufgereinigt, da die signifikanten Signale im Protonen-NMR-Spektrum auch schon im Rohöl (nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck) erkennbar waren und so zu Vergleichszwecken bei den oben genannten Mitsunobu-Reaktionen herangezogen werden können

C₃₄H₅₄N₂O₅

570.78 g/mol

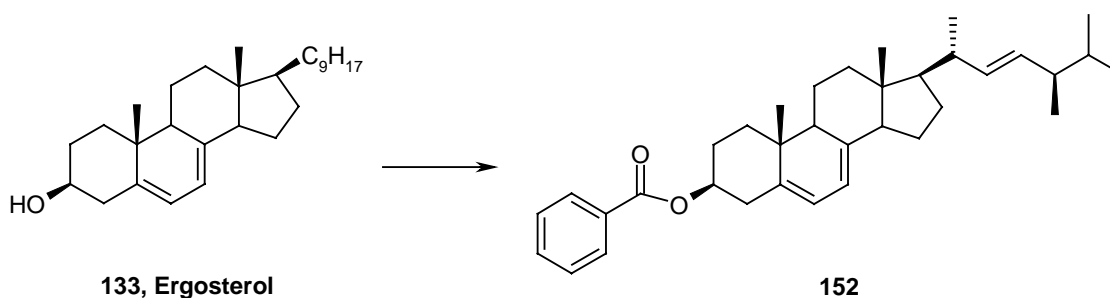
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) für Mischung der drei Verbindungen:

6.22 – 5.92 (m), 5.51 – 5.35 (m), 5.17 und 5.14 (jeweils dd, H-22 und H-23, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz), 5.12 – 4.92 (m), 4.25 – 4.10 (m), 3.61 – 3.31 (m, H-3), 1.23 und 1.22 (jeweils t, $2 \cdot \text{OCH}_2\text{CH}_3$, $^3J = 7.4$ Hz), etc.

MS (80eV, EI, 280°C):

m/z (%): 571 (0.1) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 570 (0.2) [M^+], 569 (0.3) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 525 (0.2) [$\text{M}^+ - \text{EtO}$], 396 (12) [$\text{M}^+ - \text{DEAD}$], 395 (37) [$\text{M}^+ - \text{H} - \text{DEAD}$], 394 (20) [$\text{M}^+ - \text{DEAD-H}_2$], 378 (32) [$\text{M}^+ - \text{DEAD} - \text{H}_2\text{O}$], 377 (100) [$\text{M}^+ - \text{H} - \text{DEAD} - \text{H}_2\text{O}$], 251 (14) [$\text{M}^+ - \text{DEAD} - \text{C}_9\text{H}_{17}$].

Synthese von Benzoessäure-(3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-dimethyl-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (Ergosterolbenzoat; **152)**



1.20 g (3.03 mmol) des Steroids **133** werden in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Mischung aus 0.70 ml (0.85 g, 6.03 mmol) Benzoylchlorid, 1.32 ml (0.96 g, 9.49 mmol) abs. Triethylamin und 0.38 g (3.11 mmol) DMAP, gelöst in 5 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Dann wird innerhalb von zwei Stunden auf etwa 20°C kommend gerührt. Wenige Minuten später ist die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Dann wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Anschließend werden die vereinten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 1.36 g (2.72 mmol) gelben Pulvers hoher Reinheit. Dies entspricht einer Ausbeute von 91%.

Die hierbei erhaltene Reinheit ist für präparative Zwecke ausreichend; zu analytischen Zwecken kann eine Flash-säulenchromatographische Reinigung durchgeführt werden.

$C_{35}H_{48}O_2$

500.76 g/mol

Smp.: 166 – 169°C (Literatur²⁸²: 168 – 171°C)

$$[\alpha]_D^{20} = -68.2^\circ \text{ (c=1.0, Chloroform)}$$

Literatur-Drehwert²⁸³: -61.4° bei 25°C (c=1, Dichlormethan)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

8.01 (d, 2H, ortho im Aromaten, ³J = 7.4 Hz), 7.51 – 7.33 (m, 3H, meta und para im Aromaten), 5.60 – 5.54 (m, 1H, H-6), 5.39 – 5.33 (m, 1H, H-7), 5.19 (dd, 1H, H-23, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.3 Hz), 5.13 (dd, 1H, H-22, ³J = 15.4 Hz, ³J = 8.0 Hz), 4.92 (dddd, 1H, H-3, ³J = 11.0 Hz, ³J = 11.0 Hz, ³J = 5.2 Hz, ³J = 4.4 Hz), 2.65 – 2.41 (m, 2H, H-4_B und H-4_A), 1.01 (d, 3H, H-21, ³J = 6.6 Hz), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.88 (d, 3H, H-25, ³J = 6.6 Hz), 0.80 und 0.78 (jeweils d, zusammen 6H, H-27 und H-28, ³J = 7.4 Hz), 0.60 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

165.95 (CO), 141.50 (quartär, C-8), 138.55 (quartär, C-5), 135.56 (C-22), 132.70 (para im Aromaten), 132.00 (C-23), 130.82 (quartär im Aromaten), 129.52 (ortho im Aromaten), 128.24 (meta im Aromaten), 120.32 (C-7), 116.36 (C-6), 73.39 (C-3), 55.77 (C-17), 54.55 (C-14), 46.09 (C-9), 42.83 (C-24), 42.82 (quartär, C-13), 40.38 (C-20), 39.07 (C-12), 37.96 (C-1), 37.17 (quartär, C-10), 36.77 (C-4), 33.09 (C-25), 28.24 (C-16), 28.23 (C-2), 23.00 (C-15), 21.10 (C-11), 21.07 (C-21), 19.93 (C-27), 19.63 (C-26), 17.59 (C-28), 16.23 (C-19), 12.06 (C-18).

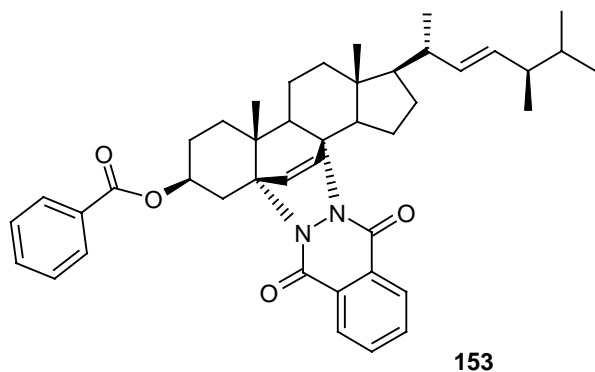
R_f = 0.69 (n-Hexan/EE 1:1)

²⁸² Yokoyama; White; *Phytochemistry* **1968**, 7, 493–494

²⁸³ Dolle, R. E.; Kruse, L. I.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4047–4053

Synthese von Benzoessäure-(3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester

(5 α ,8 α -Phtalazindiono-ergosterolbenzoat; **153**)



Variante a) Synthese aus Ergosterolbenzoat (**152**)

0.60 g (1.20 mmol) des Ergosterolbenzoats (**152**) und 0.57 g (3.56 mmol) Phtalhydrazid werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird langsam eine Mischung aus 0.67 g (1.51 mmol) Bleitetraacetat, 14 ml Dichlormethan und 1.6 ml Eisessig gegeben.

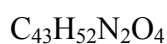
Nach 1 h (bei 0°C) werden 1.6 g Alox (Aluminiumoxid-Pulver) zugesetzt und es wird noch weitere 30 min gerührt. Dann wird der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird zuerst mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.89 g fast farblosen Rohöls. Flash-säulenchromatographische Reinigung liefert 0.71 g (1.07 mmol) eines fast farblosen, mikrokristallinen Feststoffs. Dies entspricht einer Ausbeute von 90%.

Variante b) Synthese aus Diels-Alder-Addukt (**154**) zwischen Ergosterol (**133**) und 1,4-Phtalazindion

1.15 g (2.07 mmol) des Phtalhydrazido-geschützten Ergosterols **154** werden in 15 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Mischung aus 0.47 ml (4.05 mmol) Benzoylchlorid, 0.88 ml (6.31 mmol) abs. Triethylamin und 0.19 g (1.55 mmol)

DMAP, gelöst in 10 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Dann wird zwei Stunden lang auf etwa Raumtemperatur kommend gerührt.

Danach zeigen sich auf dem DC keine Spuren des Edukts mehr. Die Reaktionsmischung wird mit ges. Ammoniumchloridlösung gewaschen und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 1.55 g gelben, mikrokristallinen Feststoffs. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 1.18 g (1.79 mmol) eines fast farblosen, mikrokristallinen Feststoffs. Dies entspricht einer Ausbeute von 86%.



660.90 g/mol

Smp.: 196°C (unter Zersetzung; bei 148°C Umwandlung der Kristallmodifikation; Literatur²⁸⁴: 191 - 196°C, 208 - 210°C nach Umkristalisation aus THF)

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = -98.2^\circ \text{ (c=1.0, Chloroform)}$$

Literatur-Drehwert²⁸⁴: -99° (c=0.5, Chloroform)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.12 – 8.06 (m, 2H, ortho in Phtal), 7.96 (d, 2H, ortho im Benzoat, ³J = 7.4 Hz), 7.67 – 7.57 (m, 2H, meta in Phtal), 7.45 (t, 1H, para im Benzoat, ³J = 7.4 Hz), 7.39 – 7.30 (m, 2H, meta im Benzoat), 6.67 (d, 1H, H-6, ³J = 8.1 Hz), 6.29 (d, 1H, H-7, ³J = 8.1 Hz), 5.19 (dd, 1H, H-23, ³J = 15.1 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.11 (dd, 1H, H-22, ³J = 15.1 Hz, ³J = 7.3 Hz), 4.95 (dddd, 1H, H-3, ³J = 12.5 Hz, ³J = 11.0 Hz, ³J = 5.9 Hz, ³J = 4.4 Hz), 4.16 (dd, 1H, H-4_B(α), ³J = 4.4 Hz, ²J = 14.0 Hz), 3.95 (dd, 1H, H-14, ³J = 11.4 Hz, ³J = 7.7 Hz), 2.39 (dd, 1H, H-4_A(β), ³J = 12.5 Hz, ²J = 14.0 Hz), 1.09 (s, 3H, H-19), 1.01 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.6 Hz), 0.83 (s, 3H, H-18), 0.82 (d, 3H, CH₃, ³J = 7.4 Hz), 0.80 (d, 3H, CH₃, ³J = 7.4 Hz).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):

165.59 (CO), 162.19 (CO), 159.79 (CO), 137.72 (C-6 oder C-7), 135.23 (C-22 oder C-23), 134.48 (quartär in Benzoat), 132.82 und 132.72 und 132.69 (jeweils CH, 2*meta in Phtal und para in Benzoat), 132.12 (C-23 oder C-22), 130.64 und 130.51 (quartär in Phtal), 129.92 und

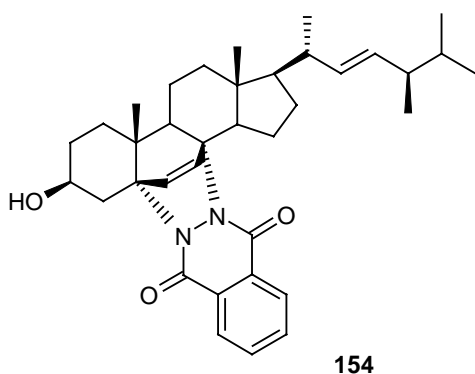
129.57 (2*ortho in Benzoat), 129.11 (C-7 oder C-6), 128.84 und 128.17 (2*meta in Benzoat), 127.07 und 126.87 (2*ortho in Phtal), 70.55 (C-3), 68.22 und 66.81 (C-5 und C-8), 56.51 (C-17), 50.39 (C-9), 48.83 (C-14), 44.14 (C-13), 42.66 (C-24), 40.48 (C-10), 39.84 (C-20), 39.21 (C-12), 34.94 (C-1), 33.03 (C-26), 31.21 (C-4), 28.12 (C-16), 26.17 (C-2), 24.47 (C-11), 21.74 (C-15), 20.80 (C-21), 19.86 und 19.64 (C-27 und C-28), 18.40 (C-19), 17.39 (C-25), 14.06 (C-18).

MS (80eV, EI, 190°C):

m/z (%): 660 (0.1) [M⁺], 608 (2) [M⁺ - C₄H₄], 538 (1) [M⁺ - BzOH], 499 (2) [M⁺ - 1,4-Phtalazindion], 379 (30) [M⁺ + H - 1,4-Phtalazindion - BzO], 378 (100) [M⁺ - 1,4-Phtalazindion - BzO], 377 (23) [M⁺ - 1,4-Phtalazindion - BzOH], 376 (59) [M⁺ - H - 1,4-Phtalazindion - BzOH], 251 (13) [M⁺ - H - 1,4-Phtalazindion - BzOH - C₉H₁₇], 162 (17).

R_f = 0.68 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Synthese von (3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-3-hydroxy-5α,8α-Phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (5α,8α-Phtalazindiono-ergosterol; **154**)



Variante a) Durch Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Ergosterol (**133**) mit 1,4-Phtalazindion

0.60 g (1.51 mmol) des Ergosterols (**133**) und 0.72 g (4.50 mmol) Phtalhydrazid werden in 25 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird langsam (damit die Temperatur der

Reaktionsmischung dabei nicht allzu sehr ansteigt) eine Mischung aus 0.67 g (1.51 mmol) Bleitetraacetat, 17 ml Dichlormethan und 2 ml Eisessig gegeben.

Nach 1 h (bei 0°C) werden 2 g Alox (Aluminiumoxid-Pulver) zugegeben und dann wird noch weitere 30 min gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat zuerst mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und danach mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.76 g (1.36 mmol) leicht gelblichen Öls hoher Reinheit. Dies entspricht einer Ausbeute von 90 %.

Umkristallisation aus Methanol liefert 0.71 g (1.28 mmol) farbloser Kristalle.

Variante b) Durch Verseifung aus Phtalhydrazido-Benzoat **153**

0.30 g (0.45 mmol) des Phtalhydrazido-Benzoats **153** werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.90 g (6.51 mmol) Kaliumcarbonat versetzt.

Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur (am abgedunkelten Laborplatz) wird vom Feststoff abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 30 ml ges. Ammoniumchloridlösung ausgeschüttelt. Dann wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit etwas Salzsäure leicht angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.19 g gelben Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.08 g (0.14 mmol). Dies entspricht einer Ausbeute von 32 %.



556.79 g/mol

Smp.: 166°C (Literatur²⁸⁵-Schmelzpunkt: 168-170°C)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.11 – 7.99 (m, 2H, Phtal), 7.65 - 7.56 (m, 2H, Phtal), 6.57 (d, 1H, H-6, ³J = 7.8 Hz), 6.20 (d, 1H, H-7, ³J = 7.8 Hz), 5.18 (dd, 1H, ³J = 15.1 Hz, ³J = 6.8 Hz), 5.09 (dd, 1H, ³J = 15.1 Hz, ³J = 7.8 Hz), 3.97 – 3.86 (m, 2H, H-14 und H-4_B), 3.74 – 3.59 (m, 1H, H-3), 3.12 – 2.87 (br, 1H,

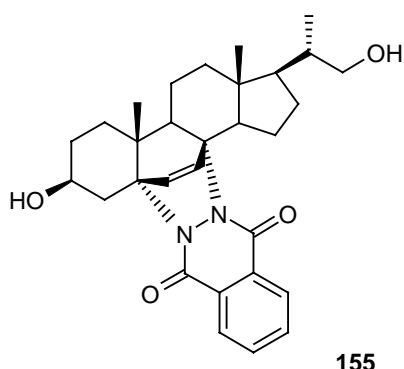
OH), 2.3 – 0.8 (weitere CH₂-Gruppen und CH-Gruppen), 0.99 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.86 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.80 (s, 3H), 0.78 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.77 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):

161.55 (CO), 159.51 (CO), 138.07 (C-6), 135.14 (C-22 oder C-23), 132.66 (C-23 oder C-22), 131.96 (CH in Phtal), 130.37 (quartär), 129.65 (quartär), 128.76 (C-7), 126.83 (CH in Phtal), 126.81 (CH in Phtal), 126.73 (CH in Phtal), 68.31 und 67.49 (C-5 und C-8), 66.61 (C-3), 56.37 (C-17), 50.17 (C-9), 48.68 (C-14), 44.02 (C-13), 42.54 (C-24), 40.48 (C-10), 39.81 (C-20), 39.11 (C-12), 35.33 und 34.72 (C-1, und C-4), 32.91 (C-26), 28.96 und 28.09 (C-16 und C-2), 24.38 (C-11), 21.62 (C-15), 20.70 (C-21), 19.80 und 19.57 (C-27 und C-28), 18.46 (C-19), 17.32 (C-25), 13.17 (C-18).

R_f = 0.18 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Synthese von (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-Dimethyl-3-hydroxy-7-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-5 α ,8 α -phthalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (155)

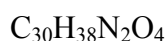


0.90 g (1.62 mmol) des 5,8-Phtalazindiono-Steroids **154** werden in 10 ml Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wird in die Reaktionslösung 30 min lang Ozon eingeleitet (DC-Kontrolle). Bevor sich eine bleibende Blaufärbung einstellt wird dann die Reaktionslösung mit Argon gespült. Anschließend werden 0.10 g (2.64 mmol) Natriumborhydrid zugegeben

²⁸⁵ Bogoslovskii, N. A.; Litvinova, G. E.; Titova, I. A.; Samokhvalov, G. I.; Mairanovskii, V. G.; *J. Org. Chem. USSR* (English) **1981**, 17, 1705-1710; bzw. *Zh. Org. Khim.* (RU) **1981**, 17, 1909-1915

und es wird innerhalb von 2 h auf RT aufgetaut. Dann wird 14 h lang bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird mit Wasser versetzt, mit Salzsäure ein pH-Wert von ca. 8 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.84 g eines gelben Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung liefert eine Fraktion von 0.18 g, die neben mehreren Zersetzungsprodukten zu einem geringen Teil auch das 3,22-Diol **155** enthält.



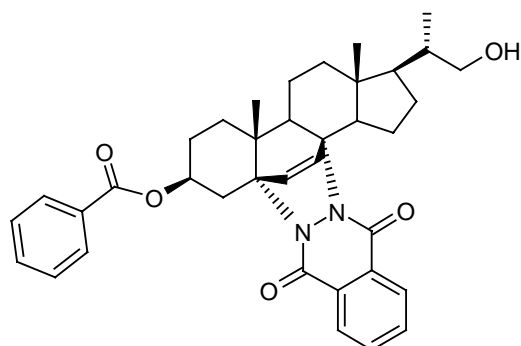
490.64 g/mol

Signifikante Protonen-NMR-Signale in der Substanzmischung, die dem Produkt **155** zugeordnet werden können:

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

8.18 – 7.99 (m, ortho in Phtal), 7.77 – 7.62 (m, meta in Phtal), 6.61 (d, H-6, $^3J = 8.1$ Hz), 6.24 (d, H-7, $^3J = 8.1$ Hz), 4.03 – 3.79 (m, H-3, H-4 $_{\text{B}}$ (α), H-14, H-22).

Synthese von (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-Benzoyloxy-10,13-dimethyl-17-((S)-2-hydroxy-1-methyl-ethyl)-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren (157)



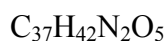
Variante a) in Methanol

0.90 g (1.36 mmol) des Phtalazindiono-geschützten Ergosterolbenzoats **153** werden in 20 ml Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Dann wird in die Reaktionslösung Ozon eingeleitet bis die Reaktion vollständig ist (DC-Kontrolle, da sich bleibende Blaufärbung erst nach Ozonolyse der Doppelbindung im B-Ring einstellt). Danach wird die Reaktionslösung mit Argon gespült. Anschließend werden 0.10 g (2.64 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und es wird auf 0°C aufgetaut. Dann wird 14 h lang bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird mit Wasser versetzt, mit Salzsäure ein pH-Wert von ca. 8 eingestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert ein gelbes Öl. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.65 g (1.09 mmol) fast farblosen Öls an reinem Produkt. Dies entspricht einer Ausbeute von 80%.

Variante b) in Dichlormethan

0.90 g (1.36 mmol) des Phtalazindiono-geschützten Ergosterolbenzoats **153** werden in 35 ml Dichlormethan gelöst und auf -60°C gekühlt. Dann wird in die Reaktionslösung Ozon eingeleitet bis die Reaktion vollständig ist (DC-Kontrolle, da sich bleibende Blaufärbung erst nach Ozonolyse der Doppelbindung im B-Ring einstellt). Danach wird die Reaktionslösung mit Argon gespült. Anschließend werden 0.15 g (3.96 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und es wird 30 min bei -60°C gerührt. Dann werden langsam insgesamt 15 ml Methanol zugetropft, wobei die Temperatur stets unter -50°C gehalten wird. Nach 30 min wird auf RT kommen gerührt und anschließend noch 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert ein gelbes Öl. Filtration über Kieselgel liefert 0.69 g (1.16 mmol) fast farblosen Öls an reinem Produkt. Dies entspricht einer Ausbeute von 85%.

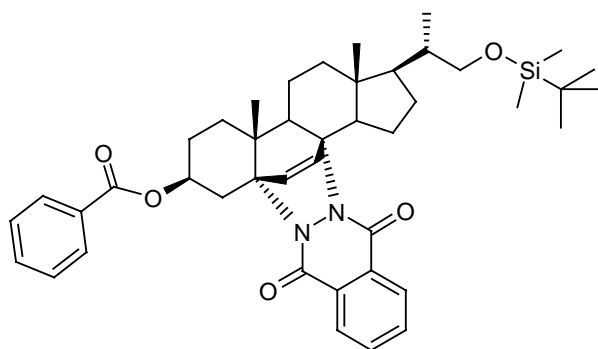


594.71 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.11 – 8.07 (m, 2H, ortho in Phtal), 7.96 (d, 2H, ortho im Benzoat, ³J = 7.3 Hz), 7.66 – 7.60 (m, 2H, meta in Phtal), 7.47 (t, 1H, para im Benzoat, ³J = 7.3 Hz), 7.35 (dd, 2H, meta im Benzoat, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.3 Hz), 6.64 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.24 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 4.89 (dddd, 1H, H-3, ³J = 11.3 Hz, ³J = 11.3 Hz, ³J = 5.9 Hz, ³J = 4.4 Hz), 4.15 – 4.07 (m, 1H, H-4_B(α), ³J = 4.4 Hz, ²J = 13.4 Hz), 3.94 - 3.86 (dd, 1H, H-14, ³J = 11.2 Hz, ³J = 7.8 Hz), 3.60 (dd, 1H, H-22_B, ³J = 10.5 Hz, ³J = 3.2 Hz), 3.29 (dd, 1H, H-22_A, ³J = 10.5 Hz, ³J = 7.0 Hz), 2.35 (dd, 1H, H-4_A(β), ³J = 11.3 Hz, ²J = 13.4 Hz), ..., 1.04 (s, 3H, H-19), 1.00 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.4 Hz), 0.80 (s, 3H, H-18).

Synthese von (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-Benzoyloxy-17-((S)-2-tert-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5α,8α-phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (158)



158

0.45 g (0.76 mmol) des 5α,8α-Phtalazindiono-Steroidalkohols **157** werden in 4 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dann wird mit 0.20 g (2.44 mmol) Imidazol, gelöst in 6 ml abs. Dichlormethan, versetzt und auf 0 °C gekühlt. Unter Schutzgas werden 0.25 g (1.66 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Dann wird innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur kommend gerührt.

Nach vollständiger Reaktion (DC-Kontrolle) wird mit verdünnter Ammoniumchloridlösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen.

Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.50 g eines gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.36 g (0.51 mmol) des reinen Produkts als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 67%.

$C_{43}H_{56}N_2O_5Si$

709.01 g/mol

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

8.15 – 8.11 (m, 2H, ortho in Phtal), 8.00 – 7.97 (d, 2H, ortho im Benzoat, $^3J = 7.7$ Hz), 7.68 – 7.62 (m, 2H, meta in Phtal), 7.49 (dt, 1H, para im Benzoat, $^4J = 1.4$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 7.37 (dd, 2H, meta im Benzoat, $^3J = 7.7$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 6.66 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.2$ Hz), 6.28 (d, 1H, H-7, $^3J = 8.2$ Hz), 4.94 (dddd, 1H, H-3, $^3J = 11.9$ Hz, $^3J = 11.1$ Hz, $^3J = 6$ Hz, $^3J = 5$ Hz), 4.16 (dd, 1H, H-4_B(α), $^3J = 4.6$ Hz, $^2J = 13.6$ Hz), 3.92 (dd, 1H, H-14, $^3J = 11.6$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 3.59 (dd, 1H, H-22_B, $^3J = 3.5$ Hz, $^2J = 9.6$ Hz), 3.23 (dd, 1H, H-22_A, $^3J = 7.7$ Hz, $^2J = 9.6$ Hz), 2.37 (dd, 1H, H-4_A(β), $^3J = 11.9$ Hz, $^2J = 13.6$ Hz), 2.12 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 2.10 – 2.04 (m, 1H, H-2_B), 1.99 (dt, 1H, $J = 12.9$ Hz, $J = 3.1$ Hz), ..., 1.06 (s, 3H, H-19), 0.98 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 6.6$ Hz), 0.88 (s, 9H, $3*CH_3$ in *tert*-Butyl), 0.82 (s, 3H, H-18), 0.02 und 0.01 (jeweils s, zusammen 6H, $SiMe_2$).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$):

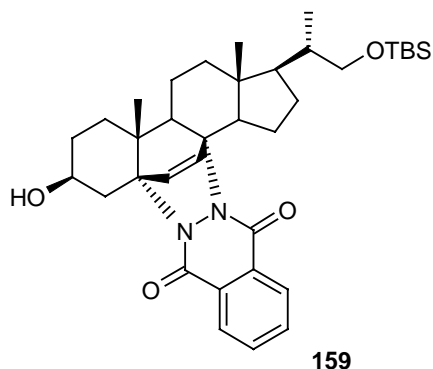
165.51 (CO), 162.13 (CO), 159.74 (CO), 137.71 (C-6), 132.76 und 132.65 (para in Benzoat und 2*meta in Phtal), 130.59 (quartär, aromatisch), 130.45 (quartär, aromatisch), 129.88 (quartär, aromatisch), 129.52 (2*ortho in Benzoat), 128.98 (C-7), 128.11 (2*meta in Benzoat), 127.03 (ortho in Phtal), 126.83 (ortho in Phtal), 70.48 (C-3), 68.19 und 66.73 (C-5 und C-8), 67.56 (C-22), 53.52 (C-17), 50.35 (C-9), 48.49 (C-14), 44.39 (C-13), 40.41, 39.12, 38.54, 34.88, 31.15, 27.09, 26.12 (C-2), 25.94 ($3*CH_3$ in *tert*-Butyl), 25.61 (C-11), 24.42 (C-15), 21.88 (C-20), 18.34 (C-19), 16.66 (C-21), 13.16 (C-18), -5.41 (2* CH_3 in TBS).

MS (80eV, EI, 165°C):

m/z (%): 709 (1) [M^+], 708 (1) [$M^+ - H$], 694 (4) [$M^+ - CH_3$], 653 (8) [$M^+ - C_4H_8$], 652 (11) [$M^+ - C_4H_9$], 604 (3) [$M^+ - C_7H_5O$], 588 (9) [$M^+ - C_7H_5O_2$], 587 (20) [$M^+ - C_7H_6O_2$], 581 (41) [$M^+ - C_8H_4N_2$], 578 (4) [$M^+ - TBSO$], 577 (5) [$M^+ - TBSOH$], 566 (17) [$M^+ - CH_3 - C_8H_4N_2$], 525 (7), 524 (8), 450 (2) 445 (3).

$R_f = 0.69$ (*n*-Hexan/EE 1:1), UV-aktiv, braun mit Anisaldehyd-Reagens

Synthese von (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-3-hydroxy-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (159)



0.33 g (0.47 mmol) des 5 α ,8 α -Phtalazindiono-Benzoesäure **158** werden in einer Mischung aus 20 ml Methanol und 6 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu werden 0.32 g (2.32 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Dann wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird vom Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte eingedunstet. Dann wird die Lösung mit ges. Ammoniumchloridlösung versetzt und das Produkt wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit etwas ges. Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.27 g (0.45 mmol) eines fast farblosen Öls, welches noch mit geringen Mengen an Benzoesäuremethylester verunreinigt ist. Dies entspricht einer Ausbeute von 95%.

Für präparative Zwecke ist die Reinheit ausreichend. Zu analytischen Zwecken kann das Produkt wahlweise im Vakuum oder durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel gereinigt werden.

$C_{36}H_{52}N_2O_4Si$

604.91 g/mol

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

8.12 – 8.03 (m, 2H, ortho in Phtal), 7.66 – 7.62 (m, 2H, meta in Phtal), 6.60 (d, 1H, H-6, $^3J = 7.9$ Hz), 6.22 (d, 1H, H-7, $^3J = 7.9$ Hz), 3.92 (dd, 1H, H-4 $_B$ (α), $^3J = 4.2$ Hz, $^2J = 13.7$ Hz), 3.88 – 3.82 (m, 1H, H-14), 3.71 – 3.59 (m, 1H, H-3), 3.56 (dd, 1H, H-22 $_B$, $^3J = 3.5$ Hz, $^2J = 9.5$ Hz), 3.17 (dd, 1H, H-22 $_A$, $^3J = 8.3$ Hz, $^2J = 9.5$ Hz), 2.92 – 2.62 (br, 1H, OH), ..., 0.97 (s, 3H,

H-19), 0.94 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.4 Hz), 0.83 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl), 0.78 (s, 3H, H-18), -0.03 (s, 6H, SiMe₂).

¹³H-NMR (75 MHz, CDCl₃):

161.69 (CO), 159.63 (CO), 138.14 (C-6), 132.73 (2*meta in Phtal), 130.51 (quartär, aromatisch), 129.78 (quartär, aromatisch), 128.82 (C-7), 126.93 (ortho in Phtal), 126.80 (ortho in Phtal), 68.42 (C-5 oder C-8), 67.61 (C-3), 67.53 (C-8 oder C-5), 66.85 (C-22), 53.58 (C-17), 50.30 (C-9), 48.48 (C-14), 44.39 (C-13), 40.58 (quartär), 39.17 (CH₂), 38.58 (CH), 35.39 (CH₂), 34.83 (CH₂), 29.10 (CH₂), 27.14 (CH₂), 25.99 (3*CH₃ in *tert*-Butyl), 24.48 (CH₂), 21.90 (CH₂), 18.52 (CH₃), 18.37 (quartär in *tert*-Butyl), 16.67 (CH₃), 13.18 (C-18), -5.36 (2* CH₃ in TBS).

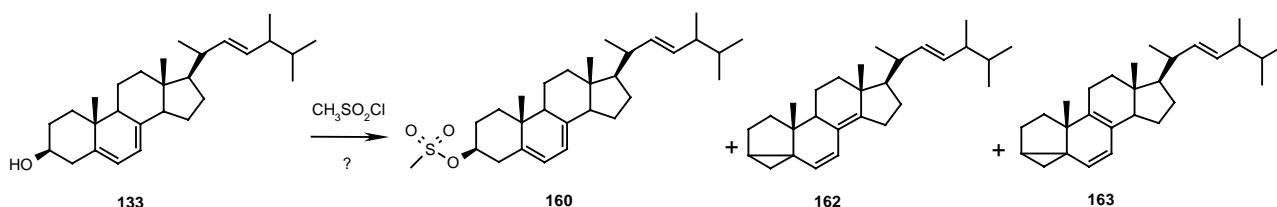
MS (80eV, EI, 155°C):

m/z (%): 604 (1) [M⁺], 589 (14) [M⁺ - CH₃], 587 (4) [M⁺ - OH], 586 (7) [M⁺ - H₂O], 548 (8) [M⁺ - C₄H₈], 547 (9) [M⁺ - C₄H₉], 476 (17) [M⁺ - C₈H₄N₂], 473 (3) [M⁺ - TBSO], 472 (2) [M⁺ - TBSOH], 461 (10) [M⁺ - CH₃ - C₈H₄N₂], 420 (5), 419 (4).

R_f = 0.31 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Synthese von Methansulfonsäure-(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimethyl-17-(1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]-phenanthren-3-ylester (3β-Methansulfonyloxy-ergosta-(5,7,22)-trien **160**)

Incl. Analytik der Nebenprodukte 3α,5α-Cycloergosta-6,8(14),22-trien (**162**) und 3α,5α-Cycloergosta-6,8(9),22-trien (**163**)



Variante a) Reaktion in Dichlormethan mit Triethylamin

0.80 g (2.02 mmol) Ergosterol (**133**) werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 0.35 ml (0.25 g, 2.51 mmol) abs. Triethylamin versetzt und auf 10°C gekühlt. Dann werden 0.19 ml

(0.28 g, 2.44 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Anschließend wird zwei Stunden lang auf Raumtemperatur kommend gerührt. Hernach werden 0.02 g DMAP zugegeben. Weitere 2 h später werden 0.35 ml (2.51 mmol) abs. Triethylamin und 0.19 ml (2.44 mmol) Methansulfonylchlorid in 2 ml abs. Dichlormethan miteinander vermischt und zur Reaktionslösung gegeben. Anschließend werden 0.03 g DMAP zugegeben und die Reaktionsmischung wird für 15 h bei RT gerührt.

Danach wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser versetzt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.82 g gelblichen Rohöls, einer Mischung aus Mesylat **160**, den Cyclopropylverbindungen **162** und **163** sowie weiteren Verunreinigungen und geringen Mengen unumgesetzten Ergosterols.

Bei säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel neigt das Substrat **160** zur Zersetzung. Die verunreinigenden Cyclopropylverbindungen **162** (in reiner Form) und **163** (als Mischung mit den beiden anderen Verbindungen) lassen sich hingegen weitgehend zersetzungsfrei isolieren.

So erhält man bei säulenchromatographischer Reinigung von 0.82 g gelblichen Rohöls lediglich 0.12 g reiner Cyclopropylverbindung **162** als farblosen, mikrokristallinen Feststoff und 0.18 g einer öligen Mischung aus 50% (0.09 g, 0.19 mmol) Mesylat **160**, 35% (0.06 g) Cyclopropylverbindung **162** und 15% (0.03 g) Cyclopropylverbindung **163** (Anteile gemäß NMR-Integration). Die Ausbeute an Mesylat **160** beträgt nach Reinigung also nur noch 10%. Die Cyclopropylverbindungen **162** und **163** fallen dabei zu 24% (0.18g, 0.48 mmol) bzw. 48% (0.03 g, 0.08 mmol) an.

Da der Anteil des Mesylats im Rohöl gemäß NMR-Integration deutlich höher ist (etwa 65%), sollten weitere Umsetzungen mit dem Mesylat **160** wegen der Zersetzung des Mesylat-Substrats (auf der Chromatographiesäule und auch in Lösung) jeweils ohne weitere Aufreinigung erfolgen.

Variante b) Reaktion in Pyridin

0.60 g (1.51 mmol) Ergosterol (**133**) werden in 9 ml abs. Pyridin gelöst, und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.25 ml (0.37 g, 3.23 mmol) Methansulfonylchlorid zugegeben. Hernach

werden 0.03 g DMAP zugegeben. Anschließend wird 30 min lang auf RT kommend und dann 3 h bei RT gerührt.

Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und mit Ammoniumchloridlösung gewaschen. Dann werden die wässrigen Phasen mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.96 g mit Pyridin behafteten Rohöls.

Gemäß NMR-Integration enthält dies eine Mischung aus den Substanzen **160**, **162** und **163** in der das Mesylat **160** stärker angereichert ist (70-75%) als bei Variante a).

Weitere Umsetzungen erfolgen wegen Zersetzung sowohl in Lösung als auch auf der Chromatographiesäule jeweils ohne weitere Aufreinigung (beispielsweise mit CsF und Propinsäure, siehe Versuch der Synthese von Substrat **161**). Dazu wird das Rohöl im entsprechenden Lösungsmittel (in der Regel DMF) gelöst und direkt weiter umgesetzt.

Verbindung **160**:



474.74 g/mol

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3):

5.55 – 5.48 (m, 1H, H-6), 5.34 – 5.28 (m, 1H, H-7), 5.21 – 5.04 (m, 2H, H-22 und H-23), 4.61 – 4.47 (m, 1H, H-3), 2.95 (s, 3H, Mesylat- CH_3), ..., 0.97 (d, 3H, H-21, $^3\text{J} = 6.6$ Hz), 0.88 (s, 3H, H-19), 0.84 (d, 3H, H-28, $^3\text{J} = 7.2$ Hz), 0.76 und 0.74 (jeweils d, zusammen 6H, H-26 und H-27, $^3\text{J} = 6.6$ Hz), 0.55 (s, 3H, H-18).

$R_f = 0.73$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Verbindung **162**:



378.63 g/mol

Smp.: 97°C (Literatur²⁸⁶-Schmelzpunkt: 98.5-100°C)

²⁸⁶ Harpp, D. N.; Ogilvie, K. K.; *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 158-164

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

6.07 (d, 1H, H-7, ³J = 9.6 Hz), 5.15 (dd, 1H, H-22 oder H-23, ³J = 20.5 Hz, ³J = 5.5 Hz), 5.12 (d, 1H, H-6, ³J = 9.6 Hz), 5.11 (dd, 1H, H-23 oder H-22, ³J = 20.5 Hz, ³J = 5.0 Hz), ..., 0.97 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz), 0.86 (d, 3H, ³J = 7.4 Hz), 0.84 (s, 3H), 0.77 (d, 3H, ³J = 7 Hz), 0.75 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz), 0.71 (s, 3H), 0.40 (dd, 1H, H-4(β), ³J = 7.9 Hz, ³J = 5.1 Hz).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

146.87 (C-8), 135.50 (C-22), 132.03 (C-23), 130.52 (C-6), 124.69 (C-14), 124.08 (C-7), 56.17 (C-17), 43.86 und 43.50 (C-5 und C-13), 42.89 (C-24), 40.84 (C-20), 39.43 (C-9), 37.59 (C-10), 37.40 (C-12), 33.11 (C-25), 30.81 (C-1), 27.96 (C-16), 26.48 (C-3), 25.34 und 25.18 (C-2 und C-15), 21.23 (C-21), 20.41 (C-11), 19.99 (C-27), 19.67 (C-26), 19.31 (C-18 oder C-19), 17.67 (C-28), 17.03 (C-19 oder C-18), 15.56 (C-4).

MS (FAB, 3 kV):

m/z (%): 379 (40) [M⁺ + H], 378 (45) [M⁺], 377 (37) [M⁺ - H], 364 (14) [M⁺ + H - CH₃], 363 (30) [M⁺ - CH₃], 253 (35) [M⁺ - C₉H₁₇], 252 (13) [M⁺ - H - C₉H₁₇], 251 (18) [M⁺ - 2H - C₉H₁₇], 237 (14), 211 (16).

R_f = 0.72 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Verbindung **163**:

C₂₈H₄₂

378.63 g/mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

5.77 (d, 1H, H-6 oder H-7, ³J = 9.3 Hz), 5.28 (d, 1H, H-7 oder H-6, ³J = 9.3 Hz), 5.15 (dd, 1H, H-22 oder H-23, ³J = 20.5 Hz, ³J = 5.5 Hz), 5.11 (dd, 1H, H-23 oder H-22, ³J = 20.5 Hz, ³J = 5.0 Hz), ..., 0.97 (d, 3H, ³J = 6.7 Hz), 0.88 (s, 3H), 0.85 (d, 3H, ³J = 6.9 Hz), 0.77 (d, je 3H, ³J = 7 Hz), 0.72 (d, 3H), 0.56 (s, 3H, H-18), 0.48 (dd, 1H, H-4(β), ³J = 7.8 Hz, ³J = 5.1 Hz).

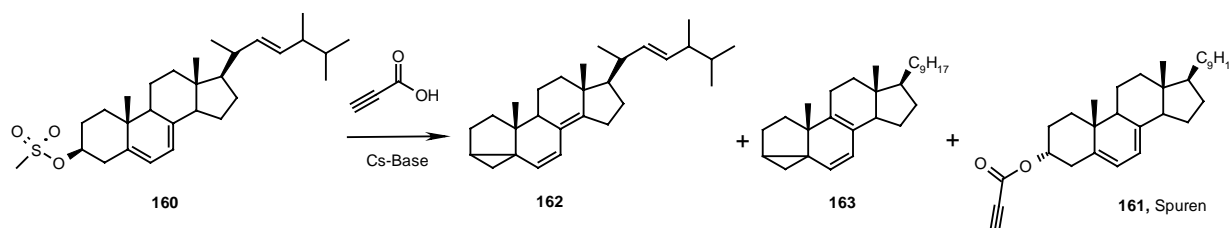
¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

135.72, 131.82, 131.47, 130.29, 128.86, 124.46, 54.66, 50.56, 44.66, 42.80, 42.06, 40.68, 36.57, 33.83, 33.37, 33.07, 31.62, 30.05, 29.25, 23.85, 23.66, 22.68, 20.95, 20.90, 19.32, 17.60, 17.02, 15.75.

$R_f = 0.68$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Umsetzung des Mesylats **160** mit Propinsäure

Versuch der Synthese von Propinsäure-(3*R*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-10,13-dimethyl-17-(1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-3-ylester (3 α -Propinoyloxy-ergosta-(5,7,22)-trien; **161**)



Variante a) Verwendung von Caesiumfluorid bei RT

0.40 g (maximal 0.84 mmol) Rohöl des Mesylats **160** (verunreinigt mit Pyridin und den beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163**, siehe Synthese zu Verbindung **160**) werden in 35 ml abs. DMF gelöst und mit 0.12 ml (0.14 g, 1.95 mmol) Propinsäure sowie 0.29 g (1.91 mmol) Caesiumfluorid versetzt. Dann wird für 15 h bei 40°C gerührt. Dabei bildet sich eine dunkelbraune, etwas zähflüssige Reaktionsmischung, in der aber kein Produkt mehr enthalten ist (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dann jeweils dreimal mit Diethylether und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Phasengrenze ist hierbei schwer zu erkennen, auch Zugabe von Natriumchlorid ändert daran nichts. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der bräunliche, ölige Rückstand wird einer Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.35 g gelblich-bräunlichen amorphen Feststoffs, der auch nach Trocknung im Hochvakuum noch mit Dimethylformamid behaftet ist. Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.29 g eines gelblich amorphen Feststoffs. Es handelt sich um die Cyclopropylverbindung **162**, verunreinigt mit der Cyclopropylverbindung **163** und Spuren (ca. 4-8% laut NMR-Integration) des hiervon chromatographisch nicht abtrennbaren Produkts **161**.

Variante b) Verwendung von Caesiumfluorid bei erhöhter Temperatur

0.40 g (maximal 0.84 mmol) Rohöl des Mesylats **160** (verunreinigt mit Pyridin und den beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163**, siehe Synthese zu Verbindung **160**) werden in 35 ml abs. DMF gelöst und mit 0.12 ml (0.14 g, 1.95 mmol) Propionsäure sowie 0.29 g (1.91 mmol) Caesiumfluorid versetzt. Dann wird kurz auf 70°C erhitzt und anschließend für 15 h bei 45°C bis 55°C gerührt. Dabei bildet sich eine dunkelbraune, etwas zähflüssige Reaktionsmischung, in der aber kein Produkt mehr enthalten ist (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dann jeweils dreimal mit Diethylether und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Phasengrenze ist hierbei schwer zu erkennen, auch Zugabe von Natriumchlorid ändert daran nichts. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der bräunliche, ölige Rückstand wird einer Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.34 g orange-bräunlichen amorphen Feststoffs, der auch nach Trocknung im Hochvakuum noch mit Dimethylformamid behaftet ist. Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.26 g eines gelblich amorphen Feststoffs. Es handelt sich um die Cyclopropylverbindung **162**, verunreinigt mit der Cyclopropylverbindung **163** und Spuren (ca. 4-8% laut NMR-Integration) des hiervon chromatographisch nicht abtrennbaren Produkts **161**.

Variante c) Verwendung von Caesiumcarbonat bei RT

0.40 g (maximal 0.84 mmol) Rohöl des Mesylats **160** (verunreinigt mit Pyridin und den beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163**, siehe Synthese zu Verbindung **160**) werden in 35 ml abs. DMF gelöst und mit 0.24 ml (0.27 g, 3.91 mmol) Propionsäure und 1.27 g (3.90 mmol) Caesiumcarbonat versetzt. Dann wird für 15 h bei 40°C gerührt. Dabei bildet sich eine dunkelbraune, etwas zähflüssige Reaktionsmischung, in der aber kein Produkt mehr enthalten ist (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dann jeweils dreimal mit Diethylether und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Phasengrenze ist hierbei schwer zu erkennen, auch Zugabe von Natriumchlorid ändert daran nichts. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der bräunliche, ölige Rückstand wird einer Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.40 g eines orange-bräunlichen amorphen Feststoffs, der auch nach Trocknung im Hochvakuum noch mit Dimethylformamid

behaftet ist. Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.30 g eines gelblich amorphen Feststoffs. Es handelt sich um die Cyclopropylverbindung **162**, verunreinigt mit der Cyclopropyl-verbindung **163** und Spuren (ca. 4-8% laut NMR-Integration) des hiervon chromatographisch nicht abtrennbaren Produkts **161**.

Variante d) Verwendung von Caesiumcarbonat bei 45 – 55°C

0.40 g (maximal 0.84 mmol) Rohöl des Mesylats **160** (verunreinigt mit Pyridin und den beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163**, siehe Synthese zu Verbindung **160**) werden in 35 ml abs. DMF gelöst und mit 0.24 ml (0.27 g, 3.91 mmol) Propionsäure und 1.27 g (3.90 mmol) Caesiumcarbonat versetzt. Dann wird auf 45°C bis 55°C erhitzt und anschließend für 15 h bei 45°C bis 55°C gerührt. Dabei bildet sich eine dunkelbraune, etwas zähflüssige Reaktionsmischung, in der aber kein Produkt mehr enthalten ist (DC-Kontrolle).

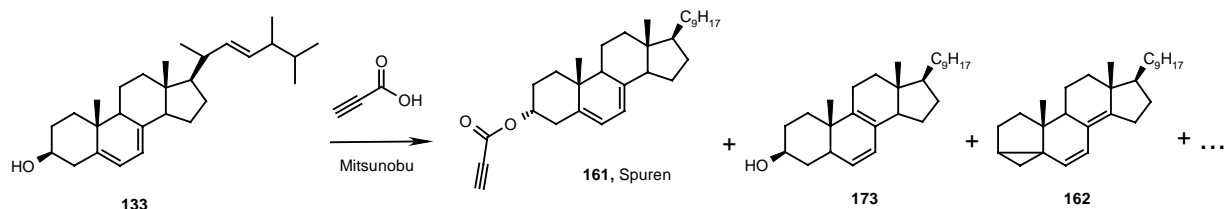
Die Reaktionsmischung wird mit Eiswasser versetzt und dann jeweils dreimal mit Diethylether und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Phasengrenze ist hierbei schwer zu erkennen, auch Zugabe von Natriumchlorid ändert daran nichts. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der bräunliche, ölige Rückstand wird einer Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.38 g eines orange-bräunlichen amorphen Feststoffs, der auch nach Trocknung im Hochvakuum noch mit Dimethylformamid behaftet ist. Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.25 g eines gelblich amorphen Feststoffs. Es handelt sich um die Cyclopropylverbindung **162**, verunreinigt mit der Cyclopropyl-verbindung **163** und Spuren (ca. 4-8% laut NMR-Integration) des hiervon chromatographisch nicht abtrennbaren Produkts **161**.

Analytik zu Verbindung **161** ($C_{31}H_{44}O_2$, 448.53 g/mol) siehe nächsten Ansatz.

Analytik zu den Verbindungen **162** und **163** siehe Synthese des Mesylats **160**

Produktmischung: $R_f = 0.74 - 0.72$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Versuch der Synthese von Propinsäure-(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimethyl-17-(1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ylester (3 α -Propinoyloxy-ergosta-(5,7,22)-trien; **161) durch Mitsunobu-Reaktion**



Variante a) Verwendung von Triphenylphosphin (1.4 eq.) und DEAD in THF

Unter Schutzgas werden 0.37 g (1.41 mmol) Triphenylphosphin und 0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden nacheinander 0.10 g (1.43 mmol) Propinsäure und 0.25 ml (0.32 g, 1.44 mmol) Diethylazodicarboxylat (DEAD) zugegeben. Anschließend wird für 24 h bei RT gerührt. Wegen unvollständiger Umsetzung wird dann noch weitere 24 h bei 40°C gerührt, wobei auch danach noch Spuren an Edukt vorhanden sind (DC-Kontrolle).

Es wird erst mit Wasser und dann mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Dann werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.81 g eines gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine unpolare Fraktion von 0.04 g eines fast farblosen Öls, welches eine Mischung diverser Eliminierungsprodukte und geringe Spuren des Ergosterolpropinoats **161** enthält. Aus den analytischen Daten dieser Mischung ist keine eindeutige Zuordnung der Eliminierungsprodukte möglich. Eine polarere Fraktion von 0.14 g farblosen Öls enthält unumgesetzten Edukt-Alkohol **133** und den $\Delta^{6,8(9)}$ -Steroid-3-alkohol **173** im Verhältnis von etwa 1:3.

Zudem wird auch noch eine Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten.

Variante b) Verwendung von Triphenylphosphin (2.0 eq.) und DEAD in THF

Unter Schutzgas werden 0.87 g (3.32 mmol) Triphenylphosphin und 0.60 g (1.51 mmol) Ergosterol (**133**) in 5 ml abs. THF gelöst. Dann werden erst 0.22 g (3.14 mmol) Propionsäure und anschließend 0.52 ml (0.57 g, 3.28 mmol) DEAD, gelöst in 2 ml abs. THF, zugegeben.

Sodann wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Stunden zeigt sich auf dem DC keine Veränderung mehr.

Es wird mit Wasser versetzt. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Dann werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.49 g eines gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine unpolare Fraktion von 0.27 g eines fast farblosen Öls, welches vorwiegend aus einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** (etwa im Verhältnis 2:1) besteht, aber auch Spuren anderer Eliminierungsprodukte und Spuren des Ergosterolpropinoats **161** enthält. Auch durch HPLC-Methoden lässt sich das Ergosterolpropinoat nicht in nennenswerter Menge isolieren. Zudem wird auch noch eine Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten.

Variante c) Verwendung von Triphenylphosphin und DEAD in Benzol

Unter Schutzgas werden 0.87 g (3.32 mmol) Triphenylphosphin und 0.60 g (1.51 mmol) Ergosterol (**133**) in 5 ml abs. Benzol gelöst. Dann werden zunächst 0.22 g (3.14 mmol) Propionsäure und anschließend 0.52 ml (0.57 g, 3.28 mmol) frisches DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, zugegeben. Sodann wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle).

Es wird mit Wasser versetzt. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Trocknung der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 1.44 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine unpolare Fraktion von 0.26 g eines fast farblosen Öls, welches vorwiegend aus einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** (etwa im Verhältnis 2:1) besteht, aber auch Spuren anderer Eliminierungsprodukte und kleine Mengen des Ergosterolpropinoats **161** enthält (Zudem wird auch noch eine polarere Fraktion mit einer Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten).

HPLC-Trennung dieser unpolaren Fraktion liefert neben der Vorfraktion von 0.03 g einer Mischung aus mehreren Eliminierungsprodukten (aus den analytischen Daten dieser Mischung ist keine eindeutige Zuordnung der Eliminierungsprodukte möglich) auch 0.05 g (0.11 mmol) fast reinen Ergosterolpropinoats (**161**). Dies entspricht einer Ausbeute von 8%. Zudem werden hierbei noch 0.03 g annähernd reinen Cyclopropylprodukts **163** gewonnen.

Variante d) mit Triphenylphosphin und DEAD in Benzol, andere Zugabe-Reihenfolge

Unter Schutzgas werden 0.56 g (2.14 mmol) Triphenylphosphin und 0.34 ml (0.37 g, 2.15 mmol) DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, bei RT vorgelegt. Nach 20 min werden erst 0.40 g (1.01 mmol) des Ergosterols (**133**) und dann 0.15 g (2.14 mmol) Propinsäure zugegeben. Sodann wird für 5 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgt genauso wie bei Variante c). Das Ergebnis der Umsetzung entspricht genau dem Ergebnis der Variante c).

Variante e) Verwendung von Tributylphosphin und DEAD in THF

Unter Schutzgas werden 0.32 g (1.58 mmol) Tributylphosphin und 0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden zunächst 0.11 g (1.57 mmol) Propinsäure und anschließend 0.27 g (1.57 mmol) DEAD zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung für 24 h auf 40°C erwärmt.

Es wird erst mit Wasser und dann mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Trocknung der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 1.01 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine unpolare Fraktion von 0.14 g eines fast farblosen Öls an nur mit Spuren des Ergosterolpropinoats **161** behafteter Cyclopropylverbindung **162**. Des Weiteren können noch 0.08 g fast reinen, unumgesetzten Edukts (**133**) isoliert werden. Zudem wird auch noch eine polarere Fraktion mit einer Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten.

Variante f) Verwendung von Tributylphosphin und DEAD in Benzol

Unter Schutzgas werden 0.43 g (2.13 mmol) Tributylphosphin (TBP) und 0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) in 8 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden zunächst 0.15 g (2.14 mmol) Propionsäure und anschließend 0.34 ml (0.37 g, 2.15 mmol) frisches DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, zugegeben. Sodann wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Stunden zeigt sich auf dem DC keine Veränderung mehr; das Edukt ist aber noch vorhanden, auch eine Verlängerung der Reaktionszeit um 72 h ändert daran nichts.

Es wird mit Diethylether verdünnt und mit Wasser versetzt. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Trocknung der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 1.31 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine unpolare Fraktion von 0.17 g fast farblosen Öls. Diese besteht vorwiegend aus den beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163** im Verhältnis von 6:1 und enthält Spuren an weiteren Eliminierungsprodukten und dem Ergosterolpropinoat **161**. Des Weiteren können noch 0.09 g fast reinen, unumgesetzten Edukts (**133**) gewonnen werden. Zudem wird auch noch eine polarere Fraktion mit einer Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten.

Analytik zu Verbindung **161**:

448.53 g/mol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

5.51-5.48 (m, 1H, H-6), 5.36-5.32 (m, 1H, H-7), 5.19-5.08 (m, 3H, H-3, H-22, H-23), 2.76 (s, 1H, Propin-H), 2.50 (d, 1H, H-4_B, ²J = 16.7 Hz), 2.39 (dt, 1H, H-4_A, ³J = 2.3 Hz, ²J = 16.7 Hz), 1.03 (d, 3H, H-21, ³J = 6.6 Hz), 0.94 (s, 3H, H-19), 0.91 (d, 3H, H-25, ³J = 6.6 Hz), 0.83 (d, 3H, ³J = 7.3 Hz), 0.81 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.62 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃):

160.93 (Carboxyl), 141.50 (quartär, C-8), (138.81), 136.64 (quartär, C-5), 135.56 (C-22), 131.94 (C-23), 120.45 (C-7), 116.36 (C-6), 75.13 (quartär, Acetylen-C), 74.12 und 72.28 (terminales Acetylen-CH und C-3), 55.62 (C-17), 54.59 (C-14), 45.64 (C-9), 42.77 (C-24),

42.66 (C-13), 40.46 (C-20), 38.97 (C-12), 37.18 (C-10), 34.47 und 33.62 (C-1 und C-4), 33.05 (C-26), 28.29 und 25.85 (C-2 und C-16), 22.95 (C-15), 21.08 (C-11), 20.60 (C-21), 19.93 (C-27), 19.63 (C-28), 17.57 (C-25), 15.97 (C-19), 12.02 (C-18).

MS (EI, 80eV, 190°C):

m/z (%): 448 (2) [M^+], 447 (5) [$M^+ - H$], 379 (9) [$M^+ + H - \text{Propinsäure}$], 378 (32) [$M^+ - \text{Propinsäure}$], 377 (100) [$M^+ - H - \text{Propinsäure}$], 363 (3) [378 – CH_3], 362 (8) [377 – CH_3], 336 (3) [377 – $\text{C}_2\text{H}_2 - \text{CH}_3$], 253 (3) [378 – C_9H_{17}], 252 (12) [377 – C_9H_{17}], 251 (3) [377 – C_9H_{18}], 250 (5), 236 (3), 212 (3), 211 (5), 210 (5).

$R_f = 0.72$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytik zu **162** und **163** siehe Synthese des Substrats **160**.

Analytik zu **173** (aus Variante a):

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

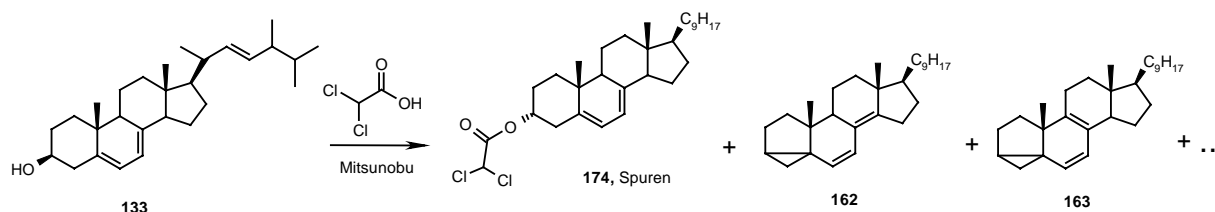
5.87 – 5.79 (m, 1H, H-7), 5.39 – 5.33 (m, 1H, H-6), 3.71 – 3.63 (m, 1H, H-3), 1.06 (s, 3H, H-19), 0.88 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.77 (s, 3H, H-18), 0.76 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.67 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.66 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz).

Weitere Daten²⁸⁷ siehe Saito; *Hakko Kogaku Zasshi* **1953**, 31, 140-141; *Chem. Abstr.* **1954**, 48, 5275

²⁸⁷ für die analoge Verbindung mit gesättigter Seitenkette auch: Wilson, W. K.; Sumpter, R. M.; Warren, J.J.; Rogers, P. S.; Ruan, B.; Schroepfer, Jr., G. J.; *J. Lipid Res.* **1996**, 37, 1529-1555

Versuch der Synthese von Synthese von Dichloressigsäure-(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimethyl-17-(1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylester

(3 α -Dichloroacetoxy-ergosta-(5,7,22)-trien; **174**)



Unter Schutzgas werden 0.38 g (1.45 mmol) Triphenylphosphin und 0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) in abs. Benzol gelöst. Gleich darauf werden 0.14 g (1.48 mmol) Dichloressigsäure zugegeben und es wird auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.23 ml (0.25 g, 1.45 mmol) DEAD zugegeben. Danach wird innerhalb von 15 h auf Raumtemperatur kommend gerührt.

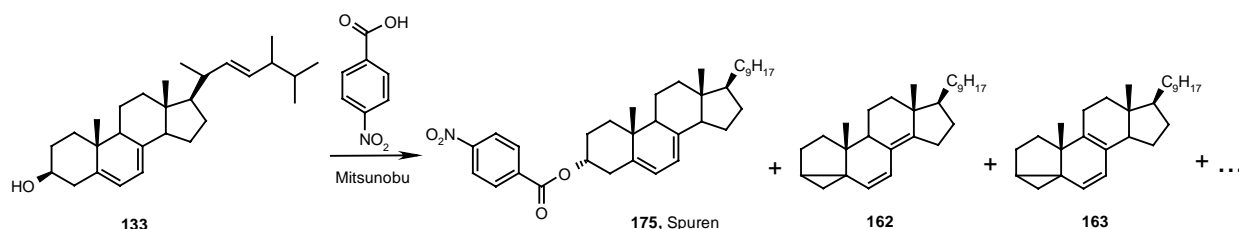
Es wird erst mit Wasser und dann mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Dann werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.91 g eines gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.19 g einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** im Verhältnis von etwa 4:1, die mit Spuren weiterer Eliminierungsprodukte und mit Spuren des Dichloressigsäure-ergosterolesters **174** verunreinigt ist. Zudem wird auch noch eine Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten.

Verbindung **174**: C₃₀H₄₄O₂Cl₂, 507.59 g/mol

Analytik zu **162** und **163** siehe Synthese des Substrats **160**.

Versuch der Synthese von para-Nitrobenzoesäure-(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-10,13-dimethyl-17-(1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylester (175)



Unter Schutzgas werden 0.54 g (3.80 mmol) Triphenylphosphin und 0.60 g (1.51 mmol) Ergosterol (**133**) in 5 ml abs. Toluol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden zunächst 0.51 g (3.05 mmol) p-Nitrobenzoesäure zugegeben und anschließend 0.66 g (3.79 mmol) DEAD vorsichtig zugetropft. Danach wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht und 15 h bei dieser gerührt.

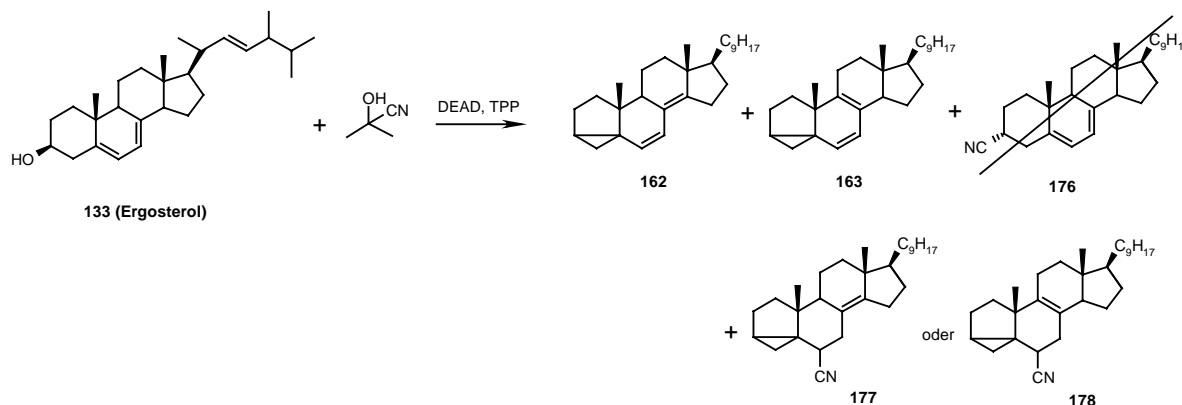
Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und schließlich über Kieselgel filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.79 g gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.10 g einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** (etwa im Verhältnis 2:1). Zudem wird auch noch eine Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten. Der para-Nitrobenzoesäure-ergosterolester (**175**) wird hingegen nicht gebildet.

Verbindung **175**: C₃₅H₄₇NO₄, 545.77 g/mol

Analytik zu **162** und **163** siehe Synthese des Substrats **160**.

Versuch der Synthese von (3R,9S,10R,13R,14R,17R)-3-Cyano-10,13-dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-1,2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tridecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren (176)



Variante a) mit Triphenylphosphin und DEAD in Benzol

Unter Schutzgas werden 0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) sowie 0.40 g (1.53 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml abs. Benzol gelöst bzw. suspendiert (ein kleiner Teil des Feststoffs bleibt ungelöst und sorgt für eine leichte Eintrübung der Lösung). Anschließend werden 0.13 g (1.53 mmol) Acetoncyanhydrin und danach noch 0.24 ml (1.52 mmol) DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, zugetropft. Es wird für 4 h bei RT gerührt. Dann werden wegen unvollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) weitere 0.05 ml (0.47 g, 0.55 mmol) Acetoncyanhydrin zugegeben. Anschließend wird für 15 h bei RT gerührt.

Trotz scheinbar noch vorhandenen Edukts (DC-Kontrolle) wird mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. Nach 5 min wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.07 g eines gelben Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.14 g einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163** und einer weiteren Cyclopropylverbindung (**177** oder **178**, etwa im Verhältnis 1:1:1), die zusätzlich noch mit weiteren Eliminierungsprodukten verunreinigt ist. Die weitere Cyclopropylverbindung kann durch wiederholte säulenchromatographische Reinigung zwar angereichert, aber nicht vollkommen rein gewonnen werden.

Zudem wird auch noch eine geringe Menge einer Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten. Das 3-Cyano-Steroid **176** wird hingegen nicht gefunden. Auch unumgesetztes Ergosterol wird hierbei nicht isoliert.

Variante b) mit Triphenylphosphin und DEAD in Benzol, andere Reihenfolge der Zugabe

Unter Schutzgas werden 0.80 g (3.06 mmol) Triphenylphosphin sowie 0.48 ml (3.04 mmol) DEAD in 15 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.26 g (3.06 mmol) Acetoncyanhydrin und danach noch 0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) gelöst in 10 ml abs. Benzol, zugetropft. Dann wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt.

Trotz scheinbar noch vorhandenen Edukts (DC-Kontrolle) wird mit ges. Natriumchlorid-lösung versetzt. Nach 5 min wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.01 g eines gelben Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.15 g einer Mischung der beiden Cyclopropylverbindungen **162** sowie **163** und einer weiteren Cyclopropylverbindung (**177** oder **178**, etwa im Verhältnis 1:1:0.8), die zusätzlich noch mit weiteren Eliminierungsprodukten verunreinigt ist. Zusätzlich können noch 0.03 g der nicht genau identifizierten Cyclopropylverbindung, verunreinigt mit einer Mischung der anderen beiden Cyclopropylverbindungen, isoliert werden. Das 3-Cyano-Steroid **176** wird hingegen nicht gefunden. Auch unumgesetztes Ergosterol wird hierbei nicht isoliert.

Zudem wird auch noch eine einer Mischung der Nebenprodukte **149**, **150** und **151** erhalten.

Analytische Daten zu Cyclopropylverbindung **177** oder **178** (eindeutige Identifizierung wegen geringer Menge und Reinheit nicht möglich):

$C_{29}H_{43}N$

405.67 g/mol

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

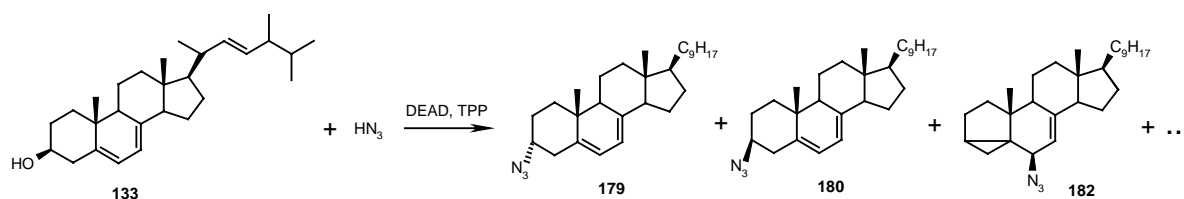
5.21 (dd, 1H, H-22 oder H-23, $^3J = 15.2$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz), 5.13 (dd, 1H, H-23 oder H-22, $^3J = 15.2$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 2.73 – 2.68 (m, H-6), 1.13 (s, 3H, H-19), 1.02 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.91 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.82 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.81 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.75 (dd, 1H, H-4_B, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz), 0.60 (s, 3H, H-18), 0.44 (dd, 1H, H4_A, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz).

$R_f = 0.71$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytische Daten zu **162** und **163** siehe Synthese zu Verbindung **160**.

Versuch der Synthese von (3R,9S,10R,13R,14R,17R)-3-Azido-10,13-dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (179) durch Mitsunobu-Reaktion aus Ergosterol (133)

Synthese der Nebenprodukte (3S,9S,10R,13R,14R,17R)-3-Azido-10,13-dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (**180**) und (3R,5S,6R)-6-Azido-3,5-cycloergosta-7,22-dien (**182**)



Variante a) Mitsunobu-Reaktion mit 1.1 Äquivalenten Triphenylphosphin und DEAD

Unter Schutzgas werden 0.80 g (2.02 mmol) Ergosterol (**133**) und 0.58 g (2.21 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml abs. Benzol gelöst bzw. suspendiert (ein kleiner Teil des Feststoffs bleibt ungelöst). Dann werden 1.50 ml (2.41 mmol) einer 1.6-normalen, benzolischen HN_3 -Lösung und anschließend 0.35 ml (2.21 mmol) DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, zugetropft. Trotz noch vorhandenen, unumgesetzten Edukts verändert sich nach 30-minütigem Rühren bei RT die Zusammensetzung der Reaktionsmischung praktisch nicht mehr (DC-Kontrolle). Auch gelindes Erwärmen auf etwa 50 °C (für 30 min) sowie Rühren bei Raumtemperatur für 15 h ändert daran nichts.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand einer Flash-Säulenchromatographie unterzogen. Man erhält 0.34 g einer auch mittels HPLC-Technik nicht vollständig trennbaren Mischung aus drei isomeren Azido-Steroiden (**179**, **180**, **182**) sowie einem Eliminierungsprodukt im Verhältnis 10:6:4:3 als leicht gelblicher, mikrokristalliner Feststoff. Daneben können 0.33 g unumgesetzten Ergosterols isoliert werden.

Variante b) Mitsunobu-Reaktion mit 2.1 Äquivalenten Triphenylphosphin und DEAD

Unter Schutzgas werden 0.83 g (2.07 mmol) Ergosterol (**133**) und 1.17 g (4.46 mmol) Triphenylphosphin in 22 ml abs. Benzol gelöst bzw. suspendiert (ein kleiner Teil des Feststoffs bleibt ungelöst). Dann werden 3.00 ml (4.80 mmol) einer 1.6-normalen,

benzolischen HN_3 -Lösung und anschließend noch 0.70 ml (4.42 mmol) DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, zugetropft. Bereits nach 30-minütigem Rühren bei RT hat das Edukt vollständig abreagiert.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Man erhält 0.45 g eines farblosen, mikrokristallinen Feststoffs einer nicht-trennbaren Mischung aus drei isomeren Azido-Steroiden sowie einem Eliminierungsprodukt im Verhältnis 10:6:4:3. Diese vier Verbindungen können auch mittels HPLC-Methoden nicht rein erhalten werden. Daneben können noch 0.28 g gelblichen Öls derselben Mischung, allerdings mit Verunreinigungen behaftet, isoliert werden.

Insgesamt beträgt die Ausbeute an den drei isomeren Azido-Steroiden (**179**, **180**, **182**) etwa 74 % (Bei Abzug von 13 Mol-% bzw. 12 Massen-% von den 0.73 g der Substanzmischung aufgrund des Eliminierungsprodukts ergeben sich 0.64 g und somit 1.52 mmol an Azido-Steroiden).

Variante c) Mitsunobu-Reaktion wie zuvor, aber veränderte Aufarbeitung

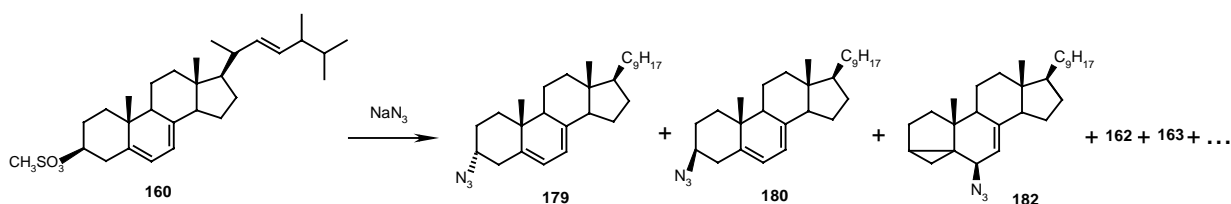
Unter Schutzgas werden 0.90 g (2.27 mmol) Ergosterol (**133**) und 1.74 g (6.63 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml abs. Benzol gelöst bzw. suspendiert (ein kleiner Teil des Feststoffs bleibt ungelöst). Dann werden ca. 7.00 ml (5.60 mmol) einer 0.8-normalen, benzolischen HN_3 -Lösung und anschließend noch 0.78 ml (4.93 mmol) DEAD, gelöst in 2 ml abs. Benzol, zugetropft. Bereits nach 30 min hat das Edukt vollständig abreagiert.

Dann wird Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. 10 min später wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen.

Man erhält 0.75 g eines gelblichen, mikrokristallinen Feststoffs, einer nicht-trennbaren Mischung aus drei isomeren Azido-Steroiden (**179**, **180**, **182**) sowie einem Eliminierungsprodukt im Verhältnis 3:3:2:1.

Insgesamt beträgt die Ausbeute an den drei isomeren Azido-Steroiden etwa 71 % (Bei Abzug von 11 Mol-% bzw. 10 Massen-% von den 0.75 g der Substanzmischung aufgrund des Eliminierungsprodukts ergeben sich 0.67 g und somit 1.60 mmol an Azido-Steroiden).

Versuch der Synthese des 3 α -Azido-Ergosterolderivats (**179**) durch Substitutionsreaktion am Mesylat **160**



Variante d) Umsetzung des Mesylats **160** mit Natriumazid

0.48 g (ca. 0.75 mmol) Rohöl des Mesylats **160** (mit den Verbindungen **162** und **163** zu etwa 25% verunreinigt) werden in 20 ml abs. DMF gelöst, und dann mit 0.93 g (2.86 mmol) Caesiumcarbonat versetzt. Anschließend werden 0.17 g (2.62 mmol) Natriumazid zugegeben. Danach wird zwei Stunden lang bei RT gerührt. Anschließend wird für 14 h bei 45 – 60°C gerührt.

Dann wird mit Diethylether und Wasser versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.35 g gelblichen Rohöls.

Flash-säulenchromatographische Reinigung liefert 0.21 g einer Fraktion, die allem Anschein nach aus dem 3 α -Azido-Steroid **179**, dem 3 β -Azido-Steroid **180**, dem 6-Azido-Steroid **182**, einem unidentifizieritem Eliminierungsprodukt, dem Cyclopropylprodukt **162**, dem Cyclopropylprodukt **163** und unumgesetztem Mesylat **160** im Verhältnis von etwa 3:3:2:2:1:1:1 besteht. Auf die gewünschte Verbindung entfallen etwa 0.048 g (0.10 mmol). Die rechnerische Ausbeute an 3 α -Azido-Steroid **179** beträgt somit etwa 13%.

Allerdings lässt sich dieses weder mit einfacher Säulenchromatographie noch mit HPLC-Methoden rein isolieren

Variante e) Azidierung über intermediäres Mesylat **160** als Eintopf-Reaktion

0.60 g (1.51 mmol) Ergosterol (**133**) werden in 7 ml abs. Pyridin gelöst, und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.25 ml (0.37 g, 3.23 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.14 g (2.15 mmol) Natriumazid zugegeben. Anschließend wird zwei Stunden lang bei 0°C und danach auf RT kommend gerührt. Bei Erreichen von ca. 10°C werden weitere 0.06 g (0.92 mmol)

Natriumazid und 3 ml abs. Pyridin zu der Suspension gegeben. Auch 3 h später zeigt sich noch kaum Umsetzung (Protonen-NMR nach Mini-Aufarbeitung). Daraufhin wird die Reaktionsmischung mit jeweils einer Spatelspitze 18-Krone-6 und 15-Krone-5 versetzt.

Nach weiteren 14 h wird die Reaktionsmischung mit Ammoniumchloridlösung versetzt. Dann wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.46 g eines gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.18 g mit dem Mesylat **160** und weiteren Verunreinigungen behafteten Cyclopropylprodukts **162** und 0.11 g Ergosterol (**133**).



421.64 g/mol

Analytik der Mischung der vier Verbindungen (Azidoverbindungen A, B und C sowie unidentifiziertes Eliminierungsprodukt X im Verhältnis 10:6:4:3; wahrscheinlich gelten A = **180**, B = **182** und C = **179**):

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

5.98 ppm (dd, 0.3H, zu X, ³J = 9.6 Hz, ³J = 2.2 Hz), 5.72 – 5.63 ppm (m, 0.3H, zu X), 5.62 – 5.57 (dd, 1H, H-6 zu A, ³J = 5.2 Hz, ³J = 2.2 Hz), 5.58 – 5.53 (m, 0.4H, H-6 zu C), 5.52 – 5.47 (m, 0.6H, Olefin-H zu B), 5.41 – 5.35 (m, 1H, H-7 zu A), 5.34 – 5.30 (m, 0.4H, H-7 zu C), 5.26 – 5.10 (m, >6H, H-22 und H-23 aller 4 Verbindungen), 4.17 – 4.13 (m, 0.6H, N₃CH zu B), 3.95 – 3.88 (m, 1H, N₃CH zu A), 3.36 – 3.31 (m, 0.4H, N₃CH zu C), 2.55 (d, 1H, H-4_B zu A, ²J = 15.8 Hz), 2.34 (d, 1H, H-4 zu A, ²J = 15.8 Hz), 0.52 (m, 0.6H, H-3, oder H-4_B zu B), 0.51 (dd, 0.6H, H-3, H-4_A oder H-4_B zu B, J = 8.8 Hz, J = 5.1 Hz), 0.40 (m, 0.6H, H-3 oder H-4_A zu B).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃) ohne Nennung der vermutlich zu Verbindung X gehörigen Signale (wegen geringer Intensität, fast im Bereich des Grundrauschens), aufgrund der Mischung von drei Verbindungen unübersichtlicher Signalsatz:

146.78, 144.46, 141.52, 139.43, 136.79, 135.55, 135.42, 135.39, 132.06, 131.92, 128.18, 126.71, 120.80, 119.41, 117.49, 116.32, 115.98, 114.42, 62.34, 58.53, 57.12, 55.88, 55.69, 55.65, 55.20, 54.55, 45.93, 45.14, 43.70, 43.59, 43.14, 42.82, 42.80, 42.64, 42.19, 40.46, 40.41, 39.60, 39.51, 38.99, 38.95, 37.25, 36.53, 36.30, 35.85, 34.68, 34.46, 34.23, 34.19,

33.28, 33.07, 33.06, 33.04, 28.24, 28.05, 28.01, 26.18, 25.89, 25.49, 24.97, 23.59, 22.92, 22.63, 21.70, 21.09, 21.07, 20.62, 20.53, 19.94, 19.92, 19.67, 19.62, 18.43, 17.59, 17.57, 17.55, 16.11, 16.04, 12.21, 12.02.

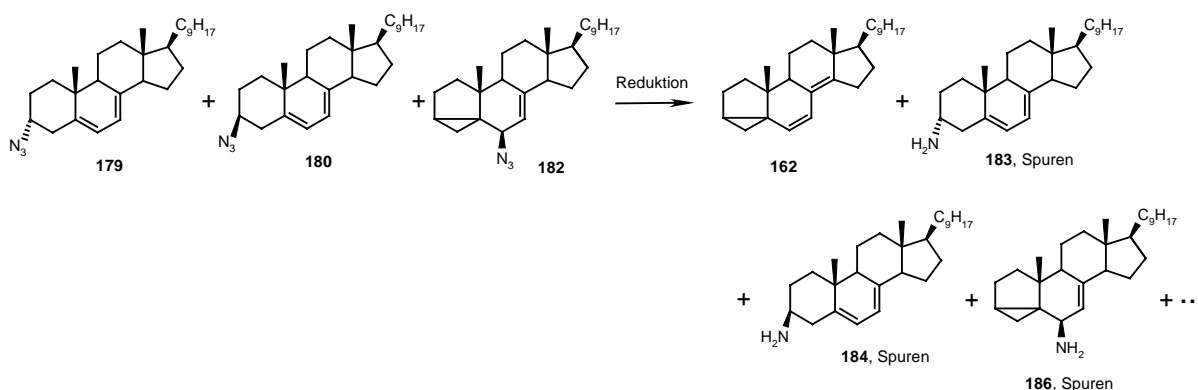
MS (80eV, EI, 160°C):

m/z (%): 422 (0.5) [M⁺ + H], 421 (0.9) [M⁺], 420 (0.5) [M⁺ - H], 407 (2) [M⁺ + H - CH₃], 406 (2) [M⁺ - CH₃], 405 (2) [M⁺ - H - CH₃], 394 (2) [M⁺ + H - N₂], 393 (2) [M⁺ - N₂], 392 (2) [M⁺ - H - N₂], 379 (12) [M⁺ - N₃ bzw. Eliminierungsprodukt-M⁺ + H], 378 (13) [M⁺ - HN₃ bzw. Eliminierungsprodukt-M⁺], 377 (3) [Eliminierungsprodukt-M⁺ - H], 296 (7) [M⁺ - C₉H₁₇], 295 (9) [M⁺ - H - C₉H₁₇], 268 (6), 267 (11), 237, 211.

R_f = 0.74 in (*n*-Hexan/EE 1:1)

Reduktion der Mischung der Azidoverbindungen **179**, **180** und **182**

Versuch der Synthese von (3R,9S,10R,13R,14R,17R)-3-Amino-10,13-dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren (**183**), vergesellschaftet mit (3S,9S,10R,13R,14R,17R)-3-Amino-10,13-dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**184**) sowie (3R,5S,6R)-6-Amino-3,5-cycloergosta-7,22-dien (**186**)



Variante a) Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF

Unter Schutzgas werden 0.06 g (1.58 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 6 ml abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann werden unter Rühren 0.33 g (etwa 0.69 mmol Azido-

Verbindungen) der untrennbaren Produktmischung aus dem Versuch zur Synthese des 3 α -Azido-Steroids **179** (vergesellschaftet mit 3 β -Azido-Steroid **180**, 6 β -Azido-Steroid **182** und einem unidentifizierten Eliminierungsprodukt), gelöst in 5 ml abs. THF, zugegeben. Anschließend wird auf RT kommend gerührt. Danach wird für 14 h auf 40°C bis 50°C erwärmt (DC-Kontrolle schwierig, da das Eliminierungsprodukt von den unumgesetztem Azido-Steroiden nicht unterscheidbar).

Nach Verdünnen mit 5 ml Diethylether wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.19 g eines gelblichen Rohöls. Dieses wird verworfen, weil es neben einer erheblichen Menge der drei unumgesetzten Azido-Steroide und dem unidentifizierten Eliminierungsprodukt fast nur das Cyclopropylprodukt **162** enthält.

Variante b) Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether

Unter Schutzgas werden 0.08 g (2.11 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. Diethylether suspendiert und auf 0°C gekühlt. Dann werden unter Rühren 0.30 g (etwa 0.63 mmol Azido-Verbindungen) der untrennbaren Produktmischung aus dem Versuch zur Synthese des 3 α -Azido-Steroids **179** (vergesellschaftet mit 3 β -Azido-Steroid **180**, 6 β -Azido-Steroid **182** und einem unidentifizierten Eliminierungsprodukt), gelöst in 8 ml abs. Diethylether, zugegeben. Anschließend wird auf RT kommend und danach noch 14 h bei dieser Temperatur gerührt (DC-Kontrolle schwierig, da das Eliminierungsprodukt von den unumgesetztem Azido-Steroiden nicht unterscheidbar).

Dann werden 1.5 ml Methanol zugegeben. 5 min später werden 0.2 ml 1-normaler Natriumhydroxidlösung und 5 ml gesättigter Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung sowie zwei Spatelspitzen Kalium-Natrium-Tartrat zugegeben. Die dabei entstehende gelartige Masse wird mit 8 ml Diethylether verdünnt. Danach wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigsäureethylester ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.25 g eines orangefarbenen Schaums.

Anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.14 g einer Fraktion, die überwiegend das Cyclopropylprodukt **162** sowie geringe Mengen des

Cyclopropylprodukts **163** und unumgesetzter Edukt-Mischung enthält. Das gewünschte Amin **183** und die erwarteten Nebenprodukte **184**, **186** werden nur in Spuren gebildet und können nicht rein isoliert werden. Auch Spuren der N-Acetyl-Derivate dieser Amine können gefunden werden.

Variante c) Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether, veränderte Aufarbeitung

In 8 ml abs. Diethylether werden unter Eiskühlung und unter Schutzgas 0.06 g (1.58 mmol) Lithiumaluminiumhydrid suspendiert. Dann werden unter Rühren 0.25 g (etwa 0.52 mmol Azido-Verbindungen) der untrennbaren Produktmischung aus dem Versuch zur Synthese des 3 α -Azido-Steroids **179** (vergesellschaftet mit 3 β -Azido-Steroid **180**, 6 β -Azido-Steroid **182** und einem unidentifizierten Eliminierungsprodukt), gelöst in 8 ml abs. Diethylether, zugegeben. Anschließend wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle schwierig, da das Eliminierungsprodukt von den unumgesetztem Azido-Steroiden nicht unterscheidbar).

Dann werden 1.5 ml Methanol zugegeben. 5 min später werden 0.15 ml 1-normaler Natriumhydroxidlösung und 3.5 ml gesättigter Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung sowie zwei Spatelspitzen Kalium-Natrium-Tartrat zugegeben. Die dabei entstehende gelartige Masse wird mit 6 ml Diethylether verdünnt. Danach wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei RT gerührt. Anschließend wird diese 18 h lang mittels einer Flüssig-Flüssig-Extraktionsapparatur mit Diethylether extrahiert. Dann wird die organische Phase abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 0.28 g orangen Öls.

Dieses wird zum Zweck einer Säure-Base-Trennung in einer Mischung aus Diethylether und 0.4-normaler HCl aufgenommen. Nach kräftiger Durchmischung der beiden Phasen wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert.

Die vereinten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.14 g fast farblosen Öls. Dieses besteht, neben unumgesetztem Edukt (alle 4 Verbindungen) vorwiegend aus Eliminierungsprodukten (**162**, **163**, etc.).

Die wässrige Phase wird mit ges. Kaliumcarbonatlösung leicht basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethanphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Man erhält 0.10 g einer Fraktion, die das gewünschte Amin zu enthalten scheint – nebst einiger Verunreinigungen.

Variante d) Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin in THF

0.20 g (etwa 0.42 mmol Azido-Verbindungen) der untrennbaren Produktmischung aus dem Versuch zur Synthese des 3 α -Azido-Steroids **179** (vergesellschaftet mit 3 β -Azido-Steroid **180**, 6 β -Azido-Steroid **182** und einem unidentifizierten Eliminierungsprodukt) werden bei RT in 7 ml abs. THF gelöst und mit 0.15 g (0.57 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Nach 2 h werden ein paar Milliliter verdünnte Salzsäure zugegeben und es wird für 15 h kräftig gerührt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.34 g eines gelblichen Rohöls. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.12 g einer Mischung aus den beiden Cyclopropylprodukten **162** und **163** sowie weiteren Eliminierungsprodukten. Das Amin **183** kann hingegen nicht isoliert werden.

Variante e) Azid-Reduktion mit Zinn-II-chlorid in Dioxan

0.28 g (1.48 mmol) Zinn-(II)-chlorid werden unter Schutzgas mit 7 ml entgastem Dioxan sowie 5 ml entgastem Wasser versetzt und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.20 g (etwa 0.42 mmol Azido-Verbindungen) der untrennbaren Produktmischung aus dem Versuch zur Synthese des 3 α -Azido-Steroids **179** (vergesellschaftet mit 3 β -Azido-Steroid **180**, 6 β -Azido-Steroid **182** und einem unidentifizierten Eliminierungsprodukt), gelöst in 12 ml entgastem Dioxan zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 15 h bei RT gerührt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 0.19 g Rohöl. Dieses besteht weitgehend aus Zersetzungprodukten. Lediglich die Cyclopropylverbindung **162** lässt sich eindeutig identifizieren.

Variante f) Azid-Reduktion mit BuLi-DIBAH-at-Komplex

Zu einer Lösung von 6.20 g DIBAH-Lösung (20-% in Toluol, 8.72 mmol) werden bei RT unter Rühren langsam 6.00 ml *n*-BuLi-Lösung (1.6-molar in *n*-Hexan, 9.60 mmol) getropft. Anschließend wird diese Mischung weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird hierzu langsam eine Lösung von 0.45 g (etwa 0.94 mmol Azido-Verbindungen) der untrennbaren Produktmischung aus dem Versuch zur Synthese des 3 α -Azido-Steroids **179** (vergesellschaftet mit 3 β -Azido-Steroid **180**, 6 β -Azido-Steroid **182** und einem unidentifizierten Eliminierungsprodukt), gelöst in 4 ml Benzol gegeben. Es wird für 15 h bei RT gerührt.

Dann wird solange mit 1.0-normaler Salzsäure versetzt, bis der pH-Wert bei 8-9 liegt. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten Dichlormethanphasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.26 g eines gelblichen Rohöls.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Hauptfraktion von 0.12 g einer Mischung diverser Eliminierungsprodukte. Daneben können 0.04 g (0.10 mmol) des leicht verunreinigten Amins **183** isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 11%.

Produkt **183**:

C₂₈H₄₅N

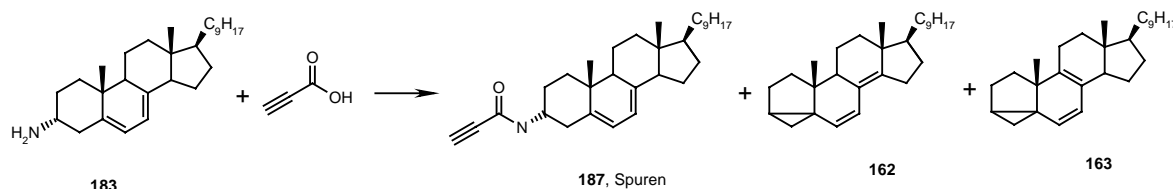
395.67 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

5.57 ppm (dd, 1H, H-6, ³J = 5.5 Hz, ³J = 2.2 Hz), 5.40 - 5.34 (m, 1H, H-7), 5.22 (dd, 1H, ³J = 15.5 Hz, ³J = 7.4 Hz), 5.17 (br, 2H, NH₂), 5.14 (dd, 1H, ³J = 15.5 Hz, ³J = 8.1 Hz), 3.25 - 3.29 (m, 1H, H-3), 2.58 (d, 1H, H-4_B, J = 15.4 Hz), 1.02 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.92 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.82 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.80 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.61 (s, 3H).

R_f = 0.1 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Versuch der Synthese von (3R,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-3-propinoylamino-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren (187)



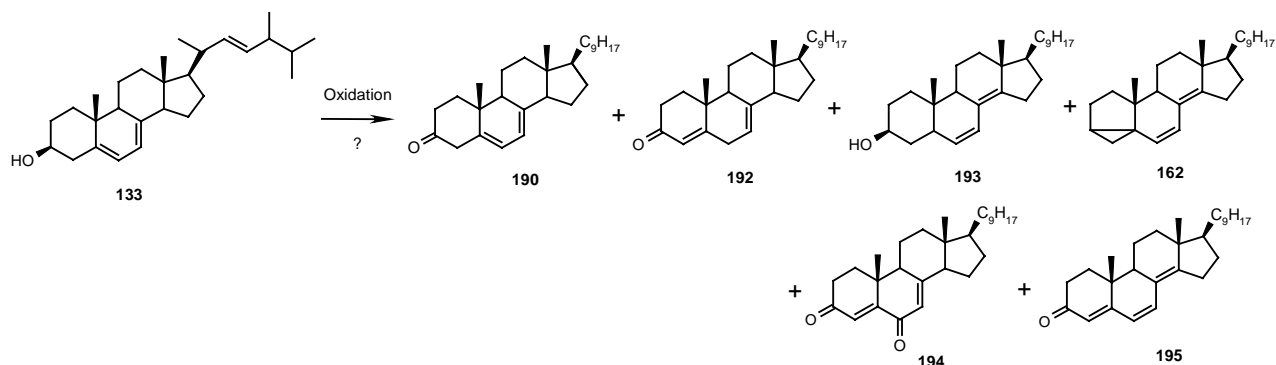
Zu 30 mg (0.15 mmol) DCC in 8 ml abs. THF werden unter Schutzgas 10 mg (0.14 mmol) Propionsäure gegeben. Nach 1 h werden ca. 40 mg (max. 0.10 mmol) an leicht verunreinigtem Amino-Steroid **183**, gelöst in 3 ml abs. THF zugegeben. Dann wird für 5 h bei RT gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und wenig später dann mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.10 g gelbliches Rohöl.

Flash-Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 35 mg einer Mischung aus den beiden Cyclopropylverbindungen **162** und **163** sowie weiteren Eliminierungsprodukten. Das Propionylamid **187** entsteht hingegen nicht in nennenswerter Menge.

Verbindung **187**: C₃₁H₄₅NO, 447.68 g/mol

Versuch der Synthese von (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-on (190)

Incl. Analytik zu Nebenprodukten (3S,9S,10R,13R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,5,9,10,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol (**193**), (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3,6-dion (**194**) und (9S,10R,13R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,9,10,11,12,13,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-on (**195**)



Variante a) TEMPO-Oxidation

0.17 g (1.43 mmol) Kaliumbromid und 9 ml Dichlormethan werden vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 9 ml einer 5 %-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und 0.50 g (1.26 mmol) Ergosterol (**133**), gelöst in 10 ml Dichlormethan, zugegeben. Unter sehr starkem Rühren (zur Vermischung der beiden Phasen) werden dann 0.02 g (0.13 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxyl (TEMPO) zugegeben. Anschließend werden mehrmals kleine Portionen wässriger Natriumhypochlorit-Lösung zugespritzt (Chlorgehalt: 13 %, also 3.67 mmol pro Milliliter) bis sich die zunächst bei jeder solchen Zugabe gebildete orange Farbe der organischen Phase nicht mehr wieder entfärbt (auch nicht nach 2-3 min).

Dann wird die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit Kaliumiodidlösung, Phosphat-Pufferlösung (pH = 7), gesättigter Kaliumhydrogensulfatlösung, Natriumthiosulfatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.45 g gelbes Rohöl.

Dieses enthält neben unumgesetztem Edukt (**133**) auch das Produkt einer Isomerisierung der Doppelbindungen (**193**) sowie die Eliminierungsprodukte **162** und – in sehr geringer Menge - **163**. Das Keton **190** wird hingegen nicht in nennenswerter Menge gebildet.

Variante b) Swern-Oxidation

In einem ausgeheizten Schlenkcolben mit Septum werden unter Schutzgas 18 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dazu werden dann 0.37 ml (0.54 g; 4.26 mmol) frisch destillierten Oxalylchlorids gegeben. Anschließend werden innerhalb von 15 min 0.31 ml (0.34 g; 4.36 mmol) abs. DMSO, gelöst in 8 ml Dichlormethan, langsam zugetropft. Nach 45-minütigem Rühren bei ca. -55 °C werden 0.80 g (2.02 mmol) Ergosterol (**133**), gelöst in 60 ml Dichlormethan, bei -78 °C zugegeben und die Reaktionsmischung wird

weitere 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 2.2 ml (1.60 g; 15.8 mmol) Triethylamin zugetropft und es wird weitere 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung langsam (innerhalb von ca. 7.5 h) auf Raumtemperatur gebracht. Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Anschließend wird mit 50 ml Wasser versetzt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit 50 ml Wasser sowie mit 50 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert. Dann werden alle organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.95 g gelbes Rohöl.

Nach Flash-säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel erhält man 0.69 g einer öligen Mischung aus sehr vielen Verbindungen. Während hierin geringe Mengen an Ergosteron (**192**), den Cyclopropylprodukten **162** und **163** sowie weiteren Eliminierungsprodukten, gefunden werden können, sind von dem Keton **190** keine nennenswerten Mengen zu entdecken. Dafür sind das Ergosta-4,7,22-trien-3,6-dion (**194**) und das Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**) hierin in erheblicher Menge enthalten.

Variante c) Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan

0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) und 0.53 g (1.25 mmol) Dess-Martin-Periodinan werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. Hierbei trübt sich die klare Lösung des Steroids bei der Zugabe des Dess-Martin-Periodinans leicht ein. Dann wird diese Mischung auf 2°C gekühlt und für 15 h bei dieser Temperatur gerührt (im Kühlschrank). Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Dann wird vom gebildeten Feststoff abfiltriert und die Lösung wird mit einer Mischung aus 10 ml 0.5 M Natriumthiosulfatlösung und 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.37 g gelbes Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung liefert 0.16 g einer öligen Mischung aus einer Vielzahl an Eliminierungsprodukten, wie der Cyclopropylverbindung **162**, und Zersetzungsprodukten. Auch das Ergosta-4,7,22-trien-3,6-dion (**194**) und das Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**) sind hierin in erheblicher Menge enthalten. Weder das Keton **190** noch das Ergosteron (**192**) sind hier in nennenswerter Menge zu finden.

Variante d) Oxidation mit PCC auf Aluminiumoxid-Träger

0.40 g (1.01 mmol) Ergosterol (**133**) werden bei RT in 9 ml Benzol gelöst und mit 3.60 g (ca. 3.0 mmol) PCC auf Aluminiumoxid (Alox, neutral) versetzt. Es wird für 3 h kräftig bei RT gerührt (DC-Kontrolle).

Dann wird vom Feststoff abfiltriert und mehrmals mit Diethylether nachgewaschen. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.31 g eines gelben Rohöls. Flash-säulenchromatographische Reinigung liefert 0.11 g einer Mischung aus $\Delta^{4,7,22}$ -Trien-3,6-dion **194** und $\Delta^{4,6,8(14),22}$ -Tetraen-3-on **195** im Verhältnis 2:1 und mehreren Zersetzungsprodukten.

Verbindung **190**: $C_{28}H_{42}O$, 394.64 g/mol

Analytische Daten zu **192** siehe Synthese **192**.

Analytische Daten zu **162** und **163** siehe Synthese **160**.

Analytische Daten zu **193**:

$C_{28}H_{44}O$

396.64 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $CDCl_3$):

6.12 (d, 1H, H-7, $^3J = 9.7$ Hz), 5.29 – 5.23 (m, 1H, H-6), 5.27 – 5.08 (m, 2H, H-22 und H-23), 3.77 – 3.59 (m, 1H, H-3), 0.99 (d, 3H, $^3J = 6.7$ Hz), 0.97 (s, 3H), 0.92 – 0.78 (mehrere Signale, etwa 9H), 0.74 (s, 3H).

Analytische Daten zu **194**:

$C_{28}H_{40}O_2$

408.60 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $CDCl_3$):

6.47 (s, 1H, H-4), 5.97 (schmales m, 1H, H-7), 5.28 – 5.08 (m, 2H, H-22 und H-23), 1.29 (s, 3H, H-19), 1.07 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.93 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, H-21, $^3J = 6.6$ Hz), 0.84 (d, 3H, H-21, $^3J = 6.6$ Hz), 0.65 (s, 3H, H-18).

Analytische Daten zu **195**:

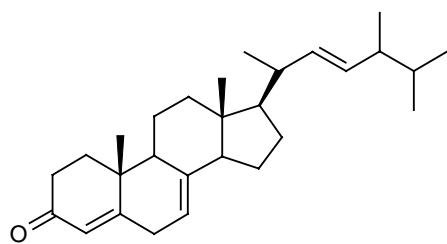
C₂₈H₄₀O

392.60 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

6.63 (d, 1H, H-6, ³J = 9.6 Hz), 6.00 (d, 1H, H-7, ³J = 9.6 Hz), 5.70 (s, 1H, H-4), 5.28 – 5.08 (m, 2H, H-22 und H-23), 1.06 (3H), 0.99 (3H), 0.96 (3H), 0.91 (3H), 0.84 (3H), 0.82 (3H).

Synthese von (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-on (Ergosteron; **192**)



192

In eine ausgeheizte Apparatur werden 1.50 g (3.78 mmol) Ergosterol (**133**), 30 ml abs. Toluol, 4.40 ml (42.5 mmol) Cyclohexanon und 0.75 g Molsieb (4 Å) gegeben. Dann wird ca. 2 h bei RT (auf verschwindende Trübung achten) gerührt. Anschließend werden 0.44 g (2.15 mmol) Aluminiumisopropanolat zugegeben und es wird zum Rückfluss erhitzt.

Nach 30 min lässt man abkühlen. Dann wird rote Reaktionslösung nacheinander mit 2 N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Alle Lösungen werden kalt eingesetzt (ca. +4° C), die ersten beiden wässrigen Phasen werden zudem mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel und restliches Cyclohexanon unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 2.03 g bräunliches, öliges Rohprodukt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 1.01 g (2.56 mmol) eines farblosen, feinkristallinen Pulvers. Dies entspricht einer Ausbeute von 68%.

C₂₈H₄₂O

394.64 g/mol

Smp.: 128 – 129°C (Literatur²⁸⁸: 128 – 130°C)

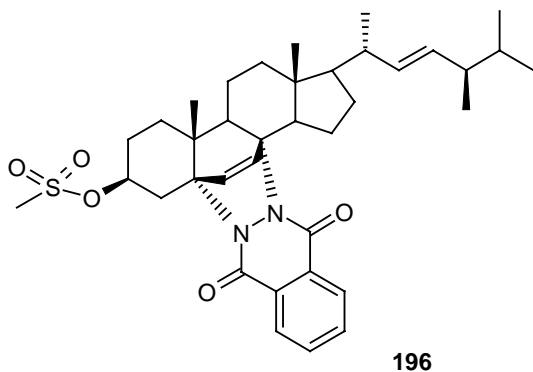
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.77 (s, 1H, H-4), 5.25 - 5.10 (m, 3H, H-7, H-22, H-23), 3.18 – 3.07 (d, 1H, H-6_B, J = 19.1 Hz), 2.68 - 2.60 (m, 1H, H-6_A, J = 19.1 Hz), 2.36 – 2.32 (m, 2H, H-2), 1.15 (s, 3H, H-19), 1.01 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.89 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.82 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.80 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.57 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

216.0 (C-3), 169.0 (C-5), 139.5 (C-8), 135.4 (C-22), 132.1 (C-23), 122.6 (C-4), 115.5 (C-7), 55.8 (C-17), 54.9 (C-14), 45.8 (C-9), 42.7 (C-24), 42.7 (quartär, C-13), 40.4 (C-20), 39.0 (C-12), 38.0 (C-1), 34.1 (C-2), 33.1 und 32.9 (C-6 und C-26), 28.0 (C-16), 22.8 und 22.0 (C-11 und C-15), 21.3 (C-19), 21.1 (C-21), 19.9 (C-27), 19.6 (C-28), 17.6 (C-25), 12.1 (C-18).

Synthese von Methansulfonsäure-(3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (196)



0.45 g (0.82 mmol) des Phtalazindiono-Ergosterolderivats **154** werden in 6 ml abs. Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.18 ml (0.27 g, 2.33 mmol) Methansulfonylchlorid und 0.03 g DMAP, gelöst in 4 ml abs. Pyridin, zugegeben. Anschließend wird innerhalb von 30 min auf RT kommend und dann 3 h bei dieser Temperatur gerührt.

²⁸⁸ Kovganko, N. V.; Sokolov, S. N.; *Chem. Nat. Comp.* 1999, 35, 320–323

Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben. Dann wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt. Es wird mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.60 g mit Pyridin und Zersetzungsprodukten behafteten, gelblichen Rohöls.

Es empfiehlt sich eine direkte Umsetzung dieses Rohprodukts ohne weitere Aufreinigung, weil das Produkt sowohl in Lösung als auch auf der Chromatographiesäule zur Zersetzung neigt. Aus diesem Grund liegt hier auch nur eine rudimentäre analytische Charakterisierung vor.

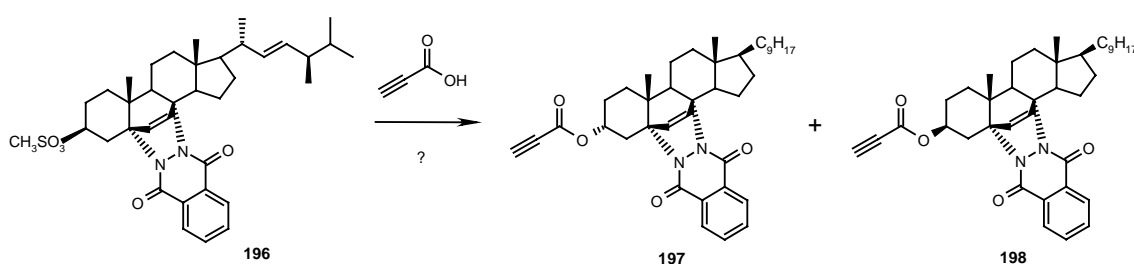
$C_{37}H_{50}N_2O_5S$

634.87 g/mol

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

8.15 – 8.08 (m, 2H, Phtal), 7.68 – 7.56 (m, 2H, Phtal), 6.59 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz), 6.26 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz), 5.35 – 5.05 (m, 3H, H-23, H-22 und H-3), 3.96 (d, 1H, H-4_B, $J = 6.6$ Hz), 3.95 – 3.86 (m, 1H, H-14), 2.98 (s, 3H, Mesyl-CH₃), 1.00 (s, 3H, H-19), 0.95 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.88 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.81 – 0.75 (m, 6H).

Versuch der Synthese von Propinsäure-(3R,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (197) bzw. Propinsäure-(3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (198)

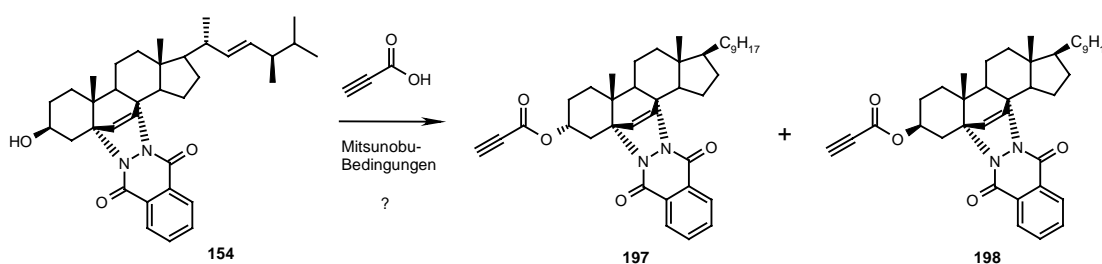


Variante a) Substitutionsreaktion am Mesylat **196**

0.18 g (max. 0.24 mmol) Rohöl der Synthese des Mesylats **196** (bzw. bei der Mesylierung entstandener Produktmischung) werden in 10 ml abs. THF gelöst und mit 0.21 ml (0.24 g, 3.42 mmol) Propionsäure und 0.74 g (2.27 mmol) Caesiumcarbonat versetzt. Dann wird für 14 h bei Raumtemperatur gerührt; anschließend noch 72 h bei etwa 45°C.

Danach wird vom Feststoff abfiltriert, mit Diethylether verdünnt und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.12 g gelbes Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Fraktion von 0.07 g, die neben Zersetzungsprodukten auch Spuren des 5,8-Phthalazindiono-Ergosterolpropinoats (**197**) enthält. Auf Versuche zur Reinsolierung dieses Produkts wird wegen der geringen Menge verzichtet.

Variante b) Mitsunobu-Reaktion des Phthalazindiono-Ergosterolderivats **154** mit DEAD/TPP

Unter Schutzgas werden 0.58 g (2.21 mmol) Triphenylphosphin (TPP) und 0.60 g (1.08 mmol) des Phthalazindiono-Ergosterolderivats **154** in 10 ml abs. THF gelöst. Dann werden erst 0.18 g (2.57 mmol) Propionsäure und anschließend 0.35 ml (0.39 g, 2.21 mmol) DEAD, gelöst in 5 ml abs. THF, zugegeben. Sodann wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h zeigt die Reaktionsmischung keine wesentliche Veränderung mehr (DC-Kontrolle).

Es wird mit Wasser versetzt und anschließend wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.1 g gelbes Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.05 g einer Fraktion, die neben Zersetzungsprodukten auch nennenswerte Mengen des 5,8-Phthalazindiono-Ergosterolpropinoats (**197**) enthält. Eine Reinsolierung gelingt nicht. Daneben können noch 0.41 g des Edukts **154** zurückgewonnen werden.

$C_{39}H_{48}N_2O_4$

608.82 g/mol

Aufgrund mäßiger Reinheit der Probe nur NMR-Analytik:

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

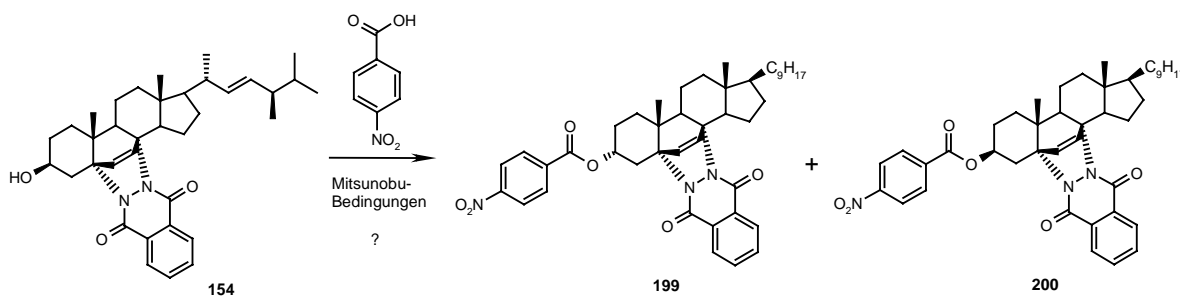
8.15 – 8.06 (m, 2H, Phtal), 7.72- 7.64 (m, 2H, Phtal), 6.63 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.2$ Hz), 6.28 (d, 1H, H-7, $^3J = 8.2$ Hz), 5.21 (dd, 1H, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz), 5.08 (dd, 1H, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz), 4.89 – 4.76 (m, 1H, H-3), 4.11 – 4.03 (m, 2H, H-14 und H-4_B), 2.32 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 2.27 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 1.03 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.88 (d, 3H, $^3J = 7.3$ Hz), 0.83 (s, 3H), 0.81 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.79 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz).

^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$):

162.01 (CO), 159.88 (CO), 154.55 (CO), 137.47 (C-6), 135.22 (C-22 oder C-23), 132.92 (C-23 oder C-22), 132.20 (CH in Phtal), 130.47 (quartär), 129.77 (quartär), 129.25 (C-7), 128.79 (CH in Phtal), 127.06 (CH in Phtal), 126.94 (CH in Phtal), 76.50 und 74.85 und 72.50 (C-3 und beide Acetylen-C), 68.34 und 66.84 (C-5 und C-8), 56.54 (C-17), 50.32 (C-9), 48.84 (C-14), 44.18 (C-13), 42.71 (C-24), 40.43 (C-10), 39.83 (C-20), 39.20 (C-12), 34.75 und 33.06 (C-1, und C-4), 32.56 (C-26), 28.93 und 28.11 (C-16 und C-2), 24.48 (C-11), 21.77 (C-15), 20.80 (C-21), 19.92 und 19.65 (C-27 und C-28), 18.31 (C-19), 17.42 (C-25), 13.29 (C-18).

$R_f = 0.75$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Synthese von para-Nitrobenzoesäure-(3R,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phthalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (199) bzw. para-Nitrobenzoesäure-(3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phthalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (200)



Variante a) Abbruch der Reaktion nach 90 Minuten

Unter Schutzgas werden 0.30 g (0.54 mmol) 5,8-Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) und 0.29 g (1.10 mmol) Triphenylphosphin in 9 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 0.20 g (1.22 mmol) para-Nitro-benzoesäure und anschließend 0.17 ml (0.19 g, 1.10 mmol) DEAD, gelöst in 3 ml abs. Benzol, zugegeben. Sodann wird auf Raumtemperatur kommend gerührt.

Nach Rühren für 90 min bei RT wird die Reaktionsmischung mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. Dann wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.44 g Rohöl. Dieses enthält eine Mischung der beiden Ergosterolderivate 3 α -5,8-Phtalazindiono-Ergosterol-p-nitrobenzoat (**199**) und 3 β -5,8-Phtalazindiono-Ergosterol-p-nitrobenzoat (**200**) etwa im Verhältnis 2:1.

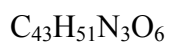
Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert allerdings lediglich 0.11 g (0.16 mmol) nahezu reinen 3 β -5,8-Phtalazindiono-Ergosterol-p-nitrobenzoats (**200**). Dies entspricht einer Ausbeute von 29%. Das 3 α -5,8-Phtalazindiono-Ergosterol-p-nitrobenzoat (**199**) kann hingegen nicht in nennenswerter Menge isoliert werden.

Variante b) Abbruch der Reaktion nach 20 Stunden

Unter Schutzgas werden 0.60 g (1.08 mmol) 5,8-Phtalazindiono-Ergosterol (**154**) und 0.58 g (2.21 mmol) Triphenylphosphin in 15 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 0.41 g (2.45 mmol) para-Nitro-benzoesäure und anschließend 0.35 ml (0.39 g, 2.21 mmol) DEAD, gelöst in 3 ml abs. Benzol, zugegeben. Sodann wird auf Raumtemperatur kommend gerührt.

Nach Rühren für 18 h bei RT wird die Reaktionsmischung mit ges. Natriumchloridlösung versetzt. Dann wird mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.96 g Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.36 g (0.51 mmol) an 3β-5,8-Phtalazindiono-Ergosterol-p-nitrobenzoat (**200**) als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 47%. Das 3α-5,8-Phtalazindiono-Ergosterol-p-nitrobenzoat (**199**) kann hingegen nicht isoliert werden.



705.84 g/mol

3α-Isomer **199** (aus Rohöl, deshalb nur Teil des Signalsatzes):

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

6.82 (d, 1H, H-6, ³J = 8.1 Hz), 6.46 (d, 1H, H-7, ³J = 8.1 Hz), 5.55 – 5.48 (m, 1H, H-3), 5.22 – 5.05 (m, 2H, H-22 und H-23), 3.21 – 3.05 (m, 1H, H-14), 2.95 (dd, 1H, H-4_B, ³J = 11.8 Hz, ³J = 5.9 Hz), 1.08 (s, 3H, H-19), 0.97 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.90 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.81 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.79 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.78 (s, 3H, H-18).

3β-Isomer **200**:

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.14 – 8.05 (m, 2H, Phtal), 7.77- 7.61 (m, 2H, Phtal), 6.65 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.28 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 5.18 (dd, 1H, H-22 oder H-23, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.3 Hz), 5.12 (dd, 1H, H-23 oder H-22, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.3 Hz), 5.04 – 4.90 (m, 1H, H-3), 4.17 (dd, 1H, H-4_B, ³J = 5.1 Hz, ²J = 13.3 Hz), 3.96 – 3.87 (m, 1H, H-14), 2.39 (d, 1H, H-4_A, ³J = 12.7 Hz, ²J = 13.3

Hz), 2.12 (dd, 1H, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 1.07 (s, 3H, H-19), 0.98 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.86 (d, 3H, $^3J = 7.3$ Hz), 0.81 (s, 3H, H-18), 0.79 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.77 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz).

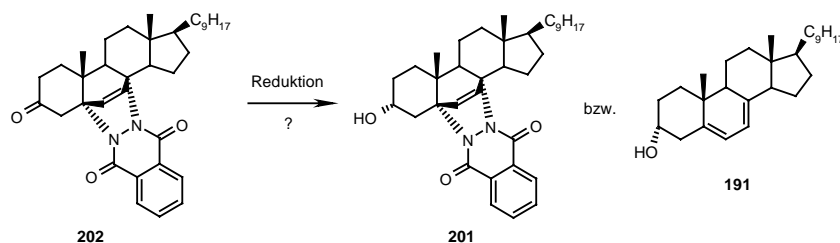
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3):

163.60 (CO), 162.08 (CO), 159.68 (CO), 150.36 (CO), 137.40 (C-6), 135.94, 135.13 (C-22 oder C-23), 132.75 (C-23 oder C-22), 132.10 (CH in Phtal), 130.61, 130.47 (quartär in Phtal), 129.75 (quartär in Phtal), 129.20 (C-7), 128.76 (CH in Phtal), 126.94 (CH in Phtal), 126.86, 126.44, 123.29, 71.82 (C-3), 68.15 und 66.78 (C-5 und C-8), 56.47 (C-17), 50.28 (C-9), 48.74 (C-14), 44.09 (C-13), 42.60 (C-24), 40.42 (C-10), 39.74 (C-20), 39.13 (C-12), 34.76 und 32.96 (C-1, und C-4), 31.14 (C-26), 28.04 und 26.01 (C-16 und C-2), 24.42 (C-11), 21.68 (C-15), 20.74 (C-21), 19.81 und 19.58 (C-27 und C-28), 18.33 (C-19), 17.34 (C-25), 13.20 (C-18).

$R_f = 0.75$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Vorversuche zur Synthese von (3R,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-1,2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tridecahydro-1H-cyclopenta[*a*]-phenanthren-3-ol (191)

möglicherweise über intermediäres (3R,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol (201) aus dem Keton 202



0.40 ml (0.40 mmol) Lithium-tris(2-butyl)hydroborat (L-Selectride[®], 1M in THF) werden mit 1 ml abs. THF verdünnt und auf -70°C gekühlt. Anschließend werden 0.28 g (< 0.1 mmol) einer das Keton 202 nur zu einem geringen Teil enthaltenden Substanzmischung, zunächst in 3 ml abs. THF gelöst, dann auf -20°C gekühlt und schließlich langsam zu der Hydrid-Lösung gegeben. Innerhalb von 2 h wird die Reaktionsmischung dann auf eine Temperatur von -45°C

gebracht. Es werden nochmals 0.10 ml (0.10 mmol) L-Selectride[®] (1M in THF), gekühlt auf -20°C, zugegeben. Dann wird innerhalb von 90 min auf 0°C kommend erwärmt. Es ist kein Keton-Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle mit DNPH-Färbereagenz).

Daraufhin wird auf -20°C gekühlt und mit 40 mg Lithiumaluminiumhydrid (1.05 mmol) versetzt. Dann wird innerhalb von 5h auf RT kommend gerührt.

Danach wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit verdünnter Salzsäure versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.24 g gelbes Rohöl.

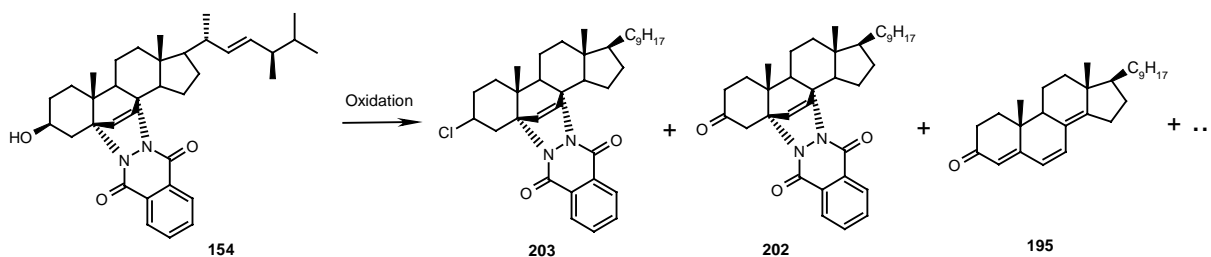
Flash-Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert geringe Mengen an Ergosterol (**133**). Das hierzu isomere 3 α -Hydroxysteroid **191** ist nur in Spuren enthalten. Das 3 α -Hydroxy-5,8-phtalazindionosteroid **201** ist nicht enthalten.

191: C₂₈H₄₄O, 396.66 g/mol

201: C₃₆H₄₈N₂O₃, 556.75 g/mol

Versuch der Synthese von (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-on (**202**)

Synthese von (9S,10R,13R,14R,17R)-3-Chlor-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (**203**) und Synthese von (9S,10R,13R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,9,10,11,12,13,15,16,17-decahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-on (**195**)



Variante a) Swern-Oxidation

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Schutzgas 8 ml Dichlormethan vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dazu werden dann 0.18 ml (0.26 g, 2.07 mmol) frisch destillierten Oxalylchlorids gegeben. Anschließend werden innerhalb von 5 min 0.15 ml (0.17 g, 2.11 mmol) abs. DMSO, gelöst in 4 ml Dichlormethan, zugetropft. Nach 45-minütigem Rühren bei ca. $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 1.10 g (1.98 mmol) des 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolderivats **154**, gelöst in 25 ml Dichlormethan, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung wird weitere 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 1.10 ml (0.80 g; 7.90 mmol) Triethylamin zugetropft und es wird weitere 45 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung langsam (innerhalb von ca. 3.5 h) auf 0°C gebracht.

Dann wird mit 30 ml Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, nochmals mit 30 ml Wasser und dann mit 30 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert, dann alle organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 1.27 g gelbes Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.14 g einer Mischung aus dem 3-Chlor-Steroid **203** und dem Keton **202** im Verhältnis von 5:1 (NMR-Integration), verunreinigt mit den Cyclopropylverbindungen **162** und **163** sowie Spuren weiterer Zersetzungsprodukte. Daneben können noch 0.18 g deutlich mit Zersetzungsprodukten verunreinigtes Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-on (**195**) und 0.12 g des Edukts **154** isoliert werden.

Variante b) TEMPO-Oxidation

0.17 g (1.43 mmol) Kaliumbromid und 9 ml Dichlormethan werden auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann werden 9 ml einer 5 %-igen Natriumhydrogencarbonatlösung und 0.50 g (0.90 mmol) des 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolderivats **154**, gelöst in 10 ml Dichlormethan, zugegeben. Unter sehr starkem Rühren (zur Vermischung der beiden Phasen, KPG-Rührer) werden dann 0.02 g (0.13 mmol) TEMPO zugegeben. Anschließend werden mehrmals kleine Portionen wässriger Natriumhypochlorit-Lösung zugespritzt (Chlorgehalt: 13 %, also 3.67 mmol pro Milliliter) bis sich die zunächst bei jeder solchen Zugabe gebildete orange Farbe der organischen Phase nicht mehr wieder entfärbt (auch nicht nach 2-3 min). Dann wird noch 3h bei Raumtemperatur gerührt.

Danach wird die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit Kaliumiodidlösung, Phosphat-Pufferlösung (pH = 7), gesättigter Kaliumhydrogensulfatlösung, Natriumthiosulfat-

lösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.67 g orangefarbenen, mikrokristallinen Feststoff. Hierbei handelt es sich um eine Mischung mehrerer Verbindungen, zumeist Zersetzungsprodukte. Das Keton **202** ist nur in Spuren vorhanden.

Variante c) Oxidation mit PCC auf Aluminiumoxid-Träger

0.45 g (0.81 mmol) des 5,8-Phtalazindiono-Ergosterolderivats **154** werden bei RT in 9 ml Benzol gelöst und mit 3.60 g (ca. 3.0 mmol) PCC auf Aluminiumoxid (Alox, neutral) versetzt. Es wird für 15 h kräftig bei RT gerührt (DC-Kontrolle).

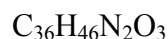
Dann wird vom Feststoff abfiltriert und mehrmals mit Diethylether nachgewaschen. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.39 g gelbes Rohöl.

Filtration über Kieselgel liefert eine Mischung mehrerer Zersetzungsprodukte mit nur Spuren an Keton **202**.

Analytik zu **162** und **163** siehe Synthese von **160**.

Analytik zu **195** siehe Synthese von **190**.

Analytik zu Verbindung **202** (ohne Rein-Isolierung):



554.77 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.17 – 8.10 (m, 2H, Phtal), 7.72 - 7.64 (m, 2H, Phtal), 6.55 (d, 1H, H-6, ³J = 8.1 Hz), 6.26 (d, 1H, H-7, ³J = 8.1 Hz), 5.27 - 5.08 (m, 2H, H-22 und H-23), 4.00 (d, 1H, ³J = 12.5 Hz), 3.94 – 3.80 (m, 2H), 1.06 (s, 3H, H-19), 1.00 – 0.84 (m, >15H).

Analytik zur Chlorverbindung **203** (ohne Rein-Isolierung):



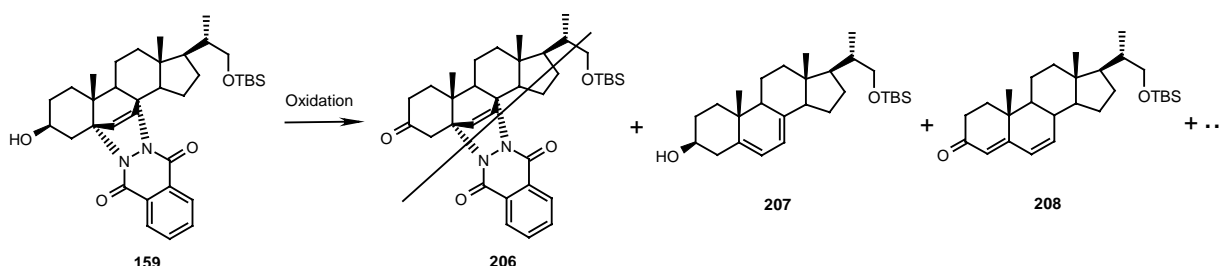
575.20 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

8.14 – 8.07 (m, 2H, Phtal), 7.70 - 7.62 (m, 2H, Phtal), 6.59 (d, 1H, H-6, $^3\text{J} = 8.1$ Hz), 6.27 (d, 1H, H-7, $^3\text{J} = 8.1$ Hz), 5.20 (dd, 1H, H-22 oder H-23, $^3\text{J} = 15.4$ Hz, $^3\text{J} = 8.1$ Hz), 5.11 (dd, 1H, H-23 oder H-22, $^3\text{J} = 15.4$ Hz, $^3\text{J} = 7.4$ Hz), 4.23 (dd, 1H, H-4_B, $^3\text{J} = 4.4$ Hz, $^2\text{J} = 14.0$ Hz), 3.94 – 3.80 (m, 2H, H-3 und H-14), 1.03 (s, 3H, H-19), 0.99 (d, 3H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz), 0.89 (d, 3H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz), 0.81 (s, 3H, H-18), 0.79 (d, 3H, $^3\text{J} = 7.3$ Hz), 0.78 (d, 3H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz).

Versuch der Synthese von (5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-on (206)

Synthese von (3S,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol (207) und (9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-on (208)



Variante a) Swern-Oxidation

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Schutzgas 3 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Dazu werden 0.03 ml (44 mg, 0.35 mmol) frisch destilliertes Oxalylchlorid gegeben. Anschließend werden innerhalb von 15 min 0.03 ml (33 mg, 0.42 mmol) abs. DMSO, gelöst in 1 ml Dichlormethan, zugetropft. Nach 45-minütigem Rühren bei ca. -55 °C wird wieder auf -78 °C gekühlt und es werden 0.10 g (0.17 mmol) des 3-Hydroxy-5,8-phtalazindiono-Steroids **159**, gelöst in 4 ml Dichlormethan, bei -78 °C zugegeben. Dann wird die Reaktionsmischung weitere 50 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.20 ml (0.15 g, 1.43 mmol) Triethylamin zugetropft und es wird weitere 45 min bei -78 °C gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung langsam (innerhalb von ca. 8 h) auf Raumtemperatur gebracht.

Dann wird mit 5 ml Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, nochmals mit 5 ml Wasser und danach mit 5 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Alle wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert. Dann werden alle organischen Phasen vereint und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.11 g gelbliches Rohöl.

Dieses besteht zu zwei Dritteln aus unumgesetztem Edukt und zu einem Drittel aus einer Mischung des $\Delta^{5,7}$ -Dien-3-ols (**207**) mit mehreren dazu (Doppelbindungs-) isomeren Verbindungen. Das Keton **206** ist nicht in nennenswerter Menge enthalten. Auf den Versuch der Isolierung der einzelnen Nebenprodukte wird verzichtet.

Variante b) PCC-Oxidation

0.10 g (0.17 mmol) des 3-Hydroxy-5,8-phtalazindiono-Steroids **159** werden bei RT in 4 ml Benzol gelöst und mit 0.60 g (ca. 0.5 mmol) PCC auf Aluminiumoxid (Alox, neutral) versetzt. Es wird für 3 h kräftig bei RT gerührt (DC-Kontrolle).

Dann wird vom Feststoff abfiltriert und mehrmals mit Diethylether nachgewaschen. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.11 g gelbes Rohöl.

Flash-säulenchromatographische Reinigung liefert 29 mg (0.07 mmol) des 4,6-Dien-3-ons **208** und eine Mischung mehrerer Neben- bzw. Zersetzungsprodukte. Das Keton **206** ist nicht in nennenswerter Menge enthalten.

Verbindung **208**:



442.74 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

6.57 (d, 1H, H-6 oder H-7, $^3J = 9.7$ Hz), 5.99 (d, 1H, H-7 oder H-6, $^3J = 9.7$ Hz), 5.69 (s, 1H, H-4), 3.57 (dd, 1H, H-22_B, $^3J = 3.4$ Hz, $^2J = 9.3$ Hz), 3.33 (dd, 1H, H-22_A, $^3J = 6.8$ Hz, $^2J = 9.3$ Hz), 0.99 (d, 3H, CH_3 , $^3J = 6.6$ Hz), 0.95 (s, 3H, H-19), 0.91 (s, 3H, H-18), 0.84 (s, 9H, $3 \cdot \text{CH}_3$ in *tert*-Butyl), -0.01 (s, 6H, SiMe_2).

Rudimentäre Protonen-NMR-Analytik zu Verbindung **207** (aus einer Mischung mehrerer Isomere und dem Edukt **159**; die meisten Signale sind dadurch überlagert):

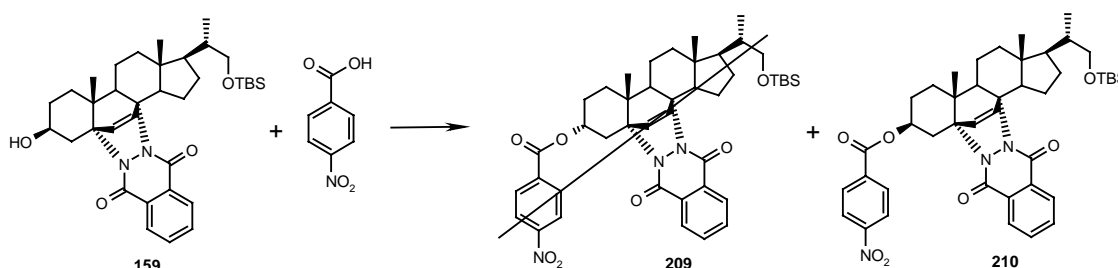
$C_{28}H_{48}O_2Si$

444.75 g/mol

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

5.63 – 5.58 (m, 1H, H-6), 5.38 – 5.27 (m, 1H, H-7), 0.58 (s, 3H, H-18).

Versuch der Synthese von para-Nitrobenzoesäure-(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-tert-butyl-dimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (209)
Synthese von para-Nitrobenzoesäure-(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-tert-butyl-dimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl-ester (210)



Variante a) Reaktion in Benzol

Unter Schutzgas werden 0.23 g (0.88 mmol) Triphenylphosphin und 0.22 g (0.36 mmol) des Steroids **159** in 5 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 0.12 g (0.72 mmol) para-Nitrobenzoesäure zugegeben und anschließend 0.15 g (0.86 mmol) DEAD, gelöst in 1.5 ml Benzol, vorsichtig zugetropft. 10 min später wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.49 g gelbes Rohöl.

Flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.25 g (0.33 mmol) fast reinen 3 β -Steroid-nitrobenzoats **210** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 92%. Das 3 α -Steroid-nitrobenzoat **209** ist nicht enthalten.

Variante b) Reaktion in THF

Unter Schutzgas werden 0.23 g (0.88 mmol) Triphenylphosphin und 0.22 g (0.36 mmol) des Steroids **159** in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 0.12 g (0.72 mmol) para-Nitrobenzoesäure zugegeben und anschließend 0.15 g (0.86 mmol) DEAD, gelöst in 1.5 ml THF, vorsichtig zugetropft. 10 min später wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.48 g gelbes Rohöl.

Flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.24 g (0.32 mmol) fast reines 3 β -Steroid-nitrobenzoat **210** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 92%. Das 3 α -Steroid-nitrobenzoat **209** ist nicht enthalten.

Analytik zu Verbindung **210**:

753.93 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.15 (d, 2H, ortho im Nitrobenzoat, ³J = 8.8 Hz), 8.07 (d, 2H, meta im Nitrobenzoat, ³J = 8.8 Hz), 8.09 – 7.99 (m, 2H, Phtal), 7.64 - 7.55 (m, 2H, Phtal), 6.59 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.20 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 4.90 (dddd, 1H, H-3, ³J = 11.2 Hz, ³J = 10.3 Hz, ³J = 5.9 Hz, ³J = 4.9 Hz), 4.14 – 4.05 (m, 1H, H-4_B), 3.88 – 3.79 (m, 1H, H-14), 3.51 (dd, 1H, H-22_B, ³J = 2.9 Hz, ²J = 9.6 Hz), 3.15 (dd, 1H, H-22_A, ³J = 7.8 Hz, ²J = 9.6 Hz), 2.33 (dd, 1H, ³J = 13.2 Hz, ²J = 12.7 Hz), 2.04 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ²J = 12.7 Hz), 1.00 (s, 3H, H-19), 0.90 (d, 3H, H-21, ³J = 6.4 Hz), 0.79 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.75 (s, 3H, H-18), -0.07 (s, 6H, SiMe₂).

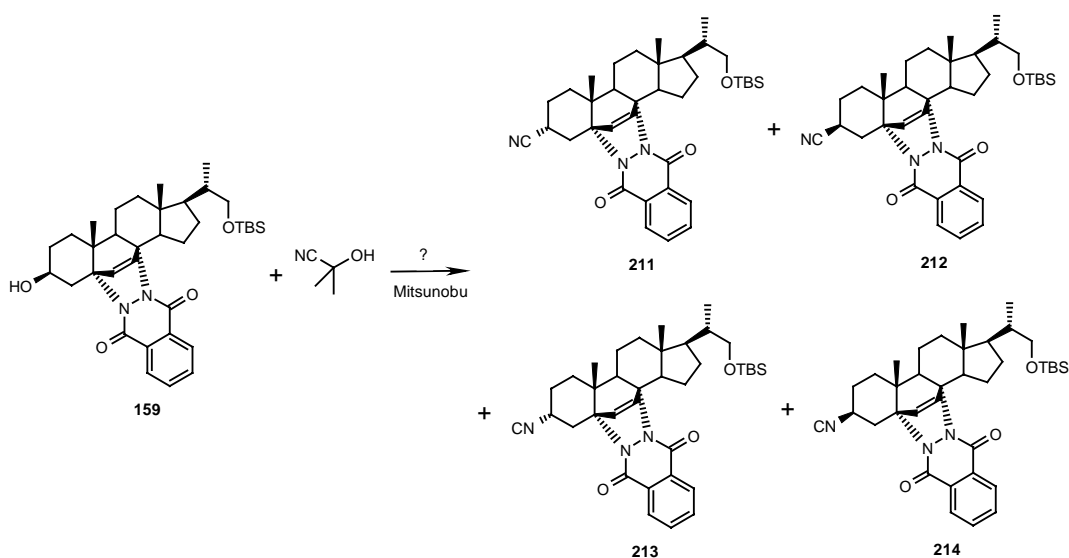
MS (80eV, EI, 145°C):

m/z (%): 738 (2) [M⁺ - CH₃], 697 (4) [M⁺ - C₄H₈], 696 (6) [M⁺ - C₄H₉], 625 (11) [M⁺ - C₈H₄N₂], 622 (3) [M⁺ - TBSO], 621 (4) [M⁺ - TBSOH], 610 (3) [M⁺ - CH₃ - C₈H₄N₂], 603 (7), 587 (9), 586 (10).

R_f = 0.71 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Mitsunobu-Reaktion von Steroid 159 mit Acetoncyanhydrin

Versuch der Synthese von (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-3-cyano-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**211**) bzw. (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-3-cyano-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**212**) bzw. (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-3-isocyano-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**213**) bzw. (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-3-isocyano-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**214**)



Unter Schutzgas werden 0.30 g (0.50 mmol) des Steroids **159** und 0.17 g (0.65 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml abs. Benzol gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 0.05 ml (47 mg, 0.55 mmol) Acetoncyanhydrin, gelöst in 1 ml abs. Benzol, zugegeben und anschließend werden 0.10 ml (0.11 g, 0.63 mmol) DEAD, gelöst in 1 ml abs. Benzol, vorsichtig zugetropft. 10 Minuten später wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und für 15h bei dieser Temperatur gerührt. Es sind noch erhebliche Mengen Edukt vorhanden (DC-Kontrolle), aber die Zusammensetzung der Reaktionsmischung verändert sich nicht mehr.

Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.54 g gelbes Rohöl. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.18 g (etwa 0.29 mmol) einer leicht verunreinigten Mischung mehrerer Produkte (die genaue Zusammensetzung ist hier

nicht ermittelbar), die die Cyano- bzw. Isocyano-Gruppe enthalten: 3 α -Cyano-Steroid **211**, 3 β -Cyano-Steroid **212**, 3 α -Isocyano-Steroid **213** und 3 β -Isocyano-Steroid **214**. Daneben können 0.10 g reinen Edukts isoliert werden. Hauptverunreinigung ist DEAD.

Diese Mischung wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt (Syntheseversuch **215/216**).



613.92 g/mol

Protonen-NMR-Daten zur Mischung der vier Verbindungen:

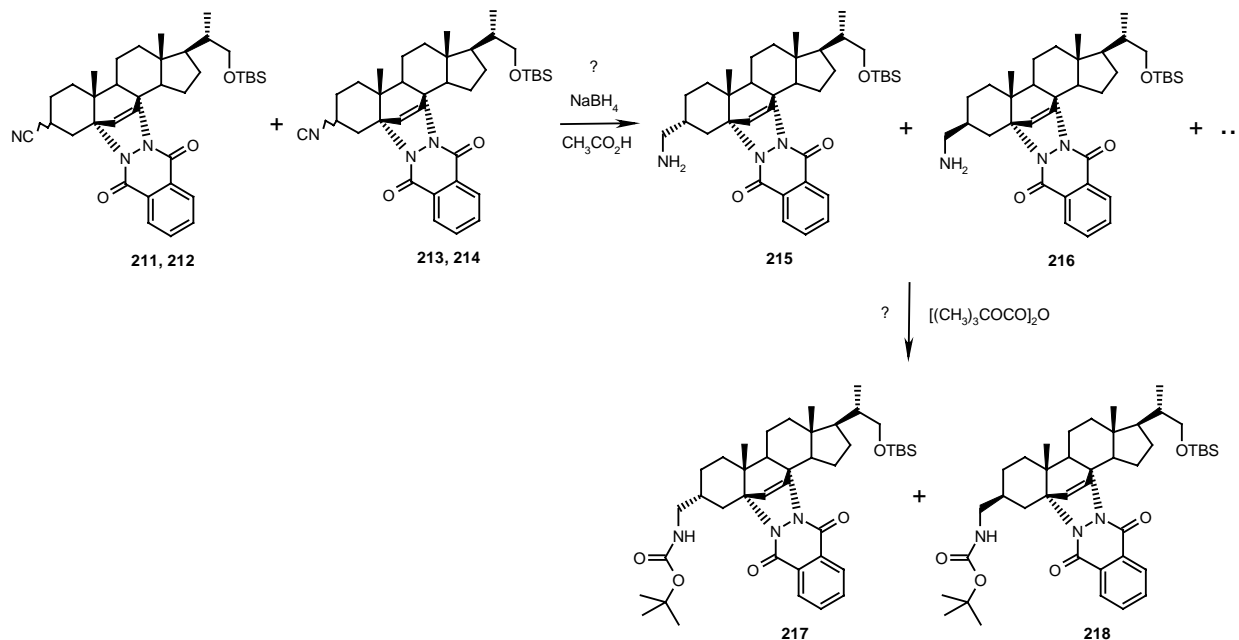
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.06 – 7.95 (m, 2H, Phtal), 7.62- 7.53 (m, 2H, Phtal), 6.55 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.16 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 4.2 – 4.0 (überlagert von DEAD, H-4_B), 3.89 – 3.81 (m, 1H, H-14), 3.51 (dd, 1H, H-22_B, ³J = 2.9 Hz, ²J = 9.6 Hz), 3.14 (dd, 1H, H-22_A, ³J = 7.8 Hz, ²J = 9.6 Hz), 3.00 – 2.93 (m, br, 0.30H, H-3 zu **214**?), 2.81 – 2.77 (m, 0.24H, H-3 zu **213**?), 2.15 (dd, 1H, ³J = 2.9 Hz, ²J = 16.4 Hz), 1.08 (s, 0.8H, H-19 zu einem Isomer), 0.99 (d, 3H, H-21, ³J = 6.6 Hz), 0.92 (s, 1.5H, H-19 zu ein oder zwei Isomeren), 0.87 (s, 1.7H, H-19 zu ein oder zwei Isomeren), 0.78 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.73 (s, 3H, H-18), -0.07 (s, 6H, SiMe₂).

Reduktion der Mischung der Cyano-Steroide 211 und 212 sowie der Isocyano-Steroide 213 und 214 und anschließende Umsetzung mit Di-*tert* Butyl-dicarbonat

Versuch der Synthese von (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**217**) und (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**218**) aus Mischung der Cyanoverbindungen **211** und **212** sowie der Isocyanoverbindungen **213** und **214** über (3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-Aminomethyl-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**215**)

und über (3*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*)-3-Aminomethyl-17-((*S*)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (**216**)



0.16 g (max. 0.26 mmol) einer leicht verunreinigten Mischung aus 3 α -Cyano-Steroid **211**, 3 β -Cyano-Steroid **212**, 3 α -Isocyano-Steroid **213** und 3 β -Isocyano-Steroid **214** werden in 8 ml Dichlormethan gelöst und mit 2 ml Methanol versetzt. Dann werden 30 mg (0.79 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Es wird für 14h bei RT gerührt.

Danach wird vom Feststoff abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.15 g gelbliches Rohöl.

Dieses wird sodann in einer Mischung aus 9 ml Dioxan und 0.5 ml 1 N Natriumhydroxidlösung gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 0.07 g (0.32 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, gelöst in 2 ml Dioxan, langsam zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung innerhalb von 2 h auf RT erwärmt und dann für 12 h bei dieser Temperatur gerührt.

Danach wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingengt. Nach Zugabe von Kaliumhydrogensulfatlösung zur Neutralisation wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.15 g gelbliches Rohöl. Dieses besteht überwiegend aus Zersetzungsprodukten; weder das Carbamat-geschützte 3-Aminomethyl-Steroid **217** noch das Carbamat-geschützte 3-Aminomethyl-Steroid **218** haben sich gebildet.

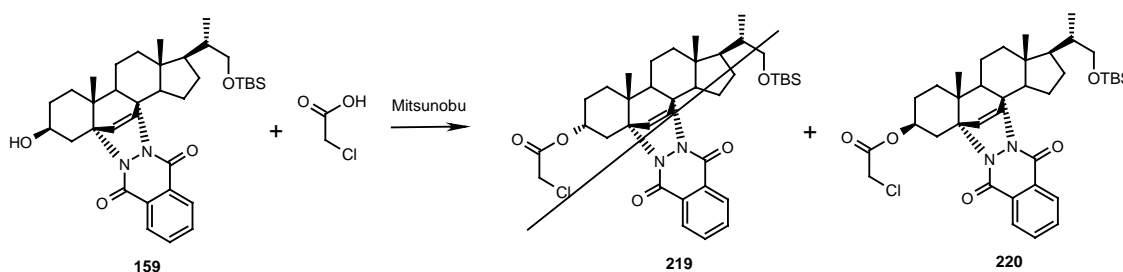
215/216: C₃₇H₅₅N₃O₃Si, 617.91 g/mol

217/218: C₄₂H₆₃N₃O₅Si, 718.01 g/mol

Mitsunobu-Reaktion des Steroids **159** mit Chloressigsäure

Versuch der Synthese von Chloressigsäure-(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**219**),

Synthese von Chloressigsäure-(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**220**)



Unter Schutzgas werden 0.23 g (0.88 mmol) Triphenylphosphin und 0.22 g (0.36 mmol) des Steroids **159** in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 68.0 mg (0.72 mmol) Chloressigsäure zugegeben und anschließend 0.15 g (0.86 mmol) DEAD, gelöst in 1.5 ml THF, vorsichtig zugetropft. 10 min später wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.45 g gelbes Rohöl.

Flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.15 g (0.22 mmol) des fast reinen 3 β -Steroid-chloracetats **220** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 61%. Das 3 α -Steroid-chloracetat **219** ist nicht enthalten.

C₃₈H₅₃ClN₂O₅Si

681.34 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.10 – 8.01 (m, 2H, Phtal), 7.68 - 7.58 (m, 2H, Phtal), 6.58 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.23 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 4.78 – 4.65 (m, 1H, H-3), 4.11 – 4.01 (m, 1H, H-4_B), 3.98 (s, 2H,

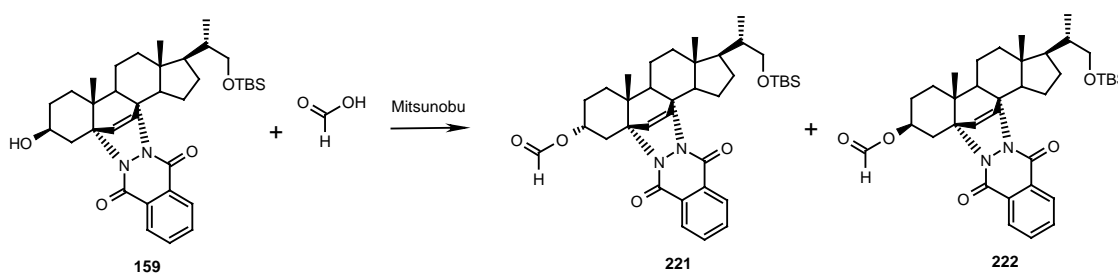
CH₂Cl), 3.90 – 3.82 (m, 1H, H-14), 3.54 (dd, 1H, H-22_B, ³J = 3.4 Hz, ²J = 9.7 Hz), 3.15 (dd, 1H, H-22_A, ³J = 7.4 Hz, ²J = 9.7 Hz), 2.22 (dd, 1H, ³J = 13.2 Hz, ²J = 12.7 Hz), 2.05 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ²J = 12.7 Hz), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.93 (d, 3H, H-21, ³J = 6.4 Hz), 0.82 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.77 (s, 3H, H-18), -0.04 (s, 6H, SiMe₂).

MS (80eV, EI, 180°C):

m/z (%): 681(1) [M⁺], 666 (9) [M⁺ - CH₃], 646 (2) [M⁺ - Cl], 625 (14) [M⁺ - C₄H₈], 624 (34) [M⁺ - C₄H₉], 604 (1) [M⁺ - C₂H₂ClO], 588 (7) [M⁺ - C₂H₂ClO₂], 587 (13), 566 (1), 553 (21) [M⁺ - C₈H₄N₂], 550 (11), 549 (2), 538 (8), 535 (2), 534 (1).

Mitsunobu-Reaktion des Steroids **159** mit Ameisensäure

Versuch der Synthese von Ameisensäure-(3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5α,8α-phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**221**) und Ameisensäure-(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5α,8α-phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**222**)



Unter Schutzgas werden 0.23 g (0.88 mmol) Triphenylphosphin und 0.22 g (0.36 mmol) des Steroids **159** in 5 ml abs. THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden erst 33.0 mg (0.72 mmol) Ameisensäure zugegeben und anschließend 0.15 g (0.86 mmol) DEAD, gelöst in 1.5 ml THF, vorsichtig zugetropft. 10 min später wird die Reaktionsmischung auf RT gebracht und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.43 g gelbes Rohöl.

Flash-säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.12 g (0.19 mmol) einer geringfügig verunreinigten Mischung aus vorwiegend 3β-Steroid-formiat **222** und geringen

Mengen an 3α -Steroid-formiat **221** als farbloses Öl. Das Verhältnis beträgt etwa 6:1. Dies entspricht einer Ausbeute von etwa 45% an Verbindung **222** und etwa 8% an Verbindung **221**. Daneben können noch 0.04 g unumgesetzten Edukts (**159**) isoliert werden.

$C_{37}H_{52}N_2O_5Si$

632.87 g/mol

Verbindung **222**:

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

8.12 – 8.04 (m, 2H, Phtal), 7.68 - 7.60 (m, 2H, Phtal), 6.60 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.3$ Hz), 6.24 (d, 1H, H-7, $^3J = 8.3$ Hz), 4.81 – 4.67 (m, 1H, H-3), 4.01 (dd, 1H, H-4_B(α), $^3J = 4.9$ Hz, $^2J = 13.1$ Hz), 3.91 – 3.82 (m, 1H, H-14), 3.56 (dd, 1H, H-22_B, $^3J = 3.4$ Hz, $^2J = 9.7$ Hz), 3.18 (dd, 1H, H-22_A, $^3J = 7.4$ Hz, $^2J = 9.7$ Hz), 2.23 (dd, 1H, $^3J = 13.2$ Hz, $^2J = 12.7$ Hz), 2.05 (dd, 1H, $^3J = 4.8$ Hz, $^2J = 12.7$ Hz), 1.00 (s, 3H, H-19), 0.94 (d, 3H, H-21, $^3J = 6.4$ Hz), 0.84 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.79 (s, 3H, H-18), -0.02 (s, 6H, SiMe₂).

Signifikante Signale der Verbindung **221** (aus der Mischung mit Verbindung **222**):

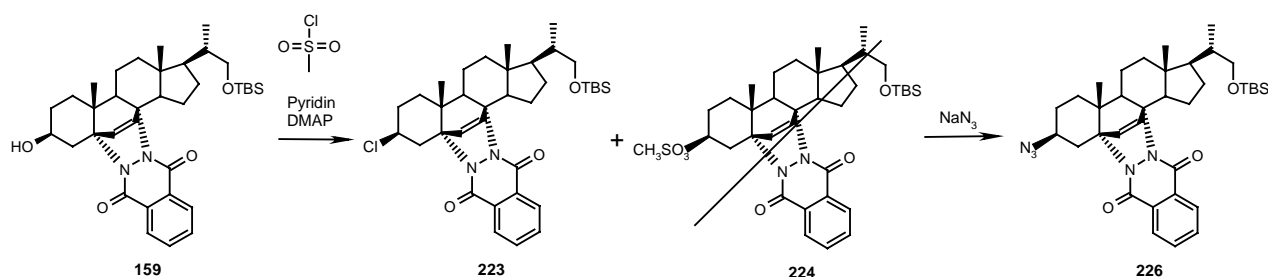
1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

6.70 (d, 1H, H-6, $^3J = 8.3$ Hz), 6.27 (d, 1H, H-7, $^3J = 8.3$ Hz).

MS (80eV, EI, 170°C) zu Mischung aus **221** und **222**:

m/z (%): 633 (2) [$M^+ + H$], 632 (1) [M^+], 618 (7) [$M^+ + H - CH_3$], 617 [$M^+ - CH_3$], 603 (4) [$M^+ - CHO$], 587 (17) [$M^+ + H - CHO_2$], 586 (32) [$M^+ - CH_2O_2$], 576 (14) [$M^+ - C_4H_8$], 575 (23) [$M^+ - C_4H_9$], 530 (3), 529 (4), 517 (2), 501 (4), 500 (6).

Versuch der Synthese von Methansulfonsäure-(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (224) und Versuch der Synthese von (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-3-Azido-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (226) über das 3-Chlor-Steroidderivat (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-Butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-3-chlor-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (223)



Zu einer Lösung von 0.22 g (0.36 mmol) 3-Hydroxy-5,8-Phtalazindiono-Steroid **159** in 8 ml abs. Pyridin wird bei 0°C eine Spatelspitze DMAP gegeben. Dann werden 85 mg (0.74 mmol) Methansulfonylchlorid, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird für 5 h bei RT gerührt.

Danach wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser versetzt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.24 g gelbliches Rohöl.

Flash-Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.09 g (0.14 mmol) fast reines 3 β -Chlor-Steroid **223** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 40%. Weder das hierzu epimere 3 α -Chlor-Steroid **225** noch das Mesylat **224** werden gefunden.

Da das noch leicht verunreinigte Produkt eine gewisse Neigung zur Zersetzung aufweist, wird es gleich weiter umgesetzt.

Das 3 β -Chlor-Steroid **223** wird in 8 ml abs. Dimethylformamid gelöst und mit 42 mg (0.65 mmol) Natriumazid versetzt. Dann wird die Reaktionsmischung für 24 h auf 75°C erhitzt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und mit Wasser versetzt. Danach wird die wässrige

Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.08 g gelbliches Rohöl.

Flash-Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 43 mg (0.07 mmol) des 3 β -Azido-Steroids **226** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 49%. Das hierzu epimere 3 α -Azido-Steroid **227** wird nicht gebildet.

Analytische Daten zu Verbindung **223**:



623.32 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

8.12 – 8.04 (m, 2H, ortho in Phtal), 7.66 – 7.61 (m, 2H, meta in Phtal), 6.56 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.23 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 4.19 (dd, 1H, H-4_B(α), ³J = 4.2 Hz, ²J = 13.9 Hz), 3.90 – 3.73 (m, 2H, H-14 und H-3), 3.56 (dd, 1H, H-22_B, ³J = 3.4 Hz, ²J = 9.7 Hz), 3.17 (dd, 1H, H-22_A, ³J = 7.8 Hz, ²J = 9.7 Hz), 2.33 (dd, 1H, J = 13.7 Hz, J = 12.7 Hz), 2.23 (dd, 1H, J = 12.7 Hz, J = 4.9 Hz), 0.98 (s, 3H, H-19), 0.93 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.4 Hz), 0.83 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl), 0.77 (s, 3H, H-18), -0.03 (s, 6H, SiMe₂).

MS (80eV, EI, 190°C):

m/z (%): 608 (3) [M⁺ - CH₃], 588 (2) [M⁺ - Cl], 587 (3) [M⁺ - HCl], 567 (7) [M⁺ - C₄H₈], 566 (28) [M⁺ - C₄H₉], 495 (51) [M⁺ - C₈H₄N₂], 492 (5) [M⁺ - TBSO], 491 (7), 480 (11) [M⁺ - CH₃ - C₈H₄N₂], 364 (3).

Analytische Daten zu Verbindung **226**:



629.87 g/mol

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

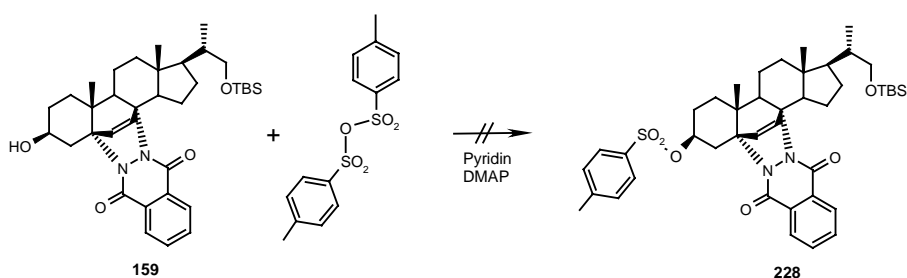
8.14 – 8.07 (m, 2H, ortho in Phtal), 7.70 – 7.63 (m, 2H, meta in Phtal), 6.59 (d, 1H, H-6, ³J = 8.3 Hz), 6.25 (d, 1H, H-7, ³J = 8.3 Hz), 4.04 (dd, 1H, H-4_B(α), ³J = 4.3 Hz, ²J = 13.7 Hz), 3.92

– 3.82 (m, 1H, H-14), 3.57 (dd, 1H, H-22_B, ³J = 3.4 Hz, ²J = 9.5 Hz), 3.43 – 3.29 (m, 1H, H-3), 3.18 (dd, 1H, H-22_A, ³J = 7.8 Hz, ²J = 9.5 Hz), 2.11 – 1.87 (m, 4H), 0.96 (s, 3H, H-19), 0.95 (d, 3H, CH₃, ³J = 6.4 Hz), 0.84 (s, 9H, 3*CH₃ in *tert*-Butyl), 0.79 (s, 3H, H-18), -0.02 (s, 6H, SiMe₂).

MS (80eV, EI, 190°C):

m/z (%): 629 (1) [M⁺], 614 (8) [M⁺ - CH₃], 601 (6) [M⁺ - N₂], 587 (2) [M⁺ - N₃], 588 (3), 573 (12) [M⁺ - C₄H₈], 572 (30), 501 (48) [M⁺ - C₈H₄N₂], 498 (2) [M⁺ - TBSO], 497 (3), 486 (19).

Versuch der Synthese von Toluolsulfonsäure-(3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S)-17-((S)-2-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-methyl-ethyl)-10,13-dimethyl-5 α ,8 α -phtalazindiono-2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (228)



Zu einer Lösung von 0.22 g (0.36 mmol) 3-Hydroxy-5,8-Phtalazindiono-Steroid **159** in 8 ml abs. Dichlormethan werden bei 0°C eine Spatelspitze DMAP und 0.20 ml (0.15 g, 1.43 mmol) Triethylamin gegeben. Dann werden 0.23 g (0.70 mmol) Toluolsulfonsäureanhydrid, gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird für 14 h bei RT gerührt.

Danach wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser versetzt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Dann werden die organischen Phasen vereinigt und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man 0.24 g gelbliches Rohöl. Flash-Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert 0.16 g nahezu reines Edukt. Das 3-Toluolsulfonyloxy-5,8-phtalazindiono-Steroid wird hingegen nicht in nennenswerter Menge gebildet.

228: C₄₃H₅₈N₂O₆SSi, 749.05 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

5.54 (dd, 1H, H-6, $J = 5.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 5.38 - 5.33 (m, 1H, H-7), 5.21 (dd, 1H, H-22 oder H-23, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz), 5.15 (dd, 1H, H-22 oder H-23, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 3.96 - 3.90 (m, 4 H, Ethylendioxygruppe), 2.57 (d, br, 1H, H-4_B, $^2J = 15.4$ Hz), 2.28-2.22 (dd, 1H, H-4_A, $^3J = 2.6$ Hz, $^2J = 15.4$ Hz), 1.02 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.94 (s, 3H, H-19), 0.89 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.82 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.80 (d, 3H, $^3J = 7.0$ Hz), 0.61 (s, 3H, H-18).

Verbindung **230**:

C₂₈H₄₂O

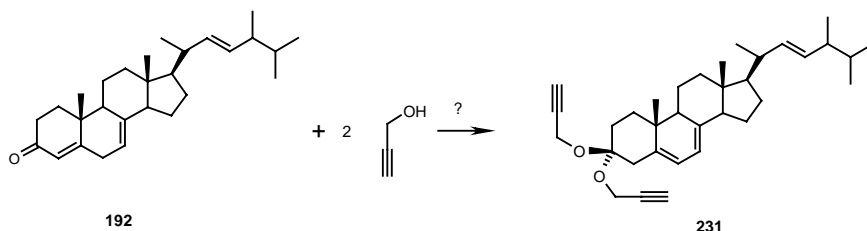
394.64 g/mol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.58 (d, 1H, H-7, $^3J = 9.6$ Hz), 6.01 (d, 1H, H-6, $^3J = 9.6$ Hz), 5.71 (s, 1H, H-4), 5.27 - 5.10 (m, 2H, H-22 und H-23), 1.04 (3H), 0.97 (3H), 0.93 (3H), 0.91 (3H), 0.84 (3H), 0.82 (3H).

Versuch der Synthese von (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-3,3-bis(propinoxy)-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren (231)

Analytik zu Nebenprodukten (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,6,7,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-on (**235**, 4,8(9),22-Ergostatrien-3-on) und (9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-Dimethyl-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-on (**236**, 4,8(14),22-Ergostatrien-3-on)



Zu einer Lösung von 0.50 g (1.26 mmol) Ergosteron (**192**) in 30 ml abs. Toluol werden in einer ausgeheizten Apparatur mit Wasserabscheider 3.50 g (62.4 mmol) Propargylalkohol und

ein Tropfen 85%-ige Phosphorsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird zum Rückfluss erhitzt. Nach 22 h ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle) und man lässt abkühlen.

Dann wird die Reaktionsmischung nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die ersten beiden wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert. Anschließend werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0.49 g braunes Rohöl.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel liefert eine Fraktion gelblichen Öls von 0.29 g mit einer Mischung mehrerer Verbindungen, die das Produkt enthalten könnte. Diese Fraktion wird anschließend einer HPLC-Trennung unterzogen.

Hierbei erhält man in der unpolarsten Fraktion 31 mg einer leicht verunreinigten, unidentifizierten Substanz (**234**). In der nächst-unpolaren HPLC-Fraktion erhält man 21 mg (0.05 mmol) einer Mischung (etwa 1:1) der beiden Ketone **235** und **236** – als farbloses Öl. Zudem lassen sich noch 22 mg einer Mischung zweier unidentifizierter Verbindungen **237** und **238** isolieren – im Verhältnis 1:1.

Die Verbindung **231** ist hingegen nicht enthalten.

Unidentifizierte Verbindung **234**:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

6.07 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, J = 2.2 Hz), 5.24 (dd, 1H, ³J = 15.1 Hz, ³J = 7.0 Hz), 5.17 (dd, 1H, ³J = 15.1 Hz, ³J = 7.4 Hz), 5.21 – 5.11 (m, 1H), 2.72 – 2.68 (m, 1H), 1.23 (s, 3H, H-19), 1.04 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.91 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz), 0.83 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz), 0.81 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.68 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

198.11 (CO), 145.44 (quartär), 144.37 (quartär), 135.36 (CH), 133.33 (quartär), 132.19 (CH), 130.54 (CH), 129.88 (quartär), 126.53 (CH), 125.06 (CH), 119.95 (CH), 55.77 (CH), 54.78 (CH), 44.65 (CH), 43.09 (quartär), 42.83 (CH), 40.41 (CH), 38.60 (quartär), 35.70 (quartär), 34.98 (quartär), 34.73 (quartär), 33.07 (C-25), 28.14 (quartär), 23.01 (quartär), 21.13 (C-21), 20.93 (quartär), 19.96 (C-27), 19.64 (C-26), 18.61 (C-19), 17.63 (C-28), 12.29 (C-18).

Analytische Daten zur Mischung aus **235** und **236**:

$C_{28}H_{42}O$

394.64 g/mol

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

5.90 – 5.86 (s, br, 1H), 5.21 (dd, 1H, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz), 5.14 (dd, 1H, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 3.38 – 3.33 (br, 0.5H, H-14 in **235** oder H-9 in **236**), 2.99 – 2.95 (br, 0.5H, H-9 in **236** oder H-14 in **235**), 1.24 (s, 1.5H), 1.10 (s, 1.5H), 1.01 und 1.00 (jeweils d, zusammen 3H, jeweils $^3J = 6.6$ Hz), 0.89 und 0.87 (jeweils d, zusammen 6H, jeweils $^3J = 6.6$ Hz), 0.88 (s, 1.5H), 0.81 und 0.79 (jeweils d, zusammen 6H, jeweils $^3J = 6.6$ Hz), 0.60 (s, 1.5H)

Mischung unidentifizierter Verbindungen **237** und **238**:

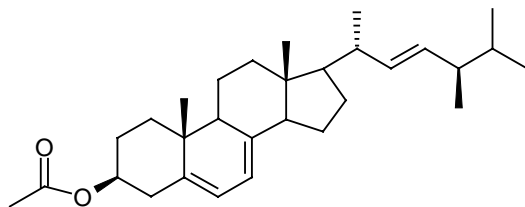
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

6.14 ppm (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.64 (d, br, 1H, $^3J = 16.5$ Hz), 5.50 (d, br, 1H, $^3J = 10.3$ Hz), 5.22 (dd, 2H, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz), 5.14 (dd, 2H, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz), 3.01 (d, 1H, $^3J = 14.3$ Hz), 2.22 (d, br, 2H, $^3J = 14.7$ Hz), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.02 (d, 6H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.98 (s, 6H, H-19), 0.90 (d, 6H, $^3J = 7.0$ Hz), 0.82 und 0.80 (jeweils d, zusammen 12H, jeweils $^3J = 6.6$ Hz), 0.75 (s, 6H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

201.39 (sehr schwach, CO), 141.74, 135.41, 134.90, 133.30 (schwach), 132.07, 131.34, 127.46, 125.15 (schwach), 124.35, 109.27 (schwach), 55.77 (CH), 53.48 (CH), 49.93, 43.15, 42.76, 40.10, 39.31, 37.71, 37.51, 37.40, 33.03, 28.38, 23.65, 20.92, 20.78, 19.90, 19.60, 18.22, 17.55, 12.02.

Synthese von Essigsäure-(3S,9S,10R,13R,14R,17R)-10,13-dimethyl-17-((E)-(1R,4R)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta-[a]phenanthren-3-yl-ester (Ergosterolacetat, 244)



244

0.60 g (1.51 mmol) des Ergosterols (**133**) werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Mischung aus 0.28 ml (0.30 g, 2.96 mmol) Acetanhydrid, 0.66 ml (0.48 g, 4.70 mmol) abs. Triethylamin und 0.19 g (1.56 mmol) DMAP, gelöst in 5 ml abs. Dichlormethan, zugetropft. Dann wird zwei Stunden lang auf etwa 10°C kommend gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit 2 ml Methanol versetzt, dann mit ges. Ammoniumchloridlösung ausgeschüttelt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Dann werden die organischen Phasen vereint und mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknung über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck liefert 0.64 g (1.46 mmol) gelblichen mikrokristallinen Feststoff hoher Reinheit. Dies entspricht einer Ausbeute von 97%.

$C_{30}H_{46}O_2$

438.69 g/mol

Smp.: 175 – 176°C (Literatur²⁹⁰: 177°C)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

5.52 – 5.47 (m, 1H, H-6), 5.34 – 5.27 (m, 1H, H-7), 5.17 (dd, 1H, H-23, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.4 Hz), 5.10 (dd, 1H, H-22, ³J = 15.4 Hz, ³J = 8.1 Hz), 4.69 – 4.57 (m, 1H, H-3), 2.44 (dd, 1H, J = 14.5 Hz, J = 3.7 Hz), 2.31 (dd, 1H, J = 13.2 Hz, J = 12.5 Hz), 0.98 (d, 3H, H-21, ³J = 6.6 Hz), 0.90 (s, 3H, H-19), 0.86 (d, 3H, H-25, ³J = 6.6 Hz), 0.78 und 0.76 (jeweils d, zusammen 6H, H-27 und H-28, ³J = 6.6 Hz), 0.57 (s, 3H, H-18).

²⁹⁰ Kuksis; Beveridge; *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1209-1214

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3):

170.40 (CO), 141.42 (quartär, C-8), 138.51 (quartär, C-5), 135.54 (C-22), 131.99 (C-23), 120.19 (C-7), 116.30 (C-6), 72.77 (C-3), 55.75 (C-17), 54.51 (C-14), 46.05 (C-9), 42.80 (C-24), 42.79 (quartär, C-13), 40.35 (C-20), 39.04 (C-12), 37.91 (C-1), 37.09 (quartär, C-10), 36.64 (C-4), 33.07 (C-25), 28.23 und 28.10 (C-2 und C-16), 22.97 (C-15), 21.32 (C-11), 21.07 (C-21), 21.02 (Acetyl- CH_3), 19.90 (C-27), 19.61 (C-26), 17.57 (C-28), 16.14 (C-19), 12.02 (C-18).

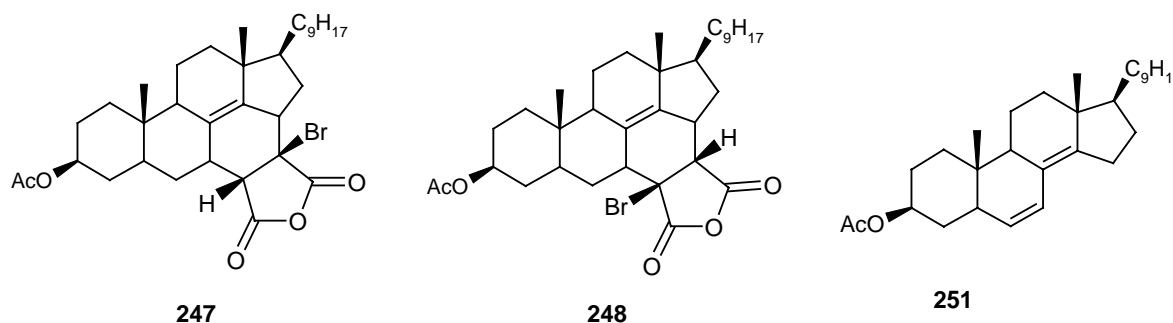
$R_f = 0.69$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Diels-Alder-Reaktion zwischen Ergosterolacetat (**244**) und Brommaleinsäureanhydrid

Synthese von Essigsäure-(3*S*,9*S*,10*R*,13*R*,17*R*)-7,15-(15'-brom-dihydrofuran-2,5-dionyl)-10,13-dimethyl-17-((*E*)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**247**) und

Essigsäure-(3*S*,9*S*,10*R*,13*R*,17*R*)-7,15-(7'-brom-dihydrofuran-2,5-dionyl)-10,13-dimethyl-17-((*E*)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**248**)

Analytische Daten zu Nebenprodukt Essigsäure-(3*S*,5*S*,9*S*,10*R*,13*R*,17*R*)-10,13-Dimethyl-17-((*E*)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,5,9,10,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (**251**)



Variante a) Diels-Alder-Reaktion in Xylol

0.34 g (0.78 mmol) Ergosterolacetat (**244**) werden in 20 ml Xylol gelöst und unter Schutzgas mit 0.42 ml (0.80 g, 4.52 mmol) Brommaleinsäureanhydrid versetzt. Diese Mischung wird für 18 Stunden bei Normaldruck auf 125 - 140°C erhitzt. Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das hierbei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 0.21 g (0.34 mmol) einer Mischung der beiden Regioisomere **247** und **248** als fast farblose, ölige Substanz, die sich jeglichen Kristallisationsversuchen widersetzt – im Verhältnis 4:1. Dies entspricht einer Ausbeute von 44%.

Daneben lassen sich noch Spuren des Produkts einer Bromwasserstoff-Eliminierung aus diesen, nämlich der Verbindung **253** (siehe unten, übernächster Versuch), identifizieren. Zudem erhält man etwa 63 mg (0.14 mmol) mit mehreren Nebenprodukten verunreinigtes 6,8(14),22-Trien-3-acetat **251**.

Variante b) Diels-Alder-Reaktion in Benzol

0.15 g (0.34 mmol) Ergosterolacetat (**244**) werden in 7 ml abs. Benzol gelöst und unter Schutzgas mit 0.21 ml (0.40 g, 2.26 mmol) Brommaleinsäureanhydrid versetzt.

Diese Mischung wird 42 h auf 45 - 60°C erhitzt. Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das hierbei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 82 mg (0.13 mmol) einer Mischung der beiden Regioisomere **247** und **248** als fast farblose, ölige Substanz, die sich jeglichen Kristallisationsversuchen widersetzt – im Verhältnis 4:1. Dies entspricht einer Ausbeute von 38%.

Daneben lassen sich noch Spuren des Produkts einer Bromwasserstoff-Eliminierung aus diesen, nämlich der Verbindung **253** (siehe unten, übernächster Versuch), identifizieren. Zudem erhält man etwa 31 mg (0.07 mmol) mit mehreren Nebenprodukten verunreinigtes 6,8(14),22-Trien-3-acetat **251**.

Analytik zur Mischung aus **247** und **248** (Verhältnis 4:1):



615.64 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

5.21 (dd, 1H, H-22 oder H-23, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.3 Hz), 5.12 (dd, 1H, H-23 oder H-22, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.4 Hz), 4.75 – 4.62 (m mit dddd-Struktur, 1H, H-3), 3.66 (d, 1H des Hi, H in Brommaleinsäureanhydrid-Gruppe, ³J = 8.8 Hz), 3.53 (d, 1H des Mi, H in

Brommaleinsäureanhydrid-Gruppe, $^3J = 5.2$ Hz), 3.03 – 2.93 (dt, 1H, H-7 oder H-15, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz), 2.67 (d, 1H, H-15 oder H-7, $^3J = 10.2$ Hz), 2.39 (dd, 1H, $^3J = 4.4$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz), 2.30 (dd, 1H, $^3J = 6.6$ Hz, $^2J = 14.0$ Hz), 2.03 (s, 3H, Ac-CH₃), 0.97 – 0.87 (m, 9H), 0.82 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.80 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.70 (s, 3H des Mi), 0.68 (s, 3H des Hi).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl₃):

170.38 (CO), 168.87 (CO), 152.08 (quartär), 134.54 (C-22 oder C-23), 132.80 (C-23 oder C-23), 128.29 (quartär), 72.87 (C-3), 61.04 (C-Br), 56.75 (CH), 55.56 (CH), 48.77 (CH), 42.67 (CH), 42.37 (quartär), 40.23 (CH), 39.33 (CH), 38.72 (CH), 37.59 (quartär), 37.28 (CH₂), 35.92 (CH), 34.95 (CH₂), 34.43 (CH₂), 33.56 (quartär), 32.99 (CH), 30.53 (CH₂), 27.88 (CH₂), 27.53 (CH₂), 21.36 (Acetyl-CH₃), 20.75, 19.92, 19.71, 19.64 (CH₂), 19.53, 17.66, 12.18.

MS (80eV, EI, 190°C):

m/z (%): 616 (2) [M⁺(⁸¹Br)], 615 (3) [M⁺(⁸¹Br) - H], 614 (2) [M⁺(⁷⁹Br)], 613 (2) [M⁺(⁷⁹Br) - H], 557 (19) [M⁺(⁸¹Br) - OAc], 556 (50) [M⁺(⁸¹Br) - HOAc], 555 (19) [M⁺(⁷⁹Br) - OAc], 554 (46) [M⁺(⁷⁹Br) - HOAc], 536 (22), 535 (39) [M⁺ - Br], 534 (91), 491 (17) [M⁺(⁸¹Br) - C₉H₁₇], 490 (34), 489 (16) [M⁺(⁷⁹Br) - C₉H₁₇], 477 (22), 476 (56) [M⁺ - Br - OAc], 475 (18), 474 (22), 447 (19), 410 (25) [M⁺ - Br - C₉H₁₇], 409 (20), 382 (60).

R_f = 0.66 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytische Daten zu Nebenprodukt **251**:

C₃₀H₄₆O₂

438.67 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl₃):

6.11 (dd, 1H, H-7, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz), 5.34 – 5.11 (m, 3H, H-7, H-22 und H-23), 4.82 – 4.68 (m, 1H, H-3), 1.02 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.91 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.89 (s, 3H), 0.83 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.81 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.64 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl₃):

170.59 (CO), 147.63 (C-14), 135.40 (C-23 oder C-22), 132.17 (C-22 oder C-23), 128.88 (C-6), 125.90 (C-7), 125.17 (C-8), 73.66 (C-3), 56.04 (C-17), 48.12 (C-9), 44.60 (C-5), 42.90 (C-

Diese Mischung wird 38 h bei ca. 50°C gerührt. Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das hierbei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 0.08 g (0.12 mmol) einer Mischung der beiden Regioisomere **249** und **250** als fast farblose, ölige Substanz, die sich jeglichen Kristallisationsversuchen widersetzt – im Verhältnis 4:1. Dies entspricht einer Ausbeute von 33%.

Daneben lassen sich noch Spuren des Produkts einer Bromwasserstoff-Eliminierung aus diesen, nämlich der Verbindung **254** (siehe unten, übernächster Versuch), identifizieren. Zudem erhält man etwa 14 mg (0.03 mmol) mit mehreren Nebenprodukten verunreinigtes 6,8(14),22-Trien-3-benzoat **252**.

Analytik zur Mischung aus **249** und **250** (Verhältnis 4:1):

$C_{39}H_{49}BrO_5$

677.72 g/mol

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$):

8.03 (d, 2H, ortho in Benzoat, $^3J = 7.3$ Hz), 7.56 – 7.49 (m, 1H, para in Benzoat), 7.42 (dd, 2H, meta in Benzoat, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz), 5.23 (dd, 1H, H-22 oder H-23, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz), 5.14 (dd, 1H, H-23 oder H-22, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 5.03 – 4.90 (m mit dddd-Struktur, 1H, H-3), 3.67 (d, 1H des Hi, H in Brommaleinsäureanhydrid-Gruppe, $^3J = 8.8$ Hz), 3.54 (d, 1H des Mi, H in Brommaleinsäureanhydrid-Gruppe, $^3J = 5.9$ Hz), 3.05 – 2.94 (m, 1H, H-7 oder H-15), 2.70 (d, 1H, H-15 oder H-7, $^3J = 10.4$ Hz), 2.44 (dd, 1H, $^3J = 4.8$ Hz, $^2J = 14.7$ Hz), 2.32 (dd, 1H, $^3J = 6.5$ Hz, $^2J = 14.7$ Hz), 0.96 (d, $^3J = 6.6$ Hz), 0.95 (s), 0.91 (d, $^3J = 7.2$ Hz), 0.83 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.82 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.77 (s, 3H des Mi), 0.75 (s, 3H des Hi).

^{13}C -NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$):

168.91 (CO), 165.93 (CO), 152.17 (quartär), 134.60 (C-22 oder C-23), 132.90 (C-23 oder C-23), 132.67 (CH im Ar), 130.90 (quartär im Ar), 129.53 (CH im Ar), 128.39 (quartär), 128.24 (CH im Ar), 73.52 (C-3), 62.10 (C-Br), 56.85, 55.65, 48.87, 42.74, 42.45 (quartär), 40.37, 39.35, 38.86, 37.70 (quartär), 37.37, 35.99, 35.09, 34.60, 33.70, 33.06, 30.57, 27.99, 27.70, 20.79, 19.95, 19.76, 19.67, 19.63, 17.67, 12.29.

MS (80eV, EI, 180°C):

m/z (%): 678 (1) [$M^+(\text{}^{81}\text{Br})$], 677 (2) [$M^+(\text{}^{81}\text{Br}) - \text{H}$], 676(2) [$M^+(\text{}^{79}\text{Br})$], 675 (2) [$M^+(\text{}^{79}\text{Br}) - \text{H}$], 557 (17) [$M^+(\text{}^{81}\text{Br}) - \text{OBz}$], 556 (46) [$M^+(\text{}^{81}\text{Br}) - \text{HOBz}$], 555 (20) [$M^+(\text{}^{79}\text{Br}) - \text{OBz}$], 554 (46) [$M^+(\text{}^{79}\text{Br}) - \text{HOBz}$], 597 (41) [$M^+ - \text{Br}$], 553 (18) [$M^+(\text{}^{81}\text{Br}) - \text{C}_9\text{H}_{17}$], 552 (31), 551 (19) [$M^+(\text{}^{79}\text{Br}) - \text{C}_9\text{H}_{17}$], 477 (21), 476 (57) [$M^+ - \text{Br} - \text{OBz}$], 475 (19), 474 (21), 472 (26) [$M^+ - \text{Br} - \text{C}_9\text{H}_{17}$], 471 (20).

$R_f = 0.63$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytische Daten zu Nebenprodukt **252**:

$\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{O}_2$

500.74 g/mol

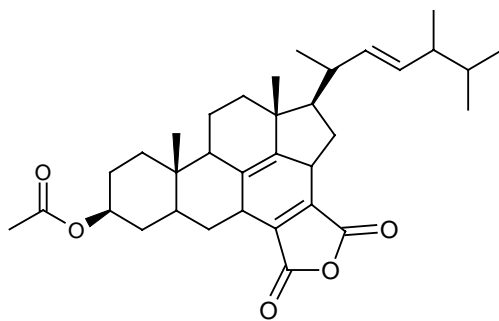
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

6.13 (dd, 1H, H-7, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz), 5.35 – 5.13 (m, 3H, H-22, H-23 und H-6), 5.06 – 4.92 (m, 1H, H-3), 1.03 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.95 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.90 (s, 3H), 0.83 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.81 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.70 (s, 3H).

$R_f = 0.71$ (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytische Daten zu Nebenprodukt **254** siehe Synthese dazu.

Synthese von Essigsäure-(3S,9S,10R,13R,17R)-10,13-dimethyl-7,15-(furan-2,5-dionyl)-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (253) aus Ergosterolacetat (244)



253

Variante a) Reaktion in Xylol

0.30 g (0.78 mmol) Ergosterolacetat (**244**) werden unter Schutzgas mit 0.42 ml (0.80 g, 4.52 mmol) Brommaleinsäureanhydrid, ein paar Tropfen Xylol und 0.60 g (3.37 mmol) Hünig-Base versetzt. Nach 72 h bei RT wird diese Mischung für 18 h auf 125 - 140°C erhitzt. Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck eingeengt und das dabei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 0.19 g (0.36 mmol) fast reines Hexacyclo-Steroidderivat **253** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 46%

Zusätzlich können in einer geringfügig polarerer Fraktion noch geringe Mengen der Mischung der beiden Brom-haltigen Diels-Alder-Addukte **247** und **248** identifiziert werden. In einer gegenüber dem Produkt **253** unpolarerer Fraktion zeigen sich auch geringe Mengen des 6,8(14),22-Trien-3-acetats **251**.

Variante b) Reaktion in Benzol

0.15 g (0.34 mmol) Ergosterolacetat (**244**) werden in 7 ml abs. Benzol gelöst und unter Schutzgas mit 0.21 ml (0.40g, 2.26 mmol) Brommaleinsäureanhydrid und 0.30 g (2.32 mmol) Hünig-Base versetzt. Diese Mischung wird für 28 h auf ca. 40 °C erhitzt. Dann wird 24 h auf 60 - 70 °C erhitzt. Danach ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck eingeengt und das dabei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 0.09 g (0.17 mmol) fast reines Hexacyclo-Steroidderivat **253** als farbloses Öl. Dies entspricht einer Ausbeute von 49%.

Zusätzlich können in einer geringfügig polarerer Fraktion noch geringe Mengen der Mischung der beiden Brom-haltigen Diels-Alder-Addukte **247** und **248** identifiziert werden. In einer gegenüber dem Produkt **253** unpolarerer Fraktion zeigen sich auch geringe Mengen des 6,8(14),22-Trien-3-acetats **251**.

$C_{34}H_{46}O_5$

534.73 g/mol

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

5.35 (dd, 1H, H-23, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz), 5.24 (dd, 1H, H-22, $^3J = 15.4$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz), 4.79 – 4.66 (m, 1H, H-3), 3.34 (dd, 1H, H-15, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz), 3.09 (dd, 1H, H-7, 3J

= 7.3 Hz, $^2J = 17.6$ Hz), 2.74 (dd, 1H, H-6_B, $^3J = 11.0$ Hz, $^2J = 17.6$ Hz), 2.48 (dd, 1H, H-16_B, $^3J = 19.1$ Hz, $J = 12.5$ Hz), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.22 (d, br, 1H, $J = 12.5$ Hz), 2.02 (s, 3H, Acetyl-CH₃), 1.09 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.99 (s, 3H, H-19), 0.95 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.83 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.81 (d, 3H, $^3J = 6.6$ Hz), 0.80 (s, 3H, H-18).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃):

170.49 (CO), 163.14 (CO), 159.53 (CO), 140.92 (quartär), 138.87 (quartär), 138.41 (quartär), 135.93 (quartär), 134.00 (C-22 oder C-23), 133.75 (C-23 oder C-22), 72.52 (C-3), 59.18 (C-17), 49.01 (C-9), 44.55, 42.87, 40.42, 38.71, 35.88 (CH₂), 35.33 (CH₂), 34.18 (CH₂), 33.97, 33.83 (CH₂), 33.09, 29.96 (CH₂), 27.51 (CH₂), 22.60, 21.29, 20.71, 20.34, 19.89, 19.63, 19.57 (CH₂), 17.63, 11.48 (C-18).

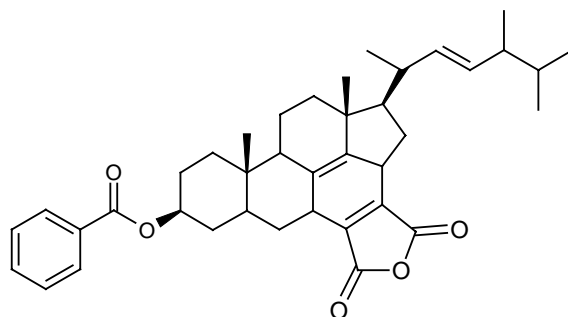
MS (80eV, EI, 200°C):

m/z (%): 534 (10) [M⁺], 533 (18) [M⁺ – H], 532 (42), 491 (10) [M⁺ – CH₃CO], 490 (28) [M⁺ – H – CH₃CO], 474 (7) [M⁺ – HOAc], 463 (17) [M⁺ – C₅H₁₁], 409 [M⁺ – C₉H₁₇], 408 (23), 407 (67), 406(48), 403 (8), 393 (11), 347 (25), 346 (12).

R_f = 0.64 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Analytik zu **247**, **248** und **251** siehe Synthese von **247/248**.

Synthese von Benzoessäure-(3S,9S,10R,13R,17R)-10,13-dimethyl-7,15-(furan-2,5-dionyl)-17-((E)-1,4,5-trimethyl-hex-2-enyl)-2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl-ester (254) aus Ergosterolbenzoat (152)



254

Variante a) mit DABCO als Base

0.18 g (0.36 mmol) Ergosterolbenzoat (**152**) werden in 7 ml abs. Benzol gelöst und unter Schutzgas mit 0.21 ml (0.40 g, 2.26 mmol) Brommaleinsäureanhydrid und 0.25 g (2.23 mmol) DABCO versetzt. Diese Mischung wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt, dann werden weitere 0.15 ml Brommaleinsäureanhydrid zugesetzt. Anschließend wird für 18 h bei 45 - 55°C gerührt. Danach ist kaum noch Edukt vorhanden (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und das dabei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 0.11 g einer Mischung aus Hexacyclo-Steroidderivat **254** und den beiden Brom-haltigen Diels-Alder-Addukten **249** und **250** als farbloses Öl. Das Verhältnis von **249** zu **250** beträgt dabei etwa 4:1, beide Verbindungen zusammen bilden etwa 30% der entsprechenden Fraktion. Dies entspricht einer (nicht isolierten) Ausbeute an Verbindung **254** von etwa 31%.

Zusätzlich zeigen sich in einer demgegenüber unpolaren Fraktion auch geringe Mengen des 6,8(14),22-Trien-3-benzoats **252** und des Edukts (**152**).

Variante b) mit DBU als Base

0.16 g (0.32 mmol) Ergosterolbenzoat (**152**) werden in 7 ml abs. Benzol gelöst und unter Schutzgas mit 0.21 ml (0.40 g, 2.26 mmol) Brommaleinsäureanhydrid und 0.10 g (0.66 mmol) DBU versetzt. Diese Mischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, dann werden weitere 0.15 ml Brommaleinsäureanhydrid zugesetzt. Anschließend wird für 16 h bei 45 - 55°C gerührt. Danach ist kaum noch Edukt vorhanden (DC-Kontrolle).

Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und das dabei erhaltene braune Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält 0.14 g einer Mischung aus Hexacyclo-Steroidderivat **254** und den beiden Brom-haltigen Diels-Alder-Addukten **249** und **250** als farbloses Öl. Das Verhältnis von **249** zu **250** beträgt dabei etwa 4:1, beide Verbindungen zusammen bilden etwa 60% der entsprechenden Fraktion²⁹¹.

Diese Fraktion wird daraufhin in 5 ml abs. Benzol gelöst, mit 0.50 g (3.28 mmol) DBU versetzt und dann 36 h zum Rückfluss erhitzt.

Dann wird diese Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt und das dabei erhaltene Rohöl wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Man erhält – neben einer Vielzahl an Zersetzungsprodukten – 35 mg einer Mischung aus Hexacyclo-

²⁹¹ Zusätzlich zeigen sich in einer demgegenüber unpolaren Fraktion auch geringe Mengen des 6,8(14),22-Trien-3-benzoats **252**.

Steroidderivat **254** und den beiden Brom-haltigen Diels-Alder-Addukten **249** und **250** als farbloses Öl. Das Verhältnis von **249** zu **250** beträgt dabei etwa 4:1, beide Verbindungen zusammen bilden etwa 20% der betreffenden Fraktion. Diese drei Verbindungen lassen sich säulenchromatographisch nicht trennen.

Analytik zu Verbindung **254** aus der erhaltenen Produkt-Mischung:



596.77 g/mol

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

8.03 (d, 2H, ortho-H im Ar, ³J = 7.4 Hz), 7.53 (dd, 1H, para-H im Ar, ³J = 7.4 Hz, ³J = 7.3 Hz), 7.41 (dd, 2H, meta-H im Ar), 5.24 (dd, 1H, H-23, ³J = 15.4 Hz, ³J = 7.4 Hz), 5.18 (dd, 1H, H-22, ³J = 15.4 Hz, ³J = 8.1 Hz), 5.06 – 4.92 (m, 1H, H-3), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 1H, H-6_B), 2.52 – 2.44 (m, 1H, H-16_B), 1.04 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.98 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, ³J = 6.6 Hz), 0.87 – 0.82 (m, 6H), 0.77 (s, 3H).

Auf weitere Analytik wird infolge der fehlenden Rein-Isolierbarkeit verzichtet.

R_f = 0.64 (*n*-Hexan/EE 1:1)

Lebenslauf

Persönliches

Bernhard Geisel
* 15. 11. 1970 in Berlin
ledig

Schulbildung

1976 – 1989 Grundschule und Gymnasium
06/1989 Abitur (Note 2.3)

Hochschul Ausbildung

1989 – 1999 Studium der Chemie an der FU Berlin
10/1992 Vordiplom (Note: sehr gut)
11/1998 – 04/1999 Diplomprüfungen (Note: sehr gut)
05/1999 – 02/2000 Diplomarbeit: Synthese optisch aktiver
Allylalkohole mit stereochemisch einheitlichen,
trisubstituierten Doppelbindungen (Note: 1)
seit 03/2000 Doktorarbeit bei Prof. Dr. U. Nubbemeyer:
(ab 11/2002 an der a) Synthese von Ansa-Seco-Steroiden
Universität Mainz) b) Synthese von Mercaptolysindervaten

Berufliche Weiterbildung

10/1991 – 02/1992 Fortbildung: Spezielle Rechtsgebiete f. Chemiker
10/1991 – 03/1992 Fortbildung: Toxikologie für Chemiker
04/1993 Erwerb der Fachkunde im Strahlenschutz,
Fachkundegruppen 2.2, 4.1, 4.2
06/2000 Teilnahme an der 50. Nobelpreisträger-Konferenz
05/2001 u. 03/2006 Weiterbildung: Rhetorik und Projektmanagement

Sonstige Betätigungen und Kenntnisse

1993 und 1994 Ehrenamtliche Mitarbeit (Freizeitbetreuung) an
einem Austauschprogramm für Studenten der
Stanford-Universität
seit 1993 Sportwissenschaftliche Studien, aktive
Beteiligung am Leistungssport
bis 12/2005 Mitglied des Nationalkaders des DJJV (Deutscher
Ju-Jitsu-Verband)

Berufstätigkeit

09/1999 – 03/2000 Anstellung als Studentische Hilfskraft
09/2000 – 10/2002 Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter
(Freie Universität Berlin)
11/2002 – 04/2003 Werkvertrag zwecks Auftragssynthese für die
Schering AG, Berlin
11/2002 – 03/2006 Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter
(Johannes Gutenberg-Universität Mainz)