

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Lehrstuhl für Organische Chemie I

Studien zur Totalsynthese von Bioxalomycin β 2

Barbara Breitenbücher

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. L. Hintermann

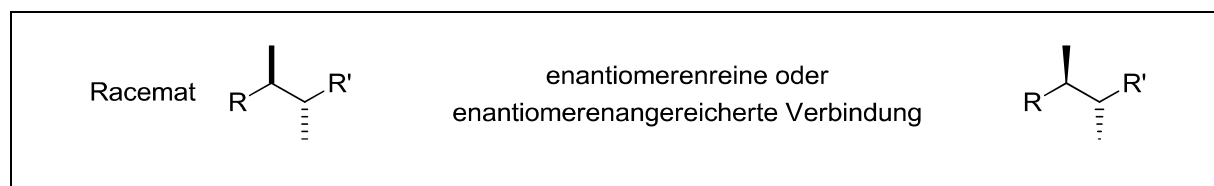
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Th. Bach

2. Univ.-Prof. Dr. Th. Kiefhaber

Die Dissertation wurde am 05.07.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 24.07.2012 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2009 bis Juli 2012 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.^[1]



Meiner Familie

Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach
danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis,
das interessante Thema,
die hilfreichen Diskussionen,
die Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit
sowie die umfassende Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

I. Theoretischer Teil.....	1
1. Einleitung	1
1.1. Tetrahydroisochinolin-Alkaloide	3
1.2. Biosynthese und biologische Aktivität der Naphthyridinomycine.....	5
2. Aufgabenstellung	9
2.1. Stand der Forschung	9
2.2. Zielsetzung	11
3. Studien zur Totalsynthese von Bioxalomycin β2	12
3.1. Stand der Forschung	12
3.2. Retrosynthetische Analyse von Bioxalomycin β 2.....	18
4. Synthese	22
4.1. Synthese des aromatischen Fragments	22
4.2. Synthese des Pyrrolidin-Fragments	28
4.3. Nähere Untersuchungen der <i>Ritter</i> -Reaktion	59
4.4. Verknüpfung der Hauptfragmente.....	75
5. Zusammenfassung	79
II. Experimenteller Teil	84
6. Allgemeine Methoden.....	84
6.1. Arbeitsmittel, Lösungsmittel und Reagenzien	84
6.2. Chromatographische Methoden.....	86
6.3. Weitere analytische Methoden	87
7. Synthsevorschriften	88
7.1. Synthese des aromatischen Fragments	88
7.2. Synthese des Pyrrolidin-Fragments	97
7.3. <i>Ritter</i> -Reaktionen	134
7.4. Verknüpfung der Hauptfragmente.....	167
8. Kristallographische Daten	170

III. Abkürzungsverzeichnis 171

IV. Literaturverzeichnis..... 173

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die organische Chemie genießt in unserem Zeitalter des enormen wissenschaftlichen Fortschritts und der technologischen Innovation ein hohes Ansehen. Sie steht als Fundament hinter Pharmazeutika, High-Tech-Materialien, Polymeren und Kosmetika.^[2] Die organische Synthese wird durch die Entdeckung neuer Strukturen aus der Natur und durch das Bestreben, komplexe Naturstoffe im Labor aufzubauen, immer wieder vorangetrieben. Inzwischen ist sie auf so hohem Niveau, dass biologisch wichtige Naturstoffe hergestellt werden können, die früher unerreichbar schienen.^[3] Den Auftakt der Kunst der Naturstoffsynthese machte *F. Wöhler* mit der Harnstoffsynthese aus Ammoniumcyanat im Jahre 1828.^[4] Mit seiner revolutionären Herstellung des Harnstoffs (**1**) - einer organischen Verbindung, die aus einem anorganischen Ausgangsmaterial synthetisiert wurde - wiederlegte er die Theorie des Vitalismus, nach der organische Verbindungen ausschließlich in lebenden Organismen produziert werden (Abbildung 1).^[5] Ein weiteres historisches Ereignis war die Totalsynthese von (+)-Glucose (**2**) von *E. Fischer* im Jahre 1890, mit der erstmals ein Molekül mit Stereozentren synthetisiert wurde und das Prinzip der Stereokontrolle zur Anwendung kam.^[6] Zahlreiche bahnbrechende Arbeiten auf dem Gebiet der Totalsynthese wurden in den vergangenen Jahrzehnten mit dem Nobelpreis gewürdigt. So erhielt beispielsweise *R. Robinson* 1947 den Chemie-Nobelpreis für seine biomimetische, einstufige Synthese des Alkaloids Tropinon (**3**) aus Succindialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure.^[7]

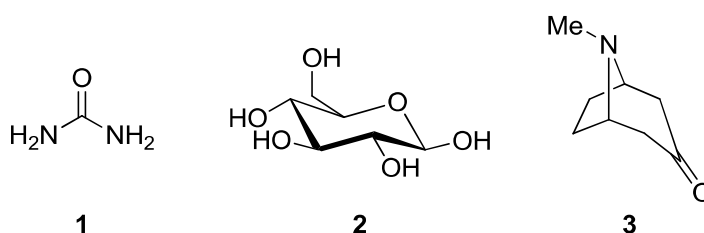


Abbildung 1. Frühe Beispiele für Naturstoffe, die durch Totalsynthese hergestellt wurden: Harnstoff (**1**),^[4] (+)-Glucose (**2**)^[6] und Tropinon (**3**).^[7]

Auf dem Gebiet der Totalsynthese sind insbesondere die Arbeiten von *R. B. Woodward* hervorzuheben. Er setzte bei seinen Arbeiten auf die Berücksichtigung von Reaktionsmechanismen und etablierte Methoden zur stereochemischen Kontrolle. Bereits bei seiner ersten Totalsynthese, der Herstellung von Chinin (**4**), verwendete er zum kontrollierten Aufbau von Stereozentren cyclische Systeme oder setzte durch deren Spaltung funktionelle Gruppen frei

(Abbildung 2).^[8] Im Laufe der Zeit wurden die Zielmoleküle der Totalsynthesen komplexer und erforderten eine ausgereifte Strategieplanung. Es war *E. J. Corey*, der das Konzept der retrosynthetischen Analyse einführte und damit die Fragestellung der Totalsynthese rationaler und systematischer anging. Von nun an dienten nicht mehr strukturell ähnliche Verbindungen als Ausgangsverbindungen der Zielmoleküle. Stattdessen wurde das Molekül gedanklich sequentiell im Bereich wichtiger Bindungen der Zielmoleküle zerlegt, um dadurch zu einfachen Strukturen zu gelangen.^[9] Am Beispiel seiner Totalsynthese von Longifolen (**5**) veranschaulichte *E. J. Corey* erstmals seine retrosynthetischen Überlegungen und zeigte, wie das komplexe Zielmolekül durch Spaltung strategischer Bindungen aus dem strukturell einfachen *Wieland-Miescher-Keton* zugänglich ist.^[10]

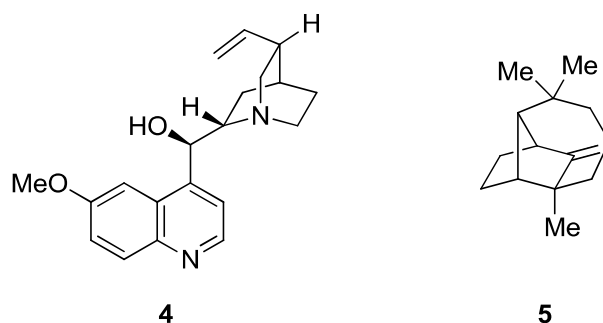


Abbildung 2. Komplexere Strukturen, die eine ausgereifte Syntheseplanung erforderten: Chinin (**4**)^[8] und Longifolen (**5**).^[10]

In den 90er Jahren begann die Totalsynthese, für Biologie und Medizin eine zunehmend wichtigere Rolle zu spielen.^[11] Synthesechemiker lieferten Naturstoffe und Naturstoff-Derivate, anhand derer biologische Phänomene untersucht werden konnten. Die fruchtbare Zusammenarbeit zwischen Chemikern und Biologen hatte auch damals schon einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimittelentdeckung und -entwicklung.^[12] Während die Biologie nach wie vor die Erkenntnisse über die biologischen Wirkorte liefert, werden durch die Synthese potentielle Wirkstoffe zugänglich gemacht. Ein weiteres Ziel einer Totalsynthese kann das Prüfen neuer Methoden und Strategiekonzepte sein, da die erfolgreiche Anwendung von Synthesemethoden in einer eleganten Syntheseroute eines komplizierten Moleküls ein überzeugender Beweis für deren Potential ist.

1.1. Tetrahydroisochinolin-Alkaloide

Seit der Isolierung des Naturstoffs Naphthyridinomycin (**6**) aus *Streptomyces lusitanus* AYB-1026^[13] durch D. Kluepfel et al. im Jahre 1974 sind die Tetrahydroisochinoline als Antitumor-Antibiotika in den Fokus der Forschung gerückt. In den darauffolgenden Jahren wurden aus unterschiedlichen *Streptomyces*-Stämmen eine Reihe weiterer Vertreter der Tetrahydroisochinoline isoliert, die eine große Bandbreite an antitumoralen, antimikrobiellen und weiteren medizinisch relevanten Eigenschaften aufweisen und dadurch interessante Syntheseeziele auf der Suche nach potentiellen Leitstrukturen in der medizinischen Chemie darstellen.^[14] Die Familie der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide, die aus Verbindungen mit komplexen polycyclischen Strukturen besteht, kann nach ihren unterschiedlichen Grundgerüsten in die Saframycine, Naphthyridinomycine und Quinocarcine unterteilt werden (Abbildung 3).^[15] Die Saframycine bilden darunter die größte Gruppe, deren Mitglieder wie Saframycin A (**7**)^[16] fünf kondensierte, sechsgliedrige Ringe besitzen. Die Naphthyridinomycine, wie der namensgebende Vertreter Naphthyridinomycin (**6**), wiederum zeichnen sich durch ein aus fünf bis sechs kondensierten Ringen bestehendes Grundgerüst aus. Darunter sind zwei fünfgliedrige Ringe, von denen der eine verbrückt und der andere ein labiler Oxazolidin-Ring ist, der in 14 von 15 Vertretern vorhanden ist. Wie am Beispiel von Quinocarcin (**8**)^[17] veranschaulicht, ist für die Quinocarcine als dritte Untergruppe der Tetrahydroisochinoline charakteristisch, dass an die Tetrahydroisochinolin-Einheit ein Piperazin-Ring und an diesen wiederum ein Fünfring überbrückend verknüpft ist. Alle Tetrahydroisochinoline besitzen neben der namensgebenden Tetrahydroisochinolin-Struktur eine Piperazin-Einheit. Außerdem kann die Tetrahydroisochinolin-Struktur bei allen drei Untergruppen sowohl in ihrer aromatischen Hydrochinon-Form als auch in ihrer oxidierten Chinon-Form vorliegen.

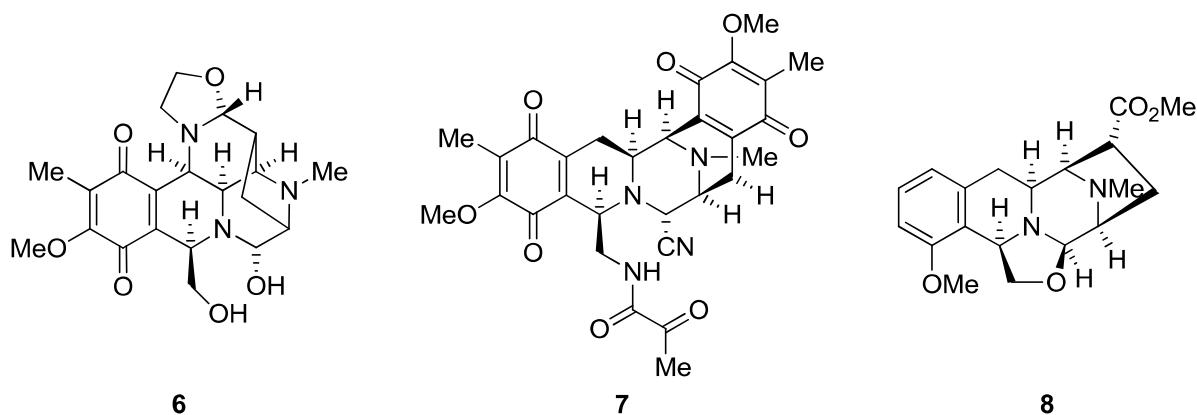


Abbildung 3. Vertreter der drei unterschiedlichen Grundgerüst-Typen^[14] der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide: Naphthyridinomycin (**6**),^[13] Saframycin A (**7**)^[16] und Quinocarcin (**8**).^[17]

Zwanzig Jahre nach der Isolierung von Naphthyridinomycin (**6**) aus *S. lusitanus* AYB-1026^[13] isolierten im Jahre 1994 *G. A. Ellestad* et al. vier neue Naturstoffe dieser Familie, die Bioxalomycine Bioxalomycin α 1 (**9**), α 2 (**10**), β 1 (**11**) und β 2 (**12**), aus *S. viridostaticus* (Abbildung 4).^[18]

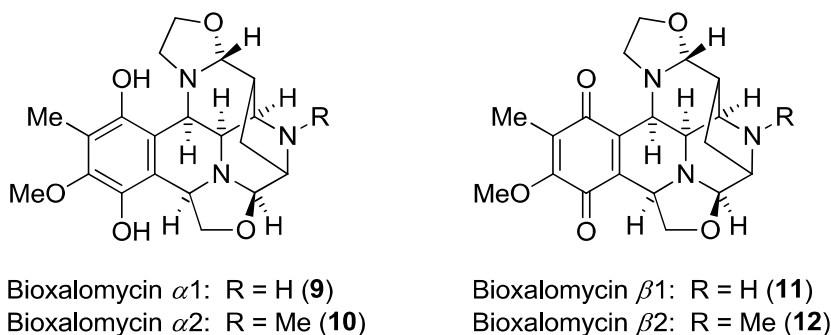
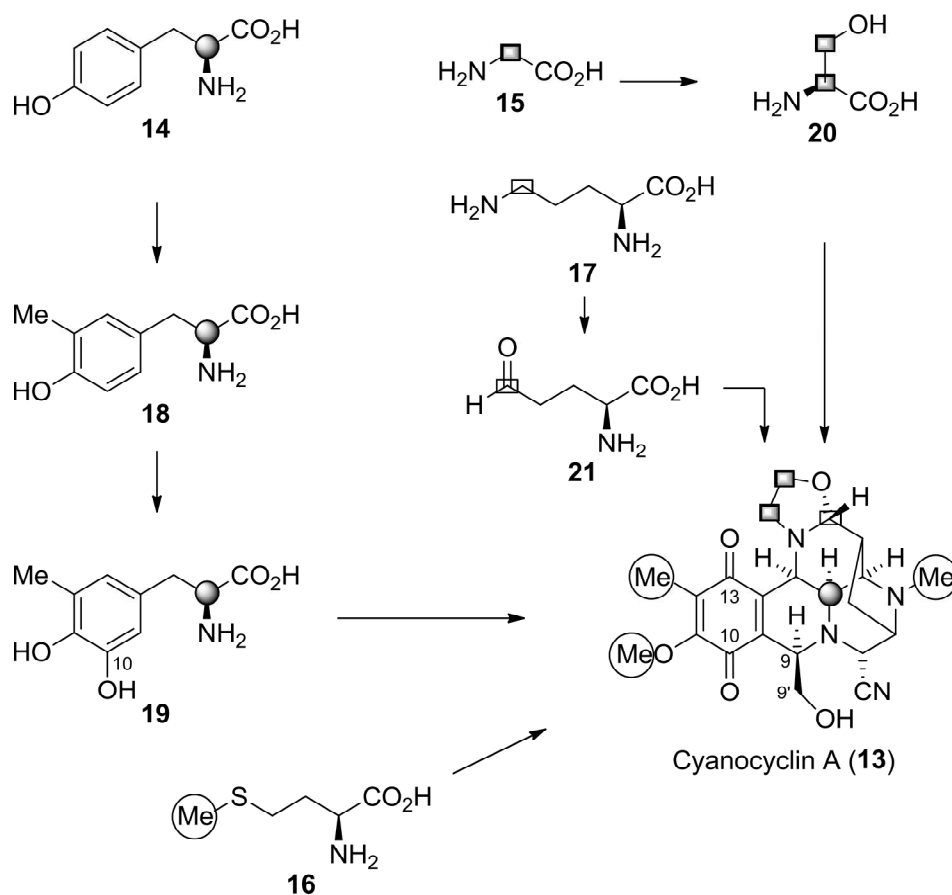


Abbildung 4. Die Bioxalomycine Bioxalomycin α 1 (**9**), α 2 (**10**), β 1 (**11**) und β 2 (**12**), die 1994 von *G. A. Ellestad* et al. aus *S. viridostaticus* isoliert wurden.^[18]

Die Bioxalomycine sind Naphthyridinomycin (**6**) strukturell sehr ähnlich und unterscheiden sich lediglich durch ihren südlichen Oxazolidin-Ring. *G. A. Ellestad* et al. stellten die Struktur von **6** in Frage, da sie den Stamm *S. lusitanus*, aus dem **6** ursprünglich isoliert wurde, milderer Isolierungsbedingungen unterwarfen und dabei Bioxalomycin β 2 (**12**) anstelle von Naphthyridinomycin (**6**) isolierten. Sie konnten zeigen, dass **6** ein Abbauprodukt von Bioxalomycin β 2 (**12**) ist, welches bei der Isolierung durch Hydrolyse entsteht.^[18] Die komplexe Struktur von Bioxalomycin β 2 (**12**)^[18] wurde durch dessen Überführung durch Kaliumcyanat in Cyanocyclin A (**13**) (siehe Kapitel 1.2, Schema 1),^[19] dessen Struktur durch Röntgenkristallographie eindeutig belegt ist, aufgeklärt.^[20]

1.2. Biosynthese und biologische Aktivität der Naphthyridinomycine

Der Biosyntheseweg der Familie der Naphthyridinomycine wurde am Beispiel von Cyanocyclin A (**13**)^[19] ermittelt, da sich **13** als stabile kristalline Verbindung sehr gut für biosynthetische Studien eignete (Schema 1). In Markierungsexperimenten mit *S. lusitanus*, dem Produzenten des Naturstoffs **13**, wurden ¹³C-, ¹⁴C- und ¹⁵N-isotopenmarkierte Verbindungen eingesetzt, die potentiell in der Biosynthese benötigt werden.^[21] In dieser Studie wurde der Aufbau von Cyanocyclin A (**13**) in der Natur aus (*S*)-Tyrosin (**14**), Glycin (**15**), (*S*)-Methionin (**16**) und D,L-Ornithin (**17**) bewiesen. In den Experimenten wurde das gesamte Kohlenstoff-Gerüst von (*S*)-Tyrosin (**14**) eingebaut. Da D,L-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) nicht in das Antibiotikum inkorporiert wurde, sondern nur **14**, muss das Sauerstoffatom an C10 in einem nachfolgenden Schritt der Biosynthese eingeführt werden. Es wurde gezeigt, dass (*S*)-Tyrosin (**14**) zunächst am aromatischen Ring unter Bildung von Verbindung **18** methyliert und anschließend zum Metabolit **19** hydroxyliert wird.^[21,22] Glycin (**15**) liefert beide Kohlenstoff-Atome sowie das Stickstoffatom des Oxazolidin-Rings. **15** wird allerdings vor der Inkorporation in den Naturstoff durch die Serin-Hydroxymethyl-Transferase im Organismus zu (*S*)-Serin (**20**) metabolisiert, indem Glycin (**15**) und das C2-Atom des gespaltenen **15** zu Serin (**20**) kondensieren. Serin (**20**) wird vor seinem Einbau ebenfalls metabolisiert, wobei die Carbonsäure-Gruppe verloren geht.^[23,24] Die drei Methylgruppen am *O*-Heteroatom, am *N*-Heteroatom und am aromatischen Fragment stammen entweder direkt von der endständigen Methylgruppe von (*S*)-Methionin (**16**) oder von Glycin (**15**). Während die Herkunft der Kohlenstoff-Einheit C9-C9' und der Cyano-Gruppe ungeklärt blieb, konnte gezeigt werden, dass D,L-Ornithin (**17**) ein weiterer biosynthetischer Vorläufer ist und die übrige fünfgliedrige Kohlenstoff-Kette liefert. ¹⁵N-Markierungsexperimente ergaben, dass das Stickstoffatom des Oxazolidin-Rings von Serin (**20**) und nicht von D,L-Ornithin (**17**) stammt. Es wurde postuliert, dass die Aminosäure **17** zum Aldehyd **21** oxidiert wird, welcher wiederum mit dem Serin-Metabolit kondensiert.^[25]



Schema 1. Biosynthese der Naphthyridinomycine am Beispiel von Cyanocyclin A (**13**), welches in der Natur aus (*S*)-Tyrosin (**14**), Glycin (**15**), (*S*)-Methionin (**16**) und D,L-Ornithin (**17**) aufgebaut wird.^[21-25]

Naphthyridinomycin (**6**)^[13,26] und die Bioxalomycine sind sich hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Aktivität gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Organismen sehr ähnlich. Unter den Bioxalomycinen weist Bioxalomycin $\alpha 2$ (**10**) die größte antibakterielle Aktivität auf. **10** zeigt *in vitro* eine hervorragende Inhibition von grampositiven Organismen (Tabelle 1, Eintrag 1 bis 3) und etwas geringere Wirksamkeit gegen gramnegative Organismen (Tabelle 1, Eintrag 4 und Eintrag 5). **10** ist beispielsweise sehr aktiv gegen Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) und insbesondere aktiv gegen Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium*.^[27,28]

Tabelle 1. Antimikrobielle Aktivität von Bioxalomycin $\alpha 2$ (**10**) gegen grampositive und gramnegative Organismen.^[27]

Eintrag	Organismus (Anzahl der Stämme)	MIC $\mu\text{g/mL}$	Standard
1	MSSA (4)	$\leq 0.002 - 0.015$	1 ^[a]
2	MRSA (33)	0.004 - 0.015	1 - 2 ^[a]
3	<i>Enterococcus faecium</i> VR (2)	0.03 - 0.06	>128 ^[a]
4	<i>Escherichia coli</i> (2)	0.5 - 1	$\leq 0.06 - 32$ ^[b]
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (2)	0.25 - 0.5	64 bis >128 ^[b]

[a] Vancomycin.^[29] [b] Piperacillin.^[30] MIC: minimale Hemmkonzentration (minimal inhibitory concentration). MS: Methicillin-sensitiv. MR: Methicillin-resistent. VR: Vancomycin-resistent.

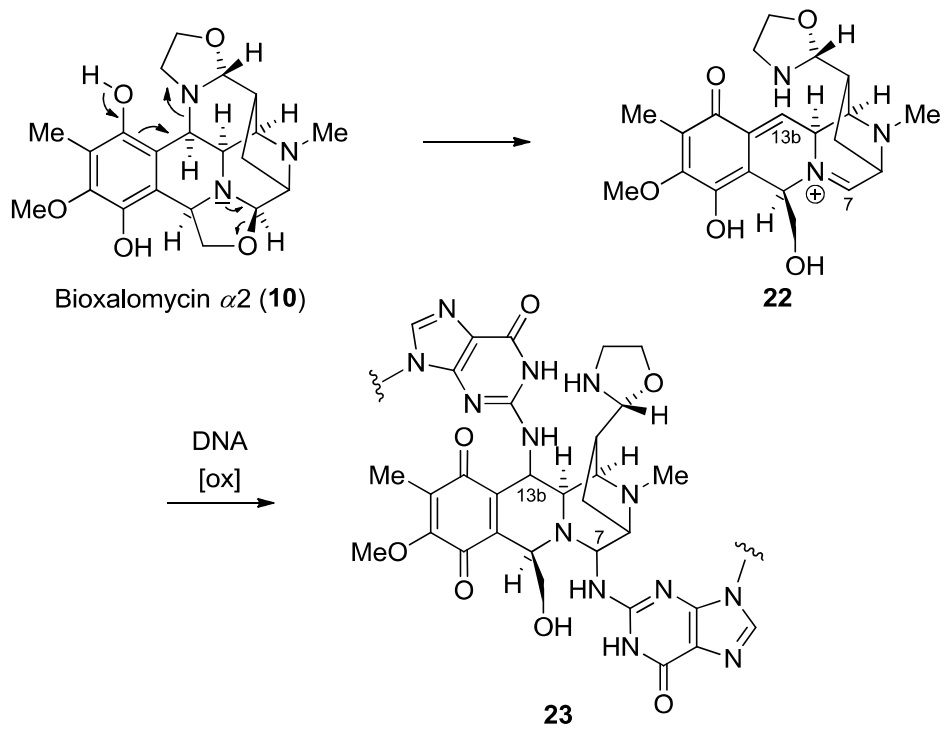
Bioxalomycin $\alpha 2$ (**10**) zeigt außerdem eine ausgezeichnete *in-vivo*-Aktivität gegen grampositive Infektionen. Anhand *S. aureus* Smith-infizierter Mäuse wurde die Wirksamkeit von **10** gegen die akute, tödliche Infektion nachgewiesen (Tabelle 2). **10** ist mit niedrigeren ED₅₀-Werten bei subkutaner, intravenöser und oraler Verabreichung zwar wirksamer in der Bekämpfung des Infekts, jedoch auch toxischer als der Standard Minocyclin.^[27]

Tabelle 2. *In-vivo*-Aktivität und Toxizität von Bioxalomycin $\alpha 2$ (**10**) in Mäusen im Vergleich mit dem Standard Minocyclin.^[27]

Dosierung (einzelne Dosis)	ED ₅₀ (mg/kg)		LD ₅₀ (mg/kg)	
	10	Minocyclin	10	Minocyclin
subkutan	0.03 - 0.06	0.25 - 0.50	1 - 2	>512
intravenös	0.03 - 0.06	0.25 - 0.50	0.50 - 1	64 - 128
oral	0.25 - 0.50	0.50 - 2	4 - 8	>512

ED₅₀: mittlere effektive Dosis. LD₅₀: mittlere letale Dosis.

Mechanistischen Studien zufolge ist die DNA-Synthese das primäre Ziel von Bioxalomycin $\alpha 2$ (**10**), da es schon bei geringen Dosen bevorzugt die DNA-Synthese und weniger die RNA- oder Protein-Synthese hemmt (Schema 2). Beispielsweise hemmt der Naturstoff **10** nach zehn Minuten Inkubationszeit von *Escherichia coli imp* in einer Konzentration von 0.03 $\mu\text{g/mL}$ bereits 56% der DNA-Synthese und nur 2% der RNA-Synthese sowie lediglich 11% der Proteinbiosynthese.^[27] Diese Inhibition resultiert aus der Verknüpfung der DNA-Doppelstränge durch zweifache Alkylierung von Guanidin, bevorzugt an C7 und C13b des Intermediats **22** unter Bildung von **23**.^[15,31]



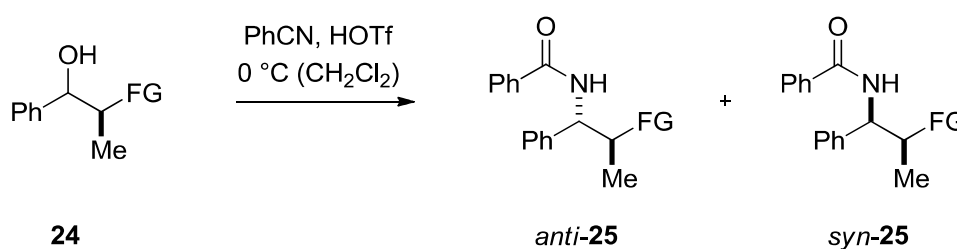
Schema 2. Die DNA-Synthese als Wirkort von Bioxalomycin $\alpha 2$ (**10**): Verknüpfung von **10** mit der DNA.^[15,31]

2. Aufgabenstellung

2.1. Stand der Forschung

Der diastereoselektive Aufbau von Stereozentren stellt eine große Herausforderung in der organischen Synthese dar, wobei S_N1 -Reaktionen in diesem Zusammenhang bislang kaum untersucht worden sind. In unserer Arbeitsgruppe wurde eine Methode entwickelt, diastereoselektiv *N*-substituierte Stereozentren S_N1 -artig einzuführen.^[32,33] Hierbei wird die *C-N*-Bindung durch eine säurekatalysierte *Ritter*-Reaktion gebildet,^[34,35] wobei Nitrile als schwache Nucleophile mit geeigneten Carbeniumionen als Elektrophile reagieren.^[34-37] In dieser Methode dienen die chiralen, sekundären benzylicen Alkohole **24** (FG = funktionelle Gruppe) als Vorläufer von chiralen benzylicen Kationen, die durch den Einfluss einer Säure erzeugt werden. Diese Carbeniumionen werden von Nitrilen wie Benzonitril abgefangen und in diastereoselektiven Reaktionen zu den Amiden **25** umgesetzt (Tabelle 3).

Tabelle 3. Diastereoselektive *Ritter*-Reaktion von chiralen benzylicen Alkoholen **24** zu den entsprechenden Amiden **25**.^[32,33]



Eintrag	FG	Edukt	Produkt	d.r.	Ausbeute
1	CO ₂ Me	24a	<i>anti</i> - 25a	94/6	97%
2	NO ₂	24b	<i>anti</i> - 25b	90/10	85%
3	NPhth ^[a]	24c	<i>anti</i> - 25c	75/25	78%
4	PO(OEt) ₂	24d	<i>syn</i> - 25d	8/92	90%
5	SO ₂ Et	24e	<i>syn</i> - 25e	4/96	92%

^[a] NPhth = *N*-Phthaloyl.

Die Diastereoselektivität wird durch das Stereozentrum in α -Position zum Carbeniumion gesteuert (Abbildung 5). Abhängig von der Größe der Substituenten, die durch die sogenannten A-Werte^[38] abgeschätzt werden kann, findet der Angriff des Nucleophils bevorzugt aus einem der diastereotopen Halbräume statt. Ist der Methyl-Substituent größer als die funktionelle Gruppe, bildet sich bevorzugt das *anti*-Produkt, wie im Falle des Esters **24a** (FG = CO₂Me)

sowie der Stickstoff-Verbindungen **24b** (FG = NO₂) und **24c** (FG = NPhth). Handelt es sich jedoch um sterisch anspruchsvollere funktionelle Gruppen, die größer sind als der Methyl-Rest, entstehen überwiegend die *syn*-Produkte. Dies ist beispielsweise der Fall beim Phosphonat **24d** [FG = PO(OEt)₂] und beim Sulfonat **24e** (FG = SO₂Et).

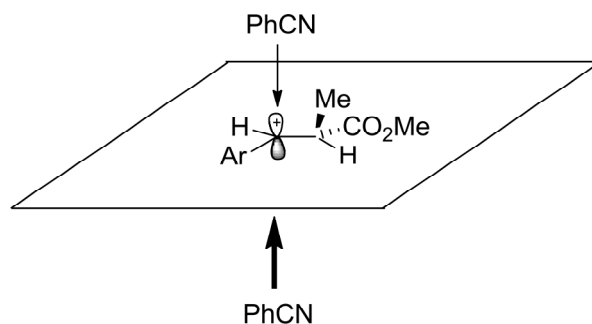


Abbildung 5. Modellvorstellung zum Einfluss der Substituenten des Stereozentrums in α -Position zum Carbeniumion auf die Diastereoselektivität der Ritter-Reaktion am Beispiel des von **24a** (FG = CO₂Me) abgeleiteten Kations.^[39]

2.2. Zielsetzung

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Totalsynthese von Bioxalomycin $\beta 2$ (**12**). Aufgrund seiner hervorragenden antimikrobiellen Aktivität gegen ein breites Spektrum grampositiver und gramnegativer Organismen hat Bioxalomycin $\beta 2$ (**12**) eine große pharmakologische Bedeutung. Zusätzlich machte die strukturelle Komplexität, die sich durch dessen Gerüst, bestehend aus sieben Ringen und acht Stereozentren, ergibt, Bioxalomycin $\beta 2$ (**12**) zu einem attraktiven Zielmolekül. Deshalb sollte Bioxalomycin $\beta 2$ (**12**) durch eine Totalsynthese zugänglich gemacht und eine konvergente Syntheseroute etabliert werden, bei der im Schlüsselschritt der Totalsynthese die *Ritter*-Reaktion zum Tragen kommt (Abbildung 6). Diese Methode sollte es ermöglichen, das *N*-substituierte Stereozentrum an C13b in benzylicher Position diastereoselektiv aufzubauen.

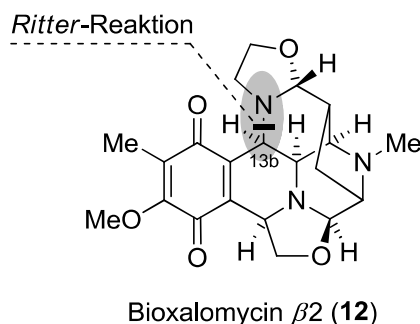


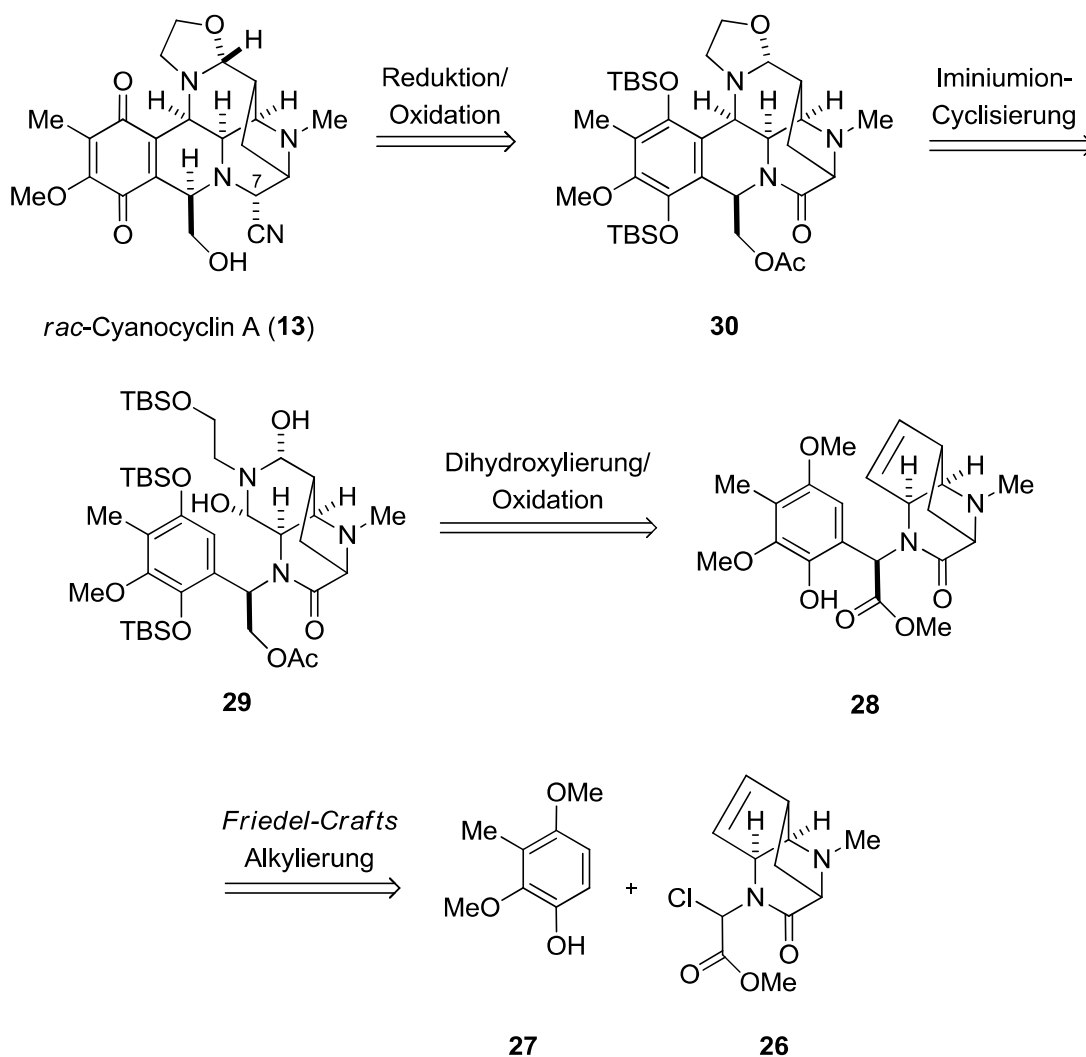
Abbildung 6. Bioxalomycin $\beta 2$ (**12**), das in einer Totalsynthese dargestellt werden soll, in der das benzyliche *N*-haltige Stereozentrum durch eine diastereoselektive *Ritter*-Reaktion aufgebaut werden soll.

Im Hinblick auf den geplanten Schlüsselschritt sollte außerdem die bereits bestehende Substratpalette der *Ritter*-Reaktionen erweitert werden. Ziel war es, vor allem *N*-haltige benzyliche Alkohole als Kationenvorläufer zu synthetisieren und in *Ritter*-Reaktionen umzusetzen. Dabei sollte der Einfluss der Substituenten auf die Diastereoselektivität untersucht werden. Die daraus resultierenden Ergebnisse sollten in der Syntheseplanung bezüglich der Substitution der Ausgangsverbindung berücksichtigt werden und erste Hinweise für die mögliche Diastereoselektivität liefern. Die erfolgreiche Anwendung der Methode in dieser Totalsynthese würde deren synthetischen Nutzen erneut beweisen.

3. Studien zur Totalsynthese von Bioxalomycin β 2

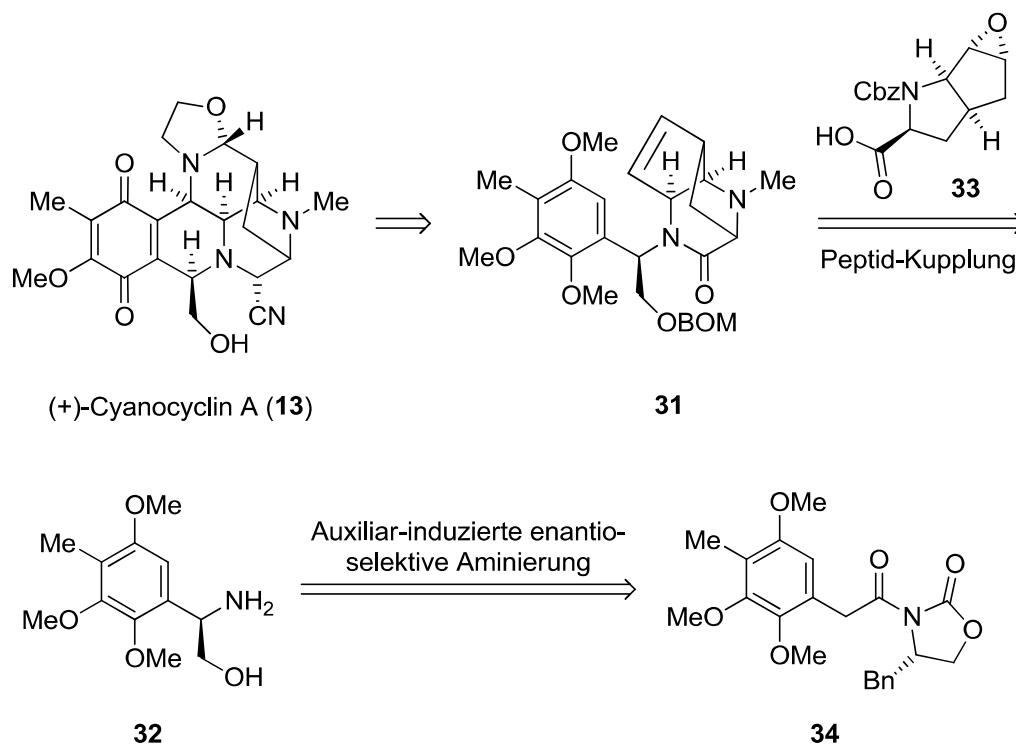
3.1. Stand der Forschung

Bislang existiert keine Totalsynthese von Bioxalomycin β 2 (**12**). Da der eng verwandte Naturstoff Cyanocyclin A (**13**)^[19] in Bioxalomycin β 2 (**12**) überführbar ist,^[18] stellen die fünf bisher bekannten Synthesen von **13** jedoch formale Totalsynthesen von Bioxalomycin β 2 (**12**) dar. Im Jahre 1986 wurde Cyanocyclin A (**13**) erstmals von *D. A. Evans* et al. in racemischer Form synthetisiert (Schema 3).^[40] Im Schlüsselschritt der Synthese von *rac*-**13** wurde eine *Friedel-Crafts*-Alkylierung zur Verknüpfung der tricyclischen Verbindung **26**^[41,42] mit dem aromatischen Fragment **27** genutzt. Das *Friedel-Crafts*-Alkylierungsprodukt **28** wurde nach Dihydroxylierung und Oxidation in Anwesenheit von *O*-geschütztem Ethanolamin in das Dihydropiperidin **29** (TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl) überführt, welches als Ausgangsmaterial für eine Kaskade von Iminiumion-Cyclisierungen diente. Durch die konsekutiven Cyclisierungen wurde sowohl die Tetrahydroisochinolin-Einheit als auch der Oxazolidin-Ring ausgebildet, und es entstand das hexacyclische Lactam **30**, welches wiederum ein direkter Vorläufer des Zielmoleküls *rac*-**13** war.



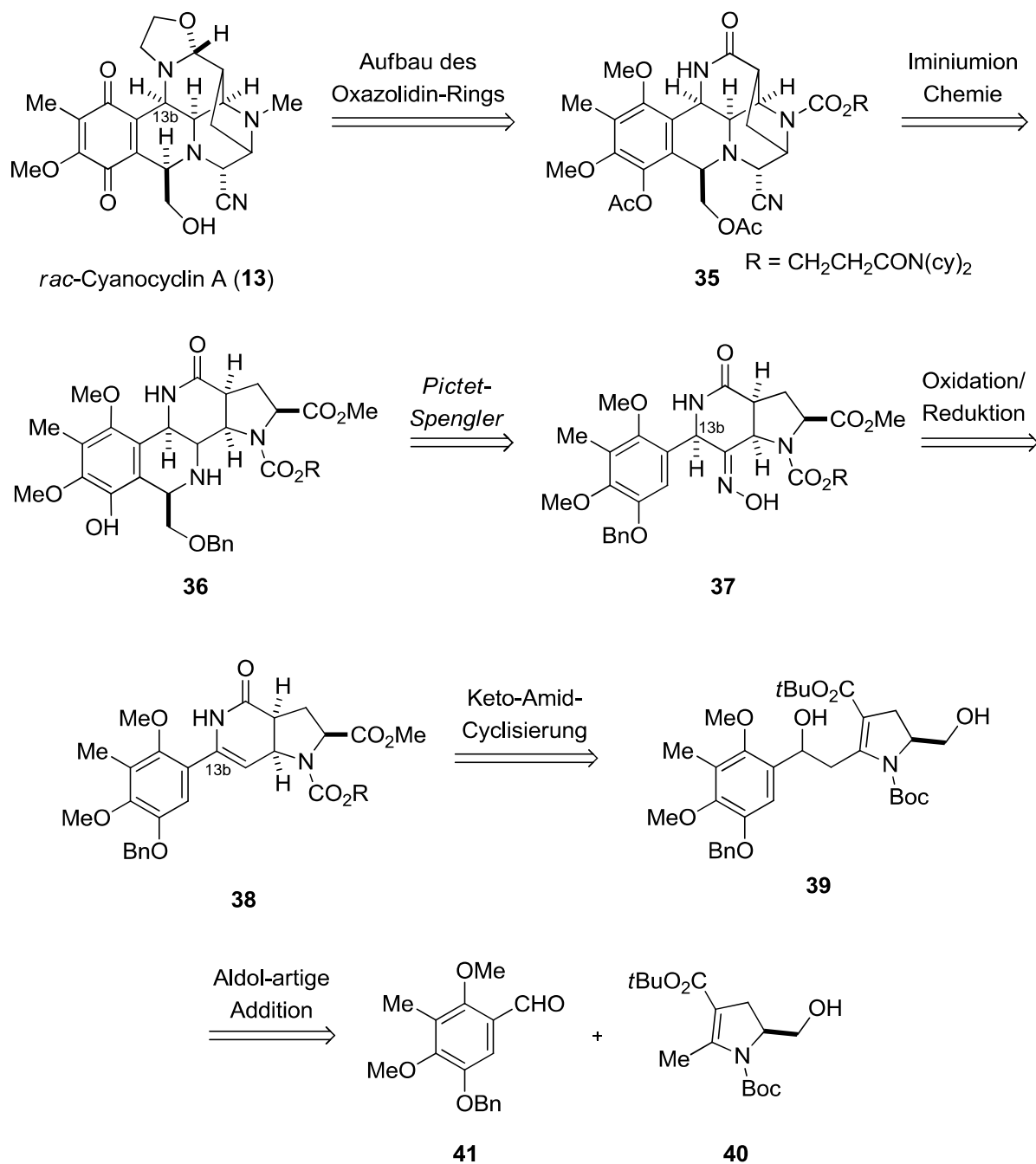
Schema 3. Retrosynthetische Analyse von *rac*-Cyanocyclin A (**13**) nach D. A. Evans.^[40-42]

Kurze Zeit später gelang in der Forschungsgruppe von D. A. Evans auch die asymmetrische Synthese von (+)-Cyanocyclin A (**13**) (Schema 4).^[43] Durch Verwendung eines chiralen Auxiliars konnte eine dem *Friedel-Crafts*-Alkylierungsprodukt **28** analoge Verbindung **31** (BOM = Benzyloxymethyl) enantioselectiv synthetisiert werden. Der Tetracyclus **31** resultierte aus einer Peptidkupplung des enantiomerenreinen Aminoalkohols **32** mit der enantiomerenreinen Carbonsäure **33**. Nach dieser Kupplung erfolgte ein Schutzgruppenwechsel, bei dem das *N*-Cbz-substituierte Carbamat (Cbz = Benzyloxycarbonyl) in die *N*-methylierte Verbindung überführt wurde. Unter basischen Bedingungen wurde das Epoxid geöffnet und nach Eliminierung von Wasser wurde das tetracyclische Alken **31** gebildet. Zur enantioselectiven Synthese von **32** diente als chirales Auxiliar ein von Phenylalanin abgeleitetes Oxazolidinon, das verknüpft mit dem aromatischen Fragment des Zielmoleküls **13** den selektiven Aufbau des Stereozentrums des Aminoalkohols **32** ausgehend von **34** ermöglichte.



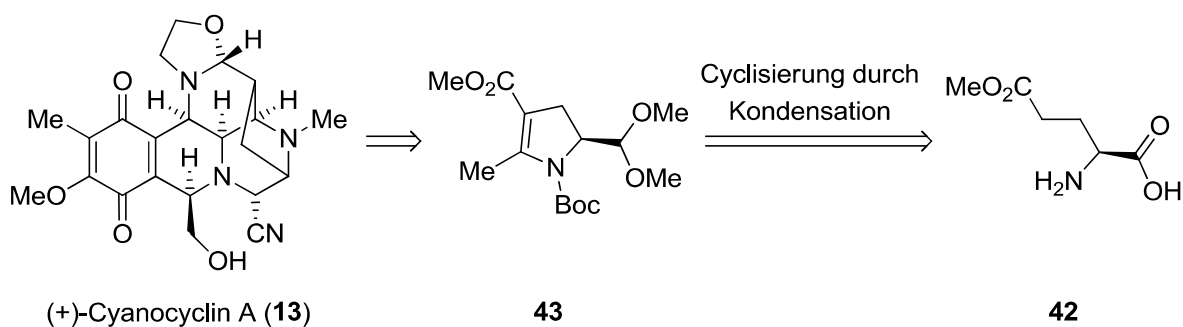
Schema 4. Enantioselektive Synthese von (+)-Cyanocyclin A (**13**) nach *D. A. Evans* et al.^[43]

Im Jahre 1987 veröffentlichte *T. Fukuyama* ebenfalls eine racemische Synthese von Cyanocyclin A (**13**) (Schema 5).^[44,45] Der labile Oxazolidin-Ring von *rac*-**13** wurde auf einer späten Stufe der Synthese eingeführt, indem das Amid **35** in das analoge Imin überführt und mit Ethylenoxid umgesetzt wurde. Die Cyano-substituierte Verbindung **35** resultierte aus dem Tetracyclus **36** über das entsprechende Halbaminale, welches in der Reaktion des Isochinolins mit dem aus dem Methoxyester abgeleiteten Aldehyd entstand. Die Isochinolin-Einheit von **36** wurde durch eine *Pictet-Spengler*-Cyclisierung des hydrierten Derivats von **37** gebildet. Das Oxim **37** wiederum war aus einer Oxidations-Reduktionssequenz aus Verbindung **38** zugänglich. Die stereoselektive Umsetzung des Dihydropyridons **38** zum Oxim **37** war der wichtigste Schritt der Synthese, da dabei das Stereozentrum an C13b etabliert wurde. In dieser Synthesesequenz wurde **38** zunächst mit Nitrosylchlorid zum α -Chloroxim oxidiert und anschließend unter Bildung des Oxims **37** reduziert. **38** wurde aus einem von dem benzylichen Alkohol **39** abgeleiteten Keto-Amid synthetisiert. Ein weiterer Schlüsselschritt von *T. Fukuyamas* Synthesestrategie war die Addition des von **40** abgeleiteten Zink-Dienolats (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl) an den Aromat **41** unter Bildung des benzylichen Alkohols **39**.



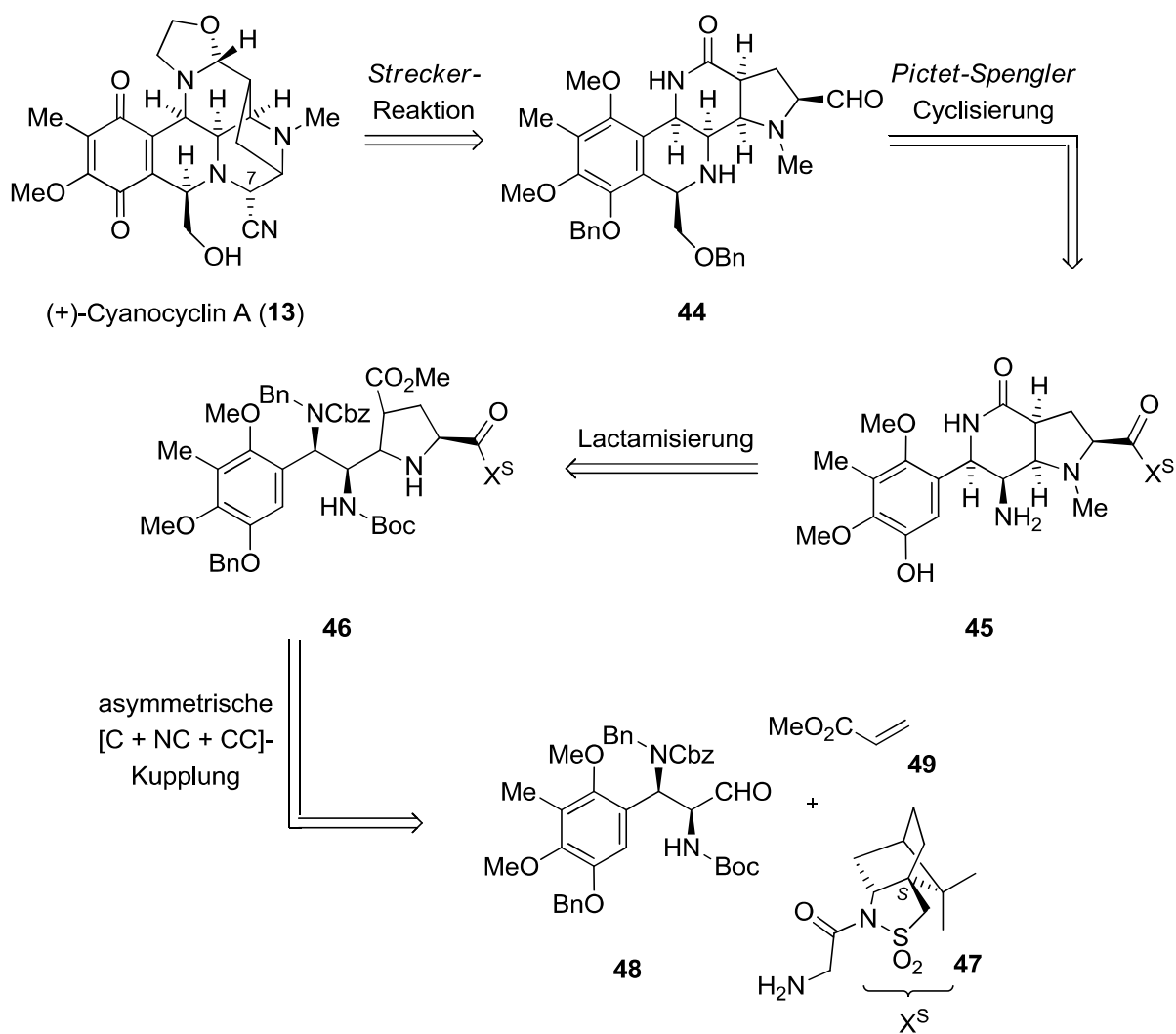
Schema 5. Racemische Synthese von *rac*-Cyanocyclin A (**13**) nach *T. Fukuyama* et al.^[44,45]

Später veröffentlichte *T. Fukuyama* aufbauend auf der racemischen Synthese eine Totalsynthese von enantiomerenreinem (+)-Cyanocyclin A (**13**) in einer Dissertation (Schema 6).^[46] Ausgangsmaterial dieser Synthesestrategie war der Methylester **42** der L-Glutaminsäure. Nach Derivatisierung der Amino- und der Säure-Gruppe von **42** wurde das enantiomerenreine Dihydropyrrol **43** in einer Kondensationsreaktion dargestellt. Der Heterocyclus **43** wurde analog zum Dihydropyrrol **40** (vergleiche Schema 5) zum enantiomerenreinen (+)-Cyanocyclin A (**13**) umgesetzt.



Schema 6. Synthese von enantiomerenreinem (+)-Cyanocyclin A (**13**) nach *T. Fukuyama et al.*^[46]

Eine völlig andere Strategie verfolgten *P. Garner et al.* in ihrer Synthesepaltung zur enantioselektiven Synthese von (+)-Cyanocyclin A (**13**) (Schema 7).^[47,48] Im Schlüsselschritt ihrer Synthese kam eine Metall-katalysierte Multikomponentenreaktion zum Tragen, eine Methode zum Aufbau hochfunktionalisierter Pyrrolidine, die in *P. Garners* Laboratorien entwickelt wurde.^[49] Ihre retrosynthetische Zerlegung begann mit einer *Strecker*-Reaktion, durch die der Piperazin-Ring ausgehend vom Tetracyclus **44** gebildet wurde. Die Isochinolin-Einheit wurde durch eine *Pictet-Spengler*-Cyclisierung am β -Amino-Aromat **45** aufgebaut. Verbindung **45** wiederum ergab sich aus der Lactamisierung von **46**. Die komplexe Verbindung **46** wurde im Schlüsselschritt gebildet. Bei dieser Silber(I)-katalysierten [C + NC + CC]-Kupplung wurde L-Glycylsultam (**47**) als Überträger der Stereoinformation verwendet. Als chirales Auxiliär kam hier *Oppolzers* L-Camphersultam (= X^S von **47**)^[50] zum Einsatz, aus dem das Sultam **47** leicht zugänglich war.^[51] In der Silber(I)acetat-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition von **47** mit dem 2,3-Diaminoaldehyd **48** in Methylacrylat (**49**) als Lösungsmittel entstand das Kupplungsprodukt **46** in 74% Ausbeute. Die Relativkonfiguration der neu gebildeten Stereozentren konnte durch NMR-Messungen nicht bestimmt werden, da **46** als rotationsgehindertes Molekül vorlag. Aus den Ergebnissen von vorhergehenden methodischen Arbeiten wurde die Relativkonfiguration des Produkts **46** angenommen. Es gelang *P. Garner et al.* erst auf einer späten Synthesestufe, die absolute Konfiguration eines Vorläufers von (+)-Cyanocyclin A (**13**), der als rigides, pentacyclisches System vorlag, zu bestimmen.^[47,48]

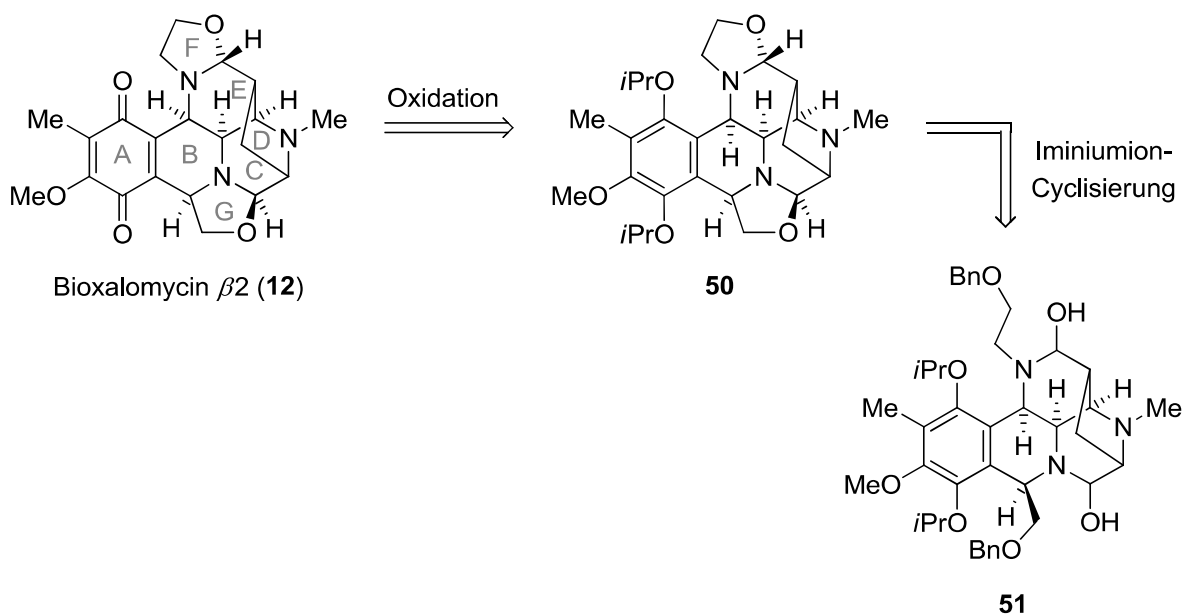


Schema 7. P. Garners enantioselektive Synthese von (+)-Cyanocyclin A (13).^[47,48]

3.2. Retrosynthetische Analyse von Bioxalomycin β 2

3.2.1. Retrosynthese

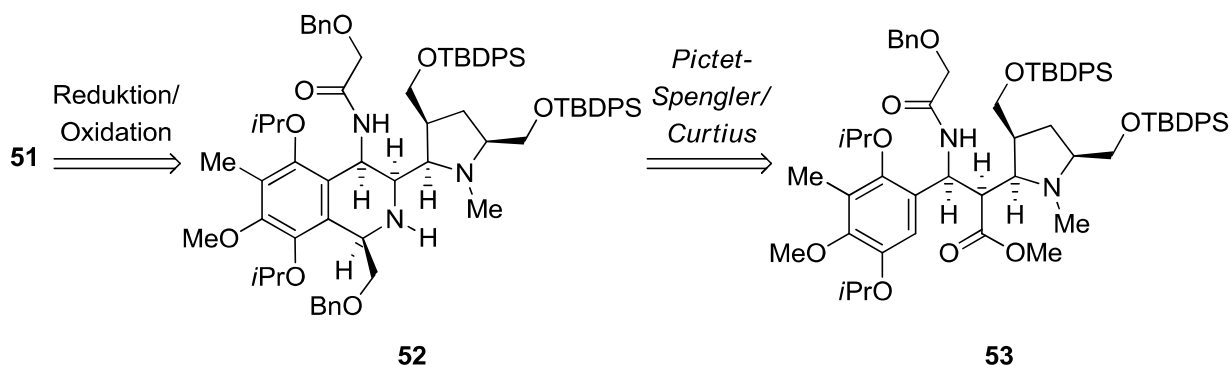
Da bekannt ist, dass Bioxalomycin α 2 (**10**) durch Luftoxidation in Bioxalomycin β 2 (**12**) überführt werden kann,^[18] soll das Zielmolekül **12** aus Gründen der Stabilität als sein Hydrochinon-Analogon **50** synthetisiert werden (Schema 8). Als Schutzgruppe für die Hydrochinon-Einheit soll die *iso*-Propylschutzgruppe verwendet werden, da diese bereits erfolgreich für phenolische Hydroxygruppen eingesetzt wurde.^[52] Die retrosynthetische Zerlegung des *iso*-Propyl-geschützten Hydrochinons **50** setzt bei der Überlegung an, dass die beiden Oxazolidin-Einheiten als cyclische *N,O*-Acetale zu betrachten sind und somit aus den entsprechenden Aldehyden und Aminoalkoholen synthetisierbar sein sollten. Diese Annahme wird im Falle des Oxazolidin-Rings G durch *D. A. Evans* stereoselektive Synthese von (\pm)-Cyanocyclin A (**13**)^[40] gestützt. Deshalb sollte **50** nach Debenzylierung^[53] aus dem Halbaminol **51** durch Iminiumion-Cyclisierungen zugänglich sein.



Schema 8. Retrosynthetische Analyse von Bioxalomycin β 2 (**12**), Teil 1.

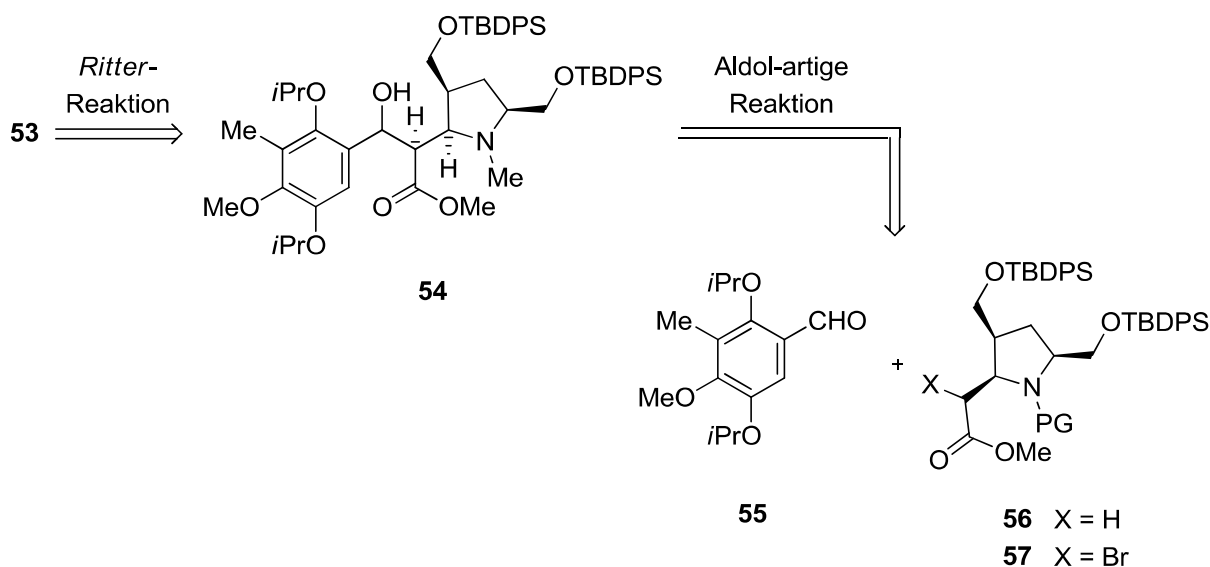
Das Halbaminol **51** ergibt sich aus dem α -Benzyloxyacetamid **52** nach Reduktion des Amids zum entsprechenden Amin,^[54] Spaltung der *tert*-Butyldiphenylsilylether (TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl)^[55] und anschließender Oxidation der daraus resultierenden primären Alkohole (Schema 9).^[56] Das Isochinolin-System von **52** soll durch eine *Pictet-Spengler*-Reaktion aufgebaut werden. Mit *T. Fukuyamas rac*-Cyanocyclin A (**13**)-Synthese existiert für einen derartigen Ringschluss eine zuverlässige Literaturpräzedenz.^[57] Die dazu erforderliche

Amino-Gruppe soll durch einen Curtius-Abbau aus der vom Ester **53** abgeleiteten Carbonsäure synthetisiert werden.^[58]



Schema 9. Retrosynthetische Analyse von Bioxalomycin β 2 (**12**), Teil 2.

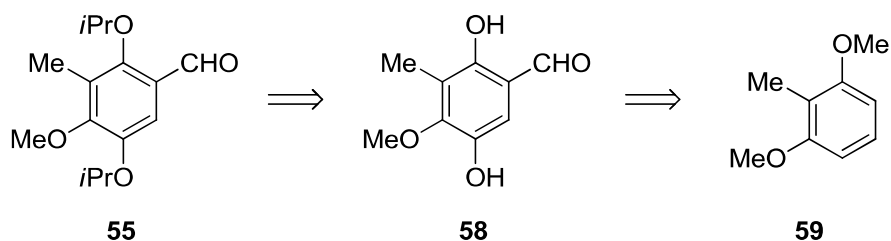
Im Schlüsselschritt der Synthese soll das *N*-substituierte Stereozentrum des 1,2-Aminoesters **53** durch eine diastereoselektive *Ritter*-Reaktion aus dem benzylichen Alkohol **54** generiert werden (Schema 10).^[32,33] In der geplanten konvergenten Syntheseroute von Bioxalomycin β 2 (**12**) soll der Benzylalkohol **54** durch die Umsetzung des aromatischen Aldehyds **55** mit dem Pyrrolidin **56** oder dem Bromid **57** synthetisiert werden. Die Hauptfragmente **55** und **56** oder **57** sollen in einer aldolartigen Reaktion verknüpft werden (Schema 10).^[59,60] Mechanistischen Überlegungen zufolge sollte das stereogene Zentrum in α -Position zur Estergruppe mit der erforderlichen Diastereoselektivität gebildet werden.^[61] Das Pyrrolidin **56** (X = H) kann in einer Stufe in die bromierte Verbindung **57** (X = Br) überführt werden,^[62] wodurch auch eine Verknüpfung der Hauptfragmente unter *Reformatsky*-Bedingungen möglich wird.^[63-65]



Schema 10. Retrosynthetische Analyse von Bioxalomycin β 2 (**12**), Teil 3.

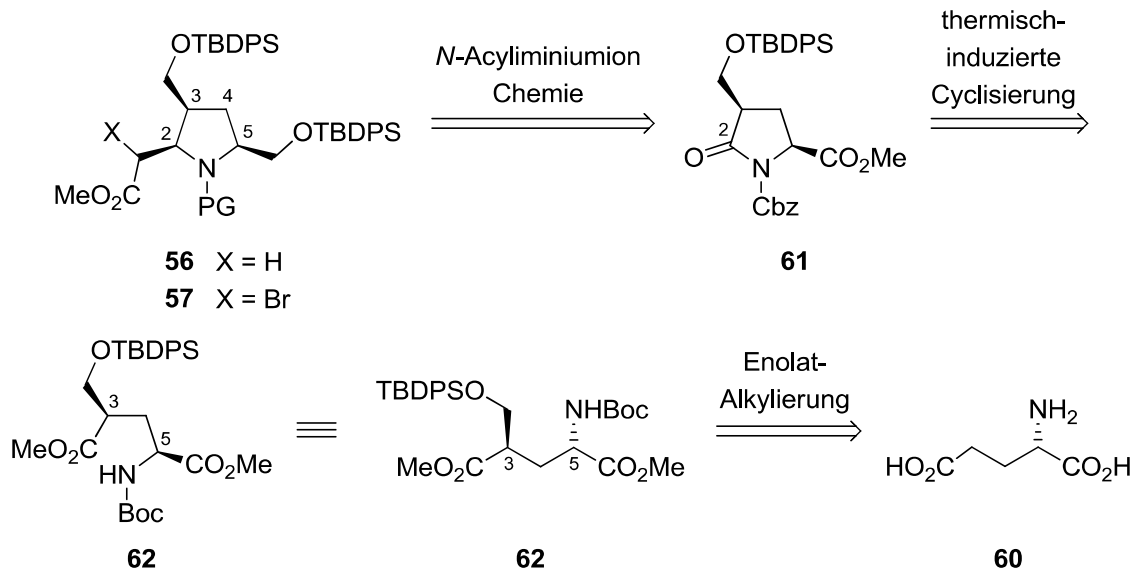
3.2.2. Retrosynthese der Hauptfragmente

Das aromatische Hauptfragment **55** ergibt sich durch *iso*-Propylschützung des Hydrochions **58**,^[66] welches nach aus der Literatur bekannten Syntheseschritten aus 2,6-Dimethoxytoluol (**59**) synthetisiert werden sollte (Schema 11).^[67-69]



Schema 11. Retrosynthese des aromatischen Aldehyds **55**.

Der zweite Hauptbaustein der Totalsynthese von Bioxalomycin β 2 (**12**)^[18] ist der hochsubstituierte Pyrrolidin-Ring **56** oder **57**, der aufgrund dreier all-*cis*-ständiger Substituenten eine synthetische Herausforderung ist. Er sollte ausgehend von L-Glutaminsäure (**60**) dargestellt werden (Schema 12). Das Stereozentrum an C2 sollte durch *N*-Acyliminiumion-Chemie am Pyrrolidinon **61** aufgebaut werden, welches wiederum aus dem offenkettigen Vorläufer **62** zugänglich sein sollte.^[70] Die Annahme, dass das Glutaminsäure-Derivat **62** durch hohe Temperaturen zum Pyroglutaminsäureester **61** cyclisiert, wird durch die Literatur gestützt.^[70] Während das Stereozentrum in 5-Position der Pyrrolidin-Fragmente **56** und **57** durch die Konfiguration der Aminosäure vorgegeben ist, sollte der chirale Substituent an C3 an einem Derivat der L-Glutaminsäure, dessen Säure- und Amino-Gruppen geschützt sind, durch eine 1,3-asymmetrische Induktion in einer stereoselektiven Enolat-Alkylierung eingeführt werden.^[71] Verbindung **62** sollte demnach aus L-Glutaminsäure (**60**) zugänglich sein.^[71,72]

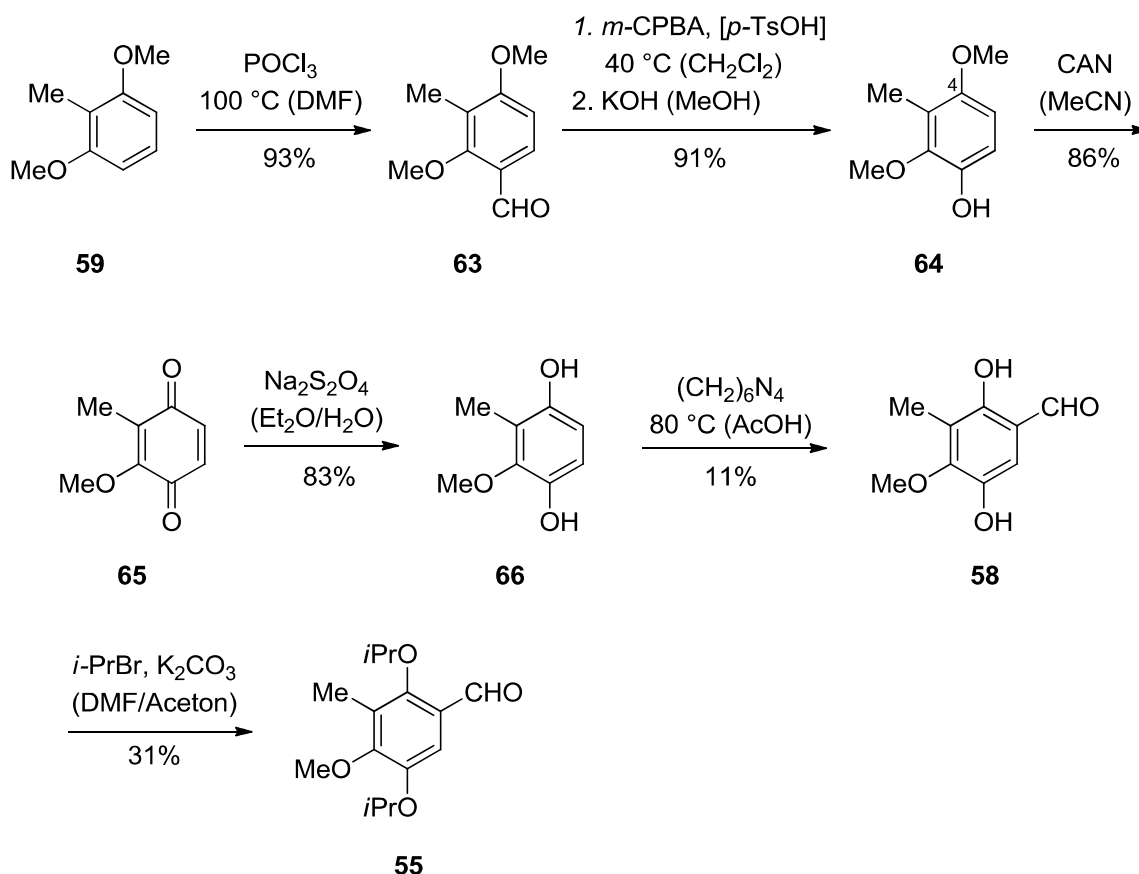


Schema 12. Retrosynthese des Pyrrolidin-Fragments **56** oder **57**.

4. *Synthese*

4.1. **Synthese des aromatischen Fragments**

Die Synthese des aromatischen Fragments **55** über den literaturbekannten Aldehyd **58** ging von 2,6-Dimethoxytoluol (**59**) aus, welches in einer *Vilsmeier-Haack*-Formylierung mit Phosphorylchlorid und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) umgesetzt wurde und das Formylierungsprodukt **63** in 93% Ausbeute lieferte.^[69] Der Aldehyd **63** wurde unter *Baeyer-Villiger*-Reaktionsbedingungen mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) und katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TsOH) in das entsprechende Formiat überführt und durch basische Hydrolyse direkt zum Phenol **64** umgesetzt, welches in 91% Ausbeute isoliert wurde.^[69] Im folgenden Schritt wurde durch eine Oxidations-Reduktionssequenz selektiv 4-*O*-demethyliert. Hierzu wurde das Phenol **64** zunächst mit Cerammoniumnitrat (CAN) in 86% Ausbeute zum Chinon **65** oxidiert und anschließend mit Natriumthiosulfat in 83% Ausbeute zum *para*-Hydrochinon **66** reduziert.^[68] Unter den Bedingungen der *Duff*-Reaktion wurde **66** mit Hexamethylentetraamin zum Aldehyd **58** umgesetzt.^[67] Aus der Literatur war bereits bekannt, dass diese Formylierung mit einer geringen Ausbeute von 40% verläuft. Dieser Wert konnte jedoch nicht erreicht werden, und das Produkt **58** wurde lediglich in einer Ausbeute von 11% isoliert. Die abschließende Schützung des Hydrochinons **58** mit *iso*-Propylbromid lieferte den entsprechenden Ether **55** in 31% Ausbeute (Schema 13).^[66]

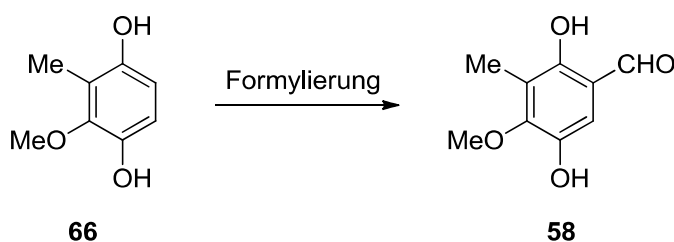


Scheme 13. Synthese des aromatischen Fragments **55** aus 2,6 Dimethoxytoluol (**59**).

Da der Aldehyd **58** durch die *Duff*-Formylierung nicht in akzeptablem Maß zugänglich war, wurde nach geeigneteren Bedingungen für eine *ortho*-Formylierung des Hydrochinons **66** gesucht, was sich als nicht trivial herausstellte (Tabelle 4). Da aromatische Aldehyde in der organischen Chemie eine große Rolle spielen, sind eine ganze Reihe Methoden für deren Synthese beschrieben.^[73] Eine Möglichkeit bietet in Analogie zur Darstellung des Aldehyds **63** die *Vilsmeier-Haack*-Formylierung. Die verwendeten Reaktionsbedingungen^[69] führten jedoch nicht zur Produktbildung (Tabelle 4, Eintrag 2 und 3). Die Umsetzung des Hydrochinons **66** mit *para*-Formaldehyd, Zinntetrachlorid und 2,6-Lutidin blieb ebenfalls ohne Erfolg (Tabelle 4, Eintrag 4).^[74] In der Literatur ist außerdem beschrieben, dass Phenole mit *para*-Formaldehyd, Magnesiumchlorid und Triethylamin *ortho*-formyliert werden können.^[75] Diese Reaktionsbedingungen führten jedoch zur Zersetzung des eingesetzten Ausgangsmaterials **66** (Tabelle 4, Eintrag 5). Das Hydrochinon **66** wurde durch Bortribromid und Ameisensäure zwar formyliert, jedoch fand gleichzeitig eine Demethylierung des Methoxysubstituenten statt (Tabelle 4, Eintrag 6).^[76] Die *Gattermann-Adams*-Reaktion, bei der zur Formylierung von Aromaten *in situ* Blausäure aus Zinkcyanid und Chlorwasserstoff erzeugt wird, lieferte den gewünschten Aldehyd **58** lediglich in Spuren (Tabelle 4, Eintrag 7).^[77] Eine weitere Möglich-

keit zur Synthese von Phenolaldehyden ist von *Gross et al.* beschrieben.^[78] In Anlehnung an diese Methode wurde Verbindung **66** mit Dichlormethylether und den Lewis-Säuren Titan-tetrachlorid (Tabelle 4, Eintrag 8 und 9) oder Aluminiumtrichlorid umgesetzt (Tabelle 4, Eintrag 10). Die Umsetzung des Hydrochinons **66** mit Dichlormethylether und Aluminiumtrichlorid bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwies sich insgesamt als effektivste Formylierung unter den verwendeten Bedingungen und lieferte den Aldehyd **58** in 56% Ausbeute (Tabelle 4, Eintrag 10).

Tabelle 4. Verwendete Bedingungen für die Formylierung des Hydrochinons **66**.

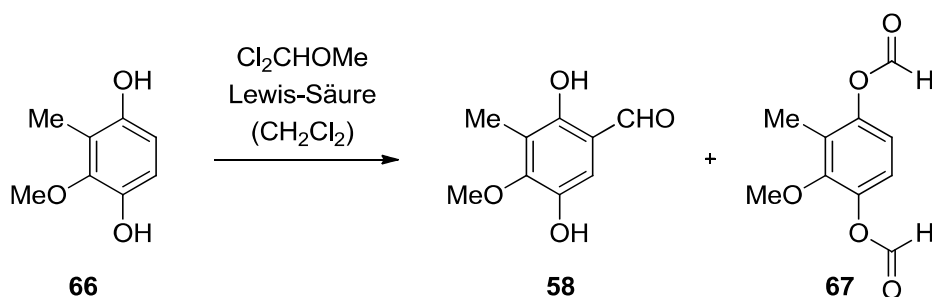


Eintrag	Reagenzien (Äq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	Hexamethylentetraamin (10)	AcOH	80 °C	11%
2	POCl ₃ (1.2)	DMF	110 °C	-
3	POCl ₃ (2.0)	DMF	110 °C	-
4	(CH ₂ O) _n (6.1), SnCl ₄ (1.1), 2,6-Lutidin (4.4)	PhMe	100 °C	-
5	(CH ₂ O) _n (3.0), MgCl ₂ (2.0), NEt ₃ (2.0)	THF	66 °C	-
6	HCO ₂ H (1.6), BBr ₃ (1.8)	(ClCH ₂) ₂ /CH ₂ Cl ₂	$-40\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	-
7	Zn(CN) ₂ (1.5), NaCl (0.33)	Et ₂ O·HCl	RT	Spuren
8	Cl ₂ CHOMe (2.0), TiCl ₄ (2.5)	CH ₂ Cl ₂	0 °C \rightarrow RT	7%
9	Cl ₂ CHOMe (1.7), TiCl ₄ (2.0)	CH ₂ Cl ₂	0 °C \rightarrow RT	23%
10	Cl ₂ CHOMe (2.0), AlCl ₃ (2.5)	CH ₂ Cl ₂	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	56%

Die Formylierung des Hydrochinons **66** mit Dichlormethylether lieferte den Aldehyd **58** zwar in 56% Ausbeute, jedoch entstand bei dieser Umsetzung auch immer das Arylformiat **67** als schwer abtrennbares Nebenprodukt (Tabelle 5). Da bekannt ist, dass sich Arylformiate in einer *Fries*-Verschiebung zu aromatischen Aldehyden umlagern lassen,^[76] wurde untersucht, inwiefern die Lewis-Säure und die Temperatur die Entstehung von Aldehyd **58** und Formiat **67** beeinflussen. Es zeigte sich, dass Aluminiumtrichlorid die Bildung des Formylierungsprodukts **58** im Vergleich zu den Lewis-Säuren Titan-tetrachlorid und Bor-trichlorid be-

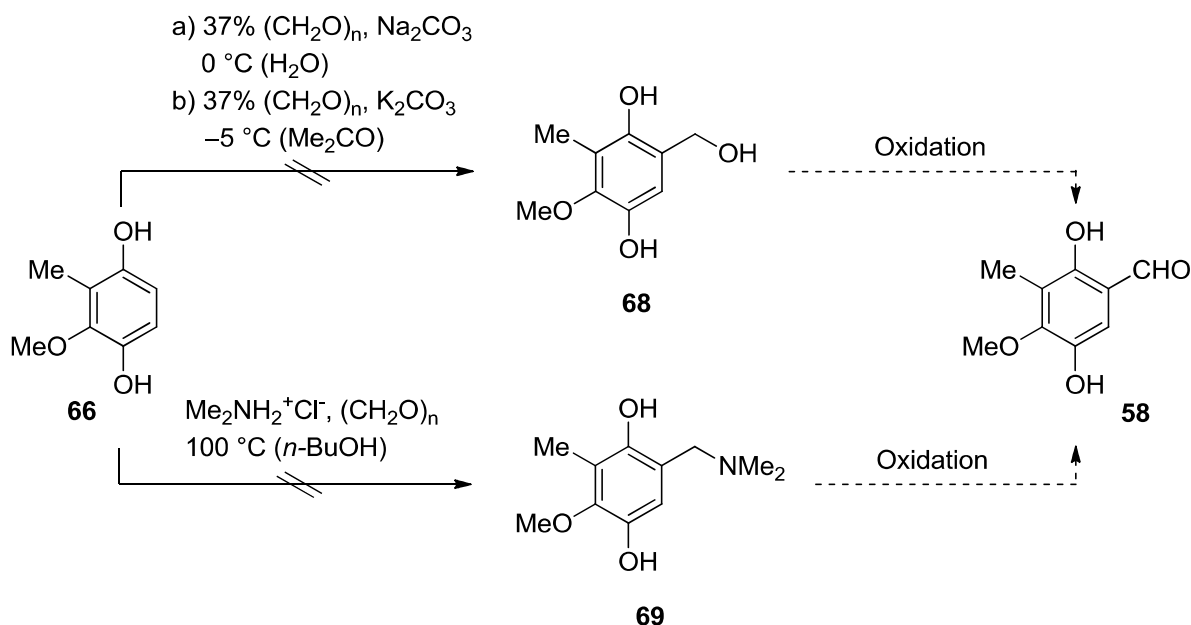
günstigt. Die Durchführung der Reaktion bei -40 °C statt bei 0 °C verbesserte das Verhältnis von Produktbildung zu Nebenreaktion von 63/37 auf 80/20 (Tabelle 5, Eintrag 4 und 5).

Tabelle 5. Einfluss der Lewis-Säure und der Temperatur auf das Verhältnis von Hydroxyaldehyd **58** und Arylformiat **67**.



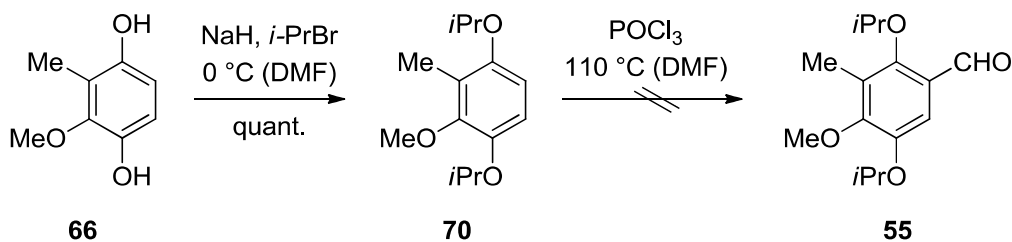
Eintrag	Dichlormethylether	Lewis-Säure	Temperatur	58/67
1	1.7 Äq.	TiCl ₄ (2.0 Äq.)	0 °C	12/88
2	2.1 Äq.	TiCl ₄ (2.5 Äq.)	0 °C	29/71
3	2.1 Äq.	FeCl ₃ (2.5 Äq.)	0 °C	34/66
4	2.1 Äq.	AlCl ₃ (2.5 Äq.)	0 °C	63/37
5	2.1 Äq.	AlCl ₃ (2.5 Äq.)	-40 °C	80/20

Im Allgemeinen können die beobachteten Probleme der direkten Formylierung des Aromaten durch eine Zwei-Stufensequenz umgangen werden, indem man zunächst *C,C*-Verknüpfungsreaktionen unter Bildung von Hydroxymethyl- oder Aminomethyl-substituierten Aromaten durchführt und anschließend diese Produkte zu den aromatischen Aldehyden oxidiert (Schema 14). Die Umsetzung des Hydrochinons **66** mit einer 37-prozentigen, wässrigen Formaldehyd-Lösung und Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat als Base führte jedoch nicht zur Bildung der hydroxymethylierten Verbindung **68**. Alternativ sollte die Dimethylaminomethyl-Verbindung **69** durch die Umsetzung von Verbindung **66** mit Dimethylammoniumchlorid und *para*-Formaldehyd in siedendem *n*-Butanol synthetisiert werden. Eine anschließende *Sommelet*-Oxidation mit Hexamethylentetraamin und Propionsäure^[79] sollte den Aldehyd **58** liefern. Auch dieser Syntheseweg führte nicht zum Ziel, da das Produkt **69** nicht gebildet wurde.



Schema 14. Versuchte Einführung der Formylgruppe am Hydrochinon **66** über eine Zwei-Stufensequenz.

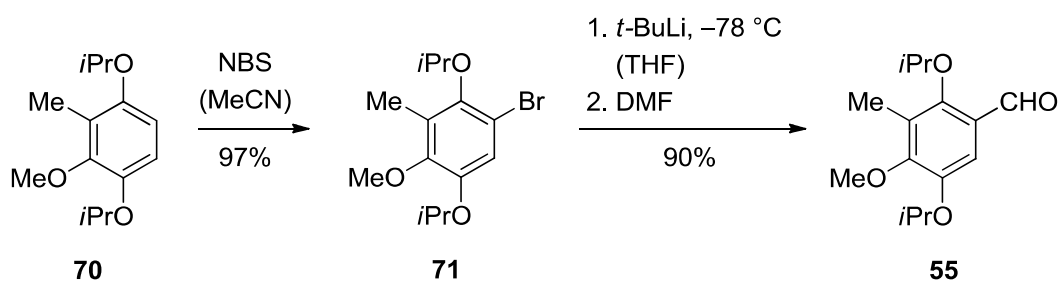
Das aromatische Hauptfragment, der *iso*-Propyl-geschützte, aromatische Aldehyd **55**, sollte nicht zwingend über die Sequenz Formylierung/*iso*-Propylschutz synthetisiert werden. Eine weitere Möglichkeit hätte darin bestehen können, in umgekehrter Reihenfolge erst das Hydrochinon **66** mit der *iso*-Propyl-Schutzgruppe zu substituieren und anschließend die Formylierung durchzuführen (Schema 15). Die *Williamson*-Ethersynthese^[66] verlief quantitativ zum Arylether **70**, die anschließende Formylierung nach *Vilsmeier-Haack*^[69] fand jedoch nicht statt.



Schema 15. Geplante Formylierung des *iso*-Propyl-geschützten Aromaten **70**.

Letzten Endes gelang die Synthese des Aldehyds **55** aus dem Aromat **70** in einem sehr guten Umsatz durch eine elektrophile Substitutionsreaktion, bei der eine Aryllithiumverbindung aus dem Arylhalogenid **71** hergestellt wurde, welche anschließend mit einem geeigneten Elektrophil zu dem entsprechenden Aldehyd **55** umgesetzt wurde (Schema 16).^[80] Dazu wurde zunächst der Arylether **70** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) bromiert.^[81] Das Arylbromid **71** wurde durch *tert*-Butyllithium in die Aryllithiumverbindung überführt, welche mit *N,N*-Dimethylformamid als Elektrophil abgefangen wurde und das aromatische Hauptfragment **55** in 87%

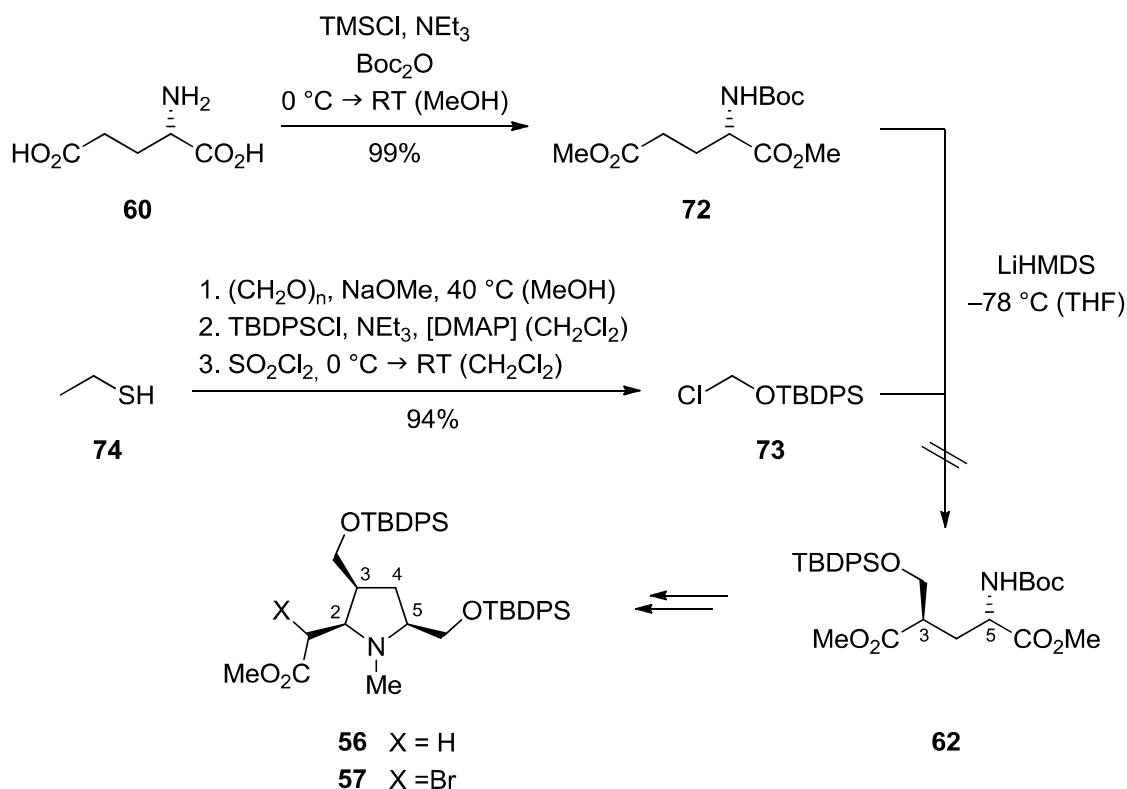
Ausbeute über zwei Stufen lieferte.^[82] Ein Halogen-Metall-Austausch am Aromaten **71** mit dem im Vergleich zu *tert*-Butyllithium weniger reaktiven *n*-Butyllithium war nicht möglich. Auch der Einsatz von Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zur Deaggregation des oligomeren *n*-Butyllithiums konnte das Lithiumorganyl nicht genügend aktivieren, um eine Reaktion mit dem elektronenreichen und durch die *iso*-Propylschutzgruppe sterisch überfrachteten Arylbromid **71** zu ermöglichen.



Schema 16. Zugang zum aromatischen Aldehyd **55** aus dem Aromat **70** über die Sequenz Bromierung/Halogen-Metall-Austausch und anschließende Umsetzung mit *N,N*-Dimethylformamid als Elektrophil.^[81,82]

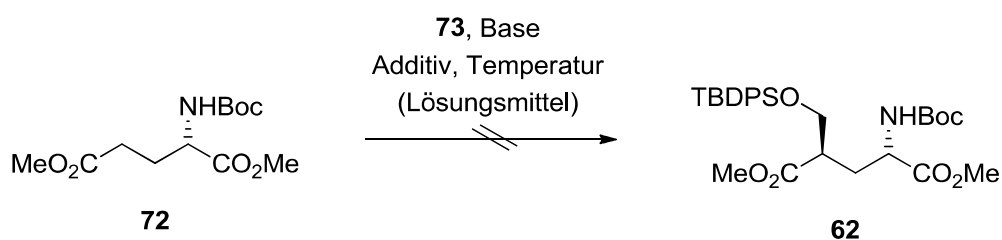
4.2. Synthese des Pyrrolidin-Fragments

Der zweite Baustein von Bioxalomycin β 2 (**12**),^[18] der hochsubstituierte Pyrrolidin-Ring **56** (X = H) oder **57** (X = Br), stellte eine große synthetische Herausforderung dar. In der ursprünglich geplanten Strategie sollte **56** oder **57** ausgehend von L-Glutaminsäure (**60**) dargestellt werden (Schema 17). Während das Stereozentrum in 5-Position des Pyrrolidin-Bausteins **56** oder **57** durch die Konfiguration der Aminosäure vorgegeben war, sollte das zweite stereogene Zentrum an C3 durch 1,3-asymmetrische Induktion in einer stereoselektiven Enolat-Alkylierung des veresterten und *N*-Boc-geschützten Glutamats **72** mit einem geeigneten Elektrophil unter Bildung von **62** aufgebaut werden.^[71,83,84] Zunächst wurden das Glutamat **72** und *tert*-Butyl(chlormethoxy)diphenylsilan (**73**), welches als Elektrophil in der stereoselektiven Enolat-Alkylierung eingesetzt werden sollte, synthetisiert. Die Umsetzung von L-Glutaminsäure (**60**) mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) und Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O) lieferte das Glutamat **72** in einer sehr guten Ausbeute von 99%.^[72] Verbindung **73** wurde ausgehend von Ethanthiol (**74**) über drei Stufen in 94% Ausbeute synthetisiert (DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin). Die Umsetzung des Glutaminsäure-Derivats **72** mit dem Chlorid **73** unter den Bedingungen, die für die analoge Methylierung von **72** in der Literatur beschrieben sind,^[72] blieb jedoch ohne Erfolg.



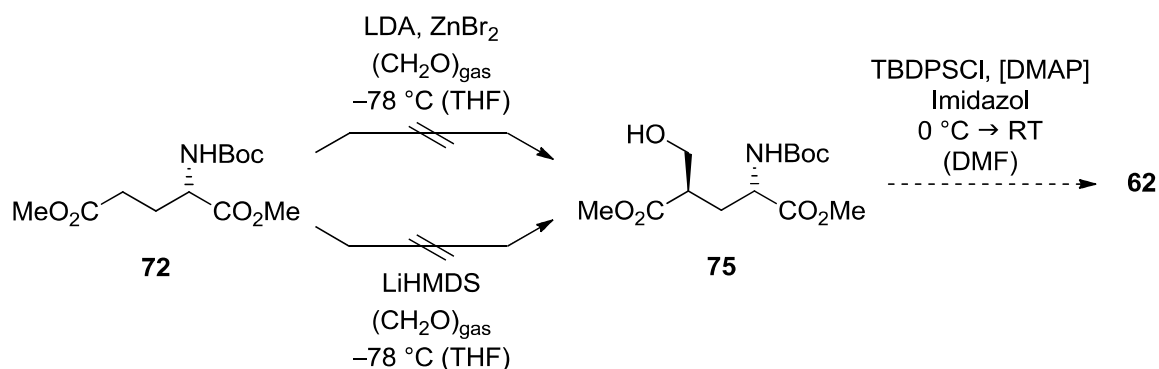
Schema 17. Synthese der Verbindungen **72** und **73** und deren geplante Umsetzung zum L-Glutaminsäure-Derivat **62** durch eine stereoselektive Enolat-Alkylierung.^[71]

Anschließend wurde nach geeigneten Reaktionsbedingungen für die Umsetzung des Glutamats **72** mit dem Chlorid **73** zum Alkylierungsprodukt **62** gesucht (Tabelle 6). Neben Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) wurden auch Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS), Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS) und Lithiumdi-*iso*-propylamid (LDA) als Basen eingesetzt. Dieser Basenwechsel führte ebenso wenig zur Produktbildung wie die Verwendung von Additiven, wie zum Beispiel *N,N*-Dimethyl-*N,N*-trimethylenharnstoff (DMPU) oder 18-Krone-6 (Tabelle 6, Eintrag 2 bis 4). Deshalb wurde die Reaktionsführung variiert. Um den Deprotonierungsschritt zu erleichtern, wurde das Glutamat **72** bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ deprotoniert und erst anschließend bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit dem Chlorid **73** umgesetzt; auch in diesem Fall wurde das Produkt **62** nicht gebildet (Tabelle 6, Eintrag 5 bis 9). Die Verwendung der Lösungsmittelgemische Tetrahydrofuran/Toluol und Tetrahydrofuran/Dichlormethan blieb ohne Erfolg (Tabelle 6, Eintrag 10 und 11). Die literaturbekannte Umsetzung von **72** mit Methyljodid^[72] war reproduzierbar, weshalb eine fehlerhafte Handhabung in der Reaktionsführung ausgeschlossen werden konnte. Das Misslingen der Reaktion könnte beispielsweise am erheblich größeren sterischen Anspruch des Elektrophils **73** und der damit herabgesetzten Reaktivität im Vergleich zum sehr reaktiven Methyljodid liegen.

Tabelle 6. Versuche zur Alkylierung des Glutamats **72** mit dem Elektrophil **73**.

Eintrag	Base (Äq.)	Additiv	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	LiHMDS (2.1)	-	THF	-78 °C	-
2	LDA (2.1)	DMPU	THF	-78 °C	-
3	LiHMDS (2.1)	DMPU	THF	-78 °C	-
4	KHMDS (2.1)	18-Krone-6	THF	-78 °C	-
5	LDA (2.0)	-	THF	-40 °C → -78 °C	-
6	LDA (2.5)	-	THF	-40 °C → -78 °C	-
7	KHMDS (2.5)	-	THF	-40 °C → -78 °C	-
8	NaHMDS (2.5)	-	THF	-40 °C → -78 °C	-
9	LiHMDS (2.5)	-	THF	-40 °C → -78 °C	-
10	LiHMDS (2.5)	-	THF/PhMe	-78 °C	-
11	LDA (2.5)	-	THF/CH ₂ Cl ₂	-78 °C	-

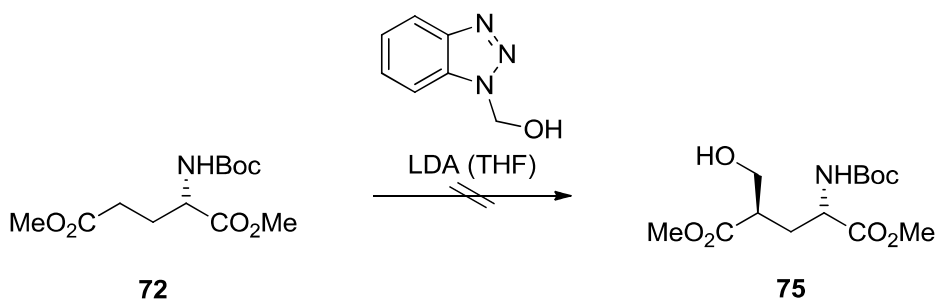
Eine Alternative zu der einstufigen Synthese von **62** aus dem Glutamat **72** und dem Chlorid **73** bietet der zweistufige Weg über die Hydroxymethylierung von **72** durch das sterisch anspruchslose, gasförmige *para*-Formaldehyd und der anschließenden Umsetzung des Alkohols **75** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zum Produkt **62** (Schema 18). Weder die für eine dem Ester **72** analoge Verbindung beschriebene Umsetzung mit Lithiumdi-*iso*-propylamid und Zinkbromid zum Zinkenolat und dessen Weiterreaktion mit thermisch erzeugtem gasförmigen *para*-Formaldehyd^[85] noch die Umsetzung mit Lithiumhexamethyldisilazid und *para*-Formaldehyd führten zur hydroxymethylierten Verbindung **75**.



Schema 18. Geplante Hydroxymethylierung und anschließende *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schätzung des Glutamin-Derivats **72** zum 1,3-Alkylierungsprodukt **62**.

Statt des hochgiftigen, gasförmigen *para*-Formaldehyds kann 1-Benzotriazolylmethanol, aus dem unter basischen Bedingungen das reaktive Formaldehyd *in situ* erzeugt wird, in Hydroxymethylierungsreaktionen eingesetzt werden.^[86] Das Glutamat **72** wurde mit 1-Benzotriazolylmethanol und Lithiumdi-*iso*-propylamid umgesetzt, das gewünschte Hydroxymethylierungsprodukt **75** wurde jedoch nicht gebildet (Tabelle 7). Der Einsatz der Reagenzien im großen Überschuss begünstigte die Produktbildung nicht.

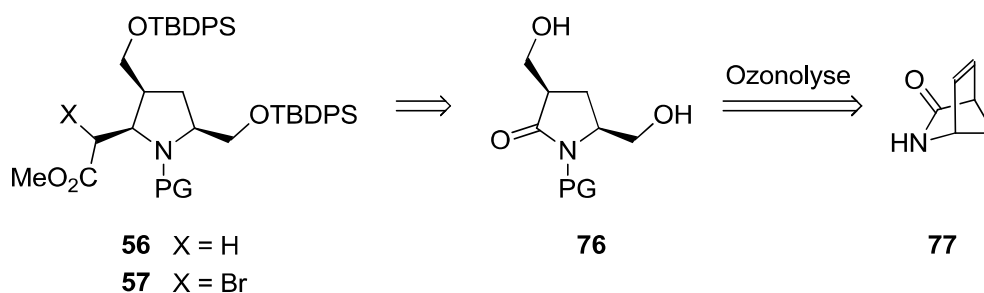
Tabelle 7. Umsetzung des Glutamats **72** mit 1-Benzotriazolylmethanol.



Eintrag	Äq. Base	Äq. „CH ₂ OH“	Temperatur	Reaktionsdauer	Ausbeute
1	3	2	-78 °C	3 Stunden	-
2	6	4	-78 °C	4 Stunden	-
3	6	4	-78 °C → -40 °C	über Nacht	-

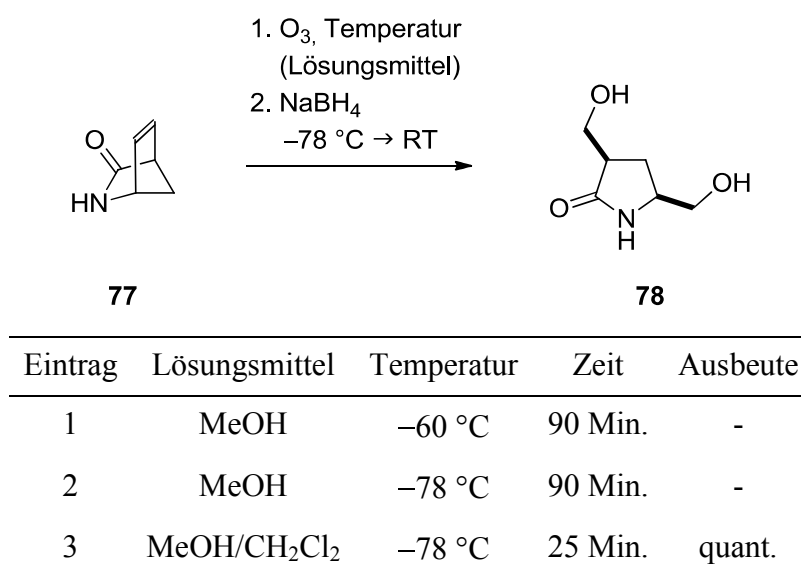
Aufgrund der Schwierigkeiten auf dieser sehr frühen Stufe der geplanten Synthese des Pyrrolidin-Bausteins **56** oder **57** aus L-Glutaminsäure (**60**) wurde eine neue Syntheseroute ausgearbeitet. In der neuen Synthesestrategie sollte der Fünfring nicht durch eine thermisch induzierte Cyclisierung aus einem offenkettigen Vorläufer aufgebaut, sondern, in einer der ursprünglichen Route entgegengesetzten Strategie, durch Spaltung eines geeigneten Bicyclus zugäng-

lich gemacht werden. Retrosynthetisch ergibt sich das Pyrrolidin-Fragment **56** (X = H) oder **57** (X = Br) in dieser Betrachtungsweise aus dem Diol **76**, welches durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung aus dem enantiomerenrein kommerziell erhältlichen 2-Azabicyclo-[2.2.1]hept-5-en-3-on (**77**), dem sogenannten *Vince-Lactam*, hergestellt werden sollte (Schema 19).

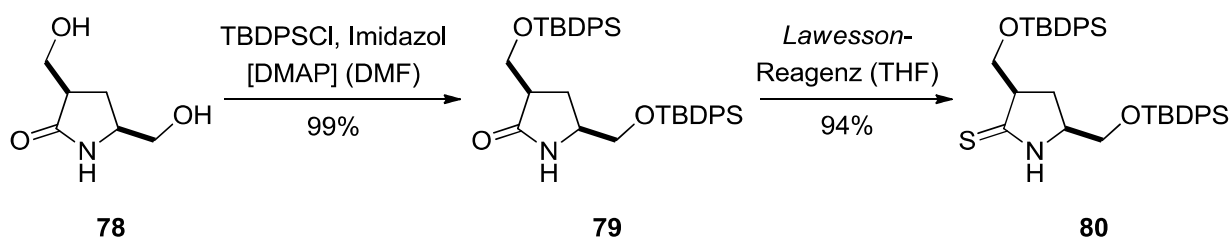


Schema 19. Retrosynthese des Pyrrolidins **56** oder **57** über das Diol **76** und den Bicyclus **77**.

Zur Etablierung der neuen Syntheseroute wurde zunächst racemisches *Vince-Lactam* (**77**) eingesetzt.^[87] Nach einer literaturbekannten Vorschrift sollte das Diol **78** durch Ozonolyse synthetisiert werden (Tabelle 8).^[88] Die Ozonolyse des *Vince-Lactams* (**77**) nach den in der Literatur beschriebenen Bedingungen, bei denen Ozon bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel ins Reaktionsgemisch eingeleitet wird, führte nicht zur Bildung des Diols **78** (Tabelle 8, Eintrag 1). Stattdessen zersetzte sich das eingesetzte Ausgangsmaterial **77** vollständig. Deshalb wurden die beschriebenen Bedingungen variiert. Auch bei der Durchführung der Reaktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Methanol konnte das Diol **78** nicht isoliert werden (Tabelle 8, Eintrag 2). Die Lösung des Problems lag im Wechsel des Lösungsmittels. Die Ozonolyse in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol/Dichlormethan im Verhältnis 1:1 lieferte nach Reduktion mit Natriumborhydrid quantitativ das Diol **78** (Tabelle 8, Eintrag 3). Durch den Zusatz von Dichlormethan konnte das Ende der Reaktion durch eine Blaufärbung der Reaktionslösung leicht identifiziert werden, wodurch eine Überreaktion von überschüssigem Ozon und eine Zersetzung des Produkts vermieden wurde.

Tabelle 8. Ozonolyse des *Vince*-Lactams (**77**).

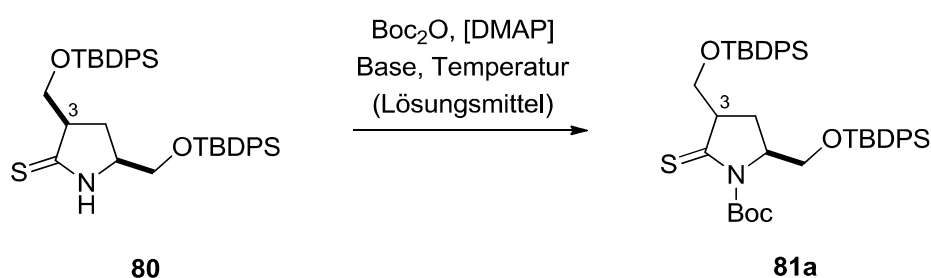
Die Schützung der primären Alkohol-Gruppen des Diols **78** mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid^[89] unter Bildung von Verbindung **79** verlief erwartungsgemäß in einer sehr guten Ausbeute von 99% (Schema 20). Ebenso gut gelang die Überführung des Amids **79** in das Thioamid **80** mit dem *Lawesson*-Reagenz, die in einer Ausbeute von 94% verlief.^[90]

**Schema 20.** Darstellung des Thioamids **80** aus dem Diol **78** über zwei Stufen.

Das Thioamid **80** sollte mit verschiedenen Schutzgruppen am Stickstoffatom substituiert werden, um Spielraum für Variationen und Optimierungen in den folgenden Reaktionsschritten zu schaffen. Die Synthese der tertiären Amide, die am Stickstoffatom mit einer elektronenziehenden Gruppe substituiert sind, brachte Probleme mit sich (Tabelle 9 und Tabelle 10). Durch das Einführen der elektronenziehenden Boc-Gruppe am Stickstoffatom wurde das Proton an C3 acide, weshalb eine Epimerisierung des Produkts **81a** zu beobachten war (Tabelle 9). Bei der Reaktion des Thioamids **80** mit Di-*tert*-butyldicarbonat, Triethylamin und katalytischen Mengen 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin in Dichlormethan bei 0 °C bis Raumtemperatur war die Umsetzung zwar vollständig, jedoch wurde das Produkt **81a** als Diastereomengemisch isoliert (Tabelle 9, Eintrag 1). Durch Verzicht auf die Base Triethylamin konnte die Epimerisierung nicht verhindert werden (Tabelle 9, Eintrag 2). Die Herabsetzung der

Temperatur hingegen war erfolgreicher. So war bei Temperaturen unter -40 °C keine Epimerisierung zu beobachten. Die besten Ergebnisse wurden bei -40 °C erzielt. Während die Reaktion in Tetrahydrofuran bei -40 °C mit 1.5 Äquivalenten Di-*tert*-butyldicarbonat und 0.15 Äquivalenten *N,N*-Dimethylaminopyridin das diastereomerenreine Produkt **81a** in 62% Ausbeute lieferte, führte die Verwendung von zwei Äquivalenten Di-*tert*-butyldicarbonat zu einer Steigerung der Ausbeute auf 62% (Tabelle 9, Eintrag 3 und 6). Auch in Dichlormethan wurde das Produkt **81a** in 84% Ausbeute als diastereomerenreine Verbindung isoliert (Tabelle 9, Eintrag 5).

Tabelle 9. *N*-Boc-Schätzung des Thioamids **80**.

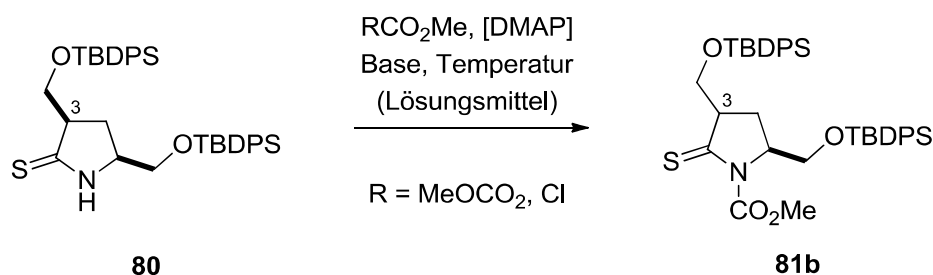


Eintrag	Äq. Boc_2O	Äq. DMAP	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	1.5	0.10	NEt_3	CH_2Cl_2	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	quant. (epim.)
2	1.2	0.16	-	THF	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	84% (epim.)
3	1.5	0.15	-	THF	-40 °C	62%
4	1.5	0.15	-	THF	-50 °C	53%
5	1.5	0.15	-	CH_2Cl_2	-40 °C	84%
6	2	0.15	-	THF	-40 °C	84%

Bei der Synthese des am Stickstoff Methoxycarbonyl-substituierten Pyrrolidins **81b** traten erneut Isomerisierungsprobleme auf (Tabelle 10). Analog zu den Reaktionsbedingungen, die das *N*-Boc-substituierte Pyrrolidin **81a** in 84% Ausbeute als diastereomerenreine Verbindung lieferten, wurde **80** mit Methoxycarbonylmethylcarbonat in Tetrahydrofuran bei -45 °C und in Anwesenheit katalytischer Mengen 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin umgesetzt. Es fand keine Reaktion statt, und das eingesetzte Edukt wurde vollständig reisoliert (Tabelle 10, Eintrag 1). In der Literatur wird Methoxycarbonylmethylcarbonat zur Substitution sekundärer Amide in Acetonitril mit katalytischen Mengen von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin eingesetzt.^[91] Diese Bedingungen führten bei der Reaktion von **80** nicht zur Produktbildung (Tabelle 10, Ein-

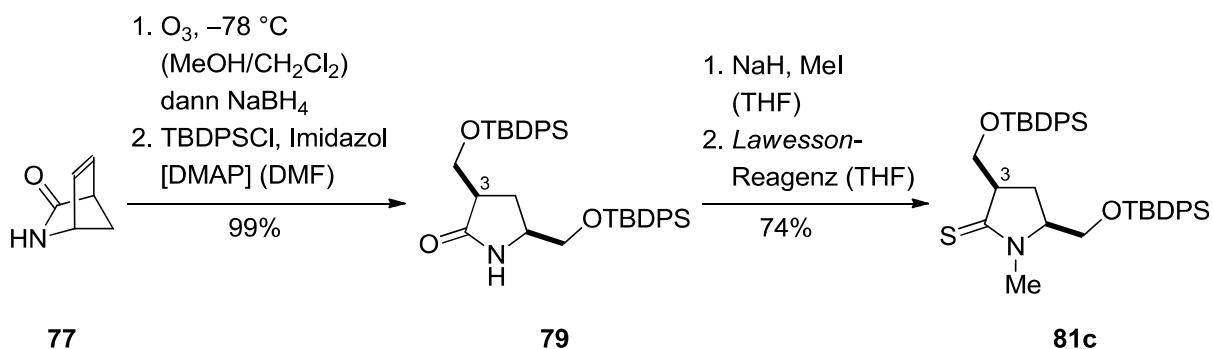
trag 2). Methylchlorformiat wurde erfolgreicher in der Synthese von **81b** eingesetzt. Mit Triethylamin und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin in jeweils stöchiometrischen Mengen wurde **81b** zwar gebildet, jedoch als Diastereomerenmischung mit einem Diastereomerenverhältnis von 78/22. Die Temperatur hatte dabei keinen Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis (Tabelle 10, Eintrag 4 und 5).

Tabelle 10. *N*-Methoxycarbonyl-Schätzung des Thioamids **80**.



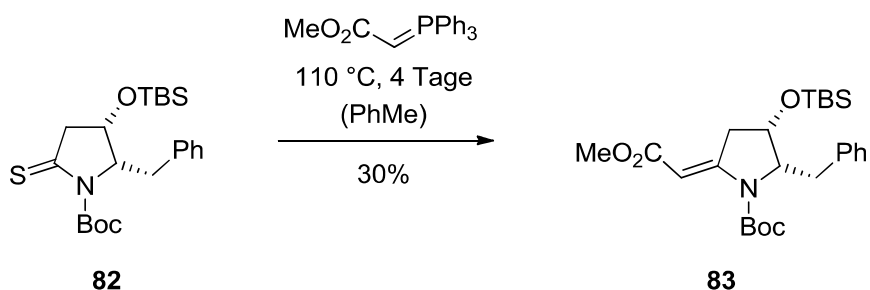
Eintrag	RCO ₂ Me R =	Base/Additiv	Lösungs- mittel	Temperatur	Ausbeute
1	MeO ₂ CO	DMAP (0.15)	THF	-45 °C	-
2	MeO ₂ CO	DMAP (0.05 Äq.)	MeCN	RT	-
3	Cl	Imidazol (0.1 Äq.)	THF	-45 °C	-
4	Cl	NEt ₃ (1 Äq.), DMAP (1 Äq.)	CH ₂ Cl ₂	-70 °C → RT	56% (d.r. = 78/22)
5	Cl	NEt ₃ (1 Äq.), DMAP (1 Äq.)		-70 °C → 10 °C	60% (d.r. = 78/22)

Bei der Synthese der *N*-methylierten Verbindung **81c** gab es derartige Epimerisierungsprobleme nicht, da die Acidität des Protons an C3 durch den Donorsubstituenten am Stickstoffatom im Vergleich zu **81a** und **81b** herabgesenkt ist (Schema 21). Das tertiäre Thioamid **81c** wurde ausgehend vom *Vince*-Lactam (**77**) über vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 74% synthetisiert. Die Darstellung des tertiären Thioamids **81c**, das am Stickstoffatom mit einem Elektronendonoren substituiert ist, erfolgte aus Gründen der Reaktivität in umgekehrter Reihenfolge zur Synthese von elektronenarmen Thioamiden wie **81a** und **81b**. Aus dem Amid **79** wurde zunächst das tertiäre Amid gebildet, welches im zweiten Schritt in die Thioverbindung **81c** überführt wurde. Dank seiner höheren Nucleophilie ist der Angriff des Donorsubstituierten, tertiären Amids am *Lawesson*-Reagenz im Vergleich zum sekundären Amid erleichtert.



Schema 21. Synthese des *N*-methylierten Pyrrolidins **81c** aus dem Bicyclus **77**.

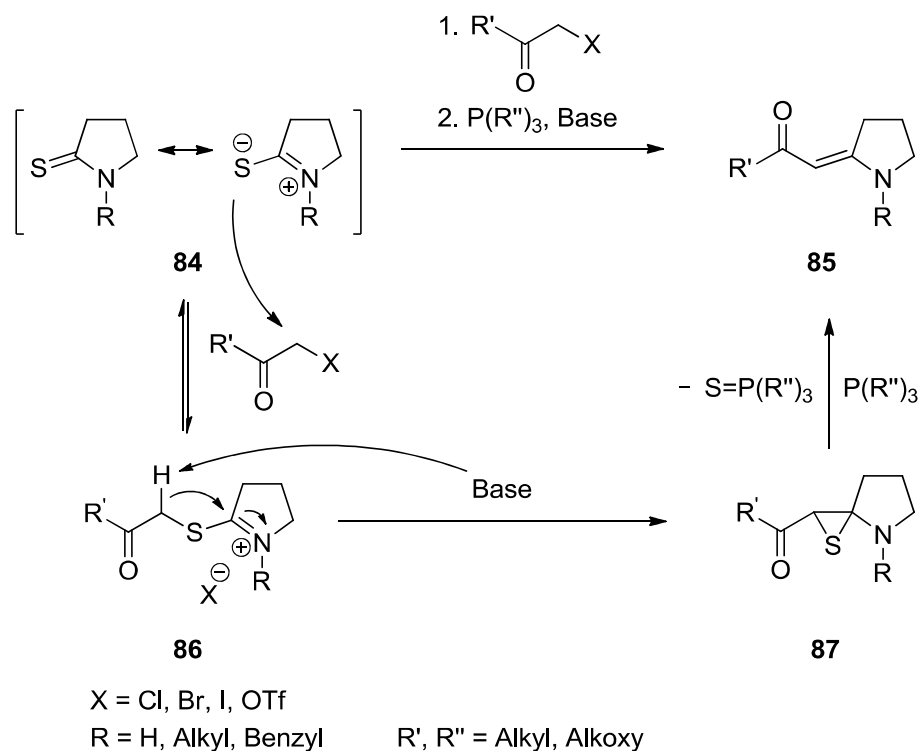
In einer *C,C*-Verknüpfungsreaktion sollten die Thioamide **81a-c** in die entsprechenden β -Enaminocarbonylverbindungen überführt werden. In der Literatur sind verschiedene Methoden für eine derartige Transformation beschrieben.^[90,92-94] Eine Möglichkeit bietet die Thio-*Wittig*-Reaktion, bei der Thioamide oder *N*-(Thioacyl)urethane mit resonanzstabilisierten Phosphor-Yliden umgesetzt werden.^[92,93] Beispielsweise wurde der *N*-Boc-geschützte Heterocyclus **82** mit dem *Wittig*-Reagenz vier Tage lang unter Rückfluss in Toluol erhitzt, um zum Produkt **83** umgesetzt zu werden (Schema 22). Ein Nachteil dieser Methode besteht darin, dass für die Umsetzung der Substrate mit dem *Wittig*-Reagenz harsche Reaktionsbedingungen erforderlich sind.



Schema 22. Einführung der Doppelbindung am Thiolactam **82** durch eine Thio-*Wittig*-Reaktion.^[93]

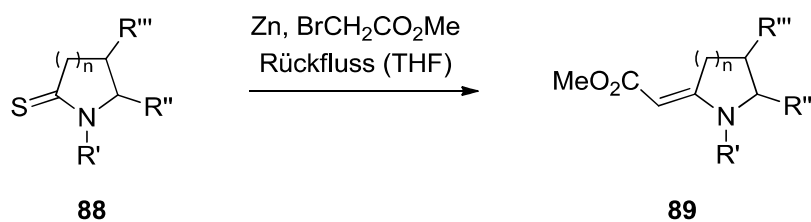
Eine Alternative zur Thio-*Wittig*-Reaktion ist die *Eschenmoser*-Kupplung, eine allgemeine Methode, um sekundäre oder tertiäre Thioamide wie **84** in β -Enaminocarbonylverbindungen wie **85** zu überführen (Schema 23).^[90,94] Für gewöhnlich werden α -Halogenocarbonylverbindungen als Elektrophile eingesetzt,^[95,98] seltener werden Triflate verwendet.^[96] Mechanistischen Studien zufolge findet zunächst eine *S*-Alkylierung von **84** statt, bei der die α -Thioiminium-Intermediate **86** gebildet werden.^[97] Tertiäre Thioamide **84** ($R \neq H$) haben gegenüber sekundären Thioamiden **84** ($R = H$) den Vorteil, dass sie reaktivere α -Thioiminium-Intermediate **86** bilden. Jedoch wird bei ersteren Verbindungen aus demselben Grund eher die Bildung von Nebenprodukten beobachtet.^[94,98,99] Nach Zugabe einer Base wird ein Proton abstrah-

hiert und ein Episulfid **87** gebildet. Durch das thiophile Phosphin wird der Schwefel unter Bildung der β -Enaminocarbonylverbindung **85** eliminiert.



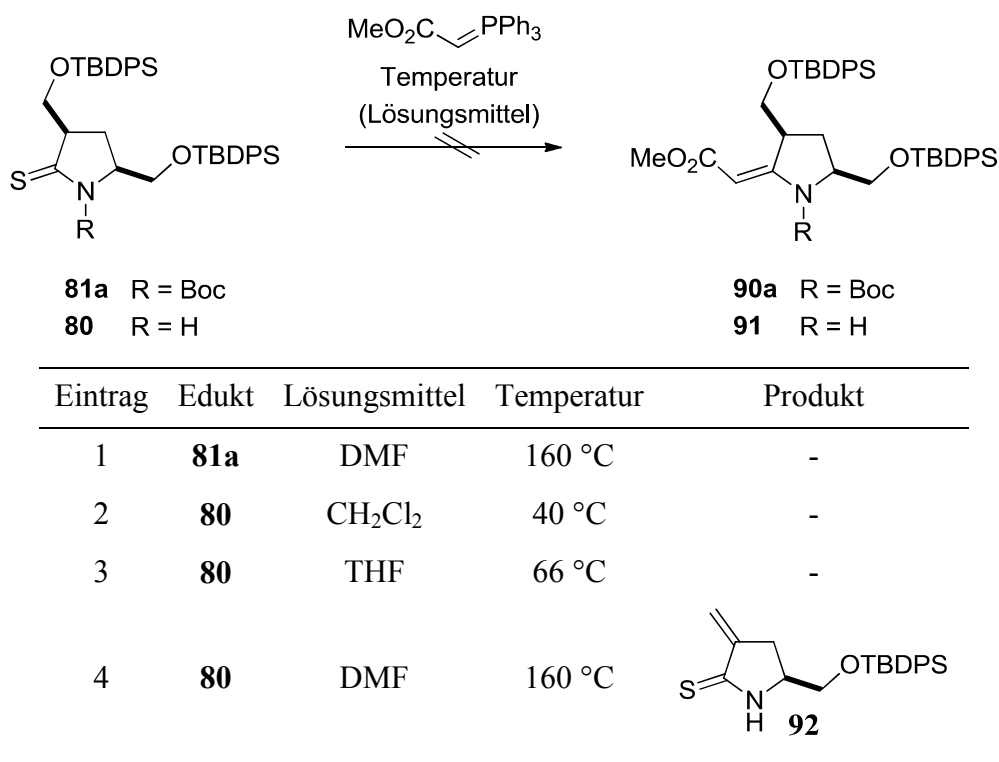
Schema 23. Mechanismus der *Eschenmoser*-Reaktion via alkylierender Kupplung.^[97]

Eine dritte Möglichkeit zur Einführung der C=C-Doppelbindung am Pyrrolidin-Ring stellt die Thio-*Reformatsky*-Reaktion dar (Tabelle 11).^[93] Vor allem elektronenarme tertiäre Thioamide **88** können mit Organozinkreagenzien, die aus aktiviertem Zink und α -Halogen-carbonylverbindungen zugänglich sind, zu den entsprechenden vinylogenen Carbamaten **89** umgesetzt werden (Tabelle 11, Eintrag 1 und 2). Der Erfolg der Umsetzung hängt stark von der Struktur der Substrate und den Substituenten am Thioamid-Stickstoffatom ab. Beispielsweise wurden drei *N*-Boc-substituierte Pyrrolidine unterschiedlicher Ringgröße **88a**, **88b** und **88f** den *Reformatsky*-Reaktionsbedingungen unterworfen (Tabelle 11, Eintrag 1, 2 und 6). In allen drei Fällen wird durch die elektronenziehende Gruppe am Stickstoffatom der Angriff des Zink-Organyls an das Thioamid erleichtert. Während das *N*-Boc-substituierte Pyrrolidin **88b** ($n = 1$, $R' = \text{Boc}$) in 71% Ausbeute in das Carbamat **89b** überführt wurde, wurde das Azetidin **89a** ($n = 0$, $R' = \text{Boc}$) in nur 39% Ausbeute isoliert. Das Piperidin **88f** ($n = 2$, $R' = \text{Boc}$) reagierte unter den Bedingungen nicht zu **89f**. Überraschenderweise konnte das *N*-*para*-Methoxy-substituierte Pyrrolidin **88e** trotz des vergleichsweise erschwerten Angriffs des Zinkorganyls in 80% Ausbeute zu **89e** umgesetzt werden (Tabelle 11, Eintrag 5). Sekundäre Thioamide wie **88c** wurden unter den verwendeten Bedingungen nicht umgesetzt (Tabelle 11, Eintrag 3).

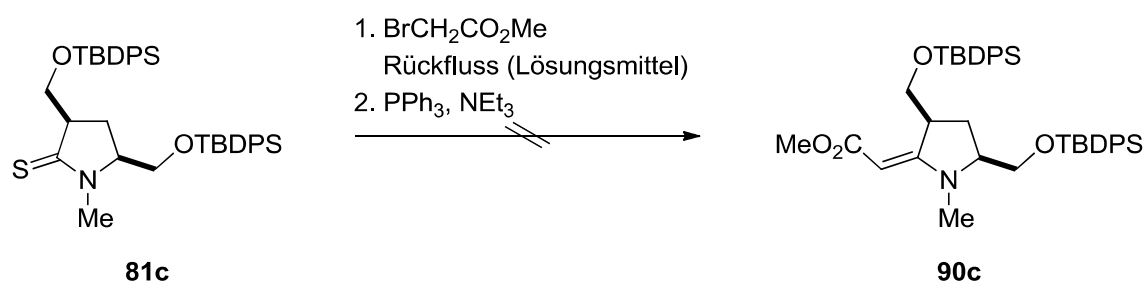
Tabelle 11. Thio-*Reformatsky*-Reaktion nach Pak et al.^[93]

Eintrag	n	R'	R''	R'''	Edukt	Ausbeute
1	0	Boc	H	Ph	88a	39%
2	1	Boc	H	Boc	88b	71%
3	1	H	H	H	88c	-
4	1	Me	H	H	88d	-
5	1	<i>p</i> -Ph-OMe	H	H	88e	80%
6	2	Boc	H	H	88f	-

Die Thio-*Wittig*-Reaktion schien zunächst die geeignetste Methode zu sein, ein elektronenarmes Thioamid in das entsprechende vinyloge Carbamat zu überführen. Da das *N*-Methoxycarbonyl-substituierte Pyrrolidin **81b** nicht diastereomerenrein synthetisiert werden konnte, wurde nur das *N*-Boc-substituierte Pyrrolidin **81a** und nicht **81b** mit Methyl-2-(triphenylphosphoranylidene)acetat den Thio-*Wittig*-Reaktionsbedingungen unterworfen (Tabelle 12, Eintrag 1). Als Lösungsmittel für die geplante Umsetzung wurde *N,N*-Dimethylformamid gewählt, um möglichst hohe Temperaturen erreichen zu können. Das gewünschte Produkt **90a** konnte jedoch nicht isoliert werden. Es wurde lediglich die Abspaltung einer der beiden *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppen unter diesen Bedingungen beobachtet. Da in der Literatur ebenfalls Thio-*Wittig*-Reaktionen an sekundären Thioamiden beschrieben sind, wurde auch das sekundäre Thioamid **80** solchen Reaktionsbedingungen unterworfen (Tabelle 12, Eintrag 2 bis 4). Das gewünschte Produkt **91** konnte weder in Dichlormethan noch in Tetrahydrofuran oder in *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel isoliert werden. Bei der Verwendung von *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel wurde stattdessen das Eliminierungsprodukt **92** gebildet (Tabelle 12, Eintrag 4).

Tabelle 12. Umsetzung der Thioamide **81a** und **80** mit dem Wittig-Reagenz.

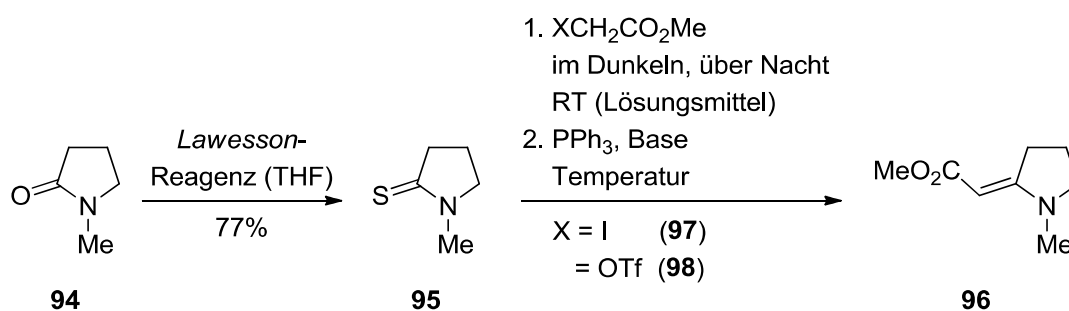
Die *C,C*-Verknüpfung unter Thio-Wittig-Reaktionsbedingungen war mit den verwendeten Substraten **80** und **81a** erfolglos. Aufgrund der Epimerisierungsprobleme, die sich bei der Synthese von **81a** unter basischen Bedingungen und bei höheren Temperaturen als -40 °C ergaben (siehe Tabelle 9), wurde **81a** nicht den Bedingungen der *Eschenmoser*-Reaktion^[90,94] und der Thio-*Reformatsky*-Reaktion^[93] ausgesetzt, da unter diesen Bedingungen ebenfalls von einer Epimerisierung auszugehen war. Außerdem war es in Anbetracht des Mechanismus der *Eschenmoser*-Reaktion nicht zu erwarten, dass elektronenarme Thioamide unter diesen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden (vergleiche Schema 23).^[97] Das elektronenreiche Thioamid **81c** hingegen wurde den *Eschenmoser*-Reaktionsbedingungen unterworfen (Tabelle 13). Als Elektrophil wurde α -Bromessigsäuremethylester verwendet; außerdem wurden verschiedene Lösungsmittel eingesetzt und dementsprechend unterschiedliche Temperaturen eingestellt. Unter keiner der verwendeten Bedingungen wurde die β -Enaminocarbonylverbindung **90c** gebildet, sondern lediglich Eliminierungsreaktionen (Tabelle 13, Eintrag 1 und 2) oder Zersetzungsreaktionen (Tabelle 13, Eintrag 3 bis 6) beobachtet. Auch der Zusatz von Natriumiodid, wodurch *in situ* aus dem α -Bromester der α -Iodester als besseres Elektrophil generiert werden sollte, lieferte nicht das gewünschte Ergebnis (Tabelle 13, Eintrag 6).

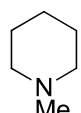
Tabelle 13. Eschenmoser-Reaktion der *N*-methylierten Verbindung **81c**.

Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Additiv	Produkt
1	CH ₂ Cl ₂	40 °C	-	 93
2	THF	60 °C	-	93
3	MeCN	82 °C	-	Zersetzung
4	PhMe	110 °C	-	Zersetzung
5	Xylol	140 °C	-	Zersetzung
6	MeCN	82 °C	NaI	Zersetzung

Aufgrund der enormen Probleme bei dem Versuch, die *C,C*-Verknüpfungsreaktion erfolgreich durchzuführen, wurde ein vereinfachtes Modellsystem synthetisiert, an dem geeignete Reaktionsbedingungen für die geplante Einführung der Doppelbindung am Fünfring-Heterocyclus gefunden werden sollten (Tabelle 14). Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen *N*-Methylpyrrolidinon (**94**) wurde durch die Reaktion mit dem Lawesson-Reagenz das Thio-Analogon **95** synthetisiert, welches in 77% Ausbeute erhalten wurde. Das Thioamid **95** wurde in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen *Eschenmoser*-Reaktionen unterschiedlichen Reaktionsbedingungen unterworfen, durch die die β -Enaminocarbonylverbindung **96** gebildet werden sollte.^[90,94-97] Der erste Teil der Umsetzung, die Zugabe des Elektrophils zum Thioamid **95**, erfolgte im abgedunkelten Reaktionskolben, wie es auch in der Totalsynthese der Naturstoffe (\pm)-Lythrancepin II und (\pm)-Lythrancepin III nach *D. J. Hart* et al. gehandhabt wurde.^[95] Als Elektrophile wurden α -Bromessigsäuremethylester, α -Iodessigsäuremethylester (**97**) und α -Trifluormethylsulfonyloxyessigsäuremethylester (**98**) (Tf = Trifluormethylsulfonyl) eingesetzt. Wie in den meisten literaturbekanntesten Beispielen wurde hauptsächlich Triethylamin als Base verwendet. Der Verzicht auf die Base (Tabelle 14, Eintrag 1) führte, ebenso wie die Verwendung von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO)^[95] als Base, nicht zur Bildung von **96** (Tabelle 14, Eintrag 4). Die Reaktion von **95** mit α -Bromessigsäureme-

thylester, zusammen mit Natriumiodid als Additiv, lieferte das C,C-verknüpfte Pyrrolidin **96** in nur mäßiger Ausbeute von 13% und 27% (Tabelle 14, Eintrag 2 und 3). Bessere Ergebnisse wurden mit α -Iodessigsäuremethylester (**97**) als Elektrophil erzielt (Tabelle 14, Eintrag 4 bis 8). Hier zeigte sich der Einfluss von Molverhältnis, Lösungsmittel und Temperatur auf das Gelingen der Reaktion. Bei der Reaktion des Thioamids **95** mit 10 Äquivalenten des Iodids **97** in Dichlormethan bei Raumtemperatur wurde das Produkt **96** in 47% Ausbeute isoliert (Tabelle 14, Eintrag 6). Die Herabsetzung der eingesetzten Menge des Elektrophils auf 1.2 Äquivalente von **97** bei einem gleichzeitigen Lösungsmittelwechsel auf ein Gemisch aus Acetonitril/Dichlormethan führte zu einer geringeren Ausbeute von 37% der β -Enaminocarbonylverbindung **96** (Tabelle 14, Eintrag 7). Wurden Triphenylphosphin und Triethylamin jedoch bei 0 °C zugegeben anstatt bei Raumtemperatur, wurde bei nur 1.2 Äquivalenten Iodid **97** und einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril/Dichlormethan das Produkt **97** in 64% Ausbeute gebildet (Tabelle 14, Eintrag 8). Ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse wurden erzielt, als das Thioamid **95** mit dem Triflat **98** als Elektrophil und *N*-Methylpiperidin als Base umgesetzt wurde und die Zugabe von Thiophil und Base bei niedrigerer Temperatur erfolgte (Tabelle 14, Eintrag 9). Unter diesen Bedingungen wurde die β -Enaminocarbonylverbindung **96** in 63% Ausbeute gebildet.

Tabelle 14. Eschenmoser-Reaktion am Modell-Pyrrolidin **95**.

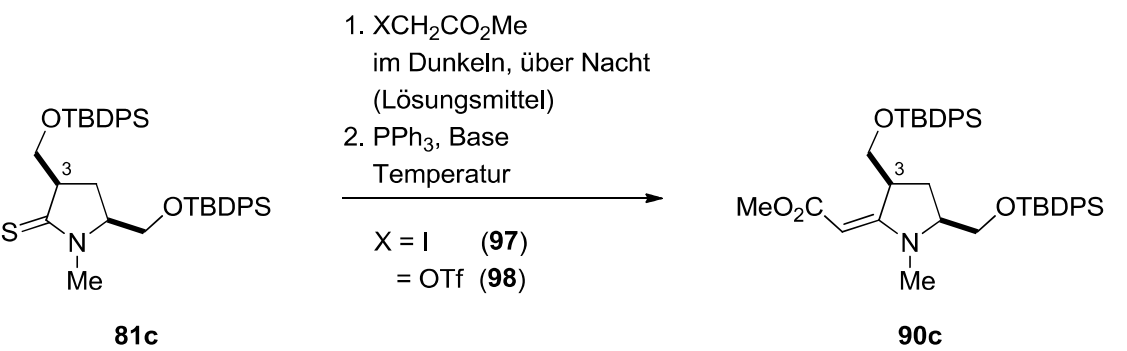
Eintrag	Elektrophil X =	Ad- ditiv	PPh ₃ Äq.	Base	Lösungs- mittel	Temperatur	Ausbeute
1	Br (5.0 Äq.)	NaI	2.0	-	CHCl ₃	RT	-
2	Br (5.0 Äq.)	NaI	2.0	NEt ₃	CHCl ₃	RT	13%
3	Br (10 Äq.)	NaI	2.0	NEt ₃	CHCl ₃	RT	27%
4	I (5.0 Äq.)	-	2.0	DABCO	CHCl ₃	60 °C	-
5	I (10 Äq.)	-	2.0	NEt ₃	CHCl ₃	RT	34%
6	I (10 Äq.)	-	2.0	NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	47%
7	I (1.2 Äq.)	-	1.5	NEt ₃	MeCN/ CH ₂ Cl ₂	RT	37%
8	I (1.2 Äq.)	-	1.5	NEt ₃	MeCN/ CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	64%
9	OTf (1.2 Äq)	-	1.9		CH ₂ Cl ₂	-10 °C → RT	63%

Bei den Umsetzungen wurde beobachtet, dass die Episulfidbildung und die Schwefeleliminierung, welche durch die Zugabe des Triphenylphosphins und der Base eingeleitet werden, exotherm sind, während der nukleophile Angriff des Thioamids an das Elektrophil thermo-neutral ist. Es ist bekannt, dass die Doppelbindung von tertiären vinylogenen Carbamaten wie **96** *N*-(*E*)-konfiguriert ist.^[90,100] Im Gegensatz dazu sind die entsprechenden sekundären vinylogenen Carbamate *N*-(*Z*)-konfiguriert, was durch die Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen begünstigt wird. Die Konfiguration der Doppelbindung kann anhand von NOE-Experimenten bestimmt werden.^[90] Die beiden Doppelbindungskonfigurationen können sehr gut anhand der chemischen Verschiebung der Ringprotonen in α -Position zur Doppelbindung im ¹H-NMR-Spektrum unterschieden werden. Da die Ringprotonen in α -Position zur Doppelbindung von *N*-(*E*)-konfigurierten, tertiären vinylogenen Carbamaten durch die Carbo-

nylgruppe entschirmt werden, ist deren chemische Verschiebung zu tieferem Feld verschoben als die der *N*-(*Z*)-konfigurierten sekundären vinylogenen Carbamate. Ein weiterer Unterschied zeigt sich in den Extinktionskoeffizienten der jeweiligen UV-Spektren.^[101]

Die Bedingungen, die für die *C,C*-Verknüpfungsreaktion des Modellsystems **95** mit dem Triflat **98** als Elektrophil am geeignetsten waren (Tabelle 14, Eintrag 9), wurden auf die Umsetzung des *N*-methylierten Pyrrolidins **81c** angewendet (Tabelle 15). Die Bedingungen konnten jedoch nicht erfolgreich übertragen werden. Ein Grund hierfür könnte der wesentlich größere sterische Anspruch des *N*-methylierten Pyrrolidins **81c** im Vergleich zu **95** gewesen sein. Der große Substituent an C3 könnte sowohl den nukleophilen Angriff am Elektrophil erschweren, als auch die Episulfon-Bildung und die Schwefel-Eliminierung behindern. Deshalb wurde das Elektrophil **98** in größerem Überschuss eingesetzt. Bei der Reaktion in Dichlormethan wurde jedoch auch mit 5.0 Äquivalenten **98** kein Produkt **90c** gebildet (Tabelle 15, Eintrag 2). In Chloroform wurde ein säulenchromatographisch nicht trennbares Gemisch aus Edukt **81c** und Produkt **90c** erhalten (Tabelle 15, Eintrag 3). Die Reaktionsbedingungen, die sich aus den Testreaktionen des Thioamids **95** mit dem Iodid **97** als Elektrophil ergaben (siehe Tabelle 14), wurden ebenfalls auf die Umsetzung von **81c** angewendet. Basierend auf den Erfahrungen mit dem Triflat **98** wurde das Iodid **97** von Anfang an in 5.0 Äquivalenten eingesetzt (Tabelle 15, Eintrag 4 bis 6). Im Gegensatz zum Triflat **98**, bei dessen Umsetzung der nukleophile Angriff des Thioamids **81c** am Elektrophil der limitierende Faktor für den Erfolg der Umsetzung war, erfolgte der nukleophile Angriff von **81c** an α -Iodessigsäuremethylester (**97**) stets vollständig. Die β -Enaminocarbonylverbindung **90c** wurde in mäßigen Ausbeuten von 45% bis 79% als säulenchromatographisch untrennbares Diastereomergemisch isoliert (Tabelle 15, Eintrag 4 bis 6). Bei niedrigerer Reaktionstemperatur war das Diastereomerenverhältnis nach der Säulenchromatographie mit einem Diastereomerenverhältnis von 76/24 günstiger (Tabelle 15, Eintrag 4) als bei höheren Temperaturen, bei denen ein Diastereomerenverhältnis von 46/54 und 50/50 bestimmt wurde (Tabelle 15, Eintrag 5 und 6).

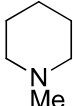
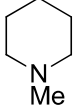
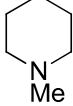
Tabelle 15. C,C-Verknüpfungsreaktionen von **81c** mit α -Iodessigsäuremethylester (**97**) und α -Trifluormethylsulfonyloxyessigsäuremethylester (**98**) als Elektrophile.



1. XCH₂CO₂Me
im Dunkeln, über Nacht
(Lösungsmittel)
2. PPh₃, Base
Temperatur

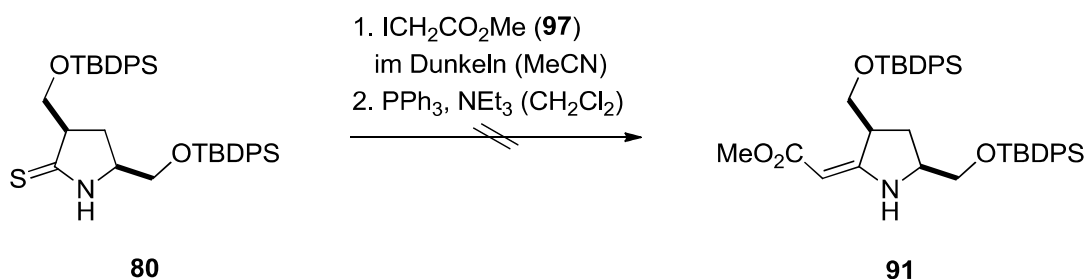
X = I (**97**)
= OTf (**98**)

81c → **90c**

Eintrag	Elektrophil X =	Base	Lösungs- sungs- mittel	Temperatur	Ausbeute
1	OTf (1.2 Äq.)		CH ₂ Cl ₂	-10 °C → RT	-
2	OTf (5.0 Äq.)		CH ₂ Cl ₂	-10 °C → RT	-
3	OTf (5.0 Äq.)		CHCl ₃	-10 °C → RT	44% 81c + 90c (d.r. = 50/50)
4	I (5.0 Äq.)	NEt ₃	MeCN/ CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	79% (d.r. = 76/24)
5	I (5.0 Äq.)	NEt ₃	MeCN/ CH ₂ Cl ₂	0 °C → 40 °C	45% (d.r. = 46/54)
6	I (5.0 Äq.)	NEt ₃	MeCN/ CH ₂ Cl ₂	RT	66% (d.r. = 50/50)

Die Frage, ob die Epimerisierung bereits beim nukleophilen Angriff oder erst nach der Zugabe des Thiophils und der Base stattfand, konnte nicht geklärt werden. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte jedoch, dass sich das Diastereomenverhältnis nach der Säulenchromatographie an Kieselgel zugunsten des anderen Diastereomers umdrehte. Während das Produkt vor der säulenchromatographischen Aufreinigung als Diastereomergemisch in einem Diastereomenverhältnis von 26/74 vorlag, wurde nach der Chromatographie ein Diastereomenverhältnis von 76/24 bestimmt (Tabelle 15, Eintrag 4). Es ist anzunehmen, dass das Stereozentrum an C3 durch das verwendete Kieselgel isomerisiert wurde und sich dabei die thermodynamisch günstigere *trans*-substituierte Verbindung bildete.

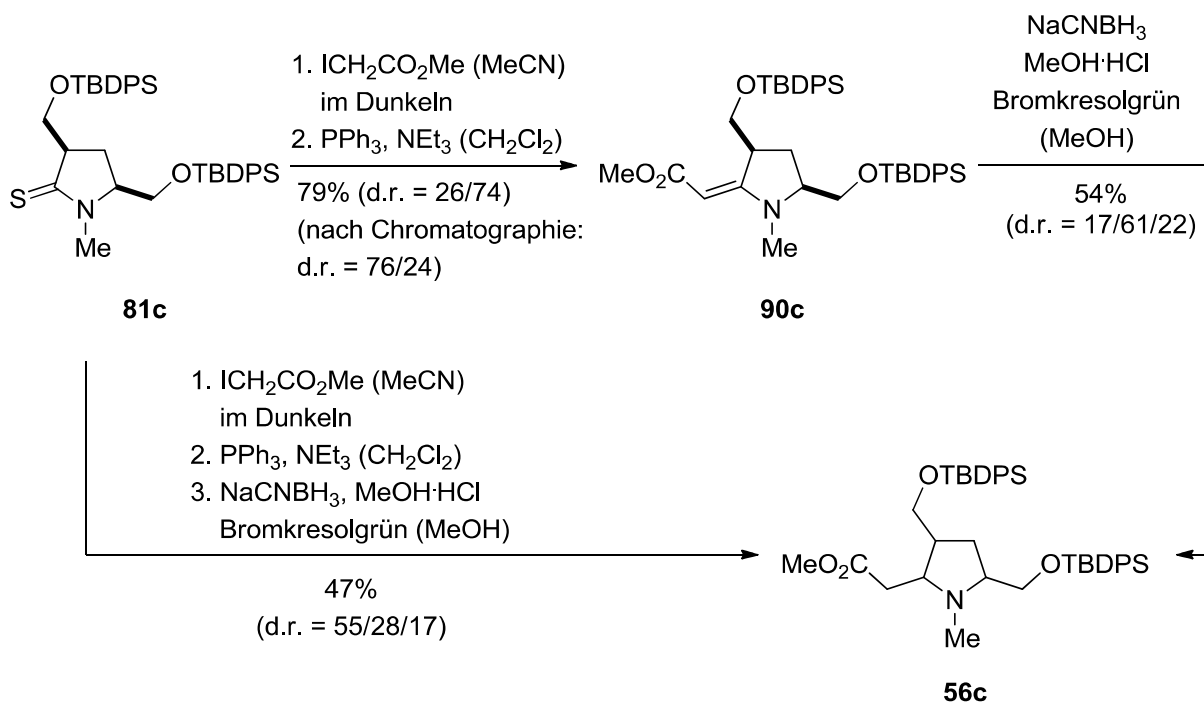
Auch die Vorstufe von **81c**, das sekundäre Thioamid **80**, wurde nach den in der Modellstudie ermittelten *Eschenmoser*-Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 24). Als Elektrophil wurde α -Iodessigsäuremethylester (**97**) eingesetzt. Bei dieser Reaktion wurde jedoch keine Bildung des Produkts **91** beobachtet.



Schema 24. Umsetzung des sekundären Thioamids **80** unter *Eschenmoser*-Reaktionsbedingungen.

Obwohl die aus der *Eschenmoser*-Reaktion des *N*-methylierten Pyrrolidins **81c** resultierenden Diastereomerengemische **90c** (siehe Tabelle 15) für die geplante Totalsynthese nicht ideal waren, wurde die Synthesestrategie in der Annahme, dass auf einem der nachfolgenden Syntheseschritte eine Trennung der Diastereomere möglich sein könnte, fortgeführt. Die neu gebildete C=C-Doppelbindung sollte im nächsten Schritt säurekatalysiert mit Natriumcyanoborhydrid zum dreifach substituierten Heterocyclus reduziert werden.^[102] Enamine werden *per se* nicht von Natriumcyanoborhydrid reduziert, aber es reichen bereits katalytische Mengen an Säure aus, um durch Protonierung ein Iminiumion zu erzeugen, welches durch das Hydrid schnell reduziert wird. Die Reduktion vinyloger Carbamate wie **90c** ist wegen ihrer im Vergleich zu Enaminen geringeren Basizität schwieriger. Deshalb musste bei der Reduktion von **90c** ein saurer pH-Wert von ungefähr vier eingestellt werden, welcher durch den Indikator Bromkresolgrün kontrolliert wurde.^[102] Die Reduktion wurde zum einen am säulenchromatographisch gereinigten Pyrrolidin **90c** (d.r. = 76/24) durchgeführt (Schema 25), zum anderen wurde das Rohprodukt **90c** (d.r. = 26/74) der *Eschenmoser*-Reaktion mit Natriumcyanoborhydrid reduziert. Letzteres Diastereomerengemisch sollte, im Gegensatz zu dem säulenchromatographisch aufgereinigten Produktgemisch, hauptsächlich als *cis*-substituiertes Pyrrolidin **90c** vorliegen. Da der Angriff des Hydrids jeweils bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgt, sollten aus der Reduktion der unterschiedlich zusammengesetzten Diastereomerengemische auch Produktgemische unterschiedlicher Diastereomerenverhältnisse resultieren. Bei der Reduktion des säulenchromatographisch gereinigten Pyrrolidins **90c** erhielt man das Produkt **56c** als Gemisch dreier Diastereomere mit einem Diastereomerenverhältnis von 17/61/22. Die Reduktion des Rohprodukts der *Eschenmoser*-Reaktion von **81c** lieferte, wie erwartet, ein anders zusammengesetztes Gemisch dreier Diastereomere mit einem Diastereo-

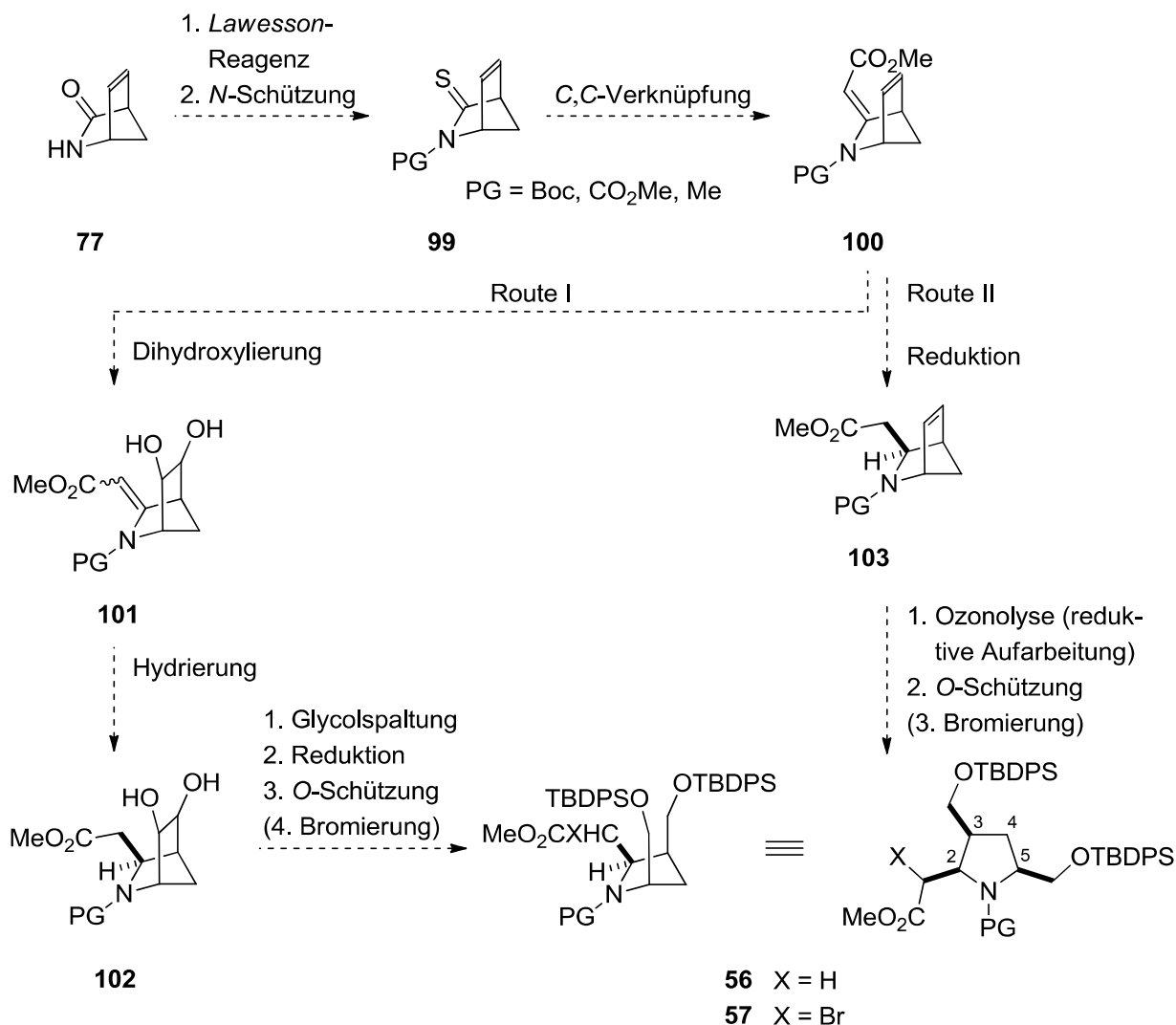
merenverhältnis von 55/28/17. Die Diastereomergemische konnten nicht getrennt werden. Durch NMR-Techniken konnte die Relativkonfiguration der jeweiligen Hauptdiastereomere nicht aufgeklärt werden, da keine eindeutigen NOE-Wechselwirkungen beobachtet werden konnten.



Schema 25. Eschenmoser-Reaktion und 1,4-Reduktion von **81c** zum dreifachsubstituierten Pyrrolidin **56c**.

Diese letzten beiden Syntheseschritte, die *C,C*-Verknüpfung durch die *Eschenmoser*-Reaktion und die anschließende Hydrid-Reduktion, verliefen zum einen unselektiv, zum anderen konnten die erhaltenen Diastereomergemische weder getrennt werden, noch konnte die Relativkonfiguration der Diastereomere bestimmt werden. Deshalb wurde erneut die Syntheseroute zum Zielmolekül Bioxalomycin β 2 (**12**) geändert. Das Hauptaugenmerk der neuen Strategie lag darauf, die Isomerisierungen von vorneherein auszuschließen (Schema 26). Die Doppelbindung sollte statt am Fünfring bereits am Bicyclus eingeführt werden. Da die Stereozentren an C3 und C5 der Pyrrolidine **56** und **57** am Bicyclus über die Brücke fixiert sind, kann keine Isomerisierung stattfinden. Ausgangsmaterial sollte erneut das *Vince*-Lactam (**77**) sein, das in sein Schwefel-Analogon überführt und am Stickstoffatom mit verschiedenen funktionellen Gruppen substituiert werden sollte. In einer *C,C*-Verknüpfungsreaktion sollte die Doppelbindung nun am Bicyclus **99** unter Bildung der β -Enaminocarbonylverbindung **100** eingeführt werden. Ausgehend von **100** gibt es zwei Möglichkeiten, die Pyrrolidin-Fragmente **56** und **57** zu synthetisieren. Wie in Route I gezeigt, kann die leichter zugängliche Doppelbindung am Bicyclus **100** durch eine Dihydroxylierung geschützt werden, um die

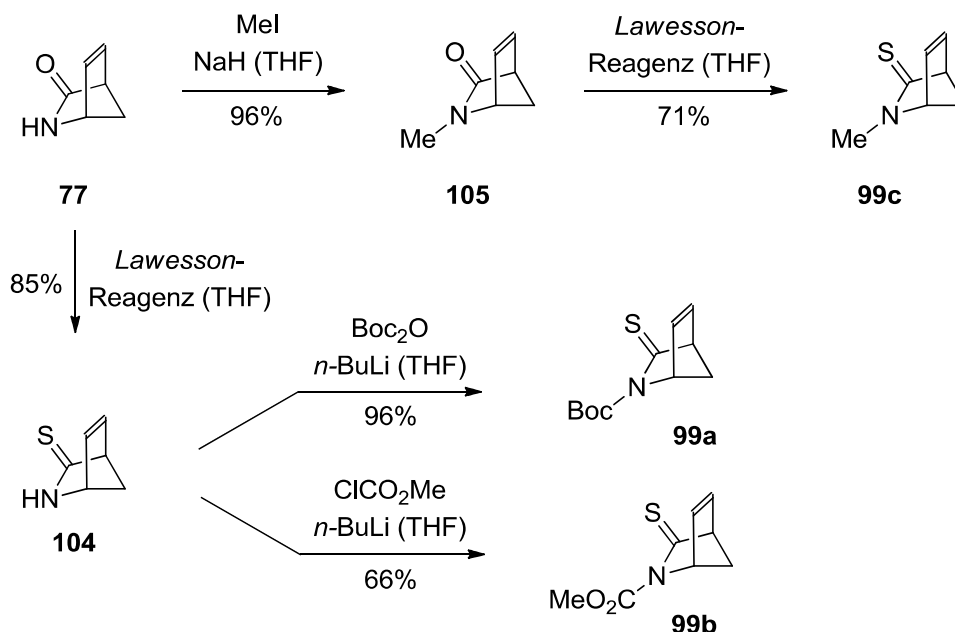
selektive Hydrierung der konjugierten Doppelbindung von **101** zu **102** zu gewährleisten. Glykolspaltung, Reduktion des gebildeten Aldehyds und Schützung der daraus resultierenden primären Alkohole mit der *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe sollte das Pyrrolidin **56** liefern, welches durch Halogenierung in das Bromid **57** überführt werden sollte. Der direktere Weg, Route II, führt über die selektive 1,4-Reduktion zum Bicyclus **103**, welcher nach Ozonolyse und Schützung der primären Alkohol-Gruppen das Pyrrolidin-Fragment **56** und nach Bromierung **57** liefern sollte.



Schema 26. Neue Synthesestrategie, in der die Doppelbindung bereits am Bicyclus **99** eingeführt werden soll.

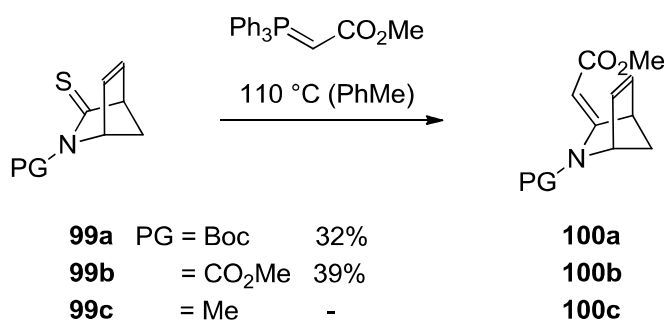
Aufgrund der schlechten Erfahrungen bezüglich Ausbeute und Selektivität bei der Reduktion der β -Enaminocarbonylverbindung **90c** mit Natriumcyanoborhydrid zum gesättigten Pyrrolidin **56c** wurde zunächst Route I eingeschlagen, obwohl sie zwei zusätzliche Syntheseschritte erfordert. Aus dem *Vince*-Lactam (**77**) wurden drei tertiäre Thioamide **99a-c** synthetisiert

(Schema 27). Die elektronenarmen Thioamide **99a** und **99b** wurden über das sekundäre Thioamid **104** synthetisiert, welches im zweiten Schritt mit den elektronenziehenden Gruppen substituiert wurde. **99a** und **99b** wurden über zwei Stufen in Gesamtausbeuten von 82% und 56% synthetisiert (Schema 27). Zur Darstellung des elektronenreichen Thioamids **99c** wurde in umgekehrter Reihenfolge ausgehend von **77** zunächst das tertiäre *N*-methylierte Amid **105** synthetisiert, welches im zweiten Schritt in das Thioamid **99c** in einer Gesamtausbeute von 68% überführt wurde.



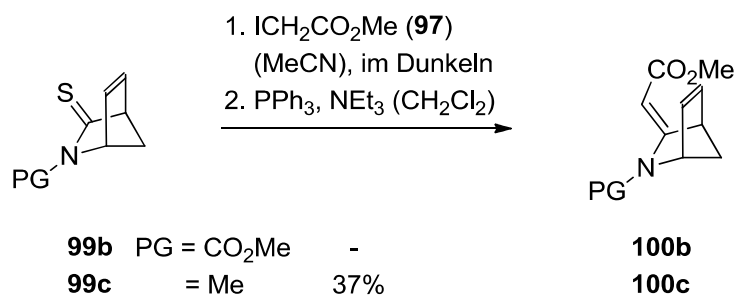
Schema 27. Synthese der tertiären Thioamide **99a-c** aus dem *Vince*-Lactam (**77**).

Diese tertiären Thioamide wurden, analog der in Schema 22 gezeigten Thio-*Wittig*-Reaktion, zu den β -Enaminocarbonylverbindungen umgesetzt (Schema 28). Die Thioamide **99a-c** wurden mit dem *Wittig*-Reagenz Methyl-2-(triphenylphosphoranyliden)acetat in Toluol unter Rückfluss erhitzt. Die elektronenarmen Pyrrolidine **99a** und **99b** ergaben die Produkte **100a** in 32% Ausbeute und **100b** in 39% Ausbeute. Das *N*-methylierte Pyrrolidin **99c** konnte nicht zum gewünschten Produkt **100c** umgesetzt werden.



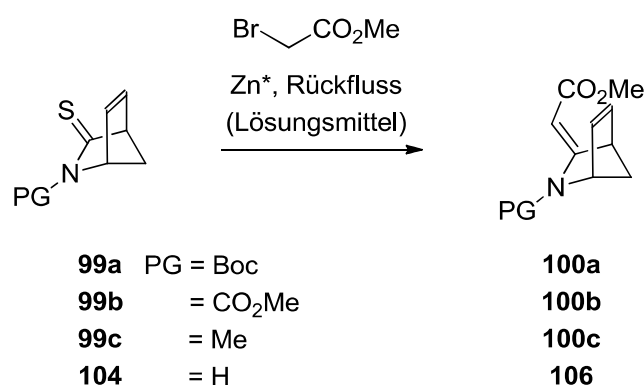
Schema 28. Thio-*Wittig*-Reaktion der Thioamide **99a-c**.

Aufgrund dieser mäßigen Ausbeuten wurden die Substrate **99b** und **99c** außerdem den *Eschenmoser*-Reaktionsbedingungen unterworfen. Bei der Umsetzung des elektronenarmen Thioamids **99b** wurde keine Produktbildung beobachtet. Die Reaktion von **99c** lieferte **100c** in einer mäßigen Ausbeute von 37% (Schema 29). Der ausbleibende Umsatz in der Reaktion des elektronenarmen Thioamids **99b** verwunderte nicht, da der nukleophile Angriff von **99b**, der im ersten Schritt des Reaktionsmechanismus stattfindet (siehe Schema 23), durch den elektronenziehenden Substituenten am Stickstoffatom behindert ist.



Schema 29. *Eschenmoser*-Reaktion der Thioamide **99b** und **99c**.

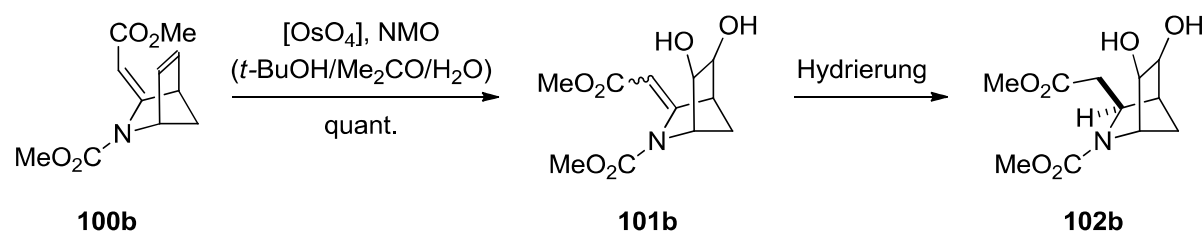
Da auch diese Resultate nicht überzeugend waren, wurden die Substrate **99a-c** den in Tabelle 11 gezeigten Bedingungen der *Thio-Reformatsky*-Reaktion unterworfen.^[93] Bei diesen Umsetzungen wurde zunächst aus α -Bromessigsäuremethylester und aktiviertem Zinkpulver (Zn*) das entsprechende Zinkorganyl gebildet. In der Literatur sind verschiedene Methoden für die Aktivierung von Zink beschrieben. Eine Möglichkeit besteht darin, die Metalloberfläche durch Iod zu aktivieren (Tabelle 16, Eintrag 1, 2 und 4).^[103,104] Jedoch sind die Umsetzungen mit derart aktiviertem Zink nicht oder nur in sehr schlechten Ausbeuten gelungen. Es stellte sich heraus, dass es effektiver war, das Zinkpulver mit 1,2-Dibromethan (DBE) und Trimethylsilylchlorid zu aktivieren.^[103,105] Mit dieser Aktivierungsmethode konnten alle drei Thioamide **99a-c** im Lösungsmittel Tetrahydrofuran erfolgreich und in akzeptabler Ausbeute zu den β -Enaminocarbonylverbindungen **100a-c** umgesetzt werden. Die *Thio-Reformatsky*-Reaktion der elektronenarmen Carbamate **99a** und **99b** lieferte die gewünschten Produkte **100a** und **100b** in 81% und 65% Ausbeute (Tabelle 16, Eintrag 5 und 3). Die *C,C*-Verknüpfungsreaktion des elektronenreichen Thioamids **99c** lieferte **100c** in einer guten Ausbeute von 77% (Tabelle 16, Eintrag 6). Das sekundäre Thioamid **103** wurde unter den *Thio-Reformatsky*-Reaktionsbedingungen nicht zu **106** umgesetzt (Tabelle 16, Eintrag 7).

Tabelle 16. Thio-*Reformatsky*-Reaktion zur Bildung der C=C-Doppelbindung am Bicyclus.

Eintrag	PG	Zn*	Lösungsmittel	Ausbeute
1	CO ₂ Me	I ₂	THF	3-12%
2	CO ₂ Me	I ₂	PhH	-
3	CO ₂ Me	DBE/TMSCl	THF	65%
4	Boc	I ₂	THF	11%
5	Boc	DBE/TMSCl	THF	81%
6	Me	DBE/TMSCl	THF	77%
7	H	DBE/TMSCl	THF	-

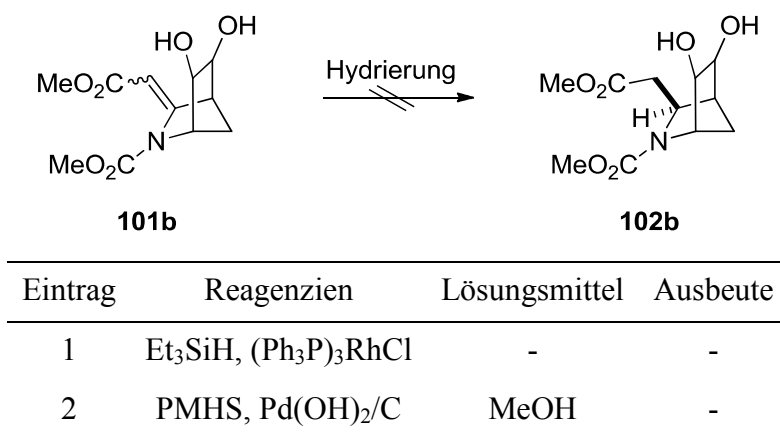
Die weitere Umsetzung der β -Enaminocarbonylverbindung **100** zum Pyrrolidin-Fragment **56** oder **57** erfolgte gemäß der in Schema 26 gezeigten Route I über die Sequenz Dihydroxylierung/Hydrierung. Dihydroxylierungen werden heutzutage meist als *Upjohn*-Dihydroxylierung durchgeführt, da bei dieser Methode das toxische und teure Osmiumtetroxid in katalytischen Mengen neben einer stöchiometrischen Menge eines geeigneten Oxidationsmittels eingesetzt wird.^[106] α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden nicht nur von dem komplexen Metall-Hydrid Natriumcyanoborhydrid, das als 1,4-selektiver Hydrid-Überträger häufig eingesetzt wird, reduziert.^[102,107] Man findet in der Literatur darüber hinaus zahlreiche Beispiele für derartige Hydrierungen mit Wasserstoff, der durch homogene oder heterogene Metall-Katalyse aktiviert wird. β -Enaminocarbonyl-Systeme werden meist heterogen katalysiert hydriert. So wurde beispielsweise eine 1-Amino-2-Carbonyl-substituierte C=C-Doppelbindung eines Intermediats in der in Schema 5 (Kapitel 3.1) gezeigten Totalsynthese von (\pm)-Cyanocyclin A (**13**) nach *T. Fukuyama* et al. mit 5% Rhodium auf Kohle als Katalysator 100 Minuten lang bei 103 bar und 80 °C hydriert.^[44]

Der Bicyclus, der in dieser Route zunächst eingesetzt werden sollte, war das *N*-Methoxycarbonyl-substituierte Substrat **100b**. Verbindung **100b** wurde nach der *Upjohn*-Methode durch katalytische Mengen an Osmiumtetroxid und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) in einem Lösungsmittelgemisch aus *tert*-Butanol, Aceton und Wasser quantitativ in das Diol **101b** überführt (Tabelle 17).^[106] Aus technischen Gründen wurde bei der Hydrierung von **101b** mit 5% Rhodium auf Kohle in Essigsäureethylester ein Druck von 80 bar eingestellt. Nach 100 Minuten war keine Produktbildung zu beobachten, es konnten jedoch 82% des eingesetzten Ausgangsmaterials **101b** reisoliert werden (Tabelle 17, Eintrag 1). Auch nachdem fünf Stunden lang unter den gleichen Bedingungen hydriert worden war, hatte sich das reduzierte Produkt **102b** nicht gebildet (Tabelle 17, Eintrag 2). Es konnten jedoch nur noch 70% von **101b** reisoliert werden, was darauf schließen lässt, dass sich bei der längeren Reaktionsdauer das Ausgangsmaterial unter diesen harschen Bedingungen zersetzt hat. Die Hydrierung bei 80 bar und 80 °C mit 5% Rhodium auf Kohle als Katalysator in Methanol lieferte das Produkt in einer Rohausbeute von 70%. Die Reduktion von **101b** verlief jedoch ohne Selektivität zu **102b**, welches in einem Diastereomerenverhältnis von 51/49 gebildet wurde (Tabelle 17, Eintrag 3). Ein anderer hochreaktiver Hydrierungskatalysator ist der *Crabtree*-Katalysator [(Tricyclohexylphosphin)(1,5-cyclooctadien)(pyridin)iridium(I)-hexafluorphosphat],^[108,109] der meist in cyclischen Systemen Verwendung findet und in unserer Arbeitsgruppe bereits erfolgreich eingesetzt wurde.^[110] Dieser Iridium-Katalysator lieferte das Produkt **102b** in einer mäßigen Ausbeute von 56% und dazu in einem ungünstigen Diastereomerenverhältnis von 58/42 (Tabelle 17, Eintrag 4). Katalytische Hydrierungen sind für Pyrrolidin- β -Enaminoester mit exocyclischen Doppelbindungen auch mit Platin(IV)-oxid und mit Palladium auf Kohle als Katalysatoren beschrieben.^[111,112] Die Hydrierungen sowohl mit Palladium auf Kohle in Methanol als auch mit dem *Adams*-Katalysator Platin(IV)-oxid in Eisessig bei 5 bar führten zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials **101b** (Tabelle 17, Eintrag 5 und 6). Da bekannt ist, dass die Geschwindigkeit und der Verlauf von Hydrierungen vom Lösungsmittel beeinflusst werden,^[113] wurde anstelle von Eisessig auch Methanol als Lösungsmittel in der Reduktion mit Platin(IV)-oxid verwendet. Der Lösungsmittelwechsel führte jedoch nicht zur Bildung des Produkts **102b** (Tabelle 17, Eintrag 7 und 8).

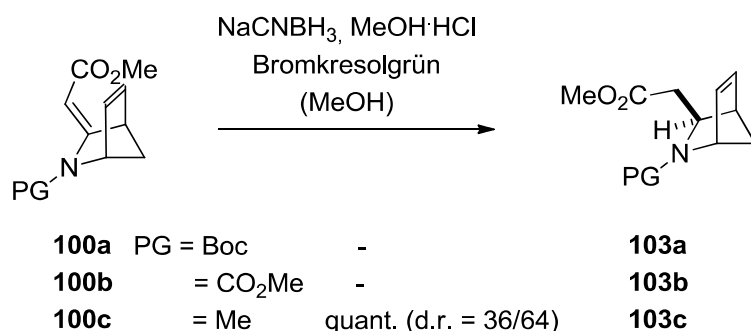
Tabelle 17. Dihydroxylierung des Bicyclus **100b** und heterogen katalysierte Hydrierung des Diols **101b**.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	Druck	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	Rh/C	EtOAc	80 bar	80 °C	100 min	82% 101b
2	Rh/C	EtOAc	80 bar	80 °C	5 h	70% 101b
3	Rh/C	MeOH	80 bar	80 °C	5 h	70% 102b (d.r. = 51/49)
4	<i>Crabtree</i>	CH_2Cl_2	86 bar	RT	5 h	26% 102b (d.r. = 58/42)
5	Pd/C	MeOH	5 bar	RT	24 h	Zersetzung
6	PtO_2	MeCO_2H	1 bar	RT	5 d	Zersetzung
7	PtO_2	MeOH	1 bar	RT	24 h	100% 101b
8	PtO_2	MeOH	5 bar	RT	24 h	73% 101b

Die Reaktionsbedingungen der Hydrierungen, die in Tabelle 17 gezeigt sind, führten entweder zu keiner Produktbildung oder lieferten **102b** als untrennbares Gemisch zweier Diastereomere. Eine Alternative zu der Methode, die C=C-Doppelbindung einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung selektiv durch heterogene Katalyse zu reduzieren, bietet die Hydrosilylierung (Tabelle 18).^[114,115] Hydrosilane addieren in Gegenwart des *Wilkinson*-Katalysators [Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)-chlorid]^[116] 1,4-selektiv an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen unter Bildung von Silylenolethern, welche zu den reduzierten Produkten hydrolysiert werden können. Die Hydrosilylierung von **101b** mit Triethylsilan und dem *Wilkinson*-Katalysator $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ führte zu keiner Umsetzung (Tabelle 18, Eintrag 1). Polymethylhydrosiloxan (PMHS) wird dank seiner leichten Handhabbarkeit immer öfter als Reduktionsmittel in Palladium-katalysierten Reduktionen eingesetzt.^[117] **101b** wurde durch Polymethylhydrosiloxan und Palladium auf Kohle in Methanol nicht zu **102b** reduziert, es fand keine Reaktion statt (Tabelle 18, Eintrag 2).

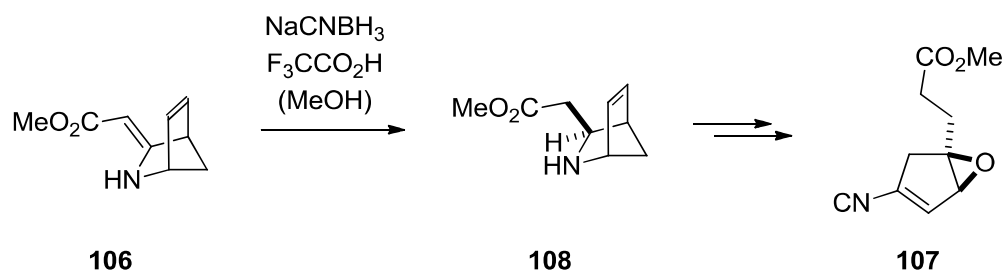
Tabelle 18. Reduktion der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung **101b** mit Hydriden.

Da die in Schema 26 gezeigte Route I, die das Pyrrolidin-Fragment **56** oder **57** über die Sequenz Dihydroxylierung/Hydrierung liefern sollte, nicht zielführend war, wurde die alternative Route II eingeschlagen. Ausgehend vom *Vince*-Lactam (**77**) sollten die Verbindungen **56** oder **57** in nur sechs oder sieben Stufen zugänglich sein. Die Reduktion der α,β -ungesättigten Doppelbindung sollte analog zu Schema 25 durch Natriumcyanoborhydrid erfolgen. Die β -Enaminocarbonylverbindungen **100a-c** wurden den gleichen Bedingungen, unter denen der *N*-methylierte Fünfring-Heterocyclus **90c** 1,4-selektiv reduziert worden war, unterworfen (Schema 30). **100c** wurde quantitativ zu **103c** hydriert, allerdings wurde ein nicht trennbares Diastereomergemisch in einem Diastereomerenverhältnis von 36/64 gebildet. Die elektronenarmen Verbindungen **100a** und **100b** wurden unter diesen Bedingungen nicht reduziert.

**Schema 30.** Reduktion der β -Enaminocarbonylverbindungen **100a-c** durch Natriumcyanoborhydrid.

Würde die Syntheseroute mit dem Diastereomergemisch **103c**, welches in einem ungünstigen Diastereomerenverhältnis von 36/64 isoliert wurde, fortgeführt, würde das einen erheblichen Materialverlust in der Synthese der Pyrrolidin-Bausteine **56** und **57** zur Folge haben, falls das falsche Diastereomer nicht durch Isomerisierung auf einer späteren Stufe der Synthese in das gewünschte Diastereomer überführt werden kann.

In *T. Fukuyamas* Synthese des Naturstoff-Derivats (\pm)-Methyl-3-(3-isocyano-6-oxabicyclo[3.1.0]-hex-2-en-5-yl)-2-propenoat (**107**) wurde der β -Amino-substituierte α,β -ungesättigte Ester **106** mit Natriumcyanoborhydrid und Trifluoressigsäure in Methanol bei Raumtemperatur reduziert (Schema 31). Laut Literatur wurde ausschließlich das *endo*-Produkt **108** gebildet.^[118]

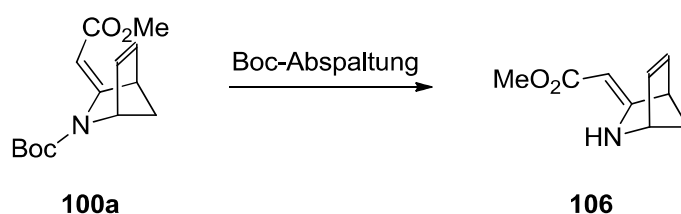


Schema 31. Reduktion des β -Amino-substituierten α,β -ungesättigten Esters **106** nach *T. Fukuyama*.^[118]

Wie in Tabelle 16 gezeigt, war der Versuch, **106** in einer *Reformatsky*-Reaktion aus dem sekundären Thioamid **103** darzustellen, erfolglos.^[118] *T. Fukuyama* synthetisierte **106** ausgehend von Chlorcyan.^[119] Aufgrund der Gefährlichkeit dieses Reagenzes wurde **106** nicht analog synthetisiert. Stattdessen wurde **106** über das *N*-Boc-geschützte Thioamid **100a** synthetisiert, welches nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe den β -Amino-substituierten α,β -ungesättigten Ester **106** lieferte (Tabelle 19). Die Boc-Schutzgruppe wird aufgrund ihrer Stabilität gegenüber vielen Basen und Nukleophilen oft verwendet, um Amide zu schützen. Sie wird meist durch den Einfluss einer starken Säure abgespalten.^[120] Es wurden verschiedene Bedingungen getestet, unter denen **100a** in das sekundäre Amid **106** überführt werden sollte (Tabelle 19). Die in der Literatur häufig beschriebene Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan führte zu keiner Reaktion mit **100a** (Tabelle 19, Eintrag 1).^[121] Die lösungsmittelfreie Umsetzung von **100a** mit Trifluoressigsäure hingegen führte zur vollständigen Zersetzung des eingesetzten Ausgangsmaterials **100a** (Tabelle 19, Eintrag 2). Eine andere Möglichkeit für eine solche Transformation besteht darin, aus Essigsäurechlorid und Methanol *in situ* wasserfreien Chlorwasserstoff in Methanol zu erzeugen. Jedoch führten auch diese Bedingungen zur Zersetzung von **100a** (Tabelle 19, Eintrag 3). Der Bicyclus **100a** blieb in Anwesenheit der Lewis-Säure Bortrichlorid in Dichlormethan stabil (Tabelle 19, Eintrag 4). Des Weiteren sind zweistufige Abspaltungen der Boc-Schutzgruppe über eine Umschüttung zum Silylcarbamat in der Literatur beschrieben. Das Carbamat **100a** wurde mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf) und 2,6-Lutidin in Dichlormethan zum Silylcarbamat umgesetzt, welches mit *tert*-Butylammoniumfluorid (TBAF) zum sekundären Amin **106** entschützt wurde (Tabelle 19, Eintrag 5). Das Produkt **106** wurde einmalig in einer

Ausbeute von 69% erhalten. Dieses Resultat war nicht reproduzierbar, die Umsetzung gelang in anderen Versuchen nur noch in 16% bis 44% Ausbeute (Tabelle 19, Eintrag 5). Die Umschüttung von **100a** mit Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) zum Silylcarbamat, welches durch Zugabe von Methanol und Phosphatpuffer gespalten wurde, lieferte **106** in 60% Ausbeute (Tabelle 19, Eintrag 6). Einen enormen Einfluss auf das Resultat der zwei-stufigen Boc-Abspaltung über die Umschüttung hatte der Zusatz der Base 2,6-Lutidin zum Reaktionsgemisch. Durch die Base wurde die bei der Umsetzung frei werdende Trifluormethansulfonsäure abgefangen, was Nebenreaktionen dieser starken Säure verhinderte. Mit dieser Reaktionsführung erhielt man **106** in einer reproduzierbaren Ausbeute von 87% oder quantitativ basierend auf reisoliertem Ausgangsmaterial (Tabelle 19, Eintrag 7).

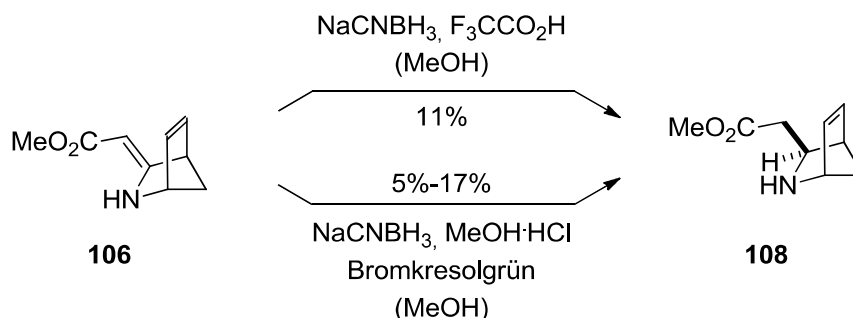
Tabelle 19. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.



Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Ergebnis
1	F ₃ CCO ₂ H	CH ₂ Cl ₂	RT	-
2	F ₃ CCO ₂ H	-	RT	Zersetzung
3	AcCl	MeOH	0 °C → RT	Zersetzung
4	BCl ₃	CH ₂ Cl ₂	RT	-
5	1. TBSOTf, 2,6-Lutidin 2. TBAF	CH ₂ Cl ₂ /THF	0 °C → RT	bis 69% (nicht reproduzierbar)
6	1. TMSOTf 2. MeOH, Phosphatpuffer	CH ₂ Cl ₂	0 °C → RT	60%
7	1. TMSOTf, 2,6-Lutidin 2. MeOH	CH ₂ Cl ₂	0 °C	87%

Im nächsten Schritt wurde der β -Amino-substituierte α,β -ungesättigte Ester **106** reduziert (Schema 32). Da in der in Schema 31 gezeigten Reaktion von *T. Fukuyama* keine exakten Bedingungen angegeben waren,^[118] wurde die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid und Trifluoressigsäure nach einer Versuchsvorschrift für ein analoges System durchgeführt.^[122] Die Reduktion von **106** durch Natriumcyanoborhydrid und Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur lieferte das Produkt **108** lediglich in 11% Ausbeute. Auch die Verwendung von methanoli-

schem Chlorwasserstoff anstelle von Trifluoressigsäure lieferte den β -Amino-Ester **108** nur in 5-17% Ausbeute.



Schema 32. Reduktion von **106** durch Natriumcyanoborhydrid.

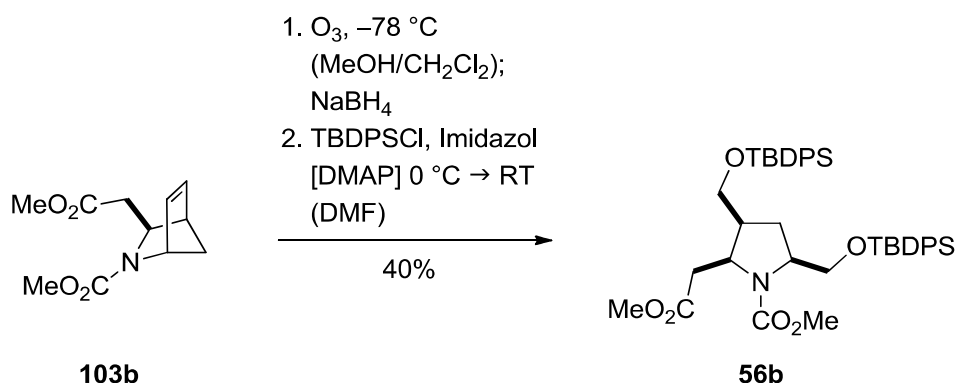
Um eventuelle Verluste bei der Säulenchromatographie zu vermeiden, wurde außerdem das durch die Reduktion von Verbindung **106** erhaltene Rohprodukt **108** direkt zum Carbamat **103b** umgesetzt (Tabelle 20). Die Optimierung der Reaktionsbedingungen zeigte, dass die im Reduktionsschritt eingesetzte Säure erheblichen Einfluss auf den Erfolg der Reaktionssequenz hat. Trifluoressigsäure erwies sich als effektiver als methanolischer Chlorwasserstoff (Tabelle 20, Eintrag 1 und 2). Zusätzlich verlief die Umsetzung des sekundären Amins **108** zum Carbamat **103b** in einer besseren Ausbeute, wenn Kaliumcarbonat statt Pyridin als Base eingesetzt wurde (Tabelle 20, Eintrag 2 und 3).

Tabelle 20. Reduktion von **106** und Umsetzung zum Carbamat **103b**.

Eintrag	Reduktion	N-Schützung	Ausbeute
1	$\text{NaCNBH}_3, \text{MeOH}\cdot\text{HCl}$, Bromkresolgrün (MeOH)	$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{ClCO}_2\text{Me}$ $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$)	29%
2	$\text{NaCNBH}_3, \text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ $0\text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)	$\text{K}_2\text{CO}_3, \text{ClCO}_2\text{Me}$ $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$)	73%
3	$\text{NaCNBH}_3, \text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ $0\text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)	Pyridin, ClCO_2Me (CH_2Cl_2)	58%

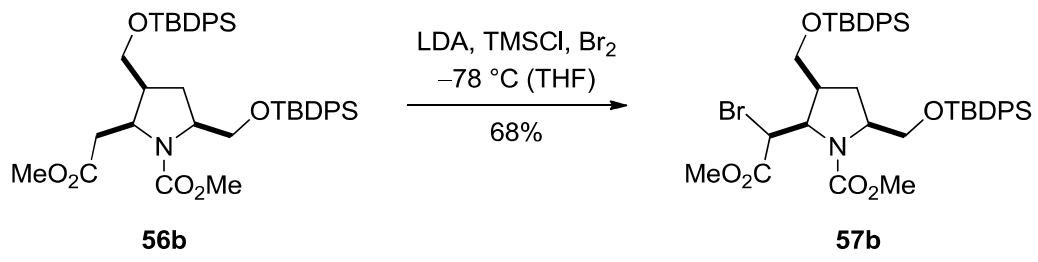
Die Relativkonfiguration der Bicyclen **108** und **103b** konnte aufgrund von Signalverbreiterungen und fehlender NOE-Wechselwirkungen nicht NMR-spektroskopisch bestimmt werden. Da *T. Fukuyama* et al. in der in Schema 31 gezeigten Synthese ausschließlich die Bildung des

Bicyclus **108** als *endo*-Produkt durch die Reduktion der β -Enaminocarbonylverbindung **106** beobachtet, ^[118] kann man davon ausgehen, dass sich auch in der in Tabelle 20 gezeigten Umsetzung ausschließlich die *endo*-konfigurierten Produkte **108** und **103b** bildeten. Abschließend wurde der Bicyclus **103b** durch Ozonolyse gespalten und das nach reduktiver Aufarbeitung erhaltene Diol mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zu **56b** umgesetzt (Schema 33). Das Diol wurde in Form seines Rohprodukts umgesetzt, da es säulenchromatographisch nicht aufgereinigt werden konnte. Das dreifach *cis*-substituierte Pyrrolidin **56b** wurde aus dem Bicyclus **103b** durch Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung und Schützung mit der *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe in 40% Ausbeute erhalten. Bei der reduktiven Aufarbeitung der Ozonolyse mit nur 0.5 Äquivalenten Natriumborhydrid statt eines Äquivalents, wie bei der in Schema 33 gezeigten Darstellung, konnte das Pyrrolidin **56b** nicht isoliert werden. Die Relativkonfiguration der drei Stereozentren am Pyrrolidin-Ring konnte durch NMR-Messungen nicht bestimmt werden, da **56b** als rotationsgehindertes Molekül vorlag und keine eindeutigen NOE-Wechselwirkungen zu beobachten waren.



Schema 33. Spaltung des Bicyclus **103b** durch Ozonolyse und anschließende Umsetzung zum *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid-geschützten Pyrrolidin **56b**.

Für methodische Arbeiten zur Verknüpfung des aromatischen Fragments **55** mit dem Pyrrolidin-Baustein **56** oder **57** wurde **56b** abschließend bromiert (Schema 34). Die Synthese von Amino-substituierten α -Haloestern ist nicht trivial, und es sind nur wenige Beispiele in der Literatur beschrieben. ^[62,123] Statt einer direkten Bromierung des Pyrrolidins **56b** wurde zunächst *in situ* der Silylenolether synthetisiert, welcher nach der Umsetzung mit Brom das Halogenid **57b** als diastereomerenreine Verbindung in 68% Ausbeute lieferte.

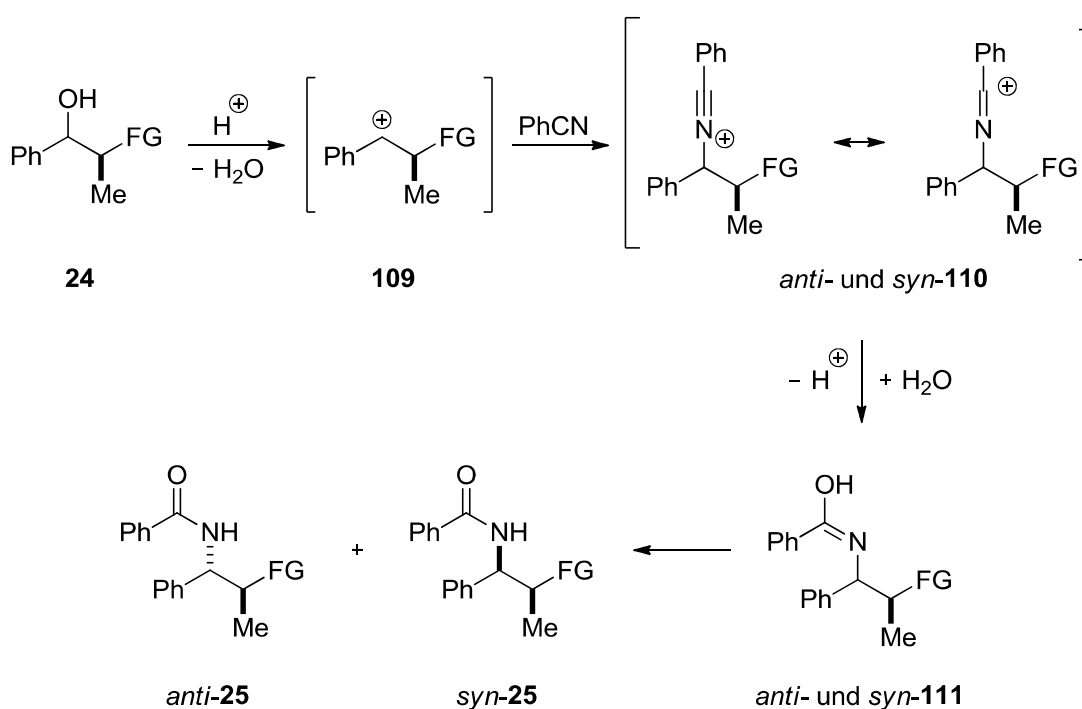


Schema 34. Bromierung des Pyrrolidins **56b**.

4.3. Nähere Untersuchungen der Ritter-Reaktion

4.3.1. Erweiterung der Substratpalette an benzylichen Alkoholen und deren Umsetzung in Ritter-Reaktionen

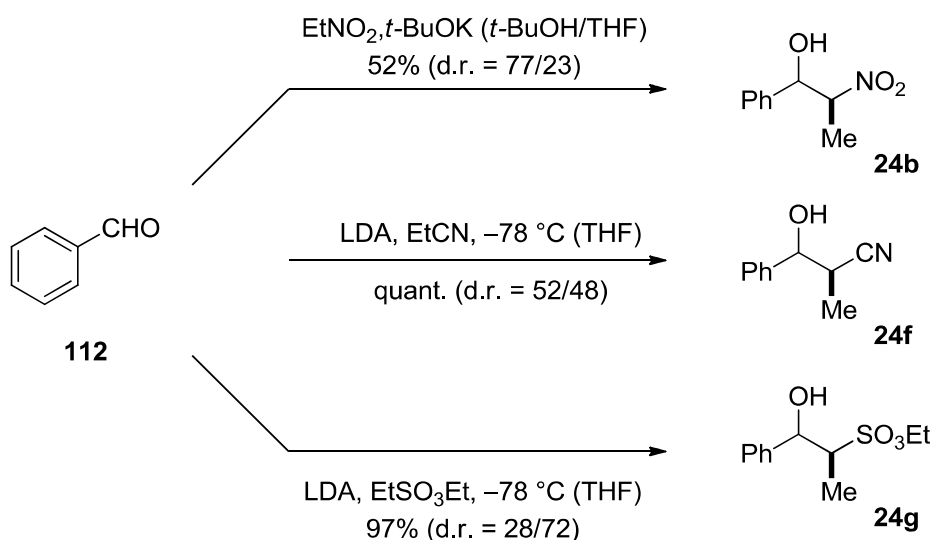
Die Ritter-Reaktion^[36,37] spielte eine zentrale Rolle bei der Planung der Totalsynthese von Binoxalomycin β 2 (**12**). In der Ritter-Reaktion werden Alkene oder Alkohole unter dem Einfluss einer Säure mit Nitrilen umgesetzt. Die Hydrolyse der gebildeten Reaktionsintermediate führt zur Bildung der entsprechenden *N*-substituierten Amide. Schema 35 zeigt exemplarisch den Mechanismus der säureinduzierten Ritter-Reaktion des in α -Position mit einer funktionellen Gruppe (FG) substituierten benzylichen Alkohols **24** und Benzotrinitril als Nukleophil. Nach Protonierung des benzylichen Alkohols **24** wird das Carbeniumion **109** gebildet, welches von Benzotrinitril diastereoselektiv unter Bildung der *anti*- und *syn*-konfigurierten Intermediate **110** angegriffen wird. Die Hydrolyse von **110** liefert über die Intermediate **111** die Amide *anti*-**25** und *syn*-**25**.



Schema 35. Mechanismus der säureinduzierten Ritter-Reaktion des benzylichen Alkohols **24**.

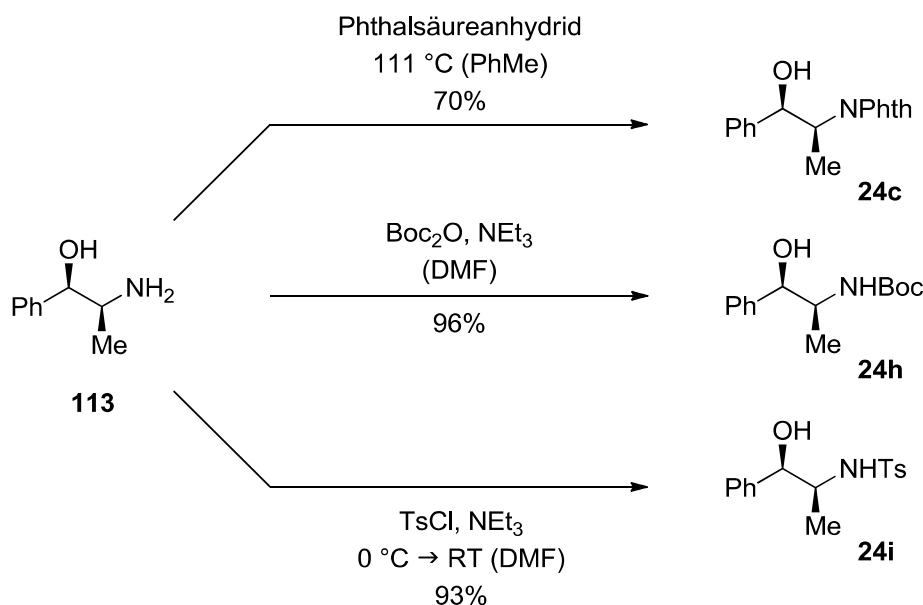
P. Rubenbauer synthetisierte in seiner Dissertation bereits eine Reihe von Kationenvorläufern, die er mit verschiedenen Nitrilen umsetzte.^[33] In der vorliegenden Arbeit wurde die Substratpalette der Kationenvorläufer noch erweitert (Schema 36 bis Schema 38). Das Hauptaugenmerk lag dabei auf Substraten mit einer Stickstoff-haltigen funktionellen Gruppe. Aus Benzaldehyd (**112**) wurden in Aldolreaktionen die benzylichen Alkohole **24b** (FG = NO₂),

24f (FG = CN) und **24g** (FG = SO₃Et) synthetisiert (Schema 36). Benzaldehyd (**112**) wurde nach *S. E. Denmark et al.*^[133] in einer *Henry*-Reaktion mit Nitroethan und Kalium-*tert*-butanolat in 52% Ausbeute zum Substrat **24b** (FG = NO₂) umgesetzt, welches als Diastereomerenmisch in einem Diastereomerenverhältnis von 77/23 (*anti/syn*) gebildet wurde. Die mäßige Ausbeute der Reaktion könnte darauf zurückzuführen sein, dass eine *Retro-Henry*-Aldolreaktion auftrat, die einen vollständigen Umsatz von Benzaldehyd (**112**) zum Alkohol **24b** verhinderte. Die Benzylalkohole **24f** (FG = CN) und **24g** (FG = SO₃Et) wurden durch Lithiumdi-*iso*-propylamid-vermittelte Aldolreaktionen synthetisiert. Die Umsetzung von Benzaldehyd (**112**) mit Propionitril erfolgte ohne merkliche Diastereoselektivität (d.r. = 52/48 *anti/syn*) quantitativ zum Substrat **24f** (FG = CN). Der Benzylalkohol **24g** (FG = SO₃Et) wurde aus dem Aldehyd **112** und Ethansulfonsäureethylester analog einer Synthese nach *D. E. Stadler* synthetisiert.^[60] Der Alkohol **24g** (FG = SO₃Et) wurde in 97% Ausbeute als Diastereomerenmisch in einem Diastereomerenverhältnis von 28/72 (*anti/syn*) gebildet.



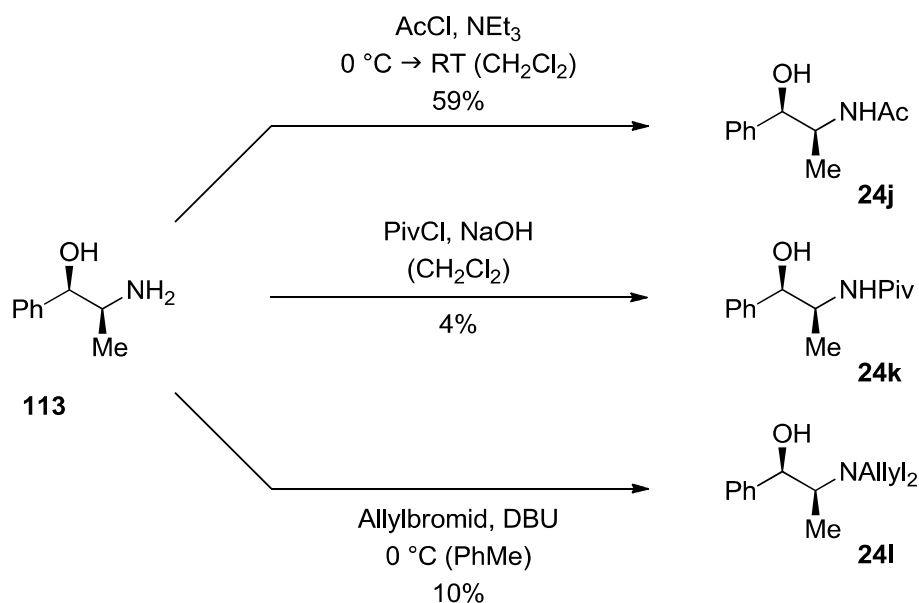
Schema 36. Synthese der benzylichen Alkohole **24b**, **24f** und **24g** aus Benzaldehyd (**112**).

Ausgehend von (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) wurden die enantiomerenreinen benzylichen Alkohole **24c** und **24h-l** synthetisiert (Schema 37 und Schema 38). Die Kondensation des Aminoalkohols **113** mit Phthalsäureanhydrid lieferte das Produkt **24c** (FG = Nphth) in 70% Ausbeute (Schema 37). Die Umsetzung von (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) mit Di-*tert*-butylcarbonat zum *N*-substituierten Produkt **24h** (FG = NHBoc) erfolgte in einer hervorragenden Ausbeute von 96%. Aus der Reaktion des Aminoalkohols **113** mit *para*-Toluolsulfonylchlorid (TsCl) resultierte das (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin-Derivat **24i** (FG = NHTs) in einer sehr guten Ausbeute von 93%.



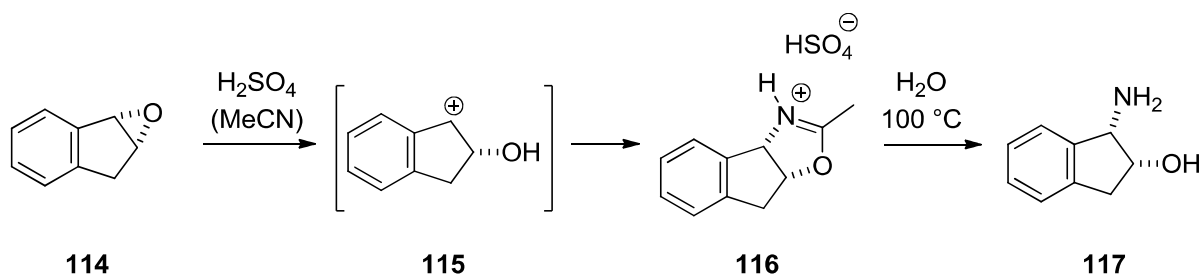
Schema 37. Synthese der enantiomerenreinen benzylichen Alkohole **24c**, **24h** und **24i** aus (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**).

Die Umsetzung des Aminoalkohols **113** zu *N*-substituierten benzylichen Alkoholen verlief nicht immer so problemlos wie mit den in Schema 37 gezeigten Elektrophilen (Schema 38). Das Ausgangsmaterial **113** wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift^[124] in 59% Ausbeute mit Acetylchlorid und Triethylamin zum *N*-acetylierten Produkt **24j** (FG = NHAc) umgesetzt. In einer Nebenreaktion fand zusätzlich eine *O*-Acetylierung statt, und es wurden 21% des *N,O*-diacetylierten Produkts erhalten. Ähnlich verhielt es sich bei der Reaktion des Aminoalkohols **113** mit Pivalinsäurechlorid (PivCl). Das gewünschte *N*-substituierte Produkt **24k** (FG = NHPiv) konnte nur in 4% Ausbeute isoliert werden. Als Hauptprodukt bildete sich das *N,O*-diacetylierte Produkt in einer Ausbeute von 37%. Das letzte Substrat in dieser Reihe enantiomerenreiner benzylicher Alkohole, das aus (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) synthetisiert werden sollte, war das *N*-Allyl-substituierte Produkt. Die Umsetzung von Verbindung **113** mit Allylbromid und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) lieferte jedoch statt des gewünschten Monosubstitutionsprodukts das am Stickstoffatom diallylierte Produkt **24l** (FG = NAllyl₂) in einer Ausbeute von 10%.



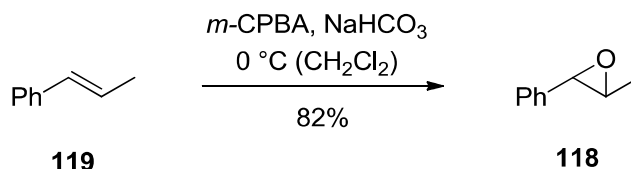
Schema 38. Synthese weiterer enantiomerenreiner benzylicher Alkohole **24j-l**.

Neben benzylichen Alkoholen sind Epoxide potentielle Vorläufer von chiralen benzylichen Kationen. *Senanayake* und *Roberts* et al. veröffentlichten die durch Schwefelsäure induzierte *Ritter*-Reaktion von Indenoxid (**114**) und Acetonitril (Schema 39).^[125] Sie zeigten in Tieftemperatur-NMR-Studien, dass die Reaktion über das benzyliche Kation **115** verläuft. Als Hauptprodukt der Reaktion isolierten sie den Tricyclus **116**, welcher in siedendem Wasser zum Aminoalkohol **117** hydrolisiert werden konnte.



Schema 39. *Ritter*-Reaktion des Epoxids **114**.^[125]

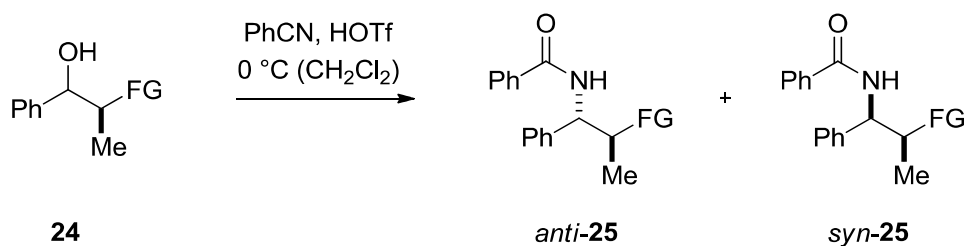
Da die Umsetzung von Epoxiden in der *Ritter*-Reaktion einen Zugang zu den als Syntheseeziele interessanten 1,2-Aminoalkoholen bietet, sollte die Anwendbarkeit der von *P. Rubenbauer* etablierten *Ritter*-Reaktionsbedingungen^[33] auf Epoxide getestet werden. Hierzu wurde das Epoxid **118** aus *trans*- β -Methylstyrol (**119**) synthetisiert (Schema 40). Das Produkt **118** wurde in einer Ausbeute von 82% isoliert.



Schema 40. Synthese des Epoxids **118** als weiterer Kationenvorläufer.

Die synthetisierten Kationenvorläufer wurden den *Ritter*-Reaktionsbedingungen unterworfen. Hierzu wurden die Substrate **24b**, **24c**, **24f-l** und **118** mit Benzonitril in Dichlormethan bei 0 °C mit Trifluormethansulfonsäure umgesetzt. Tabelle 21 zeigt die Umsetzung der benzyli-schen Alkohole **24b**, **24f** und **24g**, die als Diastereomergemische eingesetzt wurden. Die *Ritter*-Reaktion des Nitro-haltigen benzyli-schen Alkohols **24b** (FG = NO₂) verlief wie bereits von *P. Rubenbauer*^[32,33] beschrieben (vergleiche Kapitel 2.1, Tabelle 3) mit exzellenter Diastereoselektivität (d.r. = 90/10 *anti/syn*) und in einer guten Ausbeute von 80% (Tabelle 21, Eintrag 1). Aus der Reaktion des benzyli-schen Alkohols **24f** (FG = CN), der durch die α -ständige Nitril-Gruppe eine intramolekulare nukleophile Position besitzt, konnte das *Ritter*-Reaktionsprodukt **25f** nicht isoliert werden (Tabelle 21, Eintrag 2). Stattdessen entstand ein komplexes Produktgemisch, dessen Komponenten nicht identifiziert werden konnten. Das Substrat **24g** (FG = SO₃Et) konnte in einer hervorragenden Ausbeute von 98% zum *Ritter*-Reaktionsprodukt **25g** umgesetzt werden, welches als Diastereomergemisch in einem Diastereomerenverhältnis von 28/72 (*anti/syn*) isoliert wurde (Tabelle 21, Eintrag 3).

Tabelle 21. Umsetzung der Diastereomergemische **24b**, **24f** und **24g** in der *Ritter*-Reaktion.

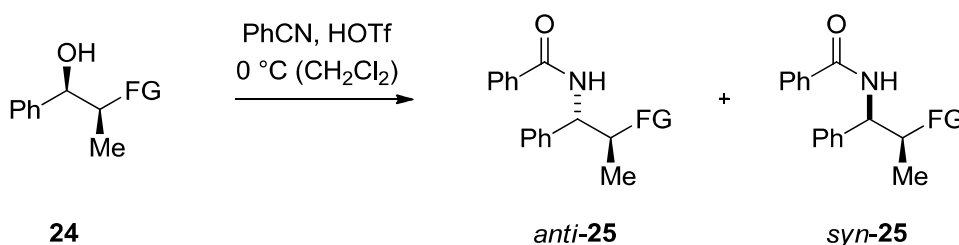


Eintrag	FG	Edukt	Produkt	d.r. (<i>anti/syn</i>)	Ausbeute [%]
1	NO ₂	24b	<i>anti</i> - 25b	90/10	80
2	CN	24f	-	-	-
3	SO ₃ Et	24g	<i>syn</i> - 25g	28/72	98

Analog wurden die enantiomerenreinen benzyli-schen Alkohole **24c** und **24h-l** den *Ritter*-Reaktionsbedingungen unterworfen (Tabelle 22). Die *Ritter*-Reaktion des Substrats **24c** (FG = NPhth) zum Amid **25c** verlief in einer exzellenten Ausbeute von 99% und in einer

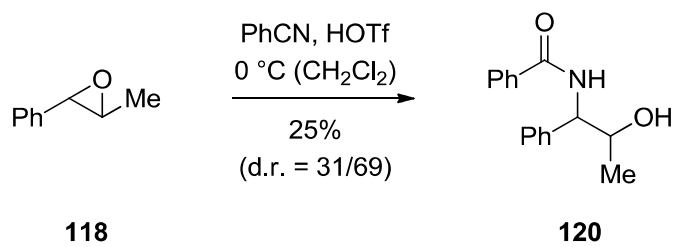
guten Diastereoselektivität (d.r. = 82/18 *anti/syn*) (Tabelle 22, Eintrag 1). Bei der Umsetzung des Carbamats **24h** (FG = NHBoc) wurde das *Ritter*-Reaktionsprodukt **25h** nicht gebildet (Tabelle 22, Eintrag 2). Durch die eingesetzte starke Brønsted-Säure wurde stattdessen die Boc-Gruppe abgespalten. Der Kationenvorläufer **24i** (FG = NHTs) wurde unselektiv mit einer Ausbeute von 56% in das Produkt *rac*-**25i** überführt (Tabelle 22, Eintrag 3). Die Umsetzung des *N*-acetylierten Substrats **24j** (FG = NHAc) lieferte **25j** als Diastereomergemisch in einem sehr guten Diastereomerenverhältnis von 90/10 (*anti/syn*) (Tabelle 22, Eintrag 4), allerdings in einer schlechten Ausbeute von lediglich 15%. Die Verbindungen **24k** (FG = NHPiv) und **24l** (FG = NAllyl₂) wurden unter den verwendeten Bedingungen nicht zu den Amiden **25k** und **25l** umgesetzt (Tabelle 22, Eintrag 5 und 6).

Tabelle 22. Umsetzung der enantiomerenreinen Benzylalkohole **24c** und **24h-l** in der *Ritter*-Reaktion.



Eintrag	FG	Edukt	Produkt	d.r. (<i>anti/syn</i>)	Ausbeute [%]
1	NPhth	24c	<i>anti</i> - 25c	82/18	99
2	NHBoc	24h	-	-	-
3	NHTs	24i	<i>rac</i> - 25i	50/50	56
4	NHAc	24j	<i>syn</i> - 25j	90/10	15
5	NHPiv	24k	-	-	-
6	NAllyl ₂	24l	-	-	-

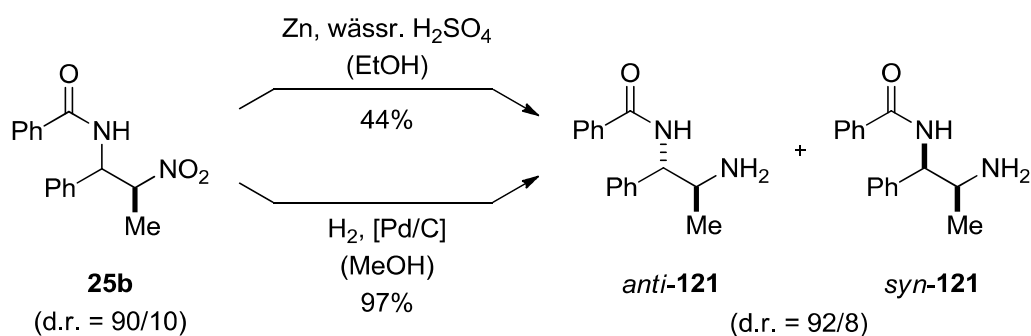
Das Epoxid **118** konnte in der *Ritter*-Reaktion mit Benzonitril und Trifluormethansulfonsäure zu dem entsprechenden Amid **120** umgesetzt werden (Schema 41). Der Amidoalkohol **120** wurde in 25% Ausbeute als Diastereomergemisch mit einem Diastereomerenverhältnis von 31/69 gebildet. Die Relativkonfiguration des Hauptprodukts des Diastereomergemisches **120** war nicht bekannt und sollte in Cyclisierungsexperimenten, wie in Kapitel 4.3.2, Schema 45 veranschaulicht, aufgeklärt werden.



Schema 41. Synthese des Amids **120** aus dem Epoxid **118**.

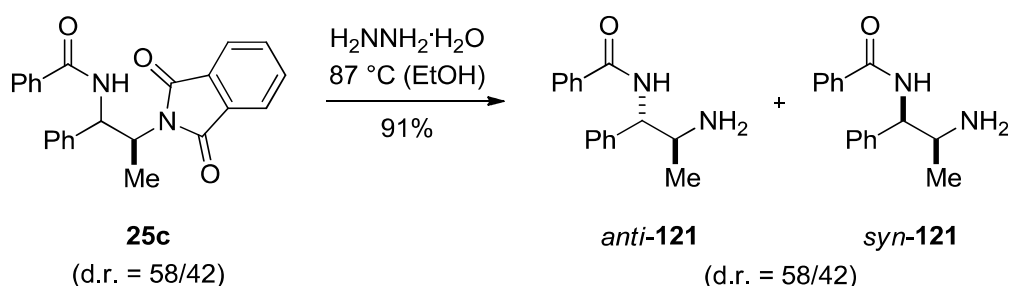
4.3.2. Aufklärung der Relativkonfiguration

Die Relativkonfiguration der *Ritter*-Reaktionsprodukte **25b** und **25c** wurde in der Arbeit von *P. Rubenbauer*^[33] nicht eindeutig bewiesen. Zur Aufklärung der jeweiligen Relativkonfiguration wurden die Diastereomerengemische **25b** und **25c** in die entsprechenden Amino-Verbindungen *anti*- und *syn*-**121** überführt und anschließend cyclisiert. Das Nitro-substituierte Diastereomerengemisch **25b** (d.r. = 90/10) konnte durch Zink und wässrige Schwefelsäure in 44% Ausbeute zu den Amino-Verbindungen *anti*- und *syn*-**121** (d.r. = 92/8) reduziert werden (Schema 42). Ein besserer Umsatz wurde in der durch Palladium auf Kohle katalysierten Hydrierung des Diastereomerengemisches **25b** (d.r. = 90/10) erzielt, welche die Reduktionsprodukte *anti*- und *syn*-**121** in einem Diastereomerenverhältnis von 92/8 (*anti*/*syn*) in einer hervorragenden Ausbeute von 97% lieferte.



Schema 42. Reduktion des Diastereomerengemisches **25b** zu den Amino-Verbindungen *anti*- und *syn*-**121**.

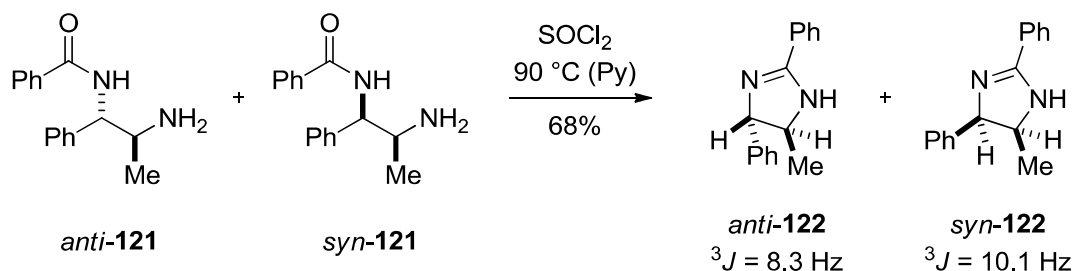
Das Diastereomerengemisch **25c** (d.r. = 58/42) wurde durch Hydrazinolyse in die Amino-Verbindungen *anti*- und *syn*-**121** überführt (Schema 43). Die verwendeten Bedingungen lieferten die Amine *anti*- und *syn*-**121** in 91% Ausbeute als Diastereomerengemisch in einem Diastereomerenverhältnis von 58/42 (*anti*/*syn*).



Schema 43. Hydrazinolyse des Diastereomerengemisches **25c** unter Bildung der Amine *anti*- und *syn*-**121**.

Durch die Cyclisierung des Diastereomerengemisches *anti*- und *syn*-**121** mit Thionylchlorid wurden die 1*H*-Imidazole *anti*- und *syn*-**122** in 68% Ausbeute gebildet (Schema 44). Das Ver-

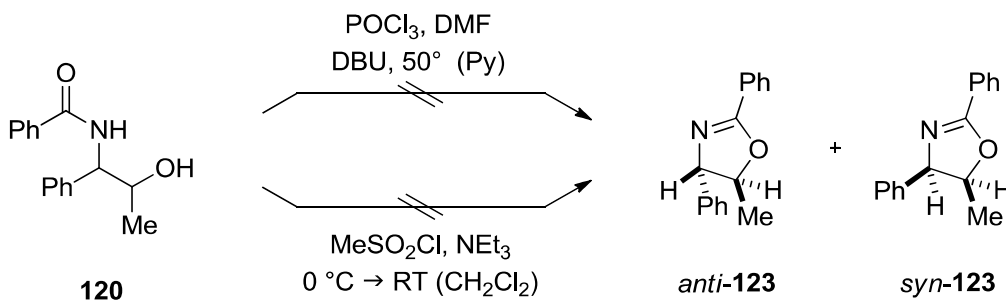
hältnis von *anti*-**122** zu *syn*-**122** entsprach dem Diastereomerenverhältnis des eingesetzten Diastereomergemisches **121**.



Schema 44. Cyclisierung der Amide *anti*- und *syn*-**121** zu den 1*H*-Imidazolen *anti*-**122** und *syn*-**122**.

Durch den Vergleich der synthetisierten cyclischen Verbindungen *anti*-**122** und *syn*-**122** mit den Literaturwerten gelang es, rückschließend die Relativkonfiguration der Ritter-Reaktionsprodukte **25b** (FG = NO₂) und **25c** (FG = NPhth) zu bestimmen.^[126] Durch NOESY-Experimente wurden die Strukturen weiter belegt. Die Annahme von *P. Rubenbauer*,^[32,33] dass in den Ritter-Reaktionen der benzylicischen Alkohole **24b** (FG = NO₂) und **24c** (FG = NPhth) vor allem *anti*-**25b** und *anti*-**25c** als Hauptprodukte gebildet werden, konnte somit bestätigt werden.

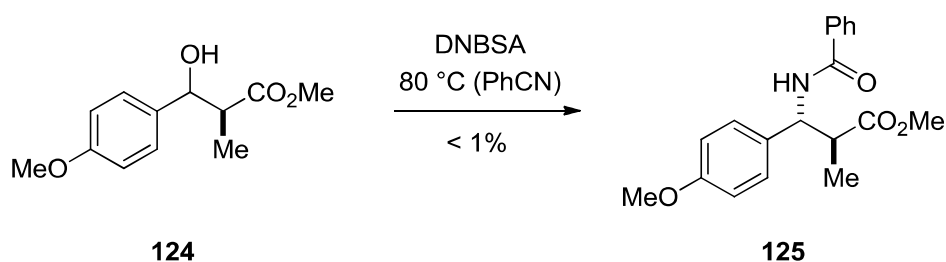
Die Relativkonfiguration des aus dem Epoxid **118** gebildeten Ritter-Reaktionsprodukts **120** sollte ebenfalls durch eine Cyclisierung und einen anschließenden Literaturvergleich ermittelt werden (Schema 45). Laut Literatur sollte es möglich sein, das Diastereomergemisch **120** unter Inversion der Konfiguration in die 2-Oxazoline *anti*- und *syn*-**123** zu überführen.^[127,128] Durch die Umsetzung des Diastereomergemisches **120** mit dem *Vilsmeier*-Reagenz^[127] konnten die 2-Oxazoline *anti*-**123** und *syn*-**123** jedoch nicht erhalten werden. Ebenso wenig gelang die Cyclisierung zu *anti*-**123** und *syn*-**123** mit Methansulfonsäurechlorid.^[128] Die Relativkonfiguration des Diastereomergemisches **120** konnte somit nicht aufgeklärt werden. Durch einen Literaturvergleich mit einem ähnlichen offenkettigen System kann lediglich gemutmaßt werden, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das *syn*-Diastereomer handelt.



Schema 45. Cyclisierungsversuche des Ritter-Reaktionsprodukts **120**.

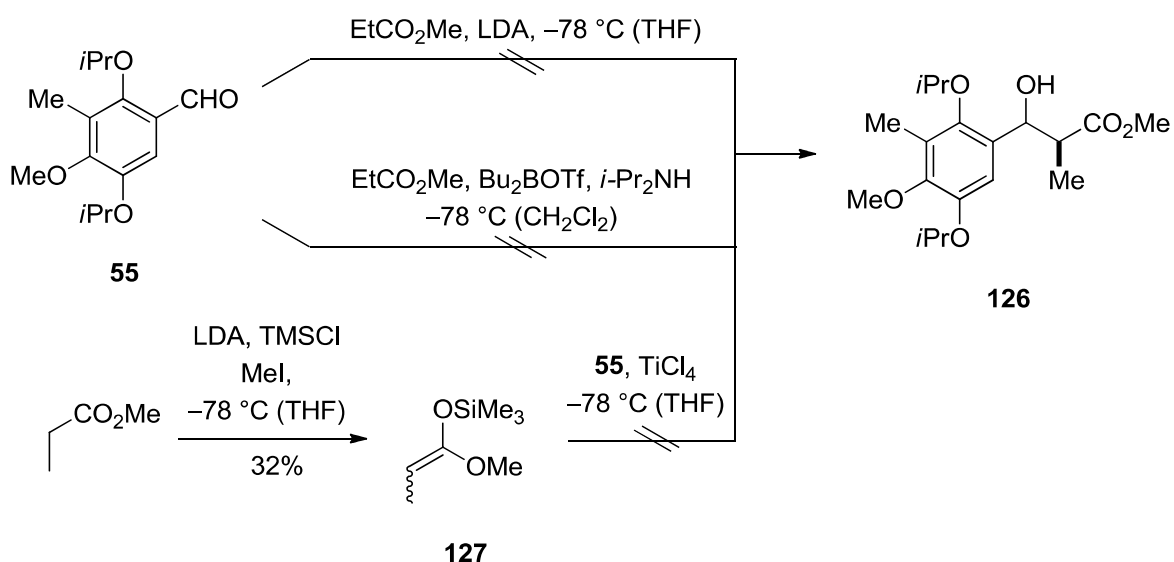
4.3.3. Umsetzung des aromatischen Fragments zu einem benzylichen Alkohol als Testsystem für die Ritter-Reaktion

P. Rubenbauer gelang es in seiner Dissertation nicht, elektronenreiche Benzylalkohole, wie den *para*-Methoxy-substituierten Benzylalkohol **124**, erfolgreich in der Ritter-Reaktion umzusetzen (Schema 46).^[33] Das gewünschte Produkt **125** wurde in der säurekatalysierten Reaktion (DNBSA = 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure) nur in Spuren gebildet, was damit begründet wurde, dass das intermediär gebildete Carbeniumion für den Angriff des Nucleophils nicht ausreichend elektrophil war.



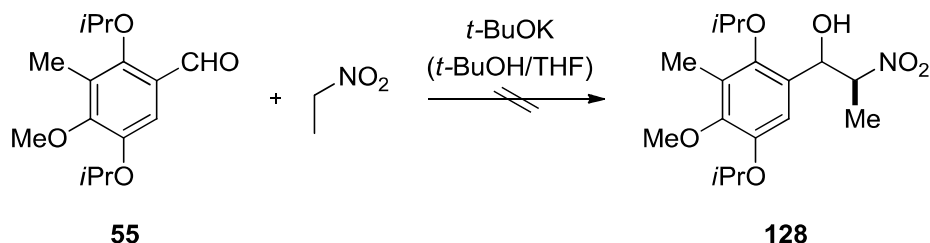
Schema 46. *P. Rubenbauers* Umsetzung des *para*-Methoxy-substituierten benzylichen Alkohols **124**.^[33]

Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit Studien zur Umsetzbarkeit eines von Aldehyd **55** abgeleiteten benzylichen Alkohols durchgeführt werden, der im Gegensatz zur Substratpalette der Vorarbeiten sehr elektronenreich ist. Ziel war es, aus dem aromatischen Fragment **55** den Benzylalkohol **126** zu synthetisieren und als Testsystem in diastereoselektiven, intermolekularen Ritter-Reaktionen einzusetzen. Einen klassischen Zugang zu Benzylalkoholen wie **126** aus Aldehyden bietet die Aldolreaktion.^[59] Die Umsetzung des sehr elektronenreichen aromatischen Aldehyds **55** erwies sich als nicht trivial (Schema 47). Nach Standardbedingungen wurde der Aldehyd **55** mit dem Esterenolat, das durch Deprotonierung von Propionsäuremethylester durch Lithiumdi-*iso*-propylamid erzeugt wurde, umgesetzt.^[60] Es fand kein nukleophiler Angriff am Aldehyd **55** statt, und der Alkohol **126** wurde nicht gebildet. Ebenso erfolglos verlief die Bor-vermittelte Aldolreaktion des Aldehyds **55** nach *Masamune* mit dem aus Propionsäuremethylester gebildeten Borenolat, die für gewöhnlich hervorragende Ergebnisse in der Umsetzung mit Aldehyden liefert.^[129,130] In einer weiteren Variante, der Aldolreaktion nach *Mukaiyama*, kommen Silylenolether zum Einsatz.^[131] Nach einer solchen Versuchsvorschrift wurde Propionsäuremethylester durch Lithiumdi-*iso*-propylamid, Trimethylsilylchlorid und Methyljodid in den Silylenolether **127** überführt.^[132] Verbindung **127** wurde in Gegenwart der Lewis-Säure Titan-tetrachlorid mit dem Aldehyd **55** umgesetzt, das *Mukaiyama*-Aldolprodukt **126** wurde jedoch nicht gebildet.



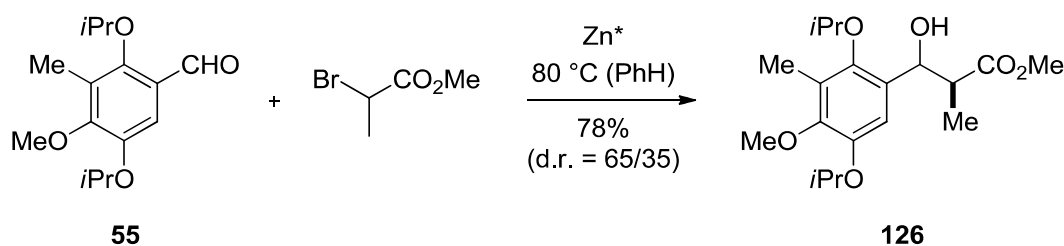
Schema 47. Geplante Umsetzung des Aldehyds **55** zum benzyliischen Alkohol **126**.

Wie in Tabelle 21 gezeigt, lieferte auch die Nitro-Gruppe das erforderliche *anti*-Produkt als Hauptprodukt in der *Ritter*-Reaktion. Da Nitronate als gute Nukleophile leicht mit Carbonyl-Verbindungen reagieren, sollte der Benzylalkohol **128** als Testsystem für die *Ritter*-Reaktion synthetisiert werden (Schema 48). Der Aldehyd **55** wurde mit Nitroethan und Kalium-*tert*-butanolat nach *Henry*-Aldolreaktionsbedingungen umgesetzt.^[133] Der benzyliische Alkohol **128** konnte jedoch nicht isoliert werden.



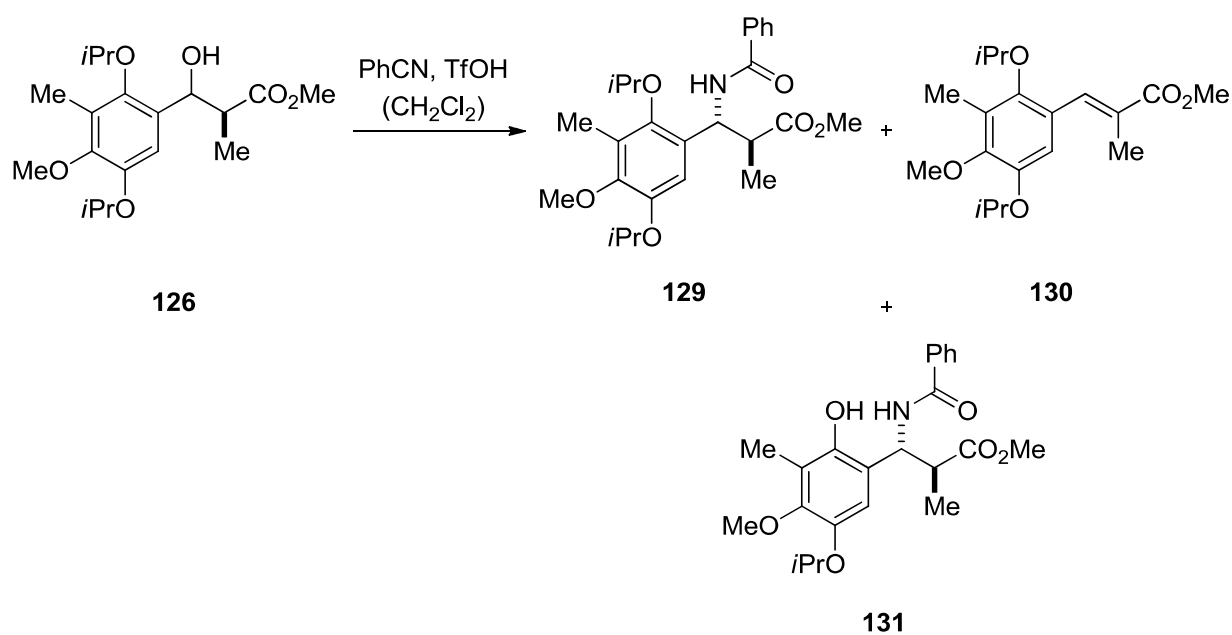
Schema 48. Umsetzung des aromatischen Aldehyds **55** unter *Henry*-Aldolreaktionsbedingungen.^[133]

Chemoselektive *C,C*-Verknüpfungen können auch mit Organozink-Reagenzien durchgeführt werden, die weniger nukleophil und basisch sind als die korrespondierenden Organolithium- und Organomagnesium-Spezies und deshalb eine größere Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen besitzen.^[63] Diese Vorteile wurden in der *Reformatsky*-Reaktion genutzt, bei der das Zinkesterenolat von 2-Brompropionsäuremethylester an den Aldehyd **55** addiert wurde (Schema 49).^[134] Für die erfolgreiche Insertion von Zink in die Kohlenstoff-Brom-Bindung wurde das Metall mit Iod aktiviert. Die Addition des Zinkorganyls an den Aldehyd **55** in siedendem Benzol lieferte den benzyliischen Alkohol **126** in 78% Ausbeute in einem Diastereomerenverhältnis von 65/35.



Schema 49. Synthese des benzylichen Alkohols **126** durch Addition eines Zinkesterenolats an den Aldehyd **55** in einer *Reformatsky*-Reaktion.^[134]

Der chirale benzyliche Alkohol **126** wurde mit Benzotrinitril unter *Ritter*-Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 23). Zunächst wurden die von *P. Rubenbauer* optimierten Bedingungen angewendet, nach denen eine 0.25 molare Lösung von **126** in Dichlormethan bei 0 °C mit Benzotrinitril und Trifluormethansulfonsäure versetzt wurde (Tabelle 23, Eintrag 1).^[32,33] Das *Ritter*-Reaktionsprodukt **129** wurde in 41% Ausbeute als Diastereomergemisch in einem Diastereomerenverhältnis von 88/12 isoliert. In einer Nebenreaktion wurde Wasser unter Bildung des konjugierten Esters **130** eliminiert. Eine Verdünnung der Reaktionslösung auf 0.17 mol/L verbesserte das Verhältnis von Produkt **129** zu Eliminierungsprodukt **130** (Tabelle 23, Eintrag 2). Die Verdünnung nahm außerdem Einfluss auf die Diastereoselektivität. Das Produkt **129** wurde in der verdünnten Reaktionslösung in 53% Ausbeute und ausschließlich in Form seines *anti*-Diastereomers gebildet. Durch weitere Verdünnung des Reaktionsgemisches konnte die Ausbeute des gewünschten Produkts **129** nicht erhöht werden (Tabelle 23, Eintrag 3). Möglicherweise bedingt durch die längere Reaktionsdauer wurde eine weitere Nebenreaktion, die Abspaltung einer der beiden *iso*-Propyl-Gruppen, unter Bildung des Phenols **131** beobachtet. Eine enorme Verbesserung des Umsatzes von Alkohol **126** zum gewünschten Produkt **129** wurde durch eine Reaktionstemperatur von –10 °C und eine Konzentration von 0.08 mol/L erzielt (Tabelle 23, Eintrag 4). Unter diesen Bedingungen wurde das diastereomerenreine Amid *anti*-**129** in 91% Ausbeute erhalten. Die Reaktion bei –20 °C und einer Konzentration von 0.08 mol/L führte dazu, dass das Amid **129** im Vergleich zur Umsetzung bei –10 °C in einer geringeren Ausbeute von 74% gebildet wurde und gleichzeitig mehr Eliminierungsprodukt in 19% Ausbeute gebildet wurde (Tabelle 23, Eintrag 5).

Tabelle 23. Ritter-Reaktion des Testsystems **126** mit Benzonitril.

Eintrag	Konzentration 126	Temperatur	129 (d.r. <i>anti/syn</i>)	Nebenprodukt
1	0.25 mol/L	0 °C	41% (88/12)	54% 130
2	0.17 mol/L	0 °C	53% (100/0)	34% 130
3	0.15 mol/L	0 °C	49% (100/0)	36% 131
4	0.08 mol/L	-10 °C	91% (100/0)	7% 131
5	0.08 mol/L	-20 °C	74% (100/0)	19% 130

Das Stereozentrum, das im Schlüsselschritt der Totalsynthese von Bioxalomycin β 2 (**12**) durch die Ritter-Reaktion aufgebaut werden soll, muss zu seinem benachbarten Stereozentrum *anti*-ständig sein. Die Aufklärung der Relativkonfiguration des Ritter-Reaktionsprodukts **129** erfolgte durch Röntgenkristallographie, wodurch die *anti*-Konfiguration des Amids **129** eindeutig bewiesen wurde (Abbildung 7).

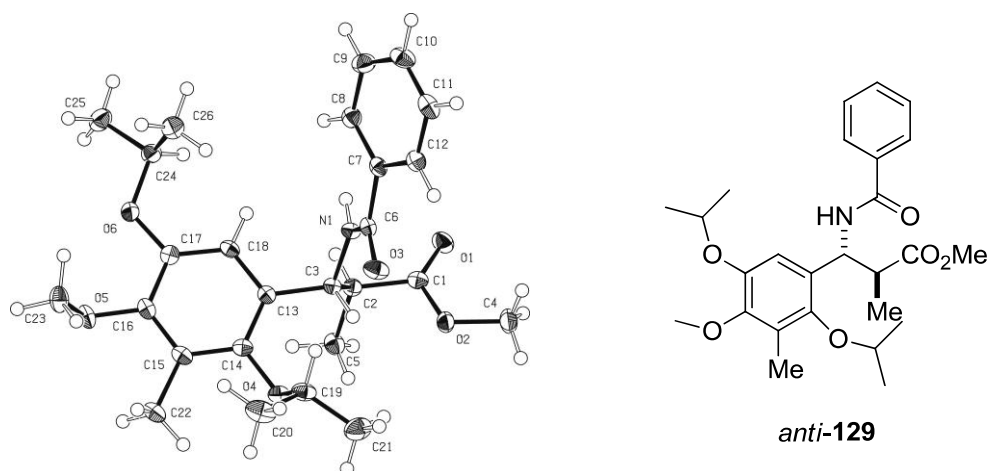
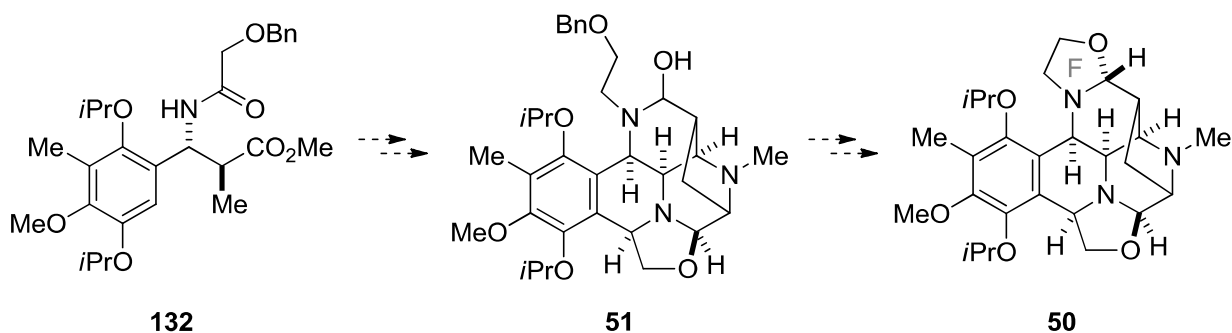


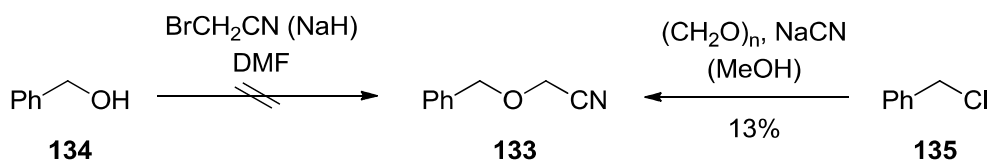
Abbildung 7. Kristallstrukturanalyse des Amids *anti*-129.

Ziel der diastereoselektiven *Ritter*-Reaktion ist nicht nur der Aufbau des *N*-substituierten Stereozentrums in benzylicher Position, sondern auch die Einführung der Funktionalitäten, die für den Ringschluss zum Oxazolidin benötigt werden. Wie bereits in Schema 10 (Kapitel 3.2.1) gezeigt, soll der Polycyclus **50** aus einem der Verbindung **132** analogen System aufgebaut werden (Schema 50). Der Oxazolidin-Ring F in **50** soll durch die Reaktion eines Amino-Alkohols mit einem Aldehyd gebildet werden. Die dazu erforderliche 1,2-Aminoalkohol-Funktionalität soll in einer *Ritter*-Reaktion durch das verwendete Nitril eingeführt werden.



Schema 50. Geplante Bildung des Oxazolidin-Rings im Naturstoffvorläufer **50** ausgehend vom *Ritter*-Reaktionsprodukt **132**.

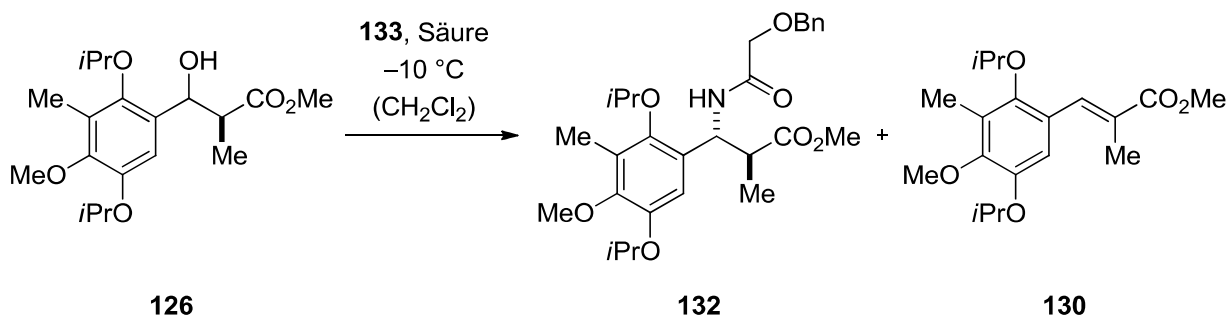
Ein geeignetes Nitril, das die erforderliche 1,2-Difunktionalität besitzt, und einen Ringschluss zum Oxazolidin ermöglichen sollte, ist 2-(Benzyloxy)acetonitril (**133**). Die Umsetzung von Benzylalkohol (**134**) mit 2-Bromacetonitril in einer *Williamson*-Ethersynthese führte nicht zur Bildung des Nitrils **133** (Schema 51).^[135] Stattdessen war das Nitril **133** aus Benzylchlorid (**135**), *para*-Formaldehyd und Natriumcyanid in 13% Ausbeute zugänglich.^[136]



Schema 51. Synthese von 2-(Benzyloxy)acetonitril (**133**) aus Benzylchlorid (**135**).^[136]

2-(Benzyloxy)acetonitril (**133**) wurde als Nukleophil unter *Ritter*-Reaktionsbedingungen mit dem Benzylalkohol **126** umgesetzt (Tabelle 24). Die Reaktion des benzylichen Alkohols **126** unter Verwendung der für die Synthese von *anti*-**129** optimierten Reaktionsbedingungen (vergleiche Tabelle 23) lieferte das *Ritter*-Reaktionsprodukt **132** in 34% Ausbeute als Diastereomerenmisch in einem Diastereomerenverhältnis von 71/29 (*anti/syn*) (Tabelle 24, Eintrag 1). Das Eliminierungsprodukt **130** wurde in 52% Ausbeute gebildet. Diese unerwünschte Nebenreaktion, die durch die starke Brønsted-Säure eingeleitet wurde, ist dadurch begünstigt, dass durch die Wassereliminierung ein vollständig konjugiertes System gebildet wird. Da das durch den Einfluss der Säure gebildete Kation durch den elektronenreichen Aromat gut stabilisiert ist, sollten auch weniger starke Säuren als die Trifluormethansulfonsäure zur Erzeugung des Carbeniumions einsetzbar sein. Verschiedene Lewis-Säuren wurden getestet (Tabelle 24, Eintrag 2 bis 5). Scandium(III)triflat und Bortrichlorid führten nicht zur Bildung des Amids **132** aus dem Benzylalkohol **126** und dem Nitril **133** (Tabelle 24, Eintrag 2 und 5). Die Eisen-trichlorid-vermittelte *Ritter*-Reaktion lieferte das Produkt **132** in 32% Ausbeute als Diastereomerenmisch in einem Diastereomerenverhältnis von 64/36 (*anti/syn*) (Tabelle 24, Eintrag 3). Das beste Resultat wurde mit Bortrifluorid erzielt (Tabelle 24, Eintrag 4). Das Amid **132** wurde zwar nur in einer mäßigen Ausbeute von 44% erhalten, jedoch als Diastereomerenmisch mit einem guten Diastereomerenverhältnis von 85/15 (*anti/syn*). Neben dem *Ritter*-Reaktionsprodukt **132** wurde in den durch die Lewis-Säuren induzierten Reaktionen ebenfalls das Eliminierungsprodukt **130** gebildet. Ein weiteres Screening der Reaktionsbedingungen zur Optimierung der *Ritter*-Reaktion und zur Vermeidung der Eliminierungsreaktion wurde an dieser Stelle nicht durchgeführt, da lediglich die Umsetzbarkeit des elektronenreichen benzylichen Alkohols **126** mit dem Nitril **133** in der diastereoselektiven *Ritter*-Reaktion bewiesen werden sollte.

Tabelle 24. Umsetzung des benzylichen Alkohols **126** mit 2-(Benzyloxy)acetonitril (**133**) in einer diastereoselektiven *Ritter*-Reaktion.

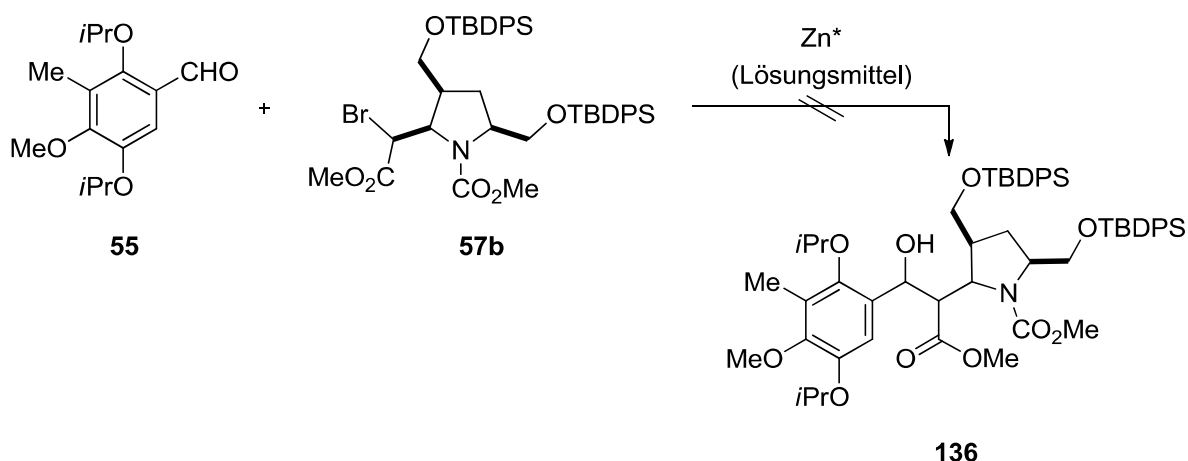


Eintrag	Säure	132 (d.r. <i>anti/syn</i>)	Nebenprodukt 130
1	TfOH	34% (71/29)	52%
2	Sc(OTf) ₃	-	-
3	FeCl ₃	32% (64/36)	35%
4	BF ₃	44% (85/15)	56%
5	BCl ₃	-	-

4.4. Verknüpfung der Hauptfragmente

Aufbauend auf den Ergebnissen der Synthese des benzylichen Alkohols **126** (siehe Kapitel 4.3.3, Schema 47 bis Schema 49), der als Testsystem in den diastereoselektiven *Ritter*-Reaktionen diente, sollte das aromatische Hauptfragment **55** mit dem Pyrrolidin-Hauptfragment **57b** in den benzylichen Alkohol **136** überführt werden (Tabelle 25). Analog zur Synthese des Benzylalkohols **126** wurden der Aldehyd **55** und das Bromid **57b** unter *Reformatsky*-Reaktionsbedingungen mit durch Iod aktiviertem Zink in siedendem Benzol umgesetzt (Tabelle 25, Eintrag 1). Es fand keine Reaktion zu Verbindung **136** statt. In einem anderen Versuch wurde Zink mit 1,2-Dibromethan und Trimethylsilylchlorid aktiviert. Die Reaktion dieses aktivierten Zinks mit dem Bromid **57b** zum Zinkorganyl und dessen weitere Umsetzung mit dem Aldehyd **55** führte ebenfalls nicht zur Bildung des Produkts **136** (Tabelle 25, Eintrag 2). Auch die Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel anstelle von Benzol lieferte nicht den Alkohol **136** (Tabelle 25, Eintrag 3).

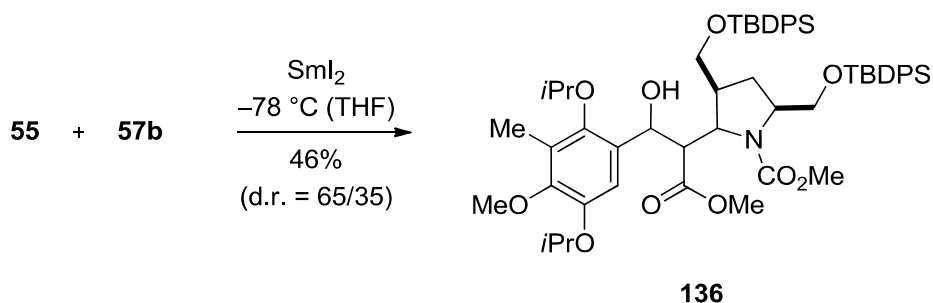
Tabelle 25. Umsetzung des Aldehyds **55** mit dem Bromid **57b** unter *Reformatsky*-Reaktionsbedingungen.



Eintrag	Äq. 55	Zn*	Lösungsmittel	Ausbeute
1	1.9	I ₂	PhH	-
2	1.9	DBE/TMSCl	PhH	-
3	1.2	DBE/TMSCl	THF	-

Es gibt zahlreiche Versuchsvorschriften von *Reformatsky*-Reaktionen, die andere Metalle oder Metallsalze an Stelle von Zink verwenden.^[63] Beispielsweise kommt Samariumdiodid, das sogenannte *Kagan*-Reagenz,^[137] immer häufiger zur Anwendung. Es ermöglicht dabei Transformationen mit sehr hoher Diastereoselektivität.^[138,139] Angeregt durch die vielen Bei-

spiele in der Literatur wurde Samariumdiodid in der Umsetzung des Aldehyds **55** mit dem Halogenid **57b** eingesetzt (Schema 52). Mit diesem Reagenz gelang es, den Alkohol **136** aus dem Aldehyd **55** und dem Bromid **57b** in 46% Ausbeute darzustellen. Der benzyliche Alkohol **136** wurde als Gemisch zweier Diastereomere in einem Diastereomerenverhältnis von 65/35 isoliert.



Schema 52. Samariumdiodid-vermittelte *Reformatsky*-artige Verknüpfung des aromatischen Aldehyds **55** mit dem bromierten Pyrrolidin **57b**.

Bei der in Schema 52 gezeigten Reaktion entstanden nur zwei der vier theoretisch möglichen Diastereomere. Das lässt darauf schließen, dass der Angriff am Aldehyd **55** selektiv von einer Seite erfolgte. Die vorangehende Bildung des Bromids **57b** aus dem Ester **56b** erfolgte ebenfalls diastereoselektiv. Das Halogenid **57b** wurde als einziges Diastereomer isoliert (siehe Kapitel 4.2, Schema 34). Für eine erfolgreiche Synthese von Bioxalomycin β 2 (**12**) aus dem benzylichen Alkohol **136** ist die Relativkonfiguration der Substituenten an C2 und C2' des Alkohols **136** entscheidend (Abbildung 8).

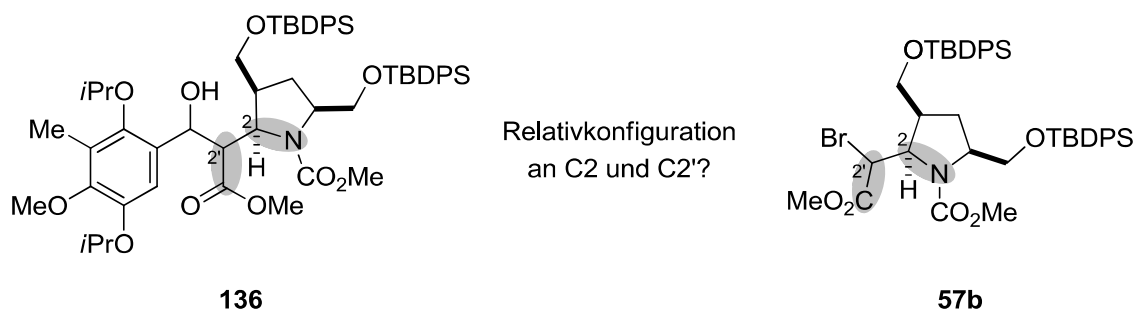
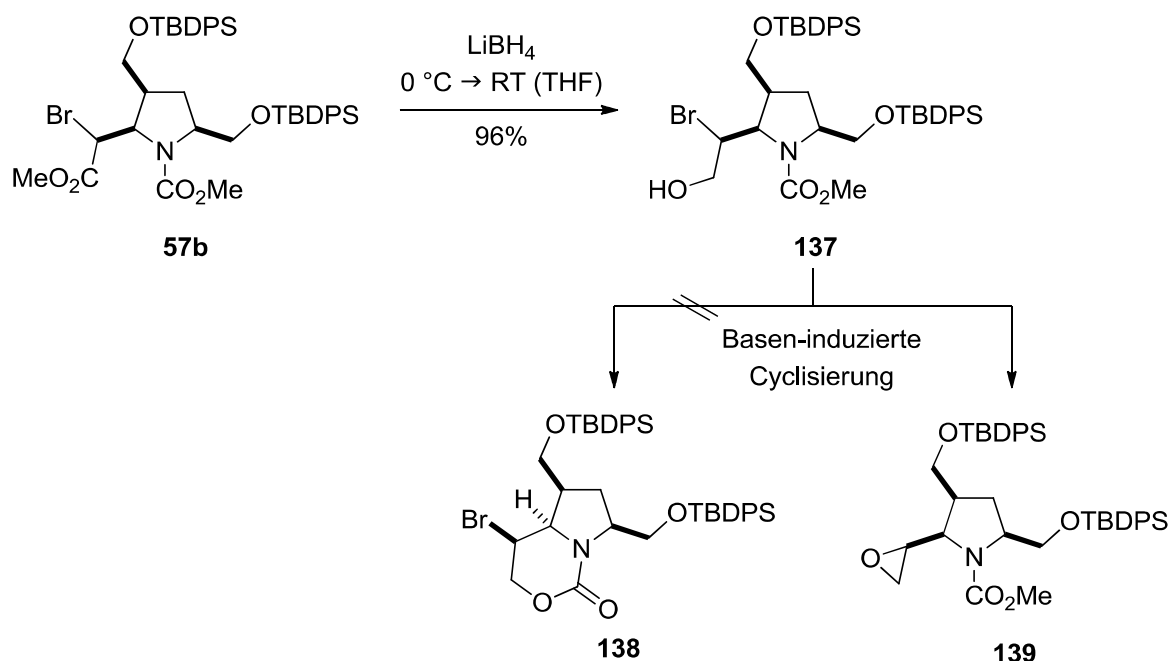


Abbildung 8. Ungeklärte Relativkonfiguration an C2 und C2' des benzylichen Alkohols **136** und des Bromids **57b**.

Da die Relativkonfigurationen an C2 und C2' des benzylichen Alkohols **136** und des Bromids **57b** vermutlich identisch sind, kann diese gleichermaßen am Alkohol **136** oder am Bromid **57b** aufgeklärt werden. Eine röntgenkristallographische Konfigurationsaufklärung war nicht möglich, da alle Versuche, den Alkohol **136** oder das Bromid **57b** zu kristallisieren, erfolglos blieben.

Deshalb sollte die Aufschlüsselung der Struktur über den Alkohol **137** und dessen Überführung in das cyclische Carbamat **138** erfolgen (Tabelle 26). Die Reduktion des Methylsters **57b** zum primären Alkohol **137** mit Lithiumborhydrid gelang in 96% Ausbeute. Die baseninduzierte Cyclisierung des Alkohols **137** lieferte unter keiner der verwendeten Bedingungen das Carbamat **138**. Statt der Bildung des sechsgliedrigen Carbamats **138** erfolgte bevorzugt der Ringschluss zum Epoxid **139**.

Tabelle 26. Reduktion des Esters **57b** zum Alkohol **137** und anschließende Cyclisierung.



Eintrag	Base	Temperatur	Lösungsmittel	Ausbeute 138
1	$\text{KO}t\text{Bu}$	RT	THF	-
2	$\text{KO}t\text{Bu}$	$66\text{ }^\circ\text{C}$	THF	-
3	LiHMDS	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -40\text{ }^\circ\text{C}$	THF	-
4	NaH	$0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	THF	-

Der benzyliche Alkohol **136** und das Pyrrolidin **57b** lagen als rotationsgehinderte Moleküle vor. Es war nicht möglich, die Relativkonfiguration über NMR-spektroskopische Messungen zu ermitteln, da keine NOE-Wechselwirkungen sichtbar waren. Die 3J -Kopplungskonstante von 7.1 Hz der Protonen an C2 und C2' des Pyrrolidins **57b** ließ unter der Annahme eines Diederwinkels von etwa 60° zwar darauf schließen, dass Verbindung **57b** in der erforderlichen Relativkonfiguration vorliegt, lieferte jedoch keinen eindeutigen Beweis (Abbildung 9).

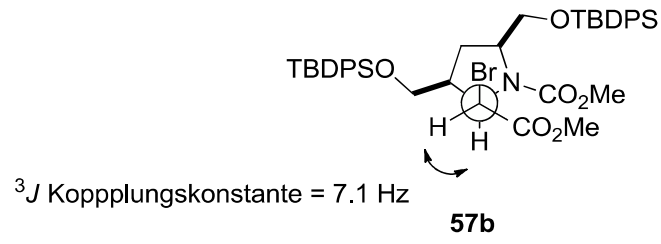
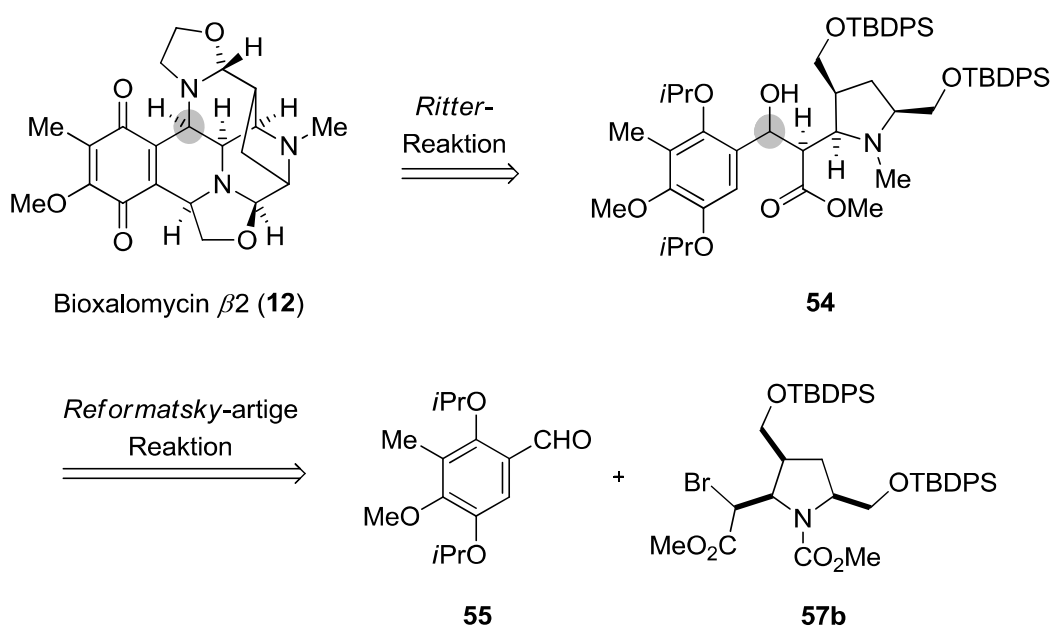


Abbildung 9. *Newman*-Projektion des Pyrrolidins **57b**.

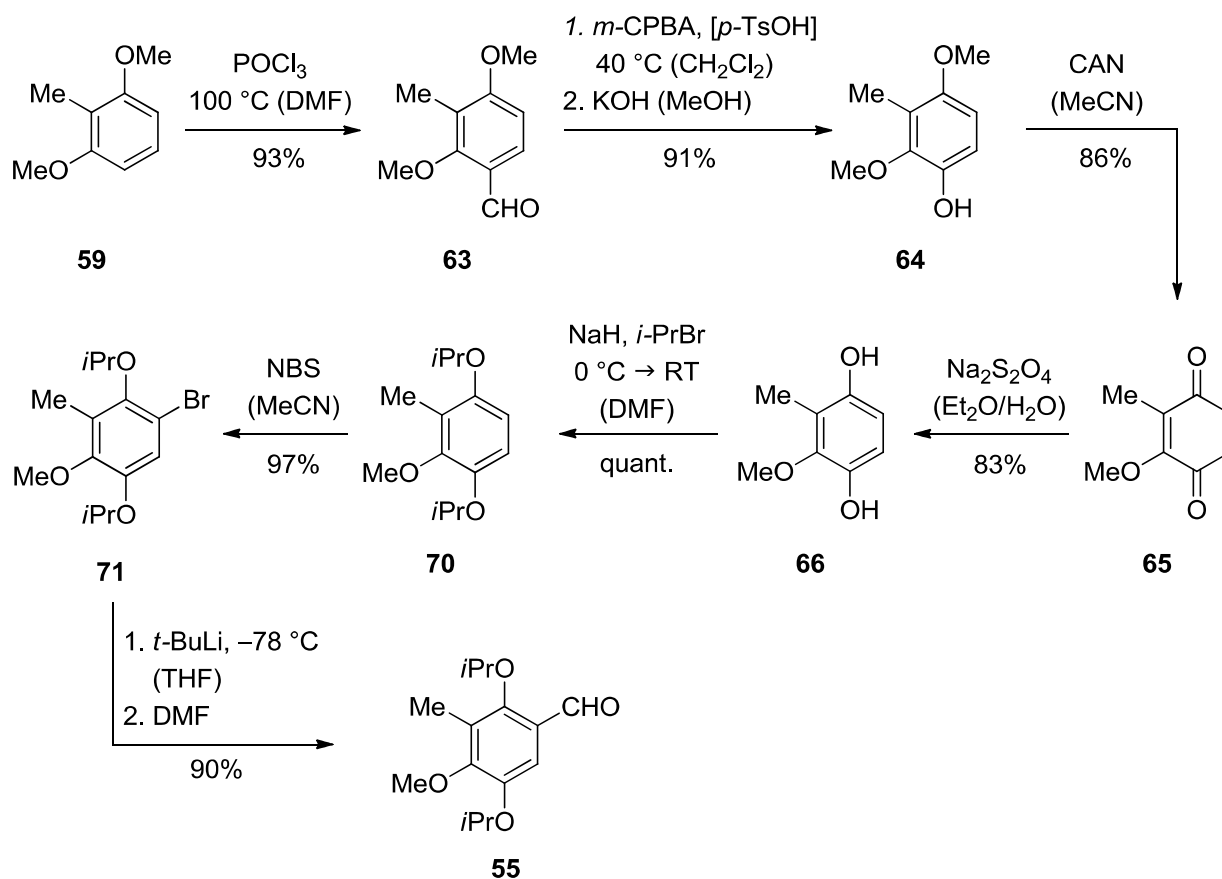
5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, Bioxalomycin β 2 (**12**) in einer konvergenten Synthese aus dem aromatischen Aldehyd **55** und dem Pyrrolidin **57b** als Hauptfragmente darzustellen (Schema 53). Die beiden Hauptfragmente **55** und **57b** wurden synthetisiert und in einer *Reformatsky*-artigen Aldolreaktion zum benzylichen Alkohol **54** umgesetzt. Dieser benzyliche Alkohol soll im Schlüsselschritt der Synthese in einer diastereoselektiven *Ritter*-Reaktion umgesetzt werden, wodurch das *N*-substituierte Stereozentrum in benzylicher Position an **54** diastereoselektiv aufgebaut werden soll.



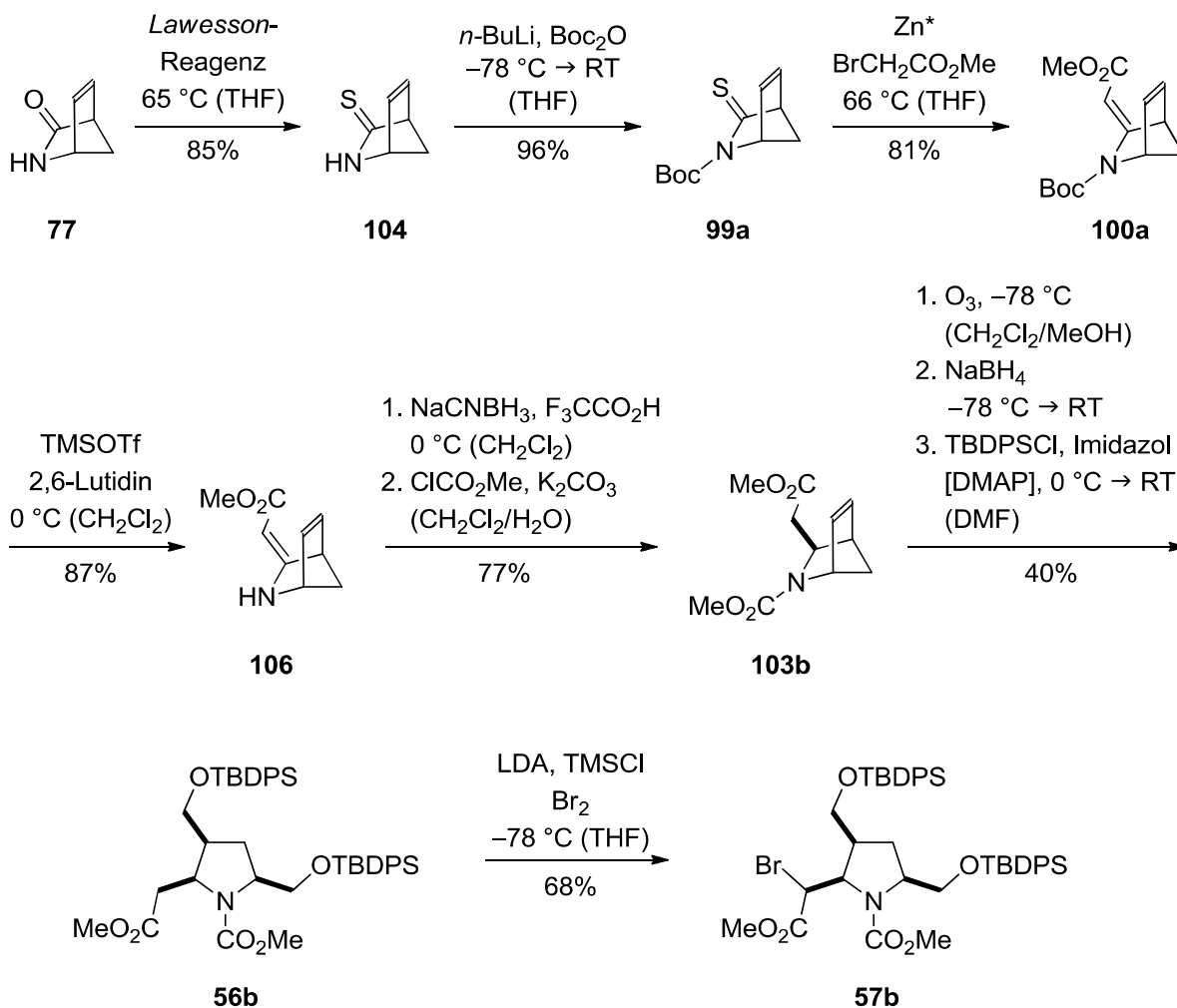
Schema 53. Konvergenter Syntheseplan von Bioxalomycin β 2 (**12**), welches aus den Hauptfragmenten **55** und **57b** synthetisiert werden soll.

Der aromatische Aldehyd **55** wurde ausgehend von 2,6-Dimethoxytoluol (**59**) über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 53% synthetisiert (Schema 54).^[68,69] Die zweistufige Formylierung des *iso*-Propyl-geschützten Hydrochinons **70** über einen Halogen-Metall-Austausch am Arylhalogenid **71** erwies sich als vorteilhafter als die direkte Formylierung von **70**.



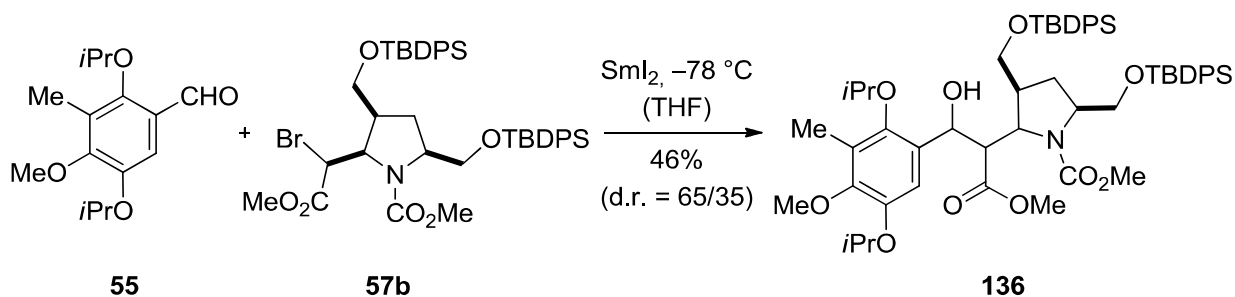
Schema 54. Synthese des aromatischen Fragments **55** ausgehend von 2,6-Dimethoxytoluol (**59**).

Der hochsubstituierte Pyrrolidin-Ring **57b** stellte aufgrund dreier all-*cis*-ständiger Substituenten eine synthetische Herausforderung dar. Wegen mangelnder Reaktivität und Isomerisierungen wurden zwei ursprünglich geplante Syntheserouten verworfen. Erfolgreich war eine Synthesestrategie, die von dem sogenannten *Vince*-Lactam (**77**) ausging und das dreifach substituierte Pyrrolidin **57b** über sieben Stufen in einer Gesamtausbeute von 12% lieferte (Schema 55). Der Vorteil dieser Route lag darin, dass in den bicyclischen Verbindungen zwei der drei Substituenten durch eine Brücke fixiert waren, wodurch eine Isomerisierung ausgeschlossen wurde. Da die olefinische Doppelbindung erst auf einer späten Stufe der Synthese durch Ozonolyse des Bicyclus **103b** unter Bildung des Pyrrolidins **56b** gespalten wurde, gelang es, das Pyrrolidin-Fragment **57b** diastereomerenrein darzustellen.



Schema 55. Synthese des Pyrrolidin-Fragments **57b** aus dem Bicyclus **77**.

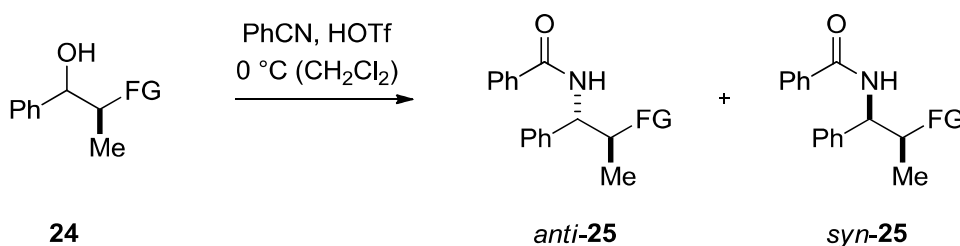
Die beiden Hauptfragmente **55** und **57b** wurden in einer Samariumdiodid-vermittelten *Reformatsky*-artigen Reaktion in 46% Ausbeute zum benzylichen Alkohol **136** umgesetzt, welcher als Gemisch zweier Diastereomere gebildet wurde (d.r. = 65/35) und als Ausgangsmaterial im Schlüsselschritt der Synthese, der *Ritter*-Reaktion, eingesetzt werden kann (Schema 56).



Schema 56. Umsetzung des Aldehyds **55** mit dem Bromid **57b** zum benzylichen Alkohol **136**.

Die *Ritter*-Reaktion spielte eine zentrale Rolle in der Planung der Totalsynthese von Bioxalomycin β 2 (**12**). Deshalb wurden in methodischen Studien die benzylichen Alkohole **24** als

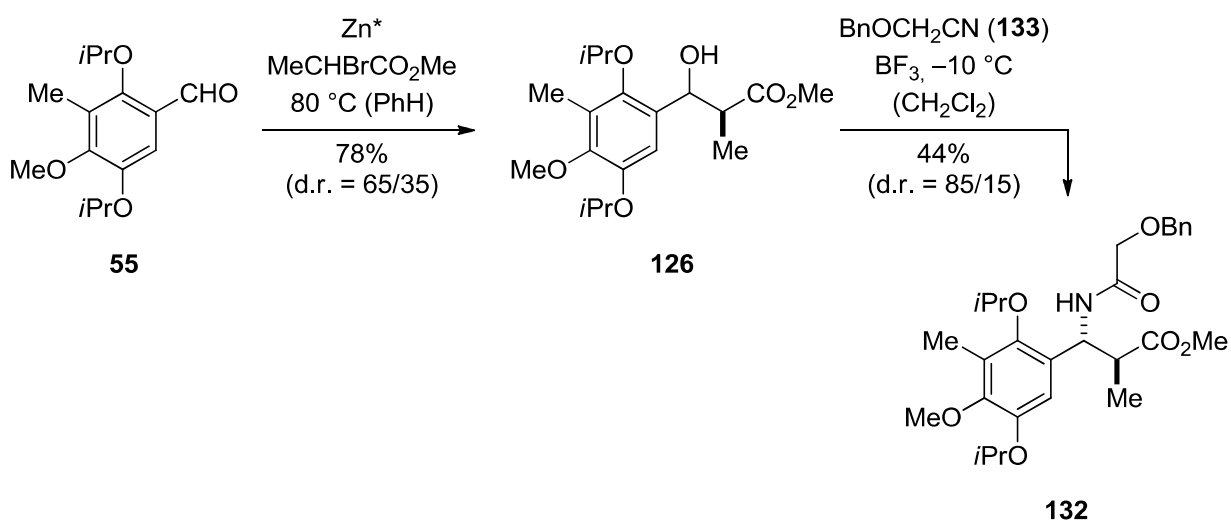
Kationenvorläufer^[33] synthetisiert und den *Ritter*-Reaktionsbedingungen unter Bildung der Amide **25** unterworfen (Schema 57). Das Hauptaugenmerk lag auf Substraten, die in α -Position mit einer Stickstoff-haltigen funktionellen Gruppe substituiert sind.



FG = NO₂, CN, SO₃Et, NPhth, NHBoc, NHTs, NHAc, NHPiv, NAllyl₂

Schema 57. Umsetzung der benzylichen Alkohole **24** in diastereoselektiven *Ritter*-Reaktionen.

In Anlehnung an die geplante Totalsynthese von Bioxalomycin β 2 (**12**) wurde ein vom aromatischen Aldehyd **55** abgeleiteter benzylicher Alkohol **126** synthetisiert (Schema 58). Die *Reformatsky*-Reaktion des Aldehyds **55** lieferte den benzylichen Alkohol **126** in 78% Ausbeute. Der Alkohol **126** wurde mit 2-(Benzyloxy)acetonitril (**133**) in einer diastereoselektiven *Ritter*-Reaktion zum Amid **132** umgesetzt. Das verwendete Nitril **133** besitzt die erforderliche 1,2-Difunktionalität, um einen späteren Ringschluss zu einem der im Zielmolekül **12** vorhandenen Oxazolidin-Ringe zu ermöglichen. Das *Ritter*-Reaktionsprodukt **132** wurde als Diastereomerengemisch in einem Diastereomerenverhältnis von 85/15 in 44% Ausbeute gebildet.



Schema 58. Synthese des benzylichen Alkohols **126** aus dem aromatischen Hauptfragment **55** und dessen Umsetzung zum *Ritter*-Reaktionsprodukt **132**.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden der aromatische Aldehyd **55** und das Pyrrolidin **57b**, die beiden Hauptfragmente der konvergenten Syntheseroute, dargestellt. Durch deren Umsetzung zu dem benzylichen Alkohol **136** wurde das Ausgangsmaterial für den Schlüsselschritt der

Synthese, die *Ritter*-Reaktion, bereitgestellt. Studien am analogen Testsystem **126** belegten die Anwendbarkeit der Methodik mit der erforderlichen *anti*-Selektivität für die weitere geplante Umsetzung.

II. Experimenteller Teil

6. Allgemeine Methoden

6.1. Arbeitsmittel, Lösungsmittel und Reagenzien

Alle Reaktionen mit *sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien* wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre (Argon 4.8, *Westfalen AG*) durchgeführt.

Lösungsmittel für den Einsatz in *feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen* wurden über eine Anlage zur Trocknung von Lösungsmitteln nach *Grubbs et al.* aufgereinigt^[140] (Firma *M. Braun GmbH*, Modell MB-SPS-800):

- Dichlormethan: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, <0.03% H₂O, Säule 2 × MB-KOL-A.
- Diethylether: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.7%, <0.03% H₂O, Säule 1 × MB-KOL-A, 1 × MB-KOL-M Typ 2.
- Tetrahydrofuran: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, <0.03% H₂O, Säule 2 × MB-KOL-M Typ 2.

Weitere *Lösungsmittel und Reagenzien* für den Einsatz in *feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen* wurden wie folgt eingesetzt:

- Acetonitril: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.9% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- Benzol: *Sigma-Aldrich*, puriss., abs. über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- Dimethylsulfoxid: *Sigma-Aldrich*, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- Methanol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- *N,N*-Dimethylformamid: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- Pyridin: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.5% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- Toluol: *Acros Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- Triethylamin: *Merck*, Technical Grade, 99%, Destillation über Calciumhydrid.
- Di-*iso*-propylamin: *Merck*, Technical Grade, 99%, Destillation über Calciumhydrid.

Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie sowie den Einsatz in *feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen* (Aceton, *tert*-Butanol, Dichlormethan, Diethylether, Essigsäurethylester, Ethanol, Methanol, *n*-Pentan und Toluol) wurden nach einfacher Destillation verwendet.

Die *Entgasung von Lösungsmitteln* erfolgte durch die *freeze-pump-thaw*-Methode. Dabei wurde die zu entgasende Flüssigkeit in einem Schlenk-Kolben durch flüssigen Stickstoff eingefroren (*freeze*). Der gekühlte Kolben wurde evakuiert (*pump*), und sobald konstantes Vakuum vorhanden war, wurde der Kolben geschlossen, sodass sich das Gefäß unter einem statischen Vakuum befand. Die gefrorene Flüssigkeit wurde unter statischem Vakuum aufgetaut (*thaw*), wodurch die in der Flüssigkeit gelösten Gase in die Atmosphäre über der Flüssigkeit traten. Dieser Zyklus wurde dreimal wiederholt. Nach dem letzten Zyklus wurde der Schlenk-Kolben mit Argon belüftet.

Alle *kommerziell erhältlichen Reagenzien* wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Prozentwerte (%) beziehen sich, falls nicht näher beschrieben, immer auf Massenprozent.

Bei *gesättigten Lösungen* und *Maßlösungen* handelt es sich, falls nicht anders vermerkt, um wässrige Lösungen.

Der *Gehalt metallorganischer Reagenzien* wurde durch Titration gegen (–)-Menthol mit 1,10 Phenantrolin als Indikator bestimmt.^[141]

Die Messung von *pH-Werten* erfolgte mit pH-Papier (pH = 1-14) der Firma *Merck*.

Reaktionen bei tiefen Temperaturen wurden in Dewar-Gefäßen durchgeführt, die mit Eiswasser (0 °C) oder Aceton/Trockeneis (–78 °C) gefüllt waren. Andere Tieftemperaturen wurden mit einem Kryostat der Firma *Thermo Haake* Modell EK90 eingestellt. Als Heizbäder dienten Paraffinölbäder, deren Temperatur durch ein Kontaktthermometer eingestellt wurde.

Für die *Ozonolysen* wurde Ozon mit einem Ozongenerator Typ 502 der Firma *Fisher Technology* erzeugt.

6.2. Chromatographische Methoden

Qualitative Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Fertigplatten (Glas) der Firma *Merck* (0.25 mm Kieselgel 60, F₂₅₄) aufgenommen. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion in UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm, durch Eintauchen in eine Färbelösung und anschließende Wärmebehandlung bei 150-200 °C.

- Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 2.00 g Cer-(IV)-sulfat, 50 g Ammoniummolybdat, 50 mL konzentrierte Schwefelsäure, 300 mL Wasser.
- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO₄]: 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat, 5.00 mL 5%ige Natronlauge, 300 mL Wasser.

Säulenchromatographische Trennungen wurden unter mittlerem Druck als Flash-Chromatographie mit Kieselgel der Korngröße 40-63 μm (Si 60) der Firma *Merck* durchgeführt. Sowohl die Füllhöhe als auch der Durchmesser der verwendeten Säulen wurden in Anlehnung an die von *Still et al.*^[142] beschriebenen Empfehlungen gewählt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden zuvor einfach destilliert. Das benutzte Eluensverhältnis ist bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen angegeben.

Zur *analytischen Gaschromatographie (GC)* wurde ein Gerät vom Typ HP 6890 Series GC-System der Firma *Agilent* mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas bei einem Druck von 160 kPa verwendet. Messungen an achiraler stationärer Phase wurden an einer HP-5 Säule (Polydimethyl/diphenylsiloxan, 95/5) durchgeführt (Temperaturprogramm: 3 Min. 60 °C, 15 °C/Min. auf 250 °C, 5 Min. 250 °C).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde an einer Anlage der Firma *Dionex* durchgeführt. Als technische Komponenten dienten eine P580 Pumpe, ein STH-585 Säulenofen, ein ASI-100 Probengeber sowie ein UVD340-U Diodenfelddetektor. Die Datenverarbeitung erfolgte mittels der Software *Chromeleon*. Bei der Umkehr-Phasen-Chromatographie wurde als stationäre Phase ODS-A Material der Firma *YMC* in einer Säule der Dimension 250 \times 4.6 mm, 5 μm für analytische Proben und 250 \times 20 mm, 5 μm für semi-präparative Proben verwendet. Als mobile Phase dienten Gemische aus Acetonitril (VWR, Prolabo[®], HPLC Grade) und Wasser oder Methanol (VWR, Prolabo[®], HPLC Grade) und Wasser. Lösungsmittelverhältnisse, Gradienten und Flussgeschwindigkeiten sind jeweils bei den Versuchsbeschreibungen angegeben.

6.3. Weitere analytische Methoden

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einer Apparatur nach *Thiele*, Modell 510, der Firma *Büchi* gemessen und sind nicht korrigiert.

Die Aufnahme von *Infrarotspektren (IR)* erfolgte mit einem IR-4100 Spektrometer von JASCO direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR). Die Intensitäten wurden mit folgenden Abkürzungen bezeichnet: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark).

Die *Kernresonanzspektren (NMR)* wurden an den Geräten AV-250, AV-360, AV-500 und AV-500cr der Firma *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und beziehen sich auf die entsprechenden Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels, z.B. Deuteriochloroform $\delta = 7.26$ ppm. In ^{13}C -NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz. Bei der Zuordnung der Signale und für die Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, quint – Quintett, sept – Septett, m – Multiplett, b – breit, *virt.* – virtuell. Bei zufälliger Äquivalenz der Kopplungskonstanten nichtäquivalenter Protonen wurde das Kopplungsmuster nach den Regeln der Spektren 1. Ordnung zugeordnet, und die chemische Verschiebung wurde als virtuelles Signal (*virt.*) angegeben. Die angegebenen Kopplungskonstanten J sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen Werte angegeben. Zur Charakterisierung sämtlicher neuer Verbindungen wurden neben den Standard-NMR-Messungen auch DEPT-, HMQC-, HMBC-, ^1H - ^1H -COSY- sowie NOESY-Experimente zur Diastereomerenzuordnung durchgeführt. Die Angabe des Verhältnisses von Produktgemischen (Diastereomerenverhältnis d.r.) bezieht sich jeweils auf die Integrale eindeutig identifizierbarer Signale im ^1H -NMR des Rohprodukts.

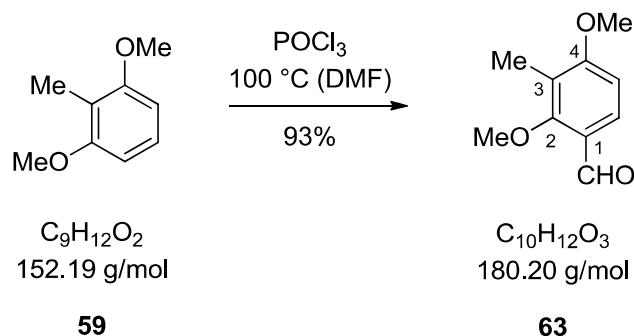
Massenspektren (MS) und hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) oder mit Elektrospray-Ionisation (ESI) durchgeführt. Für EI-Messungen wurde entweder ein MAT 8200-Gerät der Firma *Finnigan* oder ein massenselektiver Detektor MSD 5973 der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Für ESI-Messungen wurde entweder ein LCQ classic-Gerät der Firma *Finnigan* oder ein LTQ Orbitrap XL-Gerät der Firma *Thermo Scientific* verwendet.

Die Messung der *Kristallstruktur durch Röntgenbeugung* erfolgte an der Technischen Universität München durch Dr. Eberhardt Herdtweck an einem Kappa Appex II Diffraktometer der Firma *Brucker AXS*.

7. Synthesevorschriften

7.1. Synthese des aromatischen Fragments

2,4-Dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**63**)



6.00 g (39.4 mmol) 2,6-Dimethoxytoluol (**59**) wurden in 16 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden innerhalb von 25 Minuten 4.32 mL (7.25 g, 47.3 mmol, 1.20 Äq.) frisch destilliertes Phosphorylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf 100 mL Eiswasser gegossen und der pH-Wert durch Zugabe von 2 N Natriumhydroxidlösung (60 mL) auf pH = 6 eingestellt. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (6 × 60 mL), die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure (2 × 50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 9:1) wurden 6.60 g (36.6 mmol, 93%) 2,4-Dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**63**) als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.29$ (P/EtOAc 9:1) [UV/KMnO₄].

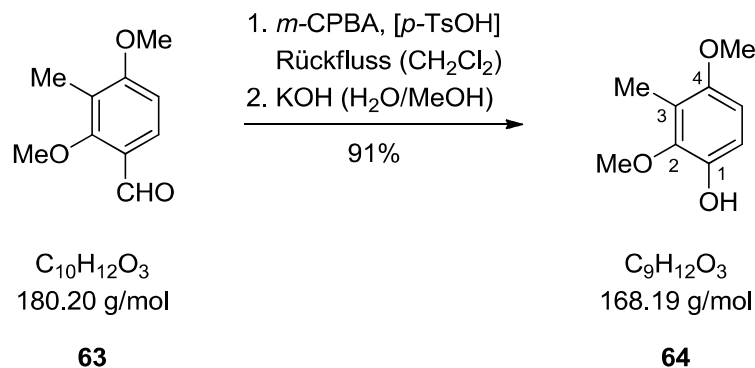
GC: $t_R = 11.0$ Min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 2.16 (s, 3 H, C3-CH₃), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 6.74 (d, ³ $J = 8.8$ Hz, 1 H, C5-H), 7.74 (d, ³ $J = 8.8$ Hz, 3 H, C6-H), 10.23 (s, 1 H, C1-CHO).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 8.7 (q, CH₃), 56.1 (q, C4-OCH₃), 63.3 (q, C2-OCH₃), 106.7 (d, C5), 120.3 (s, C3), 123.0 (s, C1), 128.1 (d, C6), 162.8 (s, C2), 164.2 (s, C4), 189.3 (d, C1-CHO).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[143]

2,4-Dimethoxy-3-methylphenol (64)



Man löste 4.00 g (22.2 mmol) 2,4-Dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**63**) und 82.3 mg (433 μ mol, 0.02 Äq.) *para*-Toluolsulfonsäure in 80 mL Dichlormethan und kühlte auf 0 °C. Zu dieser Lösung wurden 5.75 g (33.3 mmol, 1.50 Äq.) *meta*-Chlorperbenzoesäure gegeben. Das Eisbad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und 20 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 80 mL Essigsäureethylester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 \times 40 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 \times 40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung zum Phenol umgesetzt. Das Formiat wurde unter Argonatmosphäre in 10 mL Methanol gelöst. Es wurden 1.52 g (27.1 mmol, 1.22 Äq.) Kaliumhydroxid und 15.2 mL Wasser zugegeben und das Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 12 mL 2 N Salzsäure wurde ein saurer pH-Wert eingestellt, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Essigsäureethylester extrahiert (5 \times 40 mL), mit gesättigter NaCl-Lösung (2 \times 40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 19:1 \rightarrow 10:1) wurden 3.40 g (20.2 mmol, 91%) 2,4-Dimethoxy-3-methylphenol (**64**) als oranges Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.47$ (P/EtOAc 4:1) [UV/KMnO₄].

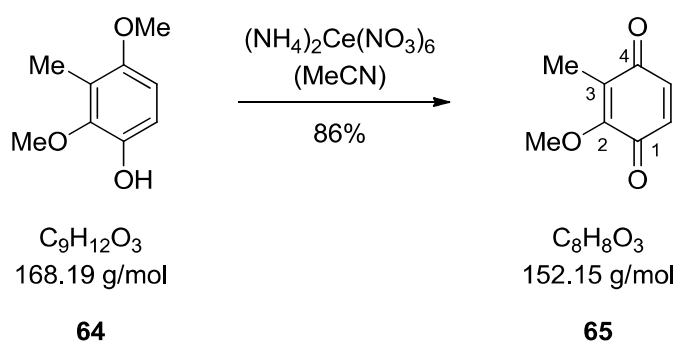
GC: $t_R = 9.2$ Min.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 2.17 (s, 3 H, C3- CH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 5.24 (s, 1 H, C1-OH), 6.54 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, C5-H), 6.75 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 9.5 (q, CH_3), 56.2 (q, OCH_3), 61.0 (q, OCH_3), 106.9 (d, C5), 111.7 (d, C6), 120.1 (s, C1), 143.1 (s, C3), 146.1 (s, C4), 152.1 (s, C2).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[143]

2-Methoxy-3-methyl-[1,4]-benzochinon (**65**)



Zu einer Lösung von 3.00 g (17.8 mmol) 2,4-Dimethoxy-3-methylphenol (**64**) in 35 mL Acetonitril wurden unter kräftigem Rühren 25.0 g (45.6 mmol, 2.56 Äq.) Cer(IV)ammoniumnitrat, gelöst in 35 mL Wasser, innerhalb von zehn Minuten getropft. Nach 40 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit 30 mL Wasser verdünnt und mit Dichlormethan (4×35 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1×35 mL), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×35 mL), Wasser (1×35 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (1×35 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 2.33 g (15.3 mmol, 86%) 2-Methoxy-3-methyl-[1,4]-benzochinon (**65**) als oranges Öl.

DC: $R_f = 0.53$ (P/EtOAc 4:1) [UV].

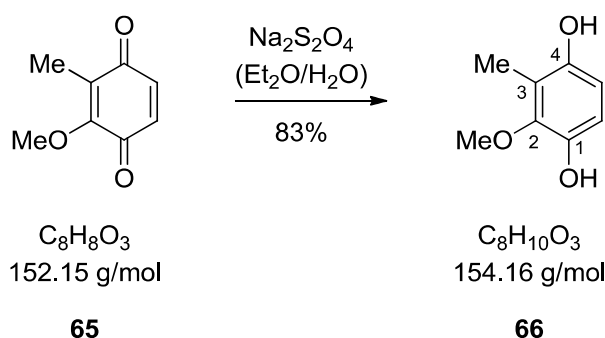
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.95 (s, 3 H, C3- CH_3), 4.02 (s, 3 H, C2- OCH_3), 6.59 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1 H, C6-H), 6.68 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1 H, C5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 8.8 (q, CH_3), 61.0 (q, OCH_3), 129.2 (s, C3), 134.8 (d, C6), 136.5 (d, C5), 155.8 (s, C2), 183.4 (s, C1), 188.4 (s, C4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (100) [M^+], 139 (47) [$(M - O)^+$], 122 (36) [$(M - OCH_3)^+$], 109 (14) [$(M - OCH_3 - CH_3)^+$], 94 (6) [$(PhOH)^+$].

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[68]

2-Methoxy-3-methylbenzol-1,4-diol (**66**)



741 mg (4.87 mmol) 2-Methoxy-3-methyl-[1,4]-benzochinon (**65**) wurden in 38 mL Diethylether gelöst und mit einer Lösung von 3.26 g (18.7 mmol, 3.84 Äq.) Natriumdithionit in 19 mL Wasser versetzt. Nach 20 Minuten wurde erneut eine Lösung von 3.26 g (18.7 mmol, 3.84 Äq.) Natriumdithionit in 19 mL Wasser zugegeben, und es wurde weitere 30 Minuten lang gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 624 mg (4.05 mmol, 83%) 2-Methoxy-3-methylbenzol-1,4-diol (**66**) als hellbraunen Feststoff.

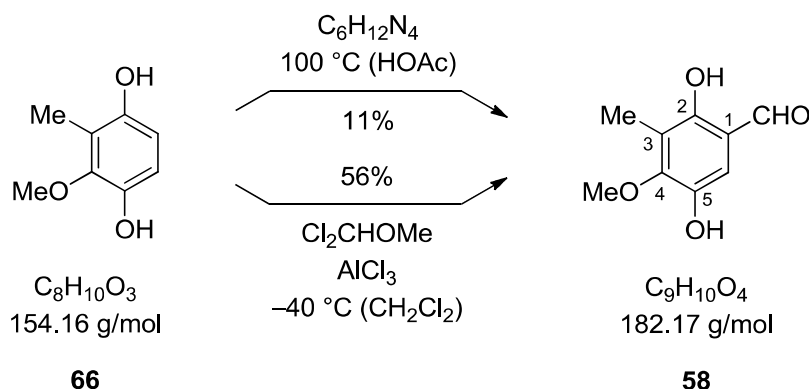
DC: $R_f = 0.15$ (P/EtOAc 4:1) [UV/CAM].

GC: $t_R = 9.8$ Min.

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 2.20 (s, 3 H, C3- CH_3), 3.78 (s, 3 H, C2- OCH_3), 4.39 (br s, 1 H, C4-OH), 5.21 (s, 1 H, C1-OH), 6.48 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, C5-H), 6.69 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1 H, C6-H).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 9.5 (q, CH_3), 61.1 (q, OCH_3), 111.0 (d, C5), 112.3 (d, C6), 117.8 (s, C3), 142.8 (s, C1), 145.8 (s, C2), 147.6 (s, C4).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[144]

2,5-Dihydroxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (58)**Methode A: Verwendung von Hexamethylen-tetraamin**

Zu einer Lösung von 90.0 mg (584 μmol) 2-Methoxy-3-methylbenzol-1,4-diol (**66**) in 3.5 mL Eisessig wurden 815 mg (5.81 mmol, 9.95 Äq.) Hexamethylen-tetraamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten lang bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 mL Wasser abgebrochen, und es wurde mit Dichlormethan ($5 \times 2\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung ($1 \times 6\text{ mL}$) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1) erhielt man 11.7 mg (64.2 μmol , 11%) 2,5-Dihydroxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**58**).

Methode B: Verwendung von Dichlormethylmethylether

Eine Lösung von 100 mg (649 μmol) 2-Methoxy-3-methylbenzol-1,4-diol (**66**) in 5 mL Dichlormethan wurde auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 216 mg (1.62 mmol, 2.50 Äq.) Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach zehn Minuten wurden 0.12 mL (156 mg, 1.36 mmol, 2.10 Äq.) Dichlormethylmethylether zugegeben, und das Gemisch wurde weitere 70 Minuten lang bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3.5 mL 1 N Salzsäure abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ($3 \times 6\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 5%iger $NaHCO_3$ -Lösung ($2 \times 15\text{ mL}$) und gesättigter $NaCl$ -Lösung ($2 \times 12\text{ mL}$) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1) wurden 66.2 mg (363 μmol , 56%) 2,5-Dihydroxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**58**) erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (P/EtOAc 3:1) [UV/ $KMnO_4$].

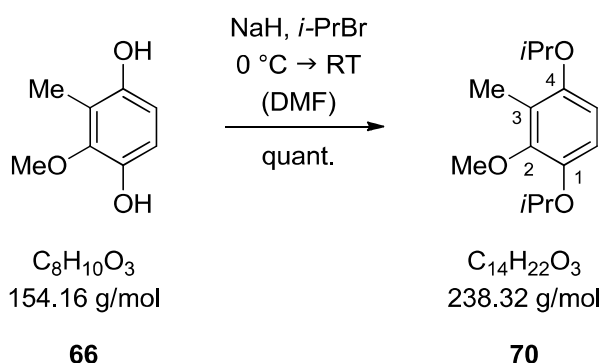
GC: $t_R = 11.3\text{ Min.}$

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 2.22 (s, 3 H, C3- CH_3), 3.87 (s, 3 H, C4- OCH_3), 5.31 (s, 1 H, C5-OH), 6.97 (s, 1 H, C6-H), 9.74 (s, 1 H, C1-CHO), 11.16 (s, 1 H, C2-OH).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 182 (100) [M^+], 167 (20) [$(\text{M} - \text{CH}_3)^+$], 139 (6) [$(\text{M} - \text{CH}_3 - \text{OCH}_3)^+$], 83 (52).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[67]

1,4-Di-*iso*-propoxy-2-methoxy-3-methylbenzol (70)



Zu einer Suspension aus 207 mg (5.18 mmol, 4.00 Äq.) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) in 2 mL *N,N*-Dimethylformamid wurden bei 0 °C 200 mg (1.30 mmol) 2-Methoxy-3-methylbenzol-1,4-diol (**66**), gelöst in 20 mL *N,N*-Dimethylformamid, getropft. Nach 30 Minuten Rühren wurden bei 0 °C 0.49 mL (643 mg, 5.23 mmol, 4.00 Äq.) 2-Brompropan zugegeben, und die Suspension wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 60 mL Wasser abgebrochen und mit Essigsäureethylester (4 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2 × 50 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (2 × 50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 25:1 → 15:1) wurden 310 mg (1.30 mmol, quant.) 1,4-Di-*iso*-propoxy-2-methoxy-3-methylbenzol (**70**) als oranges Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.60$ (P/EtOAc 15:1) [UV/CAM].

GC: $t_R = 10.8$ Min.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976 (w, C_{ar}H), 2932 (w, C_{al}H), 1479 (s, C=C_{ar}), 1382 [m, CH(CH₃)₂], 1370 [m, CH(CH₃)₂], 1248 (s, C_{ar}O), 1115 (s, C_{ar}O), 1089 (s, C_{ar}O).

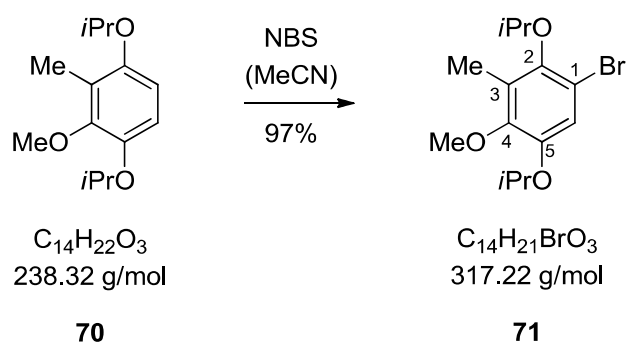
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.31 [d, ³J = 5.0 Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.32 [d, ³J = 5.0 Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 2.13 (s, 3 H, C3-CH₃), 3.81 (s, 3 H, C2-OCH₃), 4.39 [m, 2 H, C1-OCH(CH₃)₂ und C4-OCH(CH₃)₂], 6.53 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, C5-H), 6.69 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, C6-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 11.8 (q, CH₃), 22.5 [q, C1-OCH(CH₃)₂ und C4-OCH(CH₃)₂], 60.2 (q, OCH₃), 71.4 [d, C1-OCH(CH₃)₂], 72.1 [d, C4-OCH(CH₃)₂], 109.6 (d, C5), 114.7 (d, C6), 122.9 (s, C3), 145.1 (s, C1), 150.1 (s, C4), 151.2 (s, C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (23) [M⁺], 196 (12) [(M - C₃H₆)⁺], 154 (100) [(M - 2 C₃H₆)⁺], 139 (24) [(M - C₇H₁₄)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₂₂O₃ [M⁺]: 238.1569; gefunden: 238.1568.

1-Brom-2,5-di-*iso*-prooxy-4-methoxy-3-methylbenzol (71)



Eine Lösung von 965 mg (4.05 mmol) 1,4-Di-*iso*-prooxy-2-methoxy-3-methylbenzol (**70**) in 23 mL Acetonitril wurde mit 685 mg (3.85 mmol, 0.95 Äq.) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Nach 90 Minuten wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 30 mL Pentan aufgenommen und filtriert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 100:1 → 20:1) wurden 1.24 g (3.91 mmol, 97%) 1-Brom-2,5-di-*iso*-prooxy-4-methoxy-3-methylbenzol (**71**) als oranges Öl erhalten.

DC: R_f = 0.51 (P/Et₂O 100:1) [UV/KMnO₄].

GC: t_R = 12.4 Min.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975 (w, C_{ar}H), 2933 (w, C_{al}H), 1467 (s, C=C_{ar}), 1381 [m, CH(CH₃)₂], 1371 [m, CH(CH₃)₂], 1231 (s, C_{ar}O), 1094 (vs, C_{ar}O), 1055 (m, C_{ar}Br).

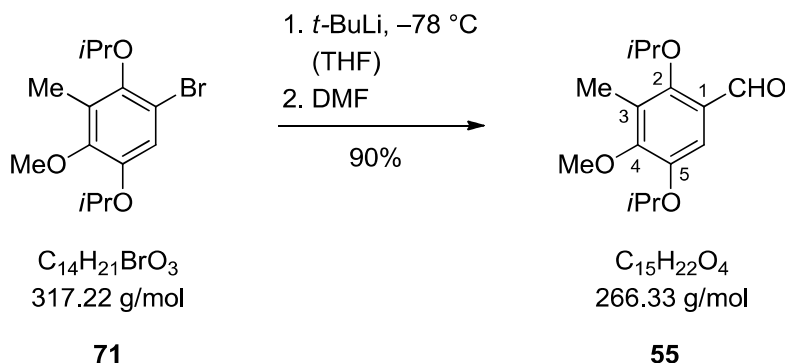
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.31 [d, ³J = 7.2 Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.34 [d, ³J = 7.2 Hz, 6 H, OCH(CH₃)₂], 2.19 (s, 3 H, C3-CH₃), 3.78 (s, 3 H, C4-OCH₃), 4.37 [sept, ³J = 7.2 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂], 4.45 [sept, ³J = 7.2 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂], 6.94 (s, 1 H, C6-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 11.3 (q, CH₃), 22.3 [q, OCH(CH₃)₂], 22.5 [q, OCH(CH₃)₂], 60.1 (q, OCH₃), 71.7 [d, OCH(CH₃)₂], 76.0 [d, OCH(CH₃)₂], 111.4 (s, C1), 117.6 (d, C6), 128.1 (s, C3), 147.4 (s, C5), 147.6 (s, C2), 148.7 (s, C4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 (16) [M(⁸¹Br)⁺], 316 (16) [M(⁷⁹Br)⁺], 276 (19) [(M(⁸¹Br) – C₃H₆)⁺], 274 (19) [(M(⁷⁹Br) – C₃H₆)⁺], 234 (94) [(M(⁸¹Br) – 2 C₃H₆)⁺], 232 (100) [(M(⁷⁹Br) – 2 C₃H₆)⁺], 219 (27) [(M(⁸¹Br) – C₇H₉)⁺], 217 (28) [(M(⁷⁹Br) – C₇H₉)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₄H₂₁⁷⁹BrO₃ [M⁺]: 316.0674; gefunden: 316.0671.

2,5-Di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**55**)



Eine Lösung von 1.44 g (4.54 mmol) 1-Brom-2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylbenzol (**71**) in 30 mL Tetrahydrofuran wurde auf –78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden langsam 9.40 mL (15.0 mmol, 1.6 M in Pentan, 3.30 Äq.) *t*-Butyllithium getropft, und es wurde eine Stunde lang bei –78 °C gerührt. Es wurden 1.40 mL (1.33 g, 18.2 mmol, 4.00 Äq.) *N,N*-Dimethylformamid zugegeben, und man ließ das Gemisch über Nacht auf Raumtemperatur auftauen. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 65 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung, 40 mL Wasser und 80 mL Pentan gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromato-

graphischer Reinigung (P/EtOAc 20:1) wurden 1.09 g (4.10 mmol, 90%) 2,5-Di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**55**) als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.20$ (P/EtOAc 19:1) [UV/CAM].

GC: $t_R = 14.6$ Min.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2975 (w, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 2931 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1680 (s, CHO), 1586 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 1474 (s, $\text{C}=\text{C}_{\text{ar}}$), 1428 (s, C_{ar}), 1125 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{O}$), 1108 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{O}$), 1062 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{O}$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.32 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.36 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.19 (s, 3 H, C3- CH_3), 3.89 (s, 3 H, C4- OCH_3), 4.13 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, 2- $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 4.58 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 7.23 (s, 1 H, C6-H), 10.26 (s, 1 H, C1-CHO).

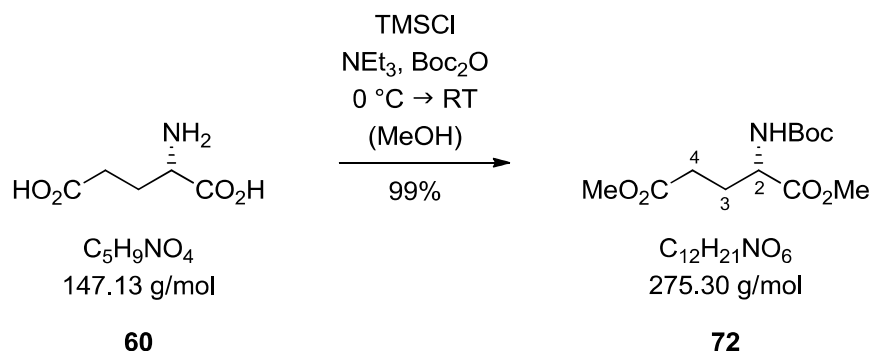
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 10.4 (q, CH_3), 22.2 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 22.2 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 22.2 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 60.4 (q, OCH_3), 71.1 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 78.3 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 110.1 (d, C6), 125.8 (s, C5), 126.9 (s, C2), 147.5 (s, C1), 154.9 (s, C3), 155.1 (s, C4), 190.1 (d, C1-CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (10) [M^+], 224 (10) [$(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6)^+$], 182 (100) [$(\text{M} - 2 \text{C}_3\text{H}_6)^+$], 167 (7) [$(\text{M} - 2 \text{C}_3\text{H}_6 - \text{CH}_3)^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ [M^+]: 266.1518; gefunden: 266.1515.

7.2. Synthese des Pyrrolidin-Fragments

(S)-Dimethyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentandioat (72)



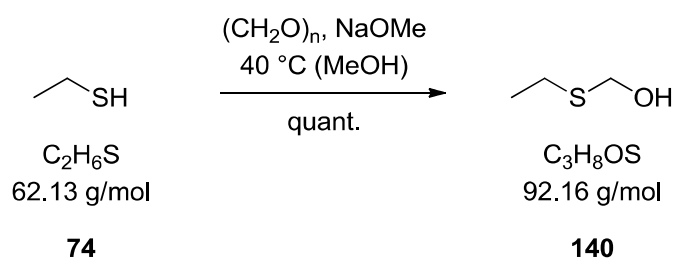
Eine Lösung von 2.05 g (13.8 mmol) L-Glutaminsäure (**60**) in 40 mL Methanol wurde bei 0 °C tropfenweise mit 7.76 mL (6.59 g, 60.7 mmol, 4.40 Äq.) Trimethylsilylchlorid versetzt. Man ließ das Reaktionsgemisch auftauen und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur rühren. Es wurden 12.6 mL (9.08 mg, 89.7 mmol, 6.50 Äq.) Triethylamin und 3.49 mL (3.32 g, 15.2 mmol, 1.10 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben, und es wurde 48 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 40 mL Diethylether aufgenommen und über Celit[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (P/EtOAc 2:1 → 1:1). Man erhielt 3.77 g (13.7 mmol, 99%) (*S*)-Dimethyl-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentandioat (**72**) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.49$ (P/EtOAc 2:1) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.43 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.94 (dtd, $^2J = 14.6$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, C3-*HH*), 2.13-2.22 (m, 1 H, C3-*HH*), 2.33-2.48 (m, 2 H, C4- H_2), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.74 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.33 (dt, $^3J = 12.6$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, C2-H), 5.11 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 27.9 (t, C3), 28.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.2 (t, C4), 51.9 (q, CO_2CH_3), 52.6 (q, CO_2CH_3), 53.0 (d, C2), 80.2 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 155.5 (s, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 172.8 (s, CO_2CH_3), 173.3 (s, CO_2CH_3).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[72]

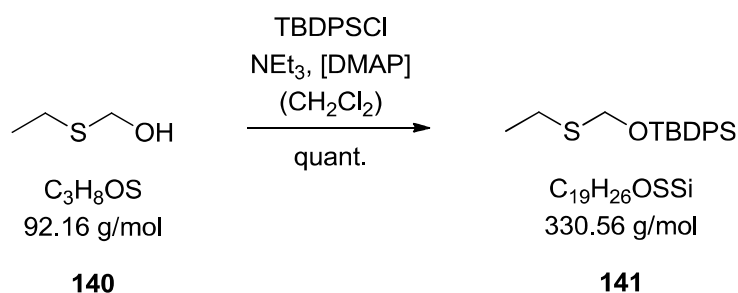
Ethylthiomethanol (140)

Aus 1.24 g (53.9 mmol) Natrium und 10 mL Methanol wurde eine 5.4 M Natriummethanolat-Lösung hergestellt. Ein Gemisch aus 1.48 mL (1.27 g, 20.4 mmol, 1.02 Äq.) Ethanthiol (**74**), 0.60 g (20.0 mmol) *para*-Formaldehyd und 6.00 μL (32.4 μmol , 5.4 M, 0.002 Äq.) Natriummethanolatlösung wurde 30 Minuten lang bei 40 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Man erhielt 1.84 g (20.0 mmol, quant.) Ethylthiomethanol (**140**) als farblose Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.32 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, SCH_2CH_3), 1.63 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, OH), 2.72 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, SCH_2CH_3), 4.74 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, SCH_2OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 15.2 (q, SCH_2CH_3), 24.7 (t, SCH_2CH_3), 65.8 (t, SCH_2OH).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[145]

***tert*-Butyl[(ethylthio)methoxy]diphenylsilan (141)**

101 mg (825 μmol , 0.04 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 3.48 mL (2.50 g, 24.7 mmol, 1.20 Äq.) Triethylamin und 1.90 g (20.6 mmol) Ethylthiomethanol (**140**) wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden 5.88 mL (6.23 g, 22.7 mmol, 1.10 Äq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid getropft, und das Gemisch wurde vier Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und mit Wasser (2 \times 30 mL)

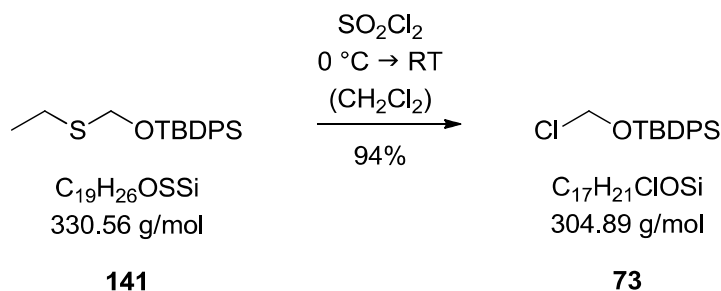
und gesättigter NH₄Cl-Lösung (2 × 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 8.82 g (26.7 mmol, quant.) *tert*-Butyl[(ethylthio)methoxy]diphenylsilan (**141**) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.08 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.27 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, SCH₂CH₃), 2.69 (q, ³J = 7.4 Hz, 2 H, SCH₂CH₃), 4.82 (s, 2 H, SCH₂O), 7.36-7.45 (m, 6 H, C_{ar}-H), 7.68-7.73 (m, 4 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 15.1 (q, SCH₂CH₃), 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 25.0 (t, SCH₂CH₃), 26.9 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 66.8 (t, SCH₂O), 127.9 (d, C_{ar}-H), 130.0 (d, C_{ar}-H), 133.2 (s, C_{ar}), 134.9 (s, C_{ar}), 135.8 (d, C_{ar}-H).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[83]

tert-Butyl(chlormethoxy)diphenylsilan (**73**)



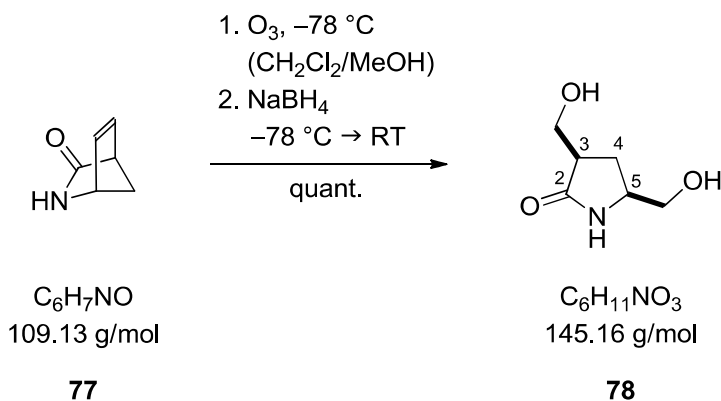
Zu einer Lösung von 3.31 g (10.0 mmol) *tert*-Butyl[(ethylthio)methoxy]diphenylsilan (**141**) in 10 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C 0.82 mL (1.35 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) Sulfurylchlorid, gelöst in 10 mL Dichlormethan, getropft, und es wurde 30 Minuten lang bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere zehn Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das als Nebenprodukt entstandene Ethansulfenylchlorid wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (1 mbar, 150 °C) gereinigt, und man erhielt 2.87 g (9.41 mmol, 94%) *tert*-Butyl(chlormethoxy)diphenylsilan (**73**) als farblose Flüssigkeit.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.10 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 5.55 (s, 2 H, ClCH₂O), 7.26-7.46 (m, 6 H, C_{ar}-H), 7.69-7.73 (m, 4 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.2 [s, C(CH₃)₃], 26.7 [q, C(CH₃)₃], 76.3 (t, ClCH₂O), 128.0 (d, C_{ar}-H), 130.4 (d, C_{ar}-H), 131.9 (s, C_{ar}), 135.4 (s, C_{ar}), 135.8 (d, C_{ar}-H).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[83]

3,5-Bishydroxymethyl-pyrrolidin-2-on (78)



Eine Lösung von 2.00 g (18.3 mmol) 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (**77**) in 70 mL Methanol und 70 mL Dichlormethan wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dabei mit Sauerstoff gespült. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Ozon durch die farblose Reaktionslösung geleitet, bis eine Blaufärbung der Lösung nach zehn Minuten die Vollständigkeit der Ozonolyse anzeigte. Der Überschuss an Ozon wurde im Stickstoffstrom entfernt. Es wurden 693 mg (18.3 mmol, 1.00 Äq.) Natriumborhydrid langsam zugegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur auftauen. Durch Zugabe von 9.30 g Dowex[®] wurde der pH-Wert der Reaktion auf pH = 5 eingestellt. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und man erhielt 2.66 g (18.3 mmol, quant.) 3,5-Bishydroxymethylpyrrolidin-2-on (**78**) als weißen Schaum.

DC: $R_f = 0.13$ (EtOAc/MeOH/NEt₃ 10:1:0.1) [UV/KMnO₄].

Smp.: $82\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3281 (w, OH), 2928 (w, C_{al}H), 2874 (w, C_{al}H₂), 1660 (vs, C=ONHR), 1455 (m, C=ONHR), 1386 (m, C=ONHR), 1327 (m, CONHR), 1036 (s, OH).

¹H-NMR (360 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.72-1.80 (m, 1 H, C4-HH), 2.28-2.37 (m, 1 H, C4-HH), 2.59-2.67 (m, 1 H, C3-H), 3.47 (dd, ²J = 11.1 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1 H, C5-CHH), 3.59 (dd, ²J = 11.1 Hz, ³J = 4.4 Hz, 1 H, C5-CHH), 3.68-3.79 (m, 3 H, C3-CH₂ und C5-H).

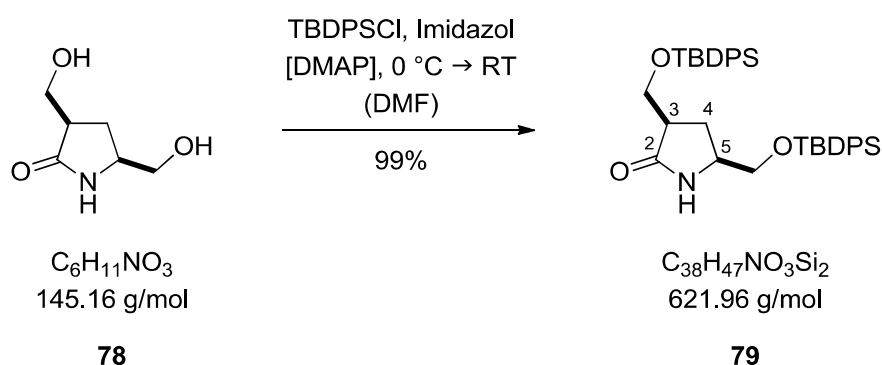
¹³C-NMR (90.6 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 27.3 (t, C4), 45.6 (d, C3), 55.8 (d, C5), 62.4 (t, C3-CH₂), 66.5 (t, C5-CH₂), 180.3 (s, NC=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 114 (100) [(M – CH₂OH)⁺], 96 (77) [(M – CH₂OH – H₂O)⁺], 84 (25) [(M – CH₂O – CH₂OH)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₆H₁₀NO₃ [(M – H)⁺]: 144.0655; gefunden: 144.0654.

Die massenspektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[88]

3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (79)



Eine Lösung aus 465 mg (3.20 mmol) 3,5-Bishydroxymethyl-pyrrolidin-2-on (**78**), 871 mg (12.8 mmol, 4.00 Äq.) Imidazol und 39.1 mg (0.32 mmol, 0.10 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylamino-pyridin in 2 mL *N,N*-Dimethylformamid wurde auf 0 °C gekühlt und mit 2.58 mL (2.68 g, 9.60 mmol, 3.00 Äq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung abgebrochen und mit Diethylether (5 × 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3 × 8 mL) gewaschen, und die vereinigte wässrige Phase wurde mit Diethylether (1 × 10 mL) reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 9:1) wurden 1.98 g (3.18 mmol, 99%) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (**79**) als weißer Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.24 (P/EtOAc 3:1) [UV/KMnO₄].

Smp.: 47 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2933 (w, C_{ar}H₂), 2856 (w, C_{al}H), 2363 (w, CONH), 1702 (m, CONH), 1427 (m, CO), 1389 [w, C(CH₃)₃], 1355 [w, C(CH₃)₃], 1109 (m, CO), 737 (s, C_{ar}H), 698 (s, C_{ar}H).

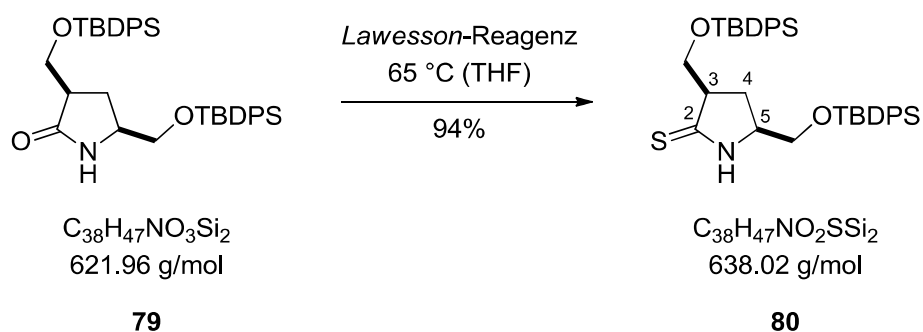
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.00 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.05 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.70 (ddd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, C4-*HH*), 2.20 (ddd, $^2J = 13.0$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C4-*HH*), 2.61-2.69 (m, 1 H, C3-H), 3.46-3.51 (m, 1 H, C5-*CHH*), 3.68 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, C5-*CHH*), 3.76-3.84 (m, 2 H, C3-*CHH* und C5-H), 3.92 (dd, $^2J = 10.1$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 2 H, C3-*CH}_2*), 5.97 (s, 1 H, NH), 7.30-7.48 (m, 12 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.59-7.66 (m, 12 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 19.3 [s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 [s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 (t, C4), 27.0 [q, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.0 [q, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 44.0 (d, C3), 54.1 (d, C5), 62.9 (t, C3- CH_2), 68.6 (t, C5- CH_2), 127.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.0 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.0 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 129.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 129.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 130.1 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 133.1 (s, C_{ar}), 133.2 (s, C_{ar}), 133.3 (s, C_{ar}), 133.7 (s, C_{ar}), 135.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 176.8 (s, NC=O).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 1267 (88) [(2 M + Na^+)], 644 (100) [(M + Na^+)], 544 (30) [(M - C_6H_6) $^+$], 390 (7) [(M - 3 C_6H_6) $^+$].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}_2$ [(M + H^+)]: 622.3167; gefunden: 622.3158.

3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-thion (**80**)



Es wurden 284 mg (457 μmol) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (**79**) und 120 mg (297 μmol , 0.65 Äq.) Lawesson-Reagenz in 4 mL Tetrahydrofuran gelöst und 2.5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 6:1) wurden 275 mg (431 μmol , 94%) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-thion (**80**) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (P/EtOAc 9:1) [UV/ KMnO_4].

Smp.: 47 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2938 (w, C_{al}H₂), 2846 (w, C_{al}H), 2359 (w, CSNH), 1523 (w, CSNH), 1427 (m, CO), 1104 (s, CSNH), 732 (s, C_{ar}H), 703 (s, C_{ar}H).

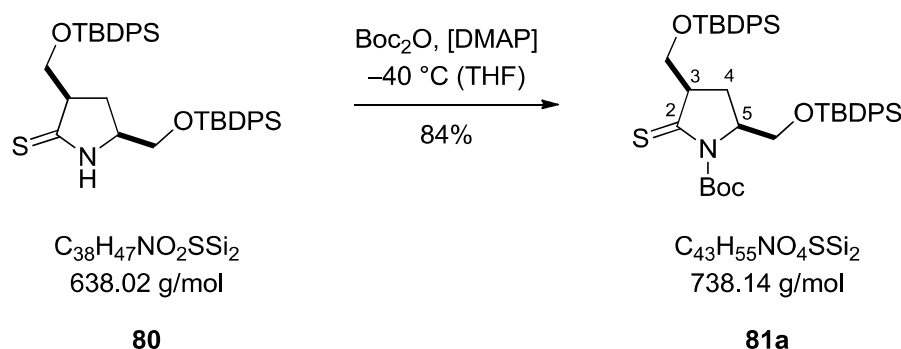
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.03 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.08 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.71-1.79 (m, 1 H, C4-HH), 2.28-2.36 (m, 1 H, C4-HH), 2.99-3.06 (m, 1 H, C5-H), 3.50-3.55 (m, 1 H, C3-CHH), 3.70 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1 H, C3-CHH), 3.97-4.08 (m, 3 H, C3-H und C5-CH₂), 7.33-7.47 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.61-7.69 (m, 8 H, C_{ar}-H), 7.97 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.3 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 26.9 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.6 (t, C4), 54.4 (d, C5), 61.7 (d, C3), 65.2 (t, C5-CH₂), 67.2 (t, C3-CH₂), 127.7 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 128.0 (d, C_{ar}-H), 128.1 (d, C_{ar}-H), 129.8 (d, C_{ar}-H), 129.8 (d, C_{ar}-H), 130.1 (d, C_{ar}-H), 130.1 (d, C_{ar}-H), 132.8 (s, C_{ar}), 132.9 (s, C_{ar}), 133.3 (s, C_{ar}), 133.6 (s, C_{ar}), 135.6 (d, C_{ar}-H), 135.6 (d, C_{ar}-H), 135.9 (d, C_{ar}-H), 205.9 (s, NC=S).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 638 (100) [M⁺], 560 (14) [(M - C₆H₆)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₃₈H₄₈O₂NSSi₂ [(M + H)⁺]: 638.2939; gefunden: 638.2952.

***tert*-Butyl-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-2-thioxopyrrolidin-1-carboxylat (81a)**



Eine Lösung von 28.5 mg (44.7 μmol) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-thion (**80**) und 20.5 μL (19.5 mg, 89.4 μmol , 2.00 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat in 0.5 mL Tetrahydrofuran wurde auf -40 °C gekühlt. Es wurden 0.80 mg (6.70 μmol , 0.15 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin zugegeben und 20 Stunden lang bei -40 °C gerührt. Das Reak-

tionsgemisch wurde mit 5 mL Pentan versetzt und auf Raumtemperatur aufgetaut. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaH_2PO_4 -Lösung (2×0.5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 10:1 \rightarrow 6:1) erhielt man 27.6 mg (37.4 μmol , 84%) *tert*-Butyl-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-thioxopyrrolidin-1-carboxylat (**81a**) als gelbliches Öl.

DC: $R_f = 0.49$ (P/EtOAc 19:1) [UV/ KMnO_4].

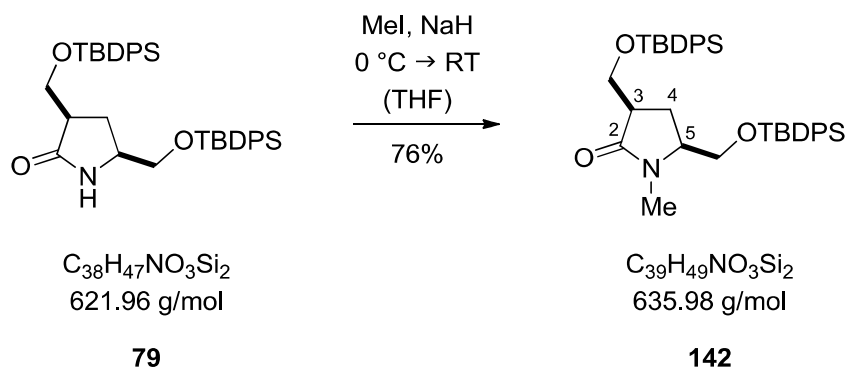
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 2856 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 2363 (m, R_2NCH), 2334 (m, R_2NCH), 1712 (w, $\text{C}=\text{S}$), 1422 (m, CO), 1384 [m, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1364 [m, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1114 (s, CO_2R), 741 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 703 (vs, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.04 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.06 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.37 [s, 9 H, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.34-2.52 (m, 2 H, $\text{C}_4\text{-H}_2$), 3.07 (dtd, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.82-3.95 (m, 3 H, $\text{C}_3\text{-CHH}$ und $\text{C}_5\text{-CH}_2$), 4.24 (dd, $^2J = 10.0$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1 H, $\text{C}_3\text{-CHH}$), 4.40-4.47 (m, 1 H, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.32-7.43 (m, 12 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.61-7.67 (m, 8 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 19.4 [s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 [s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.7 (t, C_4), 27.0 [q, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.1 [q, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.0 [q, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 57.8 (d, C_5), 64.6 (d, C_3), 64.8 (t, $\text{C}_5\text{-CH}_2$), 67.2 (t, $\text{C}_3\text{-CH}_2$), 84.3 [s, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 127.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 127.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 127.9 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.0 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 129.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 130.0 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 133.1 (s, C_{ar}), 133.4 (s, C_{ar}), 133.5 (s, C_{ar}), 133.8 (s, C_{ar}), 135.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 150.4 [s, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 208.1 (s, $\text{NC}=\text{S}$).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 776 (42) $[(\text{M} + \text{K})^+]$, 738 (72) $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 638 (21) $[(\text{M} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)^+]$, 382 (51) $[(\text{M} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)^+]$.

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{NSSi}_2$ $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 738.3463; gefunden: 738.3463.

3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-on (142)

Zu einer Suspension aus 193 mg (4.83 mmol, 3.80 Äq.) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) in 5 mL Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von 798 mg (1.28 mmol) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-on (**79**) in 1 mL Tetrahydrofuran getropft. Nach 20 Minuten wurden 0.45 mL (1.03 g, 7.25 mmol, 5.70 Äq.) Methyljodid zugegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.2 mL 25%iger Ammoniaklösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan (4 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1 → 3:1) erhielt man 616 mg (969 μmol, 76%) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-on (**142**) als gelbliches Harz.

DC: $R_f = 0.26$ (P/EtOAc 3:1) [UV/CAM].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2938 (w, C_{al}H₂), 2861 (w, C_{al}H), 1692 (m, CONR₂), 1427 (m, CO), 1099 (s, CO), 819 (m, C_{ar}H), 693 (vs, C_{al}H).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.06 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.10 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.83 (dt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1 H, C4-HH), 2.27 (dt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 8.9 Hz, 1 H, C4-HH), 2.65-2.73 (m, 1 H, C3-H), 2.93 (s, 3 H, NCH₃), 3.57-3.64 (m, 1 H, C5-H), 3.71-3.80 (m, 2 H, C5-CH₂), 3.95 (dq, ²J = 10.0 Hz, ³J = 5.3 Hz, 2 H, C3-CH₂), 7.35-7.50 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.66-7.70 (m, 8 H, C_{ar}-H).

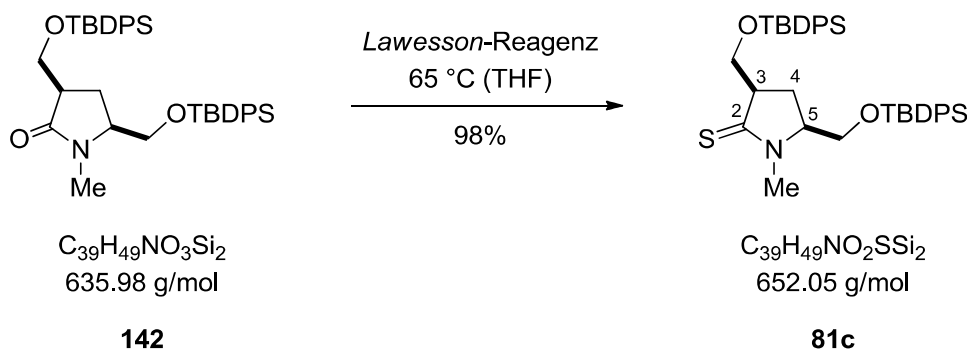
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.3 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 25.1 (t, C4), 26.9 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 26.9 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 29.1 (q,

NCH₃), 44.2 (d, C₃), 59.8 (d, C₅), 64.0 (t, C₃-CH₂), 66.7 (t, C₅-CH₂), 127.7 (d, C_{ar}-H), 127.9 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 130.0 (d, C_{ar}-H), 130.0 (d, C_{ar}-H), 133.1 (s, C_{ar}), 133.1 (s, C_{ar}), 133.4 (s, C_{ar}), 133.8 (s, C_{ar}), 135.6 (d, C_{ar}-H), 135.6 (d, C_{ar}-H), 135.7 (d, C_{ar}-H), 174.8 (s, NC=O).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 675 (33) [(M + K)⁺], 658 (42) [(M + Na)⁺], 636 (100) [(M + H)⁺], 622 (1) [(M - CH₃)⁺], 558 (17) [(M - C₆H₆)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₃₉H₅₀O₃NSi₂ [(M + H)⁺]: 636.3324; gefunden: 636.3293.

3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-thion (**81c**)



Zu einer Lösung von 44.0 mg (69.2 μmol) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-on (**142**) in 1 mL Tetrahydrofuran wurden 18.2 mg (45.0 μmol , 0.65 Äq.) *Lawesson*-Reagenz gegeben, und es wurde zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (P/EtOAc 5:1 \rightarrow 3:1) gereinigt. Man erhielt 44.0 mg (67.5 μmol , 98%) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-thion (**81c**) als rosafarbenes Öl.

DC: $R_f = 0.33$ (P/EtOAc 10:1) [UV/KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3071 (w, C_{ar}H), 2932 (w, C_{al}H), 2858 (w, C_{al}H₂), 1506 (CONR₂), 1428 (m, C_{al}H), 1395 [m, C(CH₃)₃], 1108 (s, C=S), 699 (vs, C_{ar}H).

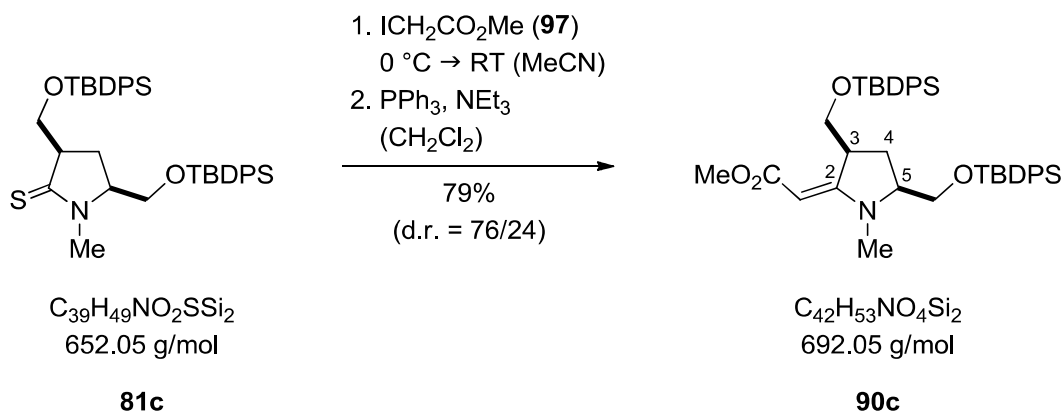
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.05 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.07 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.88 (dt, ² J = 13.4 Hz, ³ J = 7.4 Hz, 1 H, C4-HH), 2.35 (dt, ² J = 13.4 Hz, ³ J = 9.0 Hz, 1 H, C4-HH), 3.06-3.14 (m, 1 H, C3-H), 3.30 (s, 3 H, NCH₃), 3.76 (d, ³ J = 4.9 Hz, 2 H, C5-CH₂), 3.86-3.96 (m, 2 H, C3-CH₂ und C5-H), 4.22 (dd, ² J = 10.0 Hz, ³ J = 4.1 Hz, 1 H, C3-CH₂), 7.30-7.50 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.62-7.68 (m, 8 H, C_{ar}-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 19.3 [s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 [s, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.7 (t, C4), 26.9 [q, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.0 [q, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 34.7 (q, NCH_3), 55.1 (d, C3), 55.7 (t, C5- CH_2), 66.6 (t, C3- CH_2), 67.8 (d, C5), 127.7 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.7 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.1 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 132.8 (s, C_{ar}), 132.8 (s, C_{ar}), 133.4 (s, C_{ar}), 133.8 (s, C_{ar}), 135.6 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 135.6 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 135.7 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 135.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 202.2 (s, $\text{NC}=\text{S}$).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 690 (4) $[(\text{M} + \text{K})^+]$, 652 (100) $[(\text{M} + \text{H})^+]$, 636 (1) $[(\text{M} - \text{CH}_3)^+]$, 574 (12) $[(\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6)^+]$.

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{NSSi}_2$ $[(\text{M} + \text{H})^+]$: 652.3095; gefunden: 652.3105.

Methyl-2-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-yliden]-acetat (**90c**)



Eine Lösung von 315 mg (483 μmol) 3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methylpyrrolidin-2-thion (**81c**) in 1 mL Acetonitril wurde auf 0 °C gekühlt und im abgedunkelten Reaktionskolben mit 0.29 mL (578 mg, 2.89 mmol, 6.00 Äq.) α -Iodessigsäuremethylester (**97**) versetzt. Man ließ die Reaktion langsam auftauen und rührte drei Tage lang bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde mit 8 mL Dichlormethan verdünnt und bei 0 °C mit 238 mg (908 μmol , 1.88 Äq.) Triphenylphosphin versetzt. Man ließ die Reaktionslösung innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur auftauen. Es wurden 0.13 mL (91.9 mg, 908 μmol , 1.88 Äq.) Triethylamin zugegeben, und das Gemisch wurde vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 8 mL 0.5 M NaH_2PO_4 -Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 8 mL 0.5 M NaH_2PO_4 -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Dichlormethan (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -

Lösung (1×30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 1.07 g Rohprodukt als Diastereomeregemisch im Verhältnis 31:69 erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 5:1 \rightarrow 3:1) erhielt man 264 mg (381 μmol , 79%) Methyl-2-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxymethyl]-pyrrolidin-2-yliden]-acetat (**90c**) als gelbliches Öl als untrennbares Diastereomeregemisch im Verhältnis 76/24.

DC: $R_f = 0.20$ (P/Et₂O 5:1) [UV/CAM/KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2967 (w, C_{al}H₂), 2846 (w, C_{al}H), 1687 (w, CO₂R), 1581 (m, CO₂R), 1422 (m, CO), 1254 (m, CO), 1147 (m, CO₂R), 1090 (s, CO), 1008 (s, CO), 795 (s, C_{ar}H), 693 (s, C_{ar}H).

Hauptdiastereomer

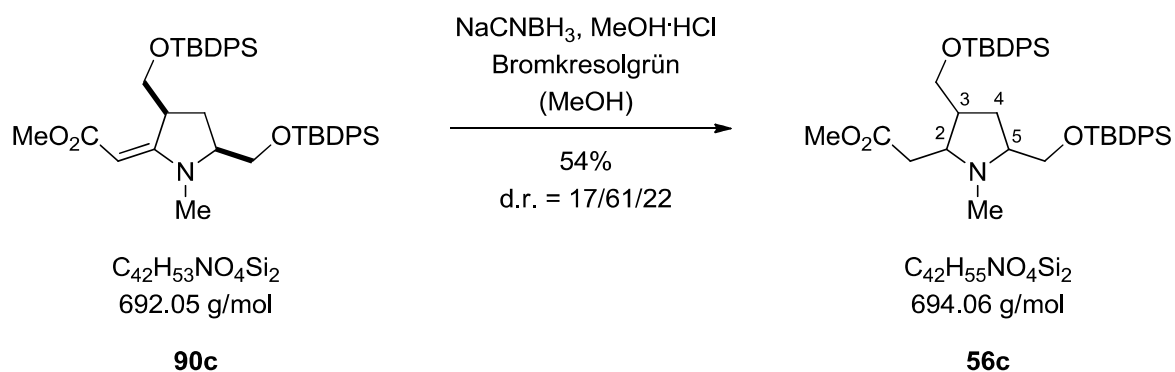
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.02 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.05 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.91 (m, 1 H, C4-*HH*), 2.21 (dd, ² $J = 12.2$ Hz, ³ $J = 7.3$ Hz, 1 H, C4-*HH*), 2.80 (s, 3 H, NCH₃), 3.57 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.65 (dd, ² $J = 10.7$ Hz, ³ $J = 3.3$ Hz, 1 H, C5-*CHH*), 3.72 (d, ² $J = 10.7$ Hz, 1 H, C5-*CHH*), 3.81-3.88 (m, 3 H, C3-H, C3-*CHH* und C5-H), 4.03 (dd, ² $J = 9.4$ Hz, ³ $J = 3.5$ Hz, 1 H, C3-*CHH*), 4.52 (s, 1 H, C2=CH), 7.37-7.47 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.60-7.66 (m, 8 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.3 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 26.9 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 28.7 (t, C4), 31.7 (q, NCH₃), 44.6 (d, C3), 50.1 (q, CO₂CH₃), 65.5 (d, C5), 65.5 (t, C5-CH₂), 66.7 (t, C3-CH₂), 77.9 (d, C2=CH), 127.7 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 127.9 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 130.0 (d, C_{ar}-H), 130.0 (d, C_{ar}-H), 133.2 (s, C_{ar}), 133.3 (s, C_{ar}), 133.5 (s, C_{ar}), 133.8 (s, C_{ar}), 135.7 (d, C_{ar}-H), 135.8 (d, C_{ar}-H), 135.9 (d, C_{ar}-H), 167.7 (s, C2), 169.1 (s, CO₂CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 692 (100) [(M + H)⁺], 522 (2) [(M - CH₃ - 2 C₆H₆)⁺], 436 (2) [(M - OTBDPS)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₄₂H₅₄O₄NSi²⁹Si [(M + H)⁺]: 693.3582; gefunden: 693.3590.

Methyl-2-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]-acetat (56c)



63.0 mg (92.9 μmol) Methyl-2-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-2-yliden]-acetat (**90c**) und wenige Milligramm des pH-Indikators Bromkresolgrün wurden in 0.35 mL Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1.25 M methanolische Salzsäure getropft, bis die Gelbfärbung der Lösung einen sauren pH-Wert anzeigte. Es wurden 6.10 mg (92.9 μmol , 1.00 Äq.) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Zu der grünblau gefärbten Lösung wurde tropfenweise 1.25 M methanolische Salzsäure gegeben, bis gelbe Farbe einen sauren pH-Wert anzeigte. Nach dem kein Farbwechsel mehr zu beobachten war, ließ man das Reaktionsgemisch eine Stunde lang bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde auf 2 mL 0.5 N, mit Natriumchlorid gesättigte Natriumhydroxidlösung gegossen. Das organische Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Diethylether (5 \times 2 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 2 mL 1 N Salzsäure aufgenommen, und es wurde mit Diethylether (2 \times 2 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von 10% Kaliumhydroxidlösung auf pH > 9 eingestellt und mit Natriumchlorid gesättigt. Es wurde mit Diethylether (3 \times 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 5:1 \rightarrow 2:1) erhielt man 35.0 mg (50.4 μmol , 54%) Methyl-2-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]-acetat (**56c**) als farbloses Öl als Diastereomerengemisch im Verhältnis 17/61/22.

DC: $R_f = 0.40, 0.30$ und 0.10 (P/EtOAc 6:1) [UV/ KMnO_4].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2957 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 2846 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1741 (w, CO_2R), 1673 (w, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 1437 (w, CO), 1268 (m, CO), 1075 (s, CO), 799 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 698 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.03 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.04 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.41 (dt, ²J = 13.6 Hz, ³J = 9.6 Hz, 1 H, C4-HH), 2.03 (dt, ²J = 13.6 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1 H, C4-HH), 2.27 (s, 3 H, NCH₃), 2.37-2.46 (m, 2 H, C3-H und C2-CHH), 2.51-2.56 (m, 2 H, C2-CHH und C5-H), 2.97 (*virt.* q, ³J ≈ 7.0 Hz, 1 H, C2-H), 3.44-3.48 (m, 2 H, C3-CHH und C5-CHH), 3.56 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.66-3.72 (m, 2 H, C3-CHH und C5-CHH), 7.33-7.42 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.62-7.73 (m, 8 H, C_{ar}-H).

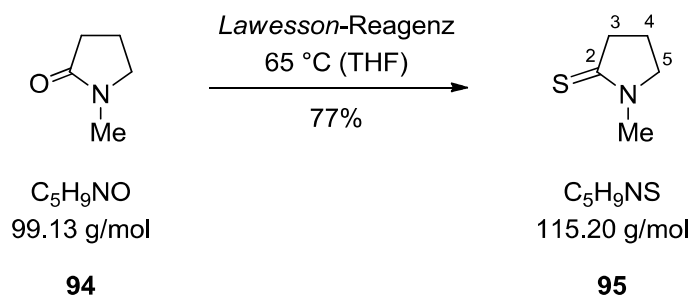
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 31.1 (t, C4), 35.4 (t, C2-CH₂), 41.3 (q, NCH₃), 41.7 (d, C3), 51.5 (q, CO₂CH₃), 64.7 (t, C3-CH₂), 65.3 (d, C2), 67.4 (d, C5), 68.0 (t, C5-CH₂), 127.7 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 133.9 (s, C_{ar}), 134.0 (s, C_{ar}), 134.9 (d, C_{ar}-H), 135.7 (d, C_{ar}-H), 135.8 (d, C_{ar}-H), 135.8 (d, C_{ar}-H), 173.2 (s, CO₂CH₃).

ein Nebendiastereomer

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.05 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.07 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.71 (dt, ²J = 12.9 Hz, ³J = 8.7 Hz, 1 H, C4-HH), 1.85 (ddd, ²J = 12.9 Hz, ³J = 7.5 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1 H, C4-HH), 2.07-2.17 (m, 1 H, C2-H), 2.27 (s, 3 H, NCH₃), 2.49 (d, ³J = 5.6 Hz, 2 H, C2-CH₂), 2.60-2.68 (m, 2 H, C2-H und C5-H), 3.48 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1 H, C5-CHH), 3.55 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.54-3.62 (m, 2 H, C3-CH₂), 3.69 (dd, ²J = 10.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1 H, C5-CHH), 7.35-7.45 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.66-7.69 (m, 8 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.4 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 27.0 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 31.1 (t, C4), 39.6 (t, C2-CH₂), 40.5 (q, NCH₃), 44.8 (d, C3), 51.5 (q, CO₂CH₃), 65.9 (t, C3-CH₂), 66.7 (d, C2), 66.9 (d, C5), 67.6 (t, C5-CH₂), 127.7 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 129.7 (d, C_{ar}-H), 129.8 (d, C_{ar}-H), 133.8 (s, C_{ar}), 133.8 (s, C_{ar}), 133.9 (s, C_{ar}), 134.1 (s, C_{ar}), 135.8 (d, C_{ar}-H), 135.8 (d, C_{ar}-H), 135.8 (d, C_{ar}-H), 135.8 (d, C_{ar}-H), 172.9 (s, CO₂CH₃).

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₄₂H₅₆O₄NSi²⁹Si [(M + H)⁺]: 695.3738; gefunden: 695.3743.

1-Methyl-pyrrolidin-2-thion (95)

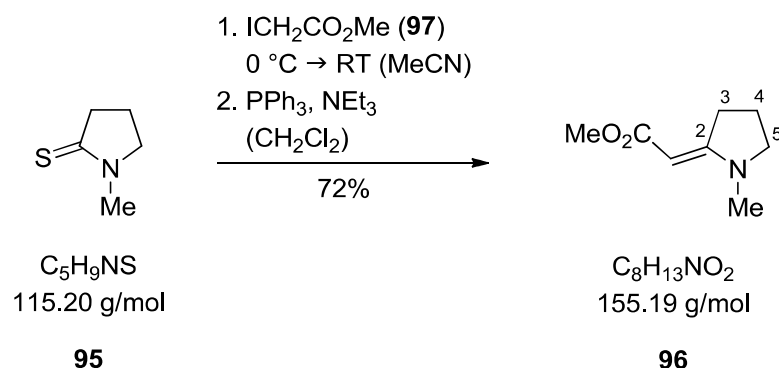
Zu einer Lösung von 1.00 mL (1.03 g, 10.4 mmol) 1-Methyl-pyrrolidinon (**94**) in 140 mL Tetrahydrofuran wurden 2.73 g (6.76 mmol, 0.65 Äq.) Lawesson-Reagenz gegeben, und es wurde zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1 → 1:2) erhielt man 923 mg (8.01 mmol, 77%) 1-Methyl-pyrrolidin-2-thion (**95**) als farblose Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.31$ (P/EtOAc 1:1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 2.04 (*virt.* quint, $^3J \approx 7.7$ Hz, 2 H, C4-H₂), 3.00 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 2 H, C3-H₂), 3.23 (s, 3 H, NCH₃), 3.71 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, C5-H₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 19.4 (t, C4), 35.5 (q, NCH₃), 44.7 (t, C3), 57.2 (t, C5), 201.2 (s, NC=S).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[146]

Methyl-2-(1-methylpyrrolidin-2-yliden)-acetat (96)

25.0 mg (217 μmol) 1-Methyl-pyrrolidin-2-thion (**95**) und 0.20 mL (2.17 mmol, 10.0 Äq.) α -Iodessigsäuremethylester (**97**) wurden in 1.8 mL Chloroform gelöst und 24 Stunden lang im abgedunkelten Reaktionskolben gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 114 mg (434 μmol ,

2.00 Äq.) Triphenylphosphin und 0.38 mL (279 mg, 2.76 mmol, 12.7 Äq.) Triethylamin gegeben. Nach 3.5 Stunden Rühren wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (P/EtOAc 1:1) und man erhielt 24.2 g (156 μ mol, 72%) Methyl-2-(1-methylpyrrolidin-2-yliden)-acetat (**96**) als gelblichen Feststoff.

DC: $R_f = 0.56$ (P/EtOAc 1:1) [UV/KMnO₄].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.95 (*virt.* quint, $^3J \approx 7.5$ Hz, 2 H, C4-H₂), 2.80 (s, 3 H, NCH₃), 3.14 (t, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, C3-H₂), 3.37 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C5-H₂), 3.62 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.47 (s, 1 H, C2=CH).

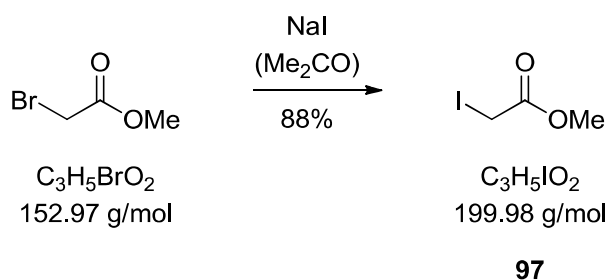
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 21.1 (t, C4), 32.6 (t, C3), 33.3 (q, NCH₃), 50.1 (q, CO₂CH₃), 54.6 (t, C5), 77.4 (d, C2=CH), 165.9 (s, CO₂CH₃), 169.9 (s, C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 155 (37) [M⁺], 124 (100) [(M – OCH₃)⁺], 97 (18) [(M – CO₂CH₃)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₈H₁₃O₂N [M⁺]: 155.0941; gefunden: 155.0939.

Die massenspektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[147]

α -Iodessigsäuremethylester (**97**)



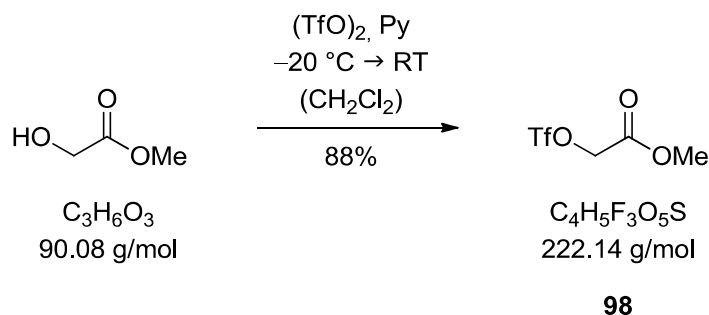
Zu einer Lösung von 3.23 mL (5.35 g, 35.0 mmol) α -Bromessigsäuremethylester in 25 mL Aceton wurden 5.25 g (35.0 mmol, 1.00 Äq.) Natriumiodid gegeben, und das Gemisch wurde 90 Minuten lang gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 25 mL Dichlormethan aufgenommen und erneut filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 6.14 g (30.7 mmol, 88%) α -Iodessigsäuremethylester (**97**) als gelbe Flüssigkeit.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 3.69 (s, 2 H, CH₂I), 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = -5.9 (t, CH_2I), 53.3 (q, CO_2CH_3), 169.4 (s, CO_2CH_3).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[148]

Methoxycarbonylmethyl-trifluormethansulfonat (**98**)

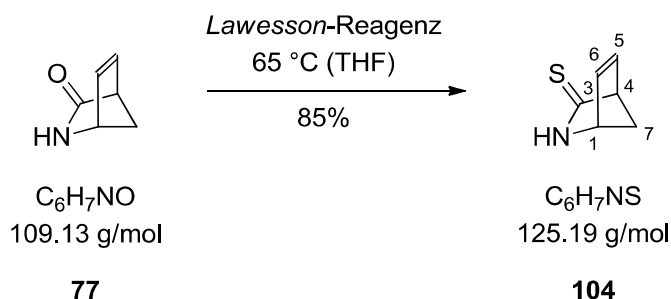


Eine Lösung von 2.11 mL (2.07 g, 26.2 mmol, 1.05 Äq.) Pyridin in 100 mL Dichlormethan wurde bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit 4.20 mL (7.05 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach fünf Minuten wurden 1.96 mL (2.25 g, 25.0 mmol) Glykolsäuremethylester zugegeben und das Gemisch wurde 15 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt. Man ließ das Reaktionsgemisch innerhalb von 90 Minuten auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL Wasser abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 0.1 N Salzsäure ($1 \times 50 \text{ mL}$) und Wasser ($1 \times 50 \text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 4.87 g (21.9 mmol, 88%) Methoxycarbonylmethyltrifluormethansulfonat (**98**) als violette Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.59$ (P/EtOAc 2:1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 3.87 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.91 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CF}_3$).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[149]

2-Azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (104)

Zu einer Lösung von 3.00 g (27.5 mmol) 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (**77**) in 100 mL Tetrahydrofuran wurden 6.67 g (16.5 mmol, 0.60 Äq.) *Lawesson*-Reagenz gegeben und 1.5 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (P/EtOAc 3:1 → 1:1) gereinigt. Man erhielt 2.93 g (23.4 mmol, 85%) 2-Azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (**104**) als ockerfarbenen Feststoff.

DC: $R_f = 0.37$ (P/EtOAc 2:1) [UV/CAM].

GC: $t_R = 11.1$ Min.

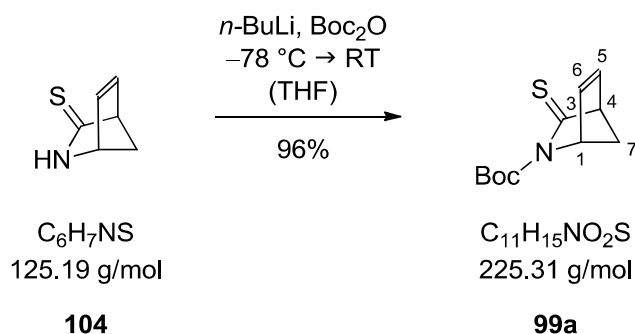
Smp.: 97 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3139 (m, CSNH), 2362 (w, NH), 1560 (w, CSNH), 1476 (s, C=S), 1265 (s, CSNH), 1220 (s, CSNH), 714 (vs, HC=CH).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 2.21 (d, $^2J = 7.7$ Hz, 1 H, C7-HH), 2.36 (d, $^2J = 7.7$ Hz, 1 H, C7-HH), 3.91 (s, 1 H, C4-H), 4.72 (s, 1 H, C1-H), 6.69 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C5-H), 6.78 (*virt. t.*, $J = 3.8$ Hz, 1 H, C6-H), 8.15 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 63.8 (t, C7), 65.1 (d, C4), 65.7 (d, C1), 137.7 (d, C5), 139.4 (d, C6), 211.9 (s, NC=S).

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_6\text{H}_8\text{NS}$ [(M + H) $^+$]: 126.0372; gefunden: 126.0370.

***tert*-Butyl-3-thioxo-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (99a)**

Eine Lösung von 7.51 g (60.0 mmol) 2-Azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (**104**) in 500 mL Tetrahydrofuran wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 26.9 mL (66.0 mmol, 2.45 M in Hexan, 1.10 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt. Nach einer Stunde wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 18.5 mL (17.0 g, 78.0 mmol, 1.30 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat zugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 200 mL Eiswasser abgebrochen. Das organische Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Diethylether ($5 \times 200\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung ($1 \times 400\text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 20:1 \rightarrow 5:1) wurden 13.0 g (57.8 mmol, 96%) *tert*-Butyl-3-thioxo-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**99a**) als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (P/EtOAc 20:1) [UV/ KMnO_4 /CAM].

GC: $t_R = 12.7\text{ Min.}$

Smp.: $50\text{ }^\circ\text{C.}$

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2354 (s, R_2NCH), 2334 (m, R_2NCH), 1761 (m, C=S), 1364 (m, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 1331 [m, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1142 (s, CO_2R), 746 (m, HC=CH).

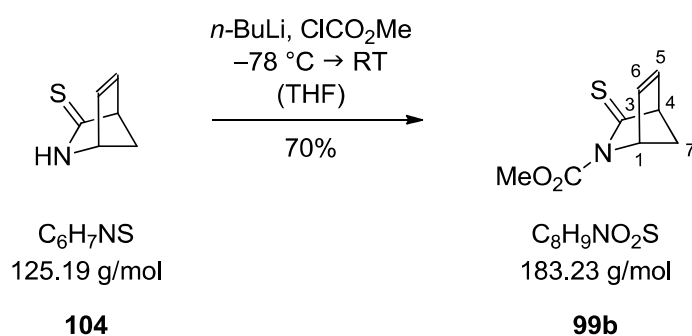
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.54 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.05 (dt, $^2J = 8.4\text{ Hz}$, $^3J = 1.4\text{ Hz}$, 1 H, C7-HH), 2.28 (dt, $^2J = 8.4\text{ Hz}$, $^3J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, C7-HH), 4.05-4.06 (m, 1 H, C4-H), 5.40 (virt. dt, $^3J \approx 2.4\text{ Hz}$, $^3J \approx 1.4\text{ Hz}$, 1 H, C1-H), 6.71-6.75 (m, 1 H, C5-H), 6.77 (dd, $^3J = 5.2\text{ Hz}$, $^3J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H, C6-H).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 28.2 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 57.2 (t, C7), 68.9 (d, C1), 69.5 (d, C4), 83.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 137.1 (d, C5), 139.7 (d, C6), 150.5 [s, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 209.9 (s, $\text{NC}=\text{S}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (40) [M^+], 169 (72) [$(\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3)^+$], 125 (100) [$(\text{M} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)^+$], 66 (100) [C_5H_6].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}^{32}\text{S}$ [M^+]: 225.0818; gefunden: 225.0820.

Methyl-3-thio-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**99b**)



Eine Lösung von 2.35 g (18.8 mmol) 2-Azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (**104**) in 100 mL Tetrahydrofuran wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 8.45 mL (20.7 mmol, 2.45 M in Hexan, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt. Nach einer Stunde wurden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 1.89 mL (2.31 g, 24.4 mmol, 1.3 Äq.) Methylchloroformiat zugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Das Kältebad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch weitere zwei Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 90 mL Wasser abgebrochen. Das organische Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Diethylether ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung ($1 \times 150\text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1) wurden 2.41 g (13.2 mmol, 70%) Methyl-3-thio-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**99b**) als oranger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (P/Et₂O 2:1) [UV/ KMnO_4].

GC: $t_R = 12.0\text{ Min.}$

Smp.: $52\text{ }^\circ\text{C.}$

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2359 (m, R₂NCH), 2339 (m, R₂NCH), 1721 (m, C=S), 1702 (m, CO₂NR₂), 1519 (m, C_{al}H₂), 1451 (m, C_{al}H₂), 722 (s, HC=CH).

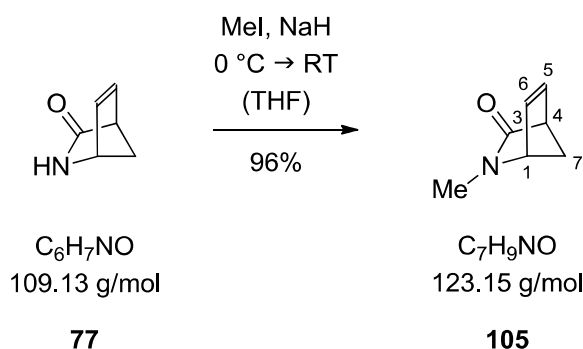
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 2.09 (dt, ²J = 8.5 Hz, ³J = 1.4 Hz, 1 H, C7-HH), 2.29 (dt, ²J = 8.5 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1 H, C7-HH), 3.84 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.06-4.08 (m, 1 H, C1-H), 5.46-5.48 (m, 1 H, C4-H), 6.71-6.74 (m, 1 H, C6-H), 6.76 (ddd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, C5-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 53.7 (q, CO₂CH₃), 57.2 (t, C7), 69.1 (d, C4), 69.2 (d, C1), 137.1 (d, C5), 139.8 (d, C6), 152.4 (s, CO₂CH₃), 209.8 (s, NC=S).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 183 (6) [M⁺], 66 (100) [(C₅H₆)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₈H₉O₂N³²S [M⁺]: 183.0349; gefunden: 183.0348.

2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-on (105)



Zu einer Suspension aus 3.67 g (91.6 mmol, 2.00 Äq.) Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) in 160 mL Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von 5.00 g (45.8 mmol) 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (**77**) in 40 mL Tetrahydrofuran getropft. Nach zehn Minuten Rühren bei dieser Temperatur ließ man das Reaktionsgemisch 30 Minuten lang antauen. Die Suspension wurde erneut auf 0 °C gekühlt und mit 6.01 mL (13.7 g, 96.2 mmol, 2.10 Äq.) Methyljodid versetzt. Man ließ das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 2.5 mL 25%iger Ammoniaklösung abgebrochen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 200 mL Wasser aufgenommen und mit Diethylether (5 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1) erhielt man 5.40 g (43.9 mmol, 96%) 2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-on (**105**) als orange-braune Flüssigkeit.

DC: $R_f = 0.32$ (P/EtOAc 1:1) [UV/KMnO₄].

GC: $t_R = 8.4$ Min.

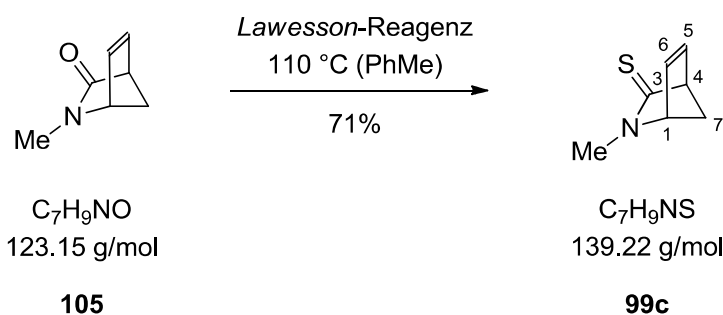
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 2.11 (d, ²J = 7.6 Hz, 1 H, C7-HH), 2.30 (dt, ²J = 7.6 Hz, ³J = 1.6 Hz, 1 H, C7-HH), 2.65 (s, 3 H, NCH₃), 3.30 (br s, 1 H, C4-H), 4.07-4.10 (m, 1 H, C1-H), 6.63 (ddd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 3.3 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C5-H), 6.85 (dd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 1.9 Hz, 1 H, C6-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 31.6 (q, NCH₃), 53.7 (d, C4), 58.3 (t, C7), 65.3 (d, C1), 138.3 (d, C5), 139.1 (d, C6), 181.1 (s, NC=O).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 146 (6) [(M + Na)⁺], 124 (100) [(M + H)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₇H₁₀ON [(M + H)⁺]: 124.0757; gefunden: 124.0752.

2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (**99c**)



Zu einer Lösung von 427 mg (3.47 mmol) 2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-on (**105**) in 5 mL Toluol wurden 912 mg (2.25 mmol, 0.65 Äq.) Lawesson-Reagenz gegeben, und das Gemisch wurde zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (P/EtOAc 3:1 → 1:1) gereinigt. Man erhielt 343 mg (2.46 mmol, 71%) 2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (**99c**) als gelben Feststoff.

DC: $R_f = 0.42$ (P/EtOAc 3:1) [UV/KMnO₄].

GC: $t_R = 10.5$ Min.

Smp.: 37 °C.

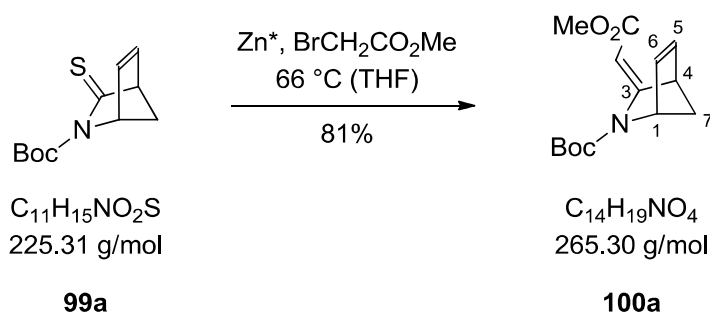
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 2.09 (dt, ²J = 7.6 Hz, ³J = 1.4 Hz, 1 H, C7-HH), 2.30 (dt, ²J = 7.6 Hz, ³J = 1.8 Hz, 1 H, C7-HH), 3.12 (s, 3 H, NCH₃), 3.99-4.03 (m, 1 H, C1-H), 4.57-4.60 (m, 1 H, C4-H), 6.72 (ddd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.3 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, C5-H), 6.78 (ddd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.8 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, C6-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 35.7 (q, NCH₃), 61.8 (t, C7), 65.9 (d, C4), 72.2 (d, C1), 135.9 (d, C5), 140.0 (d, C6), 205.9 (s, NC=S).

MS (ESI, 70 eV): *m/z* (%) = 140 (100) [(M + H)⁺], 125 (2) [(M - CH₃)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₇H₁₀NS [(M + H)⁺]: 140.0529; gefunden: 140.0523.

***tert*-Butyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (100a)**



Zunächst wurden 25.3 g (387 mmol, 9.00 Äq.) Zink aktiviert. Dazu wurde Zinkstaub im Kolben ausgeheizt und anschließend in 350 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 3.34 mL (7.27 g, 38.7 mmol, 0.90 Äq.) 1,2-Dibromethan gegeben, und die Suspension wurde mit dem Heißluftfön erhitzt, bis die Entstehung von Ethen beendet war. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Es wurden 3.30 mL (2.80 mg, 25.8 mmol, 0.60 Äq.) Trimethylsilylchlorid zugegeben und das Gemisch wurde gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Man versetzte diese Suspension von aktiviertem Zink in Tetrahydrofuran mit 12.3 mL (20.3 g, 129 mmol, 3.00 Äq.) α -Bromessigsäuremethylester und ließ eine Stunde lang bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wurde stehen gelassen, bis sich der Feststoff vollständig absetzte. Die überstehende Lösung wurde zu 9.68 g (43.0 mmol) *tert*-Butyl-3-thioxo-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**99a**), gelöst in 80 mL Tetrahydrofuran, getropft und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über Celit[®] filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer ent-

fernt. Der Rückstand wurde in 300 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und mit Essigsäureethylester (5×300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (2×200 mL) extrahiert, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1, 1% NEt_3) wurden 9.29 g (35.0 mmol, 81%) *tert*-Butyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**100a**) als hellgelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.61$ (P/EtOAc 5:1) [UV/ KMnO_4].

GC: $t_R = 14.3$ Min.

Smp.: 59 °C.

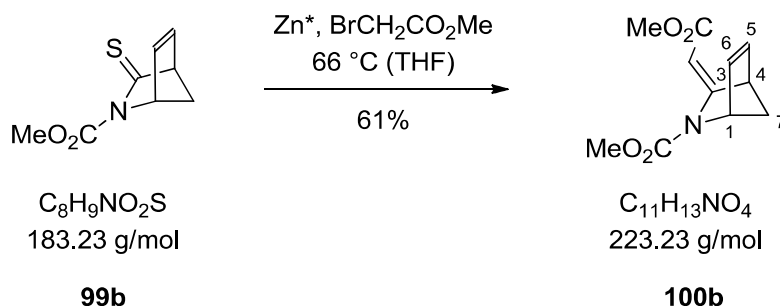
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2986 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 2957 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 1711 (m, CO_2Alk), 1634 (m, CONR_2), 1364 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1157 (s, CO), 1114 (s, CO), 857 (m, $\text{HC}=\text{CH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.50 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.80 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 1 H, C7-*HH*), 1.83 (dt, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1 H, C7-*HH*), 3.68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.04-5.07 (m, 2 H, C1-H und C4-H), 6.25 (s, 1 H, C3=CH), 6.56 (ddd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, C6-H), 6.64-6.66 (m, 1 H, C5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 28.4 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 50.9 (d, C4), 51.4 (q, CO_2CH_3), 53.5 (t, C7), 65.9 (d, C1), 83.2 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 97.8 (d, C3=CH), 137.9 (d, C5), 139.5 (d, C6), 153.6 [s, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 159.0 (s, C3), 170.2 (s, CO_2CH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 265 (12) [M^+], 209 (3) [$(\text{M} - \text{C}(\text{CH}_3)_3)^+$], 165 (28) [$(\text{M} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)^+$], 133 (81) [$(\text{M} - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 - \text{OCH}_3)^+$], 66 (52) [$(\text{C}_5\text{H}_6)^+$], 57 (100) [$(\text{C}(\text{CH}_3)_3)^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ [M^+]: 265.1309; gefunden: 265.1311.

Methyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (100b)

Zunächst wurden 1.61 g (24.6 mmol, 9.00 Äq.) Zink aktiviert. Hierzu wurde Zinkstaub im Kolben ausgeheizt und anschließend in 23 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 0.21 mL (462 mg, 2.46 mmol, 0.90 Äq.) 1,2-Dibromethan gegeben, und die Suspension wurde mit dem Heißluftfön erhitzt, bis die Entstehung von Ethen beendet war. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Es wurden 0.21 mL (178 mg, 1.64 mmol, 0.60 Äq.) Trimethylsilylchlorid zugegeben und das Gemisch wurde gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Man versetzte diese Suspension von aktiviertem Zink in Tetrahydrofuran mit 0.77 mL (1.28 g, 8.19 mmol, 3.00 Äq.) α -Bromessigsäuremethylester und rührte eine Stunde lang bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde stehen gelassen, bis sich der Feststoff vollständig absetzte. Die überstehende Lösung wurde zu 500 mg (2.73 mmol) Methyl-3-thioxo-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**99b**), gelöst in 5 mL Tetrahydrofuran, getropft und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, über Celit[®] filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 20 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und mit Essigsäureethylester (5×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung (2×50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1) erhielt man 371 mg (1.66 mmol, 61%) Methyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**100b**) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.36$ (P/EtOAc 5:1) [UV/CAM].

GC: $t_R = 13.6$ Min.

Smp.: 111 $^\circ\text{C}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2998 (w, C_{al}H₂), 2959 (w, C_{al}H₂), 2360 (w, R₂NCH), 1704 (s, CO₂NR₂), 1621 (m, CO₂Alk), 1437 (s, CH₂), 1365 (s, COCH₃), 1277 (s, CO₂Alk), 1195 (s, CO), 1113 (s, CO), 740 (m, HC=CH).

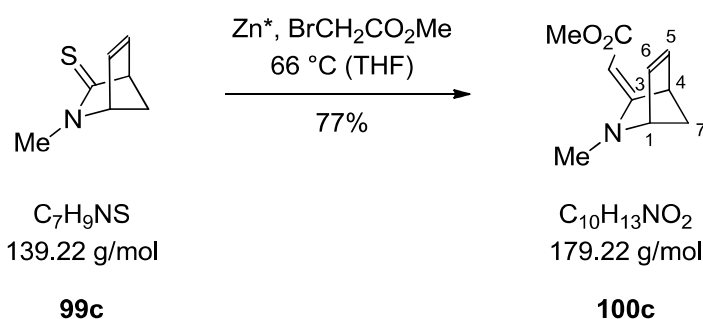
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.81 (d, ²J = 8.5 Hz, 1 H, C7-HH), 1.87 (d, ²J = 8.5 Hz, 1 H, C7-HH), 3.71 (s, 3 H, C3CHCO₂CH₃), 3.77 (s, 3 H, NCO₂CH₃), 5.11 (br s, 1 H, C1-H), 5.15 (br s, 1 H, C4-H), 6.34 (br s, 1 H, C3=CH), 6.57-6.61 (m, 2 H, C5-H und C6-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 49.5 (d, C4), 51.1 (q, C3-CHCO₂CH₃), 52.8 (t, C7), 53.2 (q, NCO₂CH₃), 64.5 (d, C1), 97.8 (d, C3=CH), 136.6 (d, C5), 138.9 (d, C6), 153.7 (s, NCO₂CH₃), 156.5 (s, C3), 168.7 (s, C3-CHCO₂CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 224 (100) [(M + H)⁺], 192 (33) [(M - OCH₃)⁺], 160 (6) [(M - C₅H₇)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₄O₄N [(M + H)⁺]: 224.0917; gefunden: 224.0918.

Methyl-2-(2-methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-yliden)-acetat (100c)



Zunächst wurden 848 mg (13.0 mmol, 9.00 Äq.) Zink aktiviert. Dazu wurde Zinkstaub im Kolben ausgeheizt und anschließend in 9 mL Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 0.11 mL (244 mg, 1.30 mmol, 0.90 Äq.) 1,2-Dibromethan gegeben, und die Suspension wurde mit dem Heißluftfön erhitzt, bis die Entstehung von Ethen beendet war. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Es wurden 0.11 mL (93.9 mg, 864 mmol, 0.60 Äq.) Trimethylsilylchlorid zugegeben und das Gemisch wurde gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Man versetzte diese Suspension von aktiviertem Zink in Tetrahydrofuran mit 0.41 mL (661 mg, 4.32 mmol, 3.00 Äq.) α -Bromessigsäuremethylester und rührte eine Stunde lang bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde stehen gelassen, bis sich der Feststoff vollständig absetzte. Die überstehende Lösung wurde zu 200 mg (1.44 mmol)

2-Methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-thion (**99c**), gelöst in 2 mL Tetrahydrofuran, getropft und die Reaktionslösung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde über Celit[®] filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung aufgenommen und mit Essigsäureethylester (5 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 30 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1 und P/Et₂O 3:1) wurden 199 mg (1.11 mmol, 77%) Methyl-2-(2-methyl-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-yliden)-acetat (**100c**) als brauner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.23$ (P/Et₂O 5:1) [UV/KMnO₄].

Smp.: 37 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3006 (w, C_{al}H₂), 2943 (w, C_{al}H₂), 2354 (s, R₂NCH₃), 1702 (m, CO₂NR₂), 1610 (s, CO₂R), 1427 (m, CH₂), 1355 (s, COCH₃), 1186 (s, CO), 1143 (vs, CO₂R), 790 (m, HC=CH).

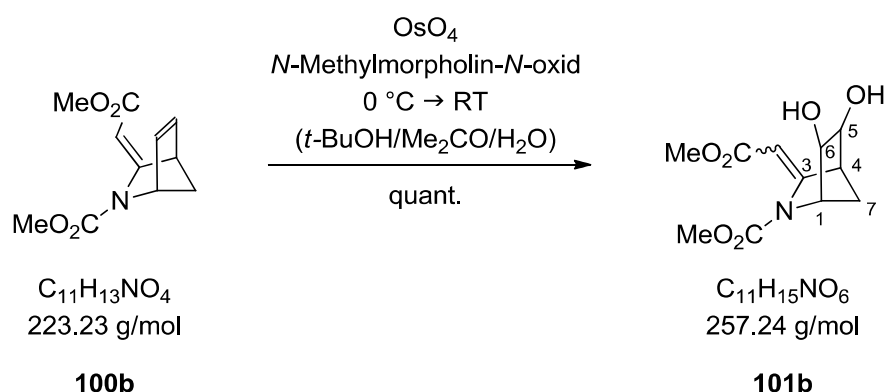
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.78 (d, ²J = 7.7 Hz, 1 H, C7-HH), 1.88 (dt, ²J = 7.7 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1 H, C7-HH), 2.59 (s, 3 H, NCH₃), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.07-4.09 (m, 1 H, C1-H), 4.60 (s, 1 H, C3=CH), 5.01-5.04 (m, 1 H, C4-H), 6.52-6.54 (m, 2 H, C5-H und C6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 35.6 (q, NCH₃), 50.4 (q, CO₂CH₃), 51.0 (d, C4), 55.4 (t, C7), 68.4 (d, C1), 84.0 (d, C3=CH), 135.0 (d, C6), 137.4 (d, C5), 167.7 (s, C3), 169.2 (s, CO₂CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 180 (100) [(M + H)⁺], 148 (39) [(M - OCH₃)⁺], 120 (6) [(M - CO₂CH₃)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₁₀H₁₄O₂N [(M + H)⁺]: 180.1019; gefunden: 180.1014.

Methyl-5,6-dihydroxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (101b)



Eine Lösung von 39.8 mg (178 μmol) Methyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**100b**) in 1.2 mL *tert*-Butanol, 1.2 mL Aceton und 0.6 mL Wasser wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 22.7 μL (3.58 mmol, 4% in Wasser, 0.02 Äq.) Osmiumtetroxid versetzt. Nach fünf Minuten wurden 26.6 mg (197 μmol , 1.11 Äq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid zugegeben, und das Gemisch wurde eine Stunde lang bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Das Eisbad wurde entfernt, und nach 1.5 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 mL gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und mit Dichlormethan ($5 \times 3\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 1:1) wurden 46.0 mg (178 μmol , quant.) Methyl-5,6-dihydroxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (**101b**) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (P/EtOAc 1:1) [UV/ KMnO_4].

Smp.: $114\text{ }^\circ\text{C}$.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3433 (m, OH), 2928 (w, C_aH_2), 2025 (w, R_2NCH), 1718 (s, CO_2Alk), 1680 (s, CONR_2), 1627 (s, CONR_2), 1359 (s, CO_2CH_3), 1281 (CO_2Alk), 1150 (OH).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.65 (d, $^2J = 10.7\text{ Hz}$, 1 H, C7-HH), 2.03 (d, $^2J = 10.7\text{ Hz}$, 1 H, C7-HH), 3.67 (s, 3 H, $\text{C3CHCO}_2\text{CH}_3$), 3.78 (s, 3 H, NCO_2CH_3), 3.84 (s, 2 H, C5-H und C6-H), 4.23 (s, 1 H, C4-H), 4.28 (s, 1 H, C1-H), 6.30 (s, 1 H, C3=CH).

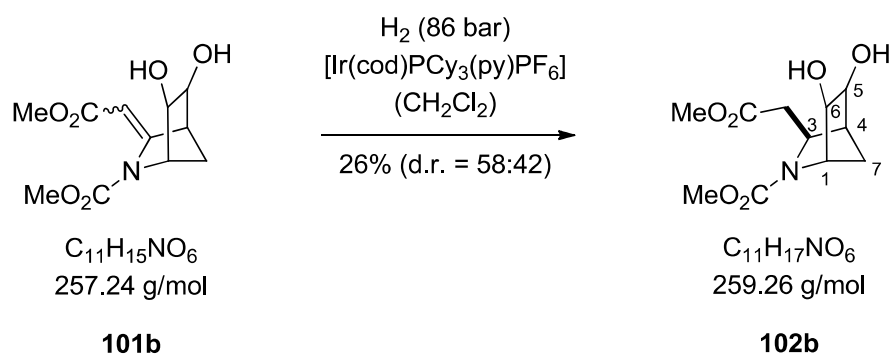
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 32.9 (t, C7), 50.2 (d, C4), 51.4 (q, C3CHCO₂CH₃), 53.7 (q, NCO₂CH₃), 64.3 (d, C1), 71.7 [(d, C5)*], 72.0 [(d, C6)*], 96.5 (d, C3=CH), 153.9 (s, NCO₂CH₃), 158.2 (s, C3), 170.1 (s, C3-CHCO₂CH₃).

* Zuordnung vertauschbar.

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 282 (100) [(M + Na)⁺], 258 (71) [(M + H)⁺], 243 (1) [(M - CH₃)⁺], 226 [(M - OCH₃)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₆O₆N [(M + H)⁺]: 258.0972; gefunden: 258.0972.

Methyl-5,6-dihydroxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (**102b**)



30.0 mg (117 μmol) Methyl-5,6-dihydroxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (**101b**) und 4.70 mg (5.83 μmol , 0.05 \AA q.) [Ir(cod)PCy₃(py)PF₆] wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und im Autoklaven unter Wasserstoffatmosphäre fünf Stunden lang bei 86 bar gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celit[®] filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 1:1) wurden 8.00 mg (30.9 μmol , 26%) Methyl-5,6-dihydroxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-azabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (**102b**) als Diastereomerengemisch im Verhältnis von 58/42 erhalten. Das Diastereomerengemisch wurde durch präparative HPLC getrennt. Es wurden 16.0 mg (62.2 μmol) des Edukts **101b** zurückgewonnen.

DC: $R_f = 0.26$ (P/EtOAc 2:1) [UV/KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2962 (w, C_{al}H₂), 2363 (s, OH), 1731 (m, CO₂Alk), 1697 (s, CONR₂), 1678 (s, CONR₂), 1466 (s, C_{al}H₂), 1384 (m, CO₂CH₃), 1080 (m, OH), 770 (m, C_{al}H₂).

HPLC: $t_R = 11.58$ min und 14.08 min (RP, Phenomenex Luna, MeCN/H₂O = 10/100 → 30/100, 30 min, 1 mL/min).

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.48 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1 H, C7-HH), 1.95 (d, $^2J = 10.7$ Hz, 1 H, C7-HH), 2.30-2.44 (br m, 1 H, C3-CHH), 2.47 (br s, 1 H, C4-H), 2.82-3.10 (br m, 1 H, C3-CHH), 3.65 (s, 3 H, NCO₂CH₃), 3.70 (s, 3 H, C3-CH₂CO₂CH₃), 3.77 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, C6-H), 3.89-3.92 (m, 1 H, C3-H), 4.02 (br s, 1 H, C1-H), 4.14 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1 H, C5-H).

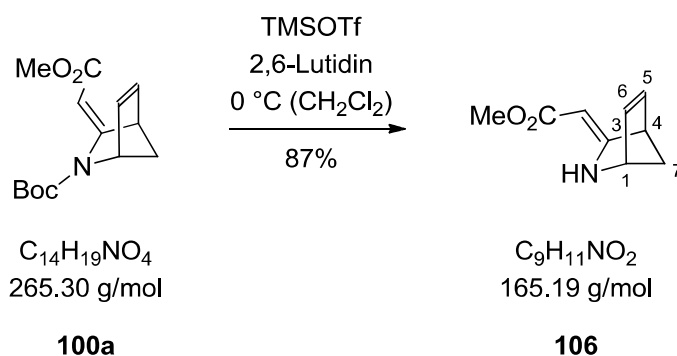
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 32.5 (t, C7), 35.8* (t, C3-CH₂), 48.1 (d, C4), 52.2 (q, C3-CH₂CO₂CH₃), 53.0 (q, NCO₂CH₃), 57.1 (d, C3), 63.6 (d, C1), 69.1 (d, C5), 73.5 (d, C6), 157.2 (s, NCO₂CH₃), 173.4 (s, C3-CH₂CO₂CH₃).

* Mittelwert zweier Peaks, die aus eingeschränkter Rotation resultieren.

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 282 (18) [(M + Na)⁺], 260 (100) [(M + H)⁺], 228 (1) [(M - OCH₃)⁺], 186 (9) [(M - CO₂CH₃ - H₂O)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₈O₆N [(M + H)⁺]: 260.1129; gefunden: 260.1129.

Methyl-2(2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-yliden)-acetat (**106**)



5.98 g (22.5 mmol) *tert*-Butyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**100a**) wurden in 300 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 10.6 mL (9.76 g, 90.2 mmol, 4.00 Äq.) 2,6-Lutidin und 10.3 mL (12.7 g, 56.3 mmol, 2.50 Äq.) Trimethylsilyltrifluormethansulfonat getropft, und das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden lang bei 0 °C gerührt. Bei dieser Temperatur wurden 27 mL Methanol zugegeben, und nach zehn Minuten wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (P/EtOAc 5:1, 1% NEt₃). Man erhielt 3.23 g (19.6 mmol, 87%) Methyl-2(2-

azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-yliden)-acetat (**106**) als gelblichen Feststoff. Es wurden 769 mg (2.90 mmol) des Edukts **100a** zurückgewonnen.

DC: $R_f = 0.25$ (P/EtOAc 3:1) [UV/KMnO₄].

Smp.: 66 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3006 (w, C_{al}H₂), 2957 (w, C_{al}H₂), 2373 (s, R₂NCH), 2344 (m, R₂NCH), 1668 (s, CO₂Alk), 1596 (s, CONR₂), 1442 [m, C(CH₃)₃], 1181 (vs, CO), 1123 (s, CO), 722 (m, HC=CH).

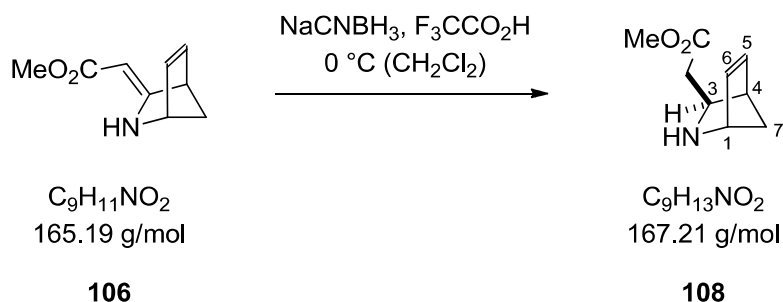
¹H-NMR (360 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.80 (dt, ²*J* = 7.5 Hz, ³*J* = 1.4 Hz, 1 H, C7-HH), 1.90 (dt, ²*J* = 7.5 Hz, ³*J* = 1.8 Hz, 1 H, C7-HH), 3.54 (dd, ³*J* = 3.4 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1 H, C4-H), 3.59 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.50-4.53 (m, 1 H, C1-H), 4.93 (s, 1 H, C3=CH), 6.50 (ddd, ³*J* = 5.2 Hz, ³*J* = 3.4 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, C5-H), 6.60 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ³*J* = 2.3 Hz, 1 H, C6-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 50.7 (q, CO₂CH₃), 54.6 (d, C4), 58.5 (t, C7), 63.1 (d, C1), 82.0 (d, C3=CH), 137.3 (d, C5), 139.5 (d, C6), 169.0 (s, C3), 171.5 (s, CO₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 165 (43) [M⁺], 133 (100) [(M - OCH₃)⁺], 106 (35) [(M - CO₂CH₃)⁺], 66 (100) [C₅H₆].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₉H₁₁O₂N [M⁺]: 165.0784; gefunden: 165.0784.

Methyl-(2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-3-yl)-acetat (**108**)



100 mg (605 μmol) *tert*-Butyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**106**) wurden in 125 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 240 mg (3.63 mmol, 6.00 Äq.) Natriumcyanoborhydrid und 404 μL (621 mg,

5.45 mmol, 9.00 Äq.) Trifluoressigsäure versetzt und 1.5 Stunden lang bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **108** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

DC: $R_f = 0.31$ (P/EtOAc 1:1) [KMnO₄].

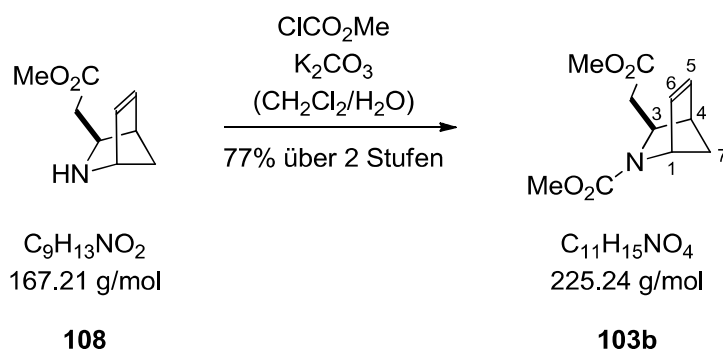
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2952 (w, C_{al}H₂), 2359 (s, NH), 2339 (m, NH), 1731 (s, CO₂Alk), 1528 (w, NH), 1466 (m, C_{al}H), 1326 (m, C_{al}H), 1210 (s, CO), 1181 (s, CO), 780 (m, HC=CH).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.69 (d, ²J = 9.4 Hz, 1 H, C7-HH), 2.12 (d, ²J = 9.4 Hz, 1 H, C7-HH), 2.14 (dd, ²J = 16.1 Hz, ³J = 10.8 Hz, 1 H, C3-CHH), 2.70 (dd, ²J = 16.1 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1 H, C3-CHH), 3.37 (br s, 1 H, C4-H), 3.42 (*virt. dt.*, ³J ≈ 10.8 Hz, ³J ≈ 3.4 Hz, 1 H, C3-H), 3.71 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.97 (br s, 1 H, C1-H), 6.46-6.49 (m, 1 H, C5-H), 6.52 (dd, ³J = 5.5 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1 H, C6-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 36.9 (t, C3-CH₂), 47.0 (t, C7), 48.5 (d, C4), 52.5 (q, CO₂CH₃), 62.1 (d, C3), 68.6 (d, C1), 137.4 (d, C6), 139.6 (d, C5), 171.9 (s, CO₂CH₃).

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₉H₁₄O₂N [(M + H)⁺]: 168.1019; gefunden: 168.1019.

Methyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**103b**)



Eine Lösung von 605 μmol des Rohprodukts **108** in 12 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt und mit 2.30 mL Wasser, 1.69 g (12.2 mmol, 20.2 Äq.) Kaliumcarbonat und 0.95 mL (1.16 g, 12.2 mmol, 20.2 Äq.) Methylchlorformiat versetzt. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Eisbad entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde durch Zugabe von 5 mL Wasser verdünnt. Die organische

Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (5×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1, 1% NEt_3) wurden 105 mg (466 μmol , 77% über 2 Stufen) Methyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-azabicyclo-[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**103b**) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.62$ (P/EtOAc 1:1) [UV/ KMnO_4].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 1726 (w, CO_2Alk), 1697 (vs, $\text{AlkCO}_2\text{NR}_2$), 1446 (s, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1383 (s, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1167 (s, CO), 1113 (s, CO), 737 (m, $\text{HC}=\text{CH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.64 (dt, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H, C7-HH), 1.69 (dt, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, C7-HH), 2.02-2.14 (br m, 1 H, C3-CHH), 2.69-3.00 (br m, 1 H, C3-CHH), 3.34 (dt, $^3J = 3.1$ Hz, $^3J = 1.7$ Hz, 1 H, C4-H), 3.65 (s, 3 H, NCO_2CH_3), 3.69 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.08 (ddd, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C3-H), 4.75 (s, 1 H, C1-H), 6.34 [(dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, C5-H)*], 6.48 [(dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, C6-H)*].

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 37.4** (t, C3- CH_2), 48.3 (d, C4), 49.8 (t, C7), 52.1 (q, C3- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 52.9 (q, NCO_2CH_3), 55.7 (d, C3), 63.6 (d, C1), 137.1 (d, C6), 137.5 (d, C5), 157.1** (s, NCO_2CH_3), 173.5 (s, C3- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$).

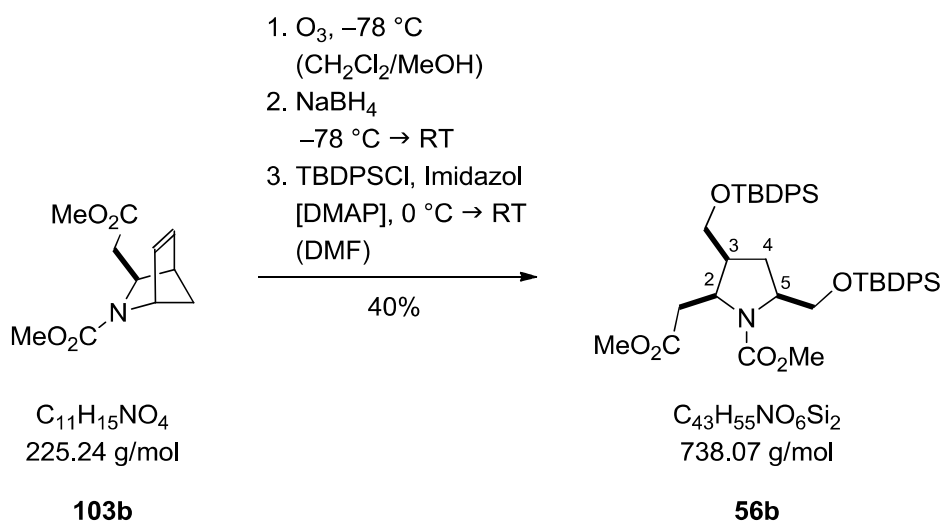
* Zuordnung vertauschbar.

** Mittelwert zweier Peaks, die aus eingeschränkter Rotation resultieren.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (3) [M^+], 165 (18) [$(\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3)^+$], 150 (36) [$(\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3 - \text{CH}_3)^+$], 108 (10) [$(\text{M} - 2 \text{CO}_2\text{CH}_3)^+$], 96 (19) [$(\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3 - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)^+$], 66 (100) [C_3H_6].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ [M^+]: 225.0996; gefunden: 225.0993.

Methyl-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)pyrrolidin]-1-carboxylat (**56b**)



Eine Lösung von 688 mg (3.05 mmol) Methyl-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carboxylat (**103b**) in 17 mL Methanol und 17 mL Dichlormethan wurde im Sauerstoffstrom auf -78 °C gekühlt. Bei -78 °C wurde Ozon durch die farblose Reaktionslösung geleitet, bis eine Blaufärbung der Lösung nach 15 Minuten die Vollständigkeit der Ozonolyse anzeigte. Der Überschuss an Ozon wurde durch Einleiten von Stickstoff entfernt. Es wurden 116 mg (3.05 mmol, 1.00 Äq.) Natriumborhydrid langsam zugegeben, und man ließ das Reaktionsgemisch nach 30 Minuten innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur auftauen. Durch Zugabe von 1.00 g Dowex[®] wurde der pH-Wert der Reaktion auf pH = 5 eingestellt. Nach Filtration wurde das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 14 mL *N,N*-Dimethylformamid aufgenommen und mit 831 mg (12.2 mmol, 4.00 Äq.) Imidazol und 37.2 mg (305 µmol, 0.10 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, und es wurden 2.46 mL (2.60 g, 9.15 mmol, 3.00 Äq.) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur aufgetaut und über Nacht gerührt. Es wurden 70 mL gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und mit Diethylether (5 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Wasser (3 × 150 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1, 1% NEt₃) wurden 895 mg (1.21 mmol, 40%) Methyl-[3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-pyrrolidin]-1-carboxylat (**56b**) als weißer Schaum erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (P/EtOAc 5:1) [UV/KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2961 (w, C_{al}H₂), 2850 (w, C_{al}H), 1744 (m, CO₂Alk), 1688 (m, AlkCO₂NR₂), 1454 (m, C_{al}H), 1376 (m, C_{al}H), 1186 (m, CO), 1108 (s, CO), 684 (C_{ar}H).

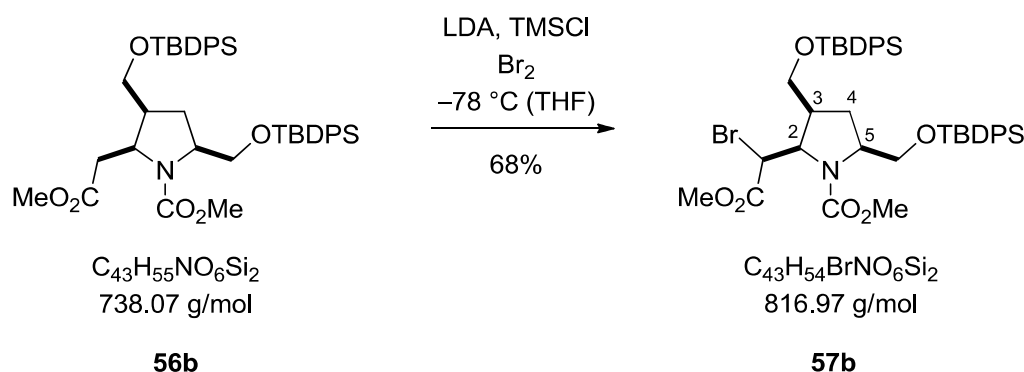
¹H-NMR (400 MHz, DMSO, 353 K): δ (ppm) = 1.05 (s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃), 1.06 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.87 (dt, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, C4-*HH*), 2.16 (dt, ²*J* = 12.7 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, 1 H, C4-*HH*), 2.33 (dd, ²*J* = 14.6 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, 1 H, C2-*CHH*), 2.55 (dd, ²*J* = 14.6 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, C2-*CHH*), 3.47 (s, 3 H, CH₂CO₂CH₃), 3.52 (s, 3 H, NCO₂CH₃), 3.71-3.76 (m, 3 H, C3-*CH*₂ und C5-*CHH*), 3.83-3.89 (m, 2 H, C3-H und C5-H), 3.92 (dd, ²*J* = 9.6 Hz, ³*J* = 3.2 Hz, 1 H, C5-*CHH*), 4.41 (*virt.* q, ³*J* ≈ 6.9 Hz, 1 H, C2-H), 7.35-7.48 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.65-7.68 (m, 8 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO, 352 K): δ (ppm) = 18.3 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 26.2 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 29.2 (t, C4), 35.3 (t, C2-CH₂CO₂CH₃), 42.6 (d, C3), 50.4 (q, CH₂CO₂CH₃), 51.2 (q, NCO₂CH₃), 56.2 (d, C2), 58.0 (d, C5), 62.2 (t, C3-CH₂), 64.6 (t, C5-CH₂), 127.1 (d, C_{ar}-H), 127.1 (d, C_{ar}-H), 127.1 (d, C_{ar}-H), 129.1 (d, C_{ar}-H), 129.1 (d, C_{ar}-H), 129.2 (d, C_{ar}-H), 132.8 (s, C_{ar}), 132.8 (s, C_{ar}), 132.9 (s, C_{ar}), 134.5 (d, C_{ar}-H), 154.2 (s, NCO₂CH₃), 170.4 (s, CH₂CO₂CH₃).

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 776 (13) [(M + K)⁺], 760 (40) [(M + Na)⁺], 738 (100) [(M + H)⁺], 660 (1) [(M - C₆H₆)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₄₃H₅₆O₆NSi₂ [(M + H)⁺]: 738.3641; gefunden: 738.3637.

Methyl-2-(1-brom-2-methoxy-2-oxoethyl)-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (57b**)**



Lithiumdi-*iso*-propylamid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 25.7 μL (18.5 mg, 183 μmol , 1.00 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 0.4 mL Tetrahydrofuran bei 0 $^\circ\text{C}$ mit 0.11 mL (183 μmol , 1.6 M in Hexan, 1.00 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt und 15 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt wurde. 135 mg (183 μmol) Methyl-[3,5-Bis-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)pyrrolidin]-1-carboxylat (**56b**) wurden in 1.5 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde das frisch hergestellte Lithiumdi-*iso*-propylamid getropft, und die Reaktionslösung wurde 40 Minuten lang bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 23.4 μL (19.9 mg, 183 μmol , 1.00 Äq.) Trimethylsilylchlorid getropft, und es wurde eine Stunde lang gerührt. 9.50 μL (29.2 mg, 183 μmol , 1.00 Äq.) Brom, gelöst in 0.3 mL Tetrahydrofuran, wurden zur Reaktionslösung gegeben. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zugabe von 10 mL 2 N Salzsäure abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether ($5 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung ($3 \times 30\text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 7:1, 1% NEt_3) wurden 101 mg (124 μmol , 68%) Methyl-2-(1-brom-2-methoxy-2-oxoethyl)-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (**57b**) als weißer Schaum erhalten. Es wurden 14.8 mg (20.1 μmol) des Edukts **56b** zurückgewonnen.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc 5:1) [UV/ KMnO_4].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}_2$), 2866 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1737 (m, CO_2Alk), 1702 (m, $\text{AlkCO}_2\text{NR}_2$), 1451 (m, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1432 (m, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1190 (m, CO), 1099 (s, CO), 741 (m, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 703 (vs, CBr).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, 353 K): δ (ppm) = 1.06 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.06 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.94 (dt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 9.4 Hz, 1 H, C4-HH), 2.25 (dt, ²J = 13.1 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1 H, C4-HH), 2.65-2.75 (m, 1 H, C3-H), 3.55 (s, 3 H, CH₂CO₂CH₃), 3.55 (s, 3 H, NCO₂CH₃), 3.66-3.77 (m, 2 H, C5-H und C5-CHH), 3.82 (dd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1 H, C5-CHH), 3.94-4.02 (m, 1 H, C3-CHH), 4.11 (dd, ²J = 9.4 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C3-CHH), 4.58 (d, ³J = 6.9 Hz, 1 H, C2-CBrH), 4.66 (*virt.* t, ³J ≈ 7.2 Hz, 1 H, C2-H), 7.38-7.50 (m, 12 H, C_{ar}-H), 7.61-7.66 (m, 8 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO, 352 K): δ (ppm) = 18.3 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 18.3 [s, OSiPh₂C(CH₃)₃], 26.2 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 26.3 [q, OSiPh₂C(CH₃)₃], 30.2 (t, C4), 43.5 (d, C3), 47.5 (d, C2-CHBr), 51.6 (q, CHBrCO₂CH₃), 52.1 (q, NCO₂CH₃), 58.5 (d, C5), 59.9 (d, C2), 61.8 (t, C3-CH₂), 65.3 (t, C5-CH₂), 127.1 (d, C_{ar}-H), 127.2 (d, C_{ar}-H), 127.2 (d, C_{ar}-H), 127.2 (d, C_{ar}-H), 129.1 (d, C_{ar}-H), 129.2 (d, C_{ar}-H), 129.3 (d, C_{ar}-H), 132.6 (s, C_{ar}), 132.6 (s, C_{ar}), 132.8 (s, C_{ar}), 132.9 (s, C_{ar}), 134.5 (d, C_{ar}-H), 134.5 (d, C_{ar}-H), 155.3 (s, NCO₂CH₃), 167.7 (s, CH₂CO₂CH₃).

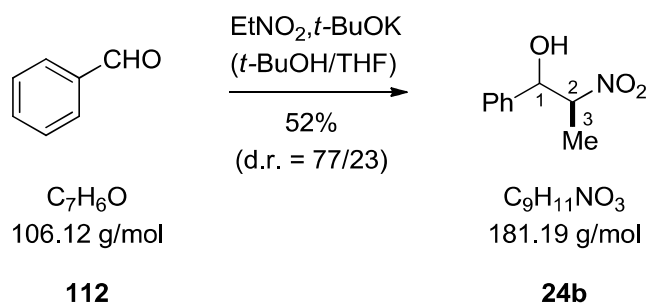
MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 854 (15) [(M + K)⁺], 838 (20) [(M + Na)⁺], 816 (100) [(M + H)⁺], 738 (94) [(M - Br)⁺], 660 (14), [(M - Br - C₆H₆)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₄₃H₅₅O₆NBrSi₂ [(M + H)⁺]: 816.2746; gefunden: 816.2745.

7.3. Ritter-Reaktionen

7.3.1. Kationenvorläufer für diastereoselektive Ritter-Reaktionen

2-Nitro-1-phenylpropan-1-ol (**24b**)



2.00 mL (2.09 g, 19.7 mmol) Benzaldehyd (**112**) und 2.83 mL (2.96 g, 39.4 mmol, 2.00 Äq.) Nitroethan wurden in 5 mL *tert*-Butanol und 5 mL Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 111 mg (0.99 mmol, 0.05 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat wurde das Reaktionsgemisch 24 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (P/Et₂O 8:2 → 7:3). Man erhielt 1.85 g (10.2 mmol, 52%) 2-Nitro-1-phenylpropan-1-ol (**24b**) als gelbe Flüssigkeit in einem Diastereomerenverhältnis von 77/23 (*anti/syn*).

DC: $R_f = 0.38$ (P/Et₂O 7:1) [UV/KMnO₄].

anti-Diastereomer

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.33 (d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH₃), 2.50 (br s, 1 H, OH), 4.78 (dq, ³ $J = 9.0$ Hz, ³ $J = 6.8$ Hz, 1 H, C2-H), 5.04 (d, ³ $J = 9.0$ Hz, 1 H, C1-H), 7.32-7.40 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 16.6 (q, C3), 76.4 (d, C1), 88.5 (d, C2), 127.1 (d, C_{ar}-H), 128.9 (d, C_{ar}-H), 129.2 (d, C_{ar}-H), 138.4 (s, C_{ar}).

syn-Diastereomer

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.51 (d, ³ $J = 6.8$ Hz, 3 H, CH₃), 2.63 (d, ³ $J = 3.5$ Hz, 1 H, OH), 4.70 (qd, ³ $J = 6.8$ Hz, ³ $J = 3.6$ Hz, 1 H, C2-H), 5.41 (*virt. t.*, $J = 3.5$ Hz, 1 H, C1-H), 7.32-7.40 (m, 5 H, C_{ar}-H).

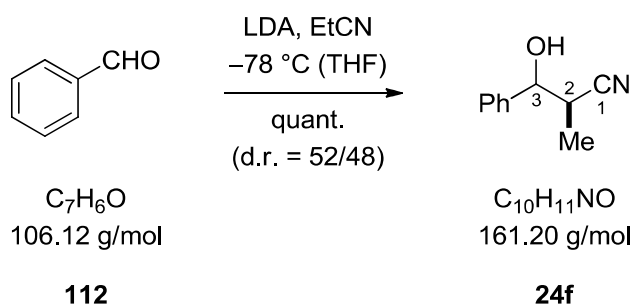
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 12.2 (q, C3), 74.0 (d, C1), 87.6 (d, C2), 126.1 (d, C_{ar}-H), 128.7 (d, C_{ar}-H), 128.9 (d, C_{ar}-H), 138.5 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 181 (2) $[M^+]$, 134 (55) $[(M - HNO_2)^+]$, 107 (100) $[(M - H_3CCH_2NO_2)^+]$, 105 (38) $[(M - C_6H_6)^+]$, 77 (57) $[(C_6H_6)^+]$.

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_9H_{11}NO_3$ $[M^+]$: 181.0739; gefunden: 181.0732.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[133]

3-Hydroxy-2-methyl-3-phenylpropannitril (**24f**)



Lithiumdi-*iso*-propylamid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 0.91 mL (658 mg, 6.50 mmol, 1.30 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 6.5 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C mit 2.40 mL (6.00 mmol, 2.48 M in Hexan, 1.20 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt und 15 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt wurde. Bei -78 °C wurden 0.35 mL (275 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) Propionitril zugegeben, und die Lösung wurde 30 Minuten lang gerührt. Nach Zugabe von 0.56 mL (584 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) Benzaldehyd (**112**) wurde 15 Minuten lang bei -78 °C gerührt. Man ließ das Reaktionsgemisch innerhalb von 2.5 Stunden auf Raumtemperatur auftauen. Es wurden 6.5 mL Diethylether zugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (1 × 9 mL), gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung (1 × 9 mL) und gesättigter $NaCl$ -Lösung (1 × 9 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trockenmittel wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 1:1) erhielt man 806 mg (5.00 mmol, quant.) 3-Hydroxy-2-methyl-3-phenylpropannitril (**24f**) als gelbliches Öl als Diastereomergemisch im Verhältnis von 52/48 (*anti/syn*).

DC: R_f = 0.51 (P/Et₂O 1:1) [UV/CAM].

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 1.25 (d, 3J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3), 2.34 (d, 3J = 3.6 Hz, 1 H, OH), 2.87-2.97 (m, 1 H, C2-H), 4.73 (dd, 3J = 6.7 Hz, 3J = 3.6 Hz, 1 H, C3-H), 7.38-7.43 (m, 5 H, C_{ar} -H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 14.9 (q, CH_3), 34.7 (d, C2), 75.4 (d, C3), 121.1 (s, CN), 126.4 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.0 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.1 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 140.2 (s, C_{ar}).

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.28 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_3), 2.24 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1 H, OH), 2.99-3.08 (m, 1 H, C2-H), 4.83 (dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1 H, C3-H), 7.38-7.43 (m, 5 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

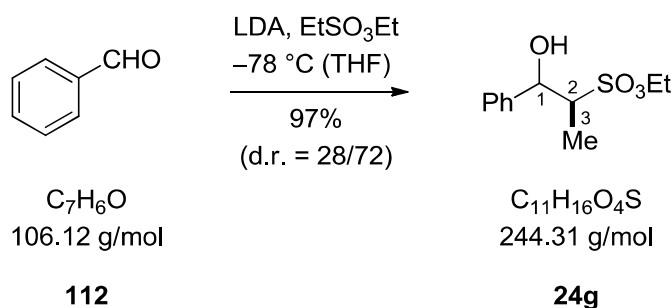
$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 13.7 (q, CH_3), 34.2 (d, C2), 74.7 (d, C3), 121.0 (s, CN), 126.5 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.0 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 140.1 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 161 (1) [M^+], 107 (100) [$(\text{M} - \text{H}_3\text{CCH}_2\text{CN})^+$], 79 (54) [$(\text{C}_6\text{H}_6 + \text{H})^+$], 55 (3) [$(\text{M} - \text{PhCHOH})^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ [M^+]: 161.0841; gefunden: 161.0839.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[150]

Ethyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-sulfonat (**24g**)



Lithiumdi-*iso*-propylamid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 0.91 mL (658 mg, 6.50 mmol, 1.30 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 6.5 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C mit 2.40 mL (6.00 mmol, 2.48 M in Hexan, 1.20 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt und 15 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt wurde. Bei -78 °C wurden 0.69 mL (691 mg, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) Ethansulfonsäureethylester zugegeben, und die Reaktionslösung wurde 30 Minuten lang gerührt. Nach Zugabe von 0.56 mL (584 mg, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) Benzaldehyd (**112**) wurde 15 Minuten lang bei -78 °C gerührt. Man ließ das Gemisch innerhalb von 2.5 Stunden auf Raumtemperatur auftauen. Es wurden 8.5 mL Diethylether zugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigter NH_4Cl -Lösung (1 × 9 mL), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 × 9 mL) und gesättigter NaCl -Lösung (1 × 9 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Trocken-

mittel wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1) erhielt man 1.19 g (4.87 mmol, 97%) Ethyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-sulfonat (**24g**) als gelbe Flüssigkeit als Diastereomeregemisch im Verhältnis von 28/72 (*anti/syn*).

DC: $R_f = 0.33$ und 0.22 (P/EtOAc 4:1) [UV/CAM].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.32 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.46 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 2.96 (d, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, OH), 3.35 (qd, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz, 1 H, C2-H), 4.40 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 5.55 (*virt.* t, $^3J \approx 2.0$ Hz, 1 H, C1-H), 7.36-7.39 (m, 5 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 6.8 (q, C3), 15.4 (q, OCH_2CH_3), 62.8 (t, OCH_2CH_3), 66.8 (d, C2), 70.5 (d, C1), 125.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 139.7 (s, C_{ar}).

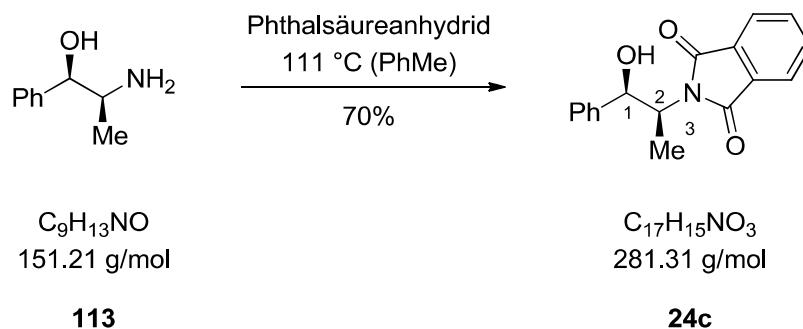
Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.09 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.44 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 3.44 (dq, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, C2-H), 3.77 (d, $^3J = 2.2$ Hz, 1 H, OH), 4.30 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 4.95 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 2.2$ Hz, 1 H, C1-H), 7.28-7.35 (m, 5 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 13.2 (q, C3), 15.4 (q, OCH_2CH_3), 63.3 (t, OCH_2CH_3), 66.9 (d, C2), 74.4 (d, C1), 127.2 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.1 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 139.7 (s, C_{ar}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244 (12) [M^+], 134 (8) [$(\text{M} - \text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5)^+$], 107 (100) [$(\text{M} - \text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5 - \text{CH}_2\text{CH}_3)^+$], 79 (18) [$(\text{C}_6\text{H}_6)^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[60]

2-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]-isoindolin-1,3-dion (**24c**)

Zu einer Lösung von 5.00 g (33.1 mmol) (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) in 30 mL Toluol wurden 4.90 g (33.1 mmol, 1.00 Äq.) Phthalsäureanhydrid gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der dabei entstandene Niederschlag über eine Fritte abgesaugt. Nach Umkristallisation des Rohprodukts in Ethanol erhielt man 6.52 g (23.2 mmol, 70%) 2-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]-isoindolin-1,3-dion (**24c**) als farblose Kristalle.

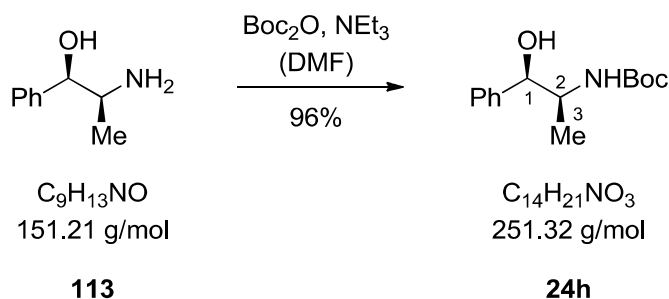
DC: $R_f = 0.38$ (P/Et₂O 7:3) [UV/KMnO₄].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.48 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 3.64 (d, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, OH), 4.61 (qd, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, 1 H, C2-H), 5.19 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, C1-H), 7.20-7.32 (m, 3 H, C_{ar}-H), 7.41-7.43 (m, 2 H, C_{ar}-H), 7.70 (dd, ³*J* = 5.5 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 2 H, C_{ar}-H), 7.80 (dd, ³*J* = 5.5 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 2 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 12.9 (q, C3), 53.8 (d, C2), 75.6 (d, C1), 123.5 (d, C_{ar}-H), 126.4 (d, C_{ar}-H), 128.0 (d, C_{ar}-H), 128.5 (d, C_{ar}-H), 131.8 (s, C_{Nphth}), 134.3 (d, C_{ar}-H), 141.4 (s, C_{ar}), 168.9 (s, NC=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 281 (2) [M⁺], 175 (100) [(M - PhCHO)⁺], 160 (22) [(M - PhCHO - CH₃)⁺], 147 (11) [(NPhth)⁺].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[151]

***tert*-Butyl[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]carbamat (**24h**)**

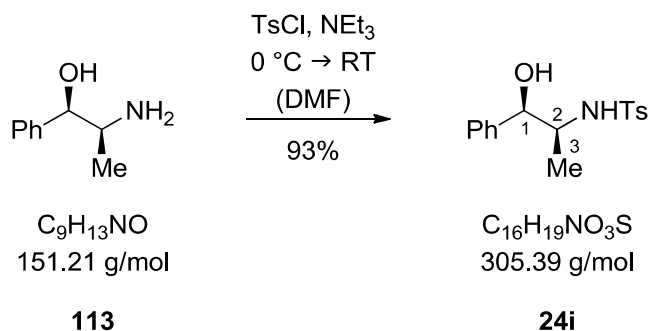
Eine Lösung von 1.00 g (6.61 mmol) (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) in 5 mL *N,N*-Dimethylformamid wurde mit 1.84 mL (1.33 g, 13.1 mmol, 2.00 Äq.) Triethylamin versetzt und 30 Minuten lang gerührt. 1.50 g (6.87 mmol, 1.04 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat wurden in 5 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und zu dem Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 mL Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1) wurden 1.59 mg (6.33 mmol, 96%) *tert*-Butyl[(1*R*,2*S*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]carbamat (**24h**) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (P/EtOAc 3:1) [UV].

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 0.99 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₃), 1.47 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.19 (br s, 1 H, OH), 3.98-4.05 (m, 1 H, C2-H), 4.60 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, NH), 4.86 (dd, $^3J = 4.3$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C1-H), 7.28-7.39 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 15.1 (q, C3), 28.6 [q, C(CH₃)₃], 52.1 (d, C2), 75.1 (d, C1), 80.0 [s, C(CH₃)₃], 126.5 (d, C_{ar}-H), 127.6 (d, C_{ar}-H), 128.3 (d, C_{ar}-H), 140.9 (s, C_{ar}), 156.6 [s, NCO₂C(CH₃)₃].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[152]

***N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]-4-methylbenzolsulfonamid (**24i**)**

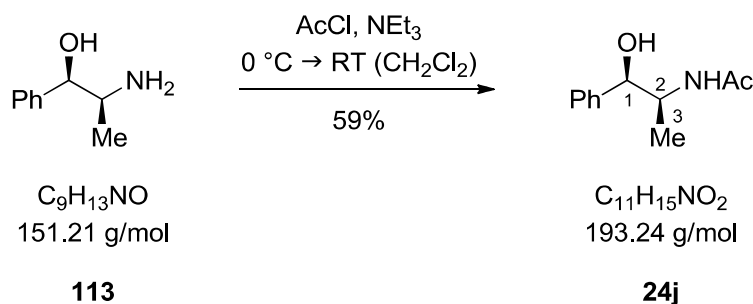
Zu einer Lösung von 1.00 g (6.61 mmol) (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) in 15 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C 1.12 mL (802 mg, 7.93 mmol, 1.20 Äq.) Triethylamin und 1.26 g (6.87 mmol, 1.04 Äq.) *para*-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang bei 0 °C und anschließend zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 mL Wasser abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure (1 × 50 mL), Wasser (1 × 50 mL), gesättigter NaHCO₃-Lösung (1 × 50 mL) und 1 N Natriumhydroxidlösung (1 × 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1) wurden 1.88 g (6.14 mmol, 93%) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]-4-methylbenzolsulfonamid (**24i**) als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (P/EtOAc 3:1) [UV].

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 0.84 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH₃), 2.42 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 2.61 (d, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, OH), 3.58 (dq, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C2-H), 4.78 (*virt. t.*, $J \approx 4.0$ Hz, 1 H, C1-H), 4.86 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1 H, NH), 7.23-7.35 (m, 7 H, C_{ar}-H), 7.76-7.79 (m, 2 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 15.0 (q, C3), 21.7 (q, C_{ar}-CH₃), 55.0 (d, C2), 75.8 (d, C1), 126.2 (d, C_{ar}-H), 127.2 (d, C_{ar}-H), 127.9 (d, C_{ar}-H), 128.5 (d, C_{ar}-H), 129.9 (d, C_{ar}-H), 138.0 (s, C_{ar}-CH₃), 140.3 (s, SO₂-C_{ar}), 143.7 (s, C_{ar}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[152]

***N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]acetamid (**24j**)**

Eine Lösung von 1.00 g (6.61 mmol) (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) in 5 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt und mit 0.93 mL (0.67 g, 6.61 mmol, 1.00 Äq.) Triethylamin versetzt. Nach fünf Minuten wurden 0.56 mL (0.62 g, 6.61 mmol, 1.00 Äq.) Acetylchlorid zum Reaktionsgemisch getropft. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3 mL Wasser abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 5:0.1:0.05) wurden 750 mg (3.88 mmol, 59%) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]acetamid (**24j**) als weißer Feststoff erhalten. Außerdem wurden als Nebenprodukt 322 mg (1.37 mmol, 21%) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]acetamid (**143**) als gelblicher Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 5:0.1:0.05) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.02 (d, ³ $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃), 2.01 (s, 3 H, NCOCH₃), 3.44 (d, ³ $J = 4.2$ Hz, 1 H, OH), 4.34 (dq, ³ $J = 8.0$ Hz, ³ $J = 7.0$ Hz, ³ $J = 2.8$ Hz, 1 H, C2-H), 4.87 (dd, ³ $J = 4.2$ Hz, ³ $J = 2.8$ Hz, 1 H, C1-H), 5.56 (br s, 1 H, NH), 7.27-7.38 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 14.9 (q, C3), 23.5 (q, NCOCH₃), 51.3 (d, C2), 77.0 (d, C1), 126.5 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 128.3 (d, C_{ar}-H), 140.8 (s, C_{ar}), 171.0 (s, NCOCH₃).

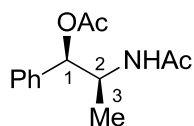
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193 (1) [M⁺], 107 (6) [(M - H₃CCH₂NHAc)⁺], 87 (94) [(H₃CCH₂NHAc)⁺], 77 (10) [(C₆H₆)⁺], 72 (18) [(H₃CNHAc)⁺], 44 (100) [(H₃CCO)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₁H₁₅NO₂ [M⁺]: 193.1103; gefunden: 193.1110.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[124]

Charakterisierung des Nebenprodukts

(1*R*,2*S*)-2-Acetamid-1-phenylpropylacetat (143)



$C_{13}H_{17}NO_3$
235.28 g/mol

143

DC: $R_f = 0.48$ ($CH_2Cl_2/MeOH/NEt_3$ 5:0.1:0.05) [UV].

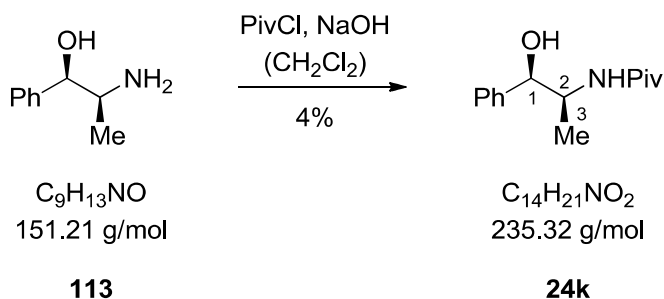
1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 1.06 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.96 (s, 3 H, $NCOCH_3$), 2.16 (s, 3 H, $OCOCH_3$), 4.46 (*virt.* ddd, $^3J \approx 9.0$ Hz, $^3J \approx 6.9$ Hz, $^3J \approx 3.6$ Hz, 1 H, C2-H), 5.42 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, NH), 5.84 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, C1-H), 7.28-7.38 (m, 5 H, C_{ar} -H).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 15.4 (q, C3), 21.3 (q, $OCOCH_3$), 23.6 (q, $NCOCH_3$), 48.7 (d, C2), 77.7 (d, C1), 126.6 (d, C_{ar} -H), 128.2 (d, C_{ar} -H), 128.6 (d, C_{ar} -H), 137.1 (s, C_{ar}), 169.4 (s, $NCOCH_3$), 170.4 (s, $OCOCH_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (2) [M^+], 176 (7) [$(M - H_3CCO_2)^+$], 86 (68) [$(H_3CCH_2NHAc)^+$], 58 (2) [$(NHAc)^+$], 44 (100) [$(H_3CCO)^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{13}H_{17}NO_3$ [M^+]: 235.1209; gefunden: 235.1205.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[153]

***N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]pivalamid (**24k**)**

1.00 g (6.61 mmol) (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) wurde in 10 mL Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde mit 4.40 mL (13.2 mmol, 4 M, 2.00 Äq.) Natriumhydroxidlösung und 0.86 mL (0.84 g, 7.00 mmol, 1.05 Äq.) Pivalinsäurechlorid versetzt und 23 Stunden lang gerührt. Es wurden weitere 0.86 mL (0.84 g, 7.00 mmol, 1.05 Äq.) Pivalinsäurechlorid zugegeben. Nach 2.5 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 4 mL 2 M Salzsäure abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) wurden 60.0 mg (255 μmol, 4%) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]pivalamid (**24k**) als farbloses Harz erhalten. Neben der gewünschten *N*-Acetylierung fand eine *N,O*-Diacylierung statt, und man erhielt 780 mg (2.44 mmol, 37%) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]pivalamid (**144**) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.39$ (CH₂Cl₂/MeOH 50:1) [UV].

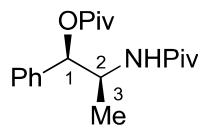
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.04 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.18 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 4.36 (dq, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ³*J* = 2.8 Hz, 1 H, C2-H), 4.83 (d, ³*J* = 2.8 Hz, 1 H, C1-H), 5.59 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, NH), 7.27-7.38 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 15.7 (q, C3), 27.6 [q, C(CH₃)₃], 38.9 [s, C(CH₃)₃], 51.2 (d, C2), 77.4 (d, C1), 126.7 (d, C_{ar}-H), 127.7 (d, C_{ar}-H), 128.2 (d, C_{ar}-H), 140.6 (s, C_{ar}), 179.9 [s, NCOC(CH₃)₃].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[124]

Charakterisierung des Nebenprodukts

(1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2-pivalamidpropyl-pivalat (144)



$C_{19}H_{29}NO_3$
319.44 g/mol

144

DC: $R_f = 0.34$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 50:1) [UV].

Smp.: 80 °C.

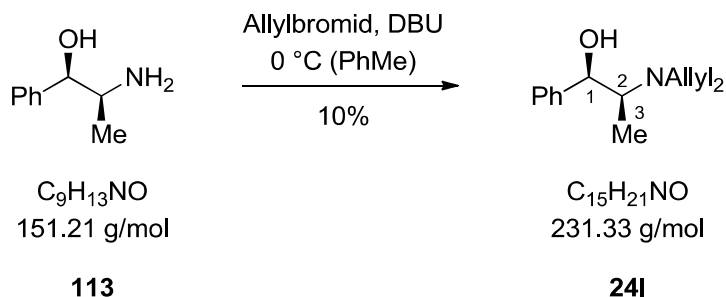
1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 1.07 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3), 1.14 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$], 1.27 [s, 9 H, $C(CH_3)_3$], 4.37-4.46 (m, 1 H, C2-H), 5.65 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, NH), 5.84 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, C1-H), 7.29-7.37 (m, 5 H, C_{ar} -H).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 15.3 (q, C3), 27.4 [q, $C(CH_3)_3$], 27.6 [q, $C(CH_3)_3$], 38.8 [s, $C(CH_3)_3$], 39.2 [s, $C(CH_3)_3$], 49.0 (d, C2), 77.2 (d, C1), 126.4 (d, C_{ar} -H), 128.1 (d, C_{ar} -H), 128.6 (d, C_{ar} -H), 137.6 (s, C_{ar}), 177.6 [s, $NCOC(CH_3)_3$], 177.7 [s, $OCOC(CH_3)_3$].

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 319 (3) [M^+], 218 (16) [$(M - OPiv)^+$], 128 (100) [$(H_3CCH_2NHPiv)^+$], 85 (88) [$(NH_2Piv)^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{19}H_{29}NO_3$ [M^+]: 319.2142; gefunden: 319.2139.

(1*R*,2*S*)-2-(Diallylamino)-1-phenylpropan-1-ol (24I)



1.00 g (6.61 mmol) (1*R*,2*S*)-(-)-Norephedrin (**113**) und 1.18 mL (1.21 g, 7.93 mmol, 1.20 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en wurden in 5 mL Toluol gelöst. Bei 0 °C wurden

0.57 mL (780 mg, 6.61 mmol, 1.00 Äq.) Allylbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 7 mL Wasser abgebrochen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1) wurden 157 mg (679 µmol, 10%) (1*R*,2*S*)-2-(Diallylamino)-1-phenylpropan-1-ol (**241**) als gelbliches Harz erhalten.

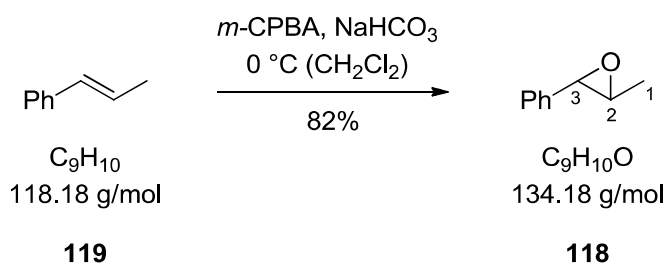
DC: $R_f = 0.56$ (P/EtOAc 5:1) [UV].

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 0.94 (d, ³ $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₃), 3.00 (dd, ² $J = 14.5$ Hz, ³ $J = 7.1$ Hz, 2 H, 2 NCHHCH=CH₂), 3.08-3.18 (m, 3 H, 2 NCHHCH=CH₂ und C2-H), 4.71 (d, ³ $J = 4.9$ Hz, 1 H, C1-H), 5.08-5.12 (m, 2 H, 2 × NCH₂CH=CHH), 5.13-5.19 (m, 2 H, 2 × NCH₂CH=CHH), 5.77 (dddd, ³ $J = 17.3$ Hz, ³ $J = 10.3$ Hz, ³ $J = 7.1$ Hz, ³ $J = 5.4$ Hz, 2 H, 2 × NCH₂CH=CH₂), 7.28-7.34 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 10.4 (q, C3), 53.7 (t, NCH₂CH=CH₂), 59.4 (d, C2), 73.8 (d, C1), 117.3 (t, NCH₂CH=CH₂), 126.4 (d, C_{ar}-H), 127.1 (d, C_{ar}-H), 128.0 (d, C_{ar}-H), 136.3 (d, NCH₂CH=CH₂), 142.5 (s, C_{ar}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[154]

2-Methyl-3-phenyloxiran (**118**)



Eine Lösung von 0.25 mL (228 mg, 1.93 mmol) *trans*- β -Methylstyrol (**119**) und 0.81 g (9.64 mmol, 5.00 Äq.) Natriumhydrogencarbonat in 36 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 1.43 g (5.80 mmol, 3.00 Äq.) *meta*-Chlorperbenzoesäure gegeben, und es wurde 28 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 25 mL gesättigter Na₂S₂O₅-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N Natriumhydroxidlösung (3 × 30 mL) gewaschen, über MgSO₄

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation (80 mbar, 100 °C) gereinigt, und man erhielt 212 mg (1.58 mmol, 82%) 2-Methyl-3-phenyloxiran (**118**) als farblose Flüssigkeit.

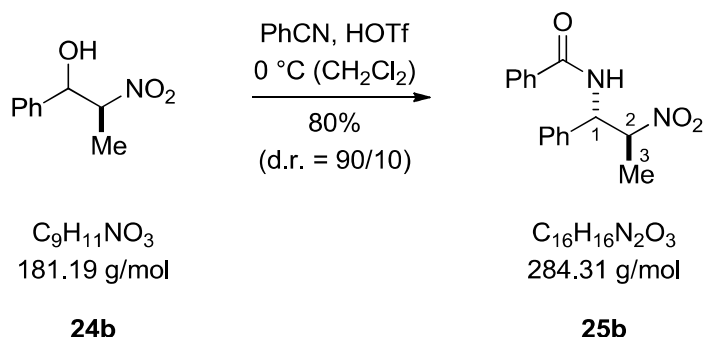
DC: $R_f = 0.67$ (P/Et₂O 9:1) [UV].

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.46 (d, ³J = 5.1 Hz, 3 H, CH₃), 3.05 (qd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1 H, C2-H), 5.58 (d, ³J = 2.1 Hz, 1 H, C3-H), 7.25-7.39 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 18.0 (q, CH₃), 59.2 (d, C3), 59.7 (d, C2), 125.7 (d, C_{ar}-H), 128.2 (d, C_{ar}-H), 128.6 (d, C_{ar}-H), 137.9 (s, C_{ar}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[155]

7.3.2. Diastereoselektive Ritter-Reaktionen

N-(2-Nitro-1-phenylpropyl)benzamid (25b)

45.3 mg (250 μmol) 2-Nitro-1-phenylpropan-1-ol (**24b**) und 0.10 mL (103 mg, 1.00 mmol, 4.00 Äq.) Benzonnitril wurden in 1 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 27.7 μL (46.9 mg, 312 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch 4.5 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (P/EtOAc 7:1 \rightarrow 4:1). Man erhielt 57.1 mg (201 μmol , 80%) *N*-(2-Nitro-1-phenylpropyl)benzamid (**25b**) als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 90/10 (*anti/syn*).

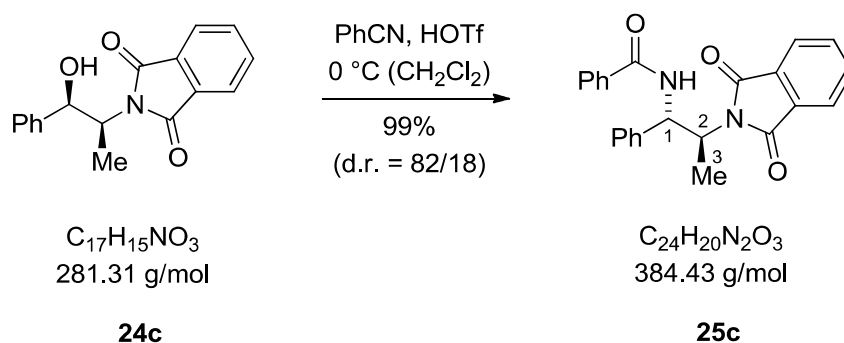
DC: $R_f = 0.22$ (P/EtOAc 5:1) [UV].

anti-Diastereomer

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.68 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH₃), 5.09-5.19 (m, 1 H, C2-H), 5.68 (dd, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H, C1-H), 7.31-7.38 (m, 5 H, C_{ar}-H), 7.45-7.59 (m, 3 H, C_{ar}-H), 7.83-7.87 (m, 2 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 17.5 (q, C3), 55.6 (d, C1), 86.8 (d, C2), 126.5 (d, C_{ar}-H), 127.2 (d, C_{ar}-H), 128.8 (d, C_{ar}-H), 129.0 (d, C_{ar}-H), 129.3 (d, C_{ar}-H), 132.2 (d, C_{ar}-H), 133.8 (s, C_{ar}), 137.2 (s, C_{ar}), 167.2 (s, NC=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[32]

***N*-[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-1-phenylpropyl]benzamid (25c)**

Eine Lösung von 70.3 mg (250 μmol) 2-[(1*R*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl]-isoin-dol-1,3-dion (**24c**) und 0.10 mL (103 mg, 1.00 mmol, 4.00 Äq.) Benzonitril in 1 mL Dichlor-methan wurde auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 27.7 μL (46.9 mg, 312 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure getropft und es wurde drei Stunden lang ge-rührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung be-endet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, fil-triert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchroma-tographischer Reinigung (P/EtOAc 3:1 \rightarrow 0:1) erhielt man 95.0 mg (247 μmol , 99%) *N*-[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-1-phenylpropyl]benzamid (**25c**) als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 82/18 (*anti/syn*).

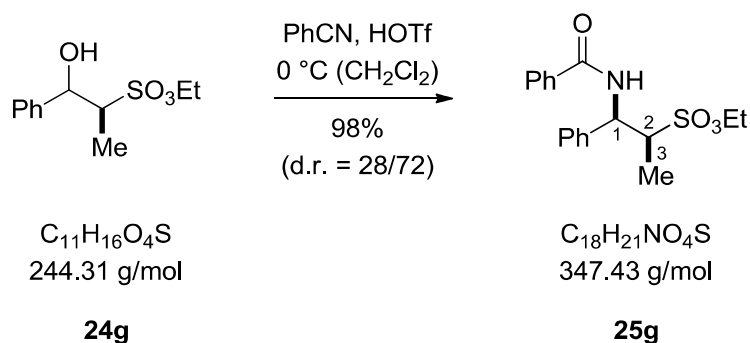
DC: $R_f = 0.40$ (P/EtOAc 3:1) [UV].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.62 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 4.80 (*virt.* quint, $^3J \approx 7.0$ Hz, 1 H, C2-H), 5.72 (*virt.* t, $^3J \approx 7.3$ Hz, 1 H, C1-H), 7.11-7.30 (m, 3 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.36-7.38 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.44-7.55 (m, 3 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.76 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.77 (dd, $^3J = 5.5$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.84-7.87 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 14.1 (q, C3), 51.2 (d, C2), 57.6 (d, C1), 123.4 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 126.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.2 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 131.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 134.2 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 139.2 (s, C_{ar}), 142.0 (s, C_{ar}), 167.0 (s, NC=O), 168.5 (s, 2 C, $\text{N}_{\text{Nphth}}\text{C=O}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[32]

Ethyl-1-benzamid-1-phenylpropan-2-sulfonat (25g)

Eine Lösung von 65.0 mg (266 μmol) Ethyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-sulfonat (**24g**) und 0.11 mL (109 mg, 1.06 mmol, 4.00 Äq.) Benzonitril in 1 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 29.2 μL (49.9 mg, 333 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure getropft, und es wurde 90 Minuten lang gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 4:1) erhielt man 91.1 mg (262 μmol , 98%) Ethyl-1-benzamid-1-phenylpropan-2-sulfonat (**25g**) als rosafarbenen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 28/72 (*anti/syn*).

DC: $R_f = 0.16$ (P/EtOAc 4:1) [UV].

Smp.: 90 °C.

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.46 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_3), 3.70 (qd, $^3J = 7.1$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, C2-H), 4.23-4.31 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 5.72 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, C1-H), 7.29-7.39 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.43-7.55 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.84-7.89 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 11.6 (q, C3), 15.2 (q, OCH_2CH_3), 53.9 (d, C1), 60.6 (t, OCH_2CH_3), 66.7 (d, C2), 127.2 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.3 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.3 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.7 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 132.0 (s, C_{ar}), 137.0 (s, C_{ar}), 166.7 (s, NC=O).

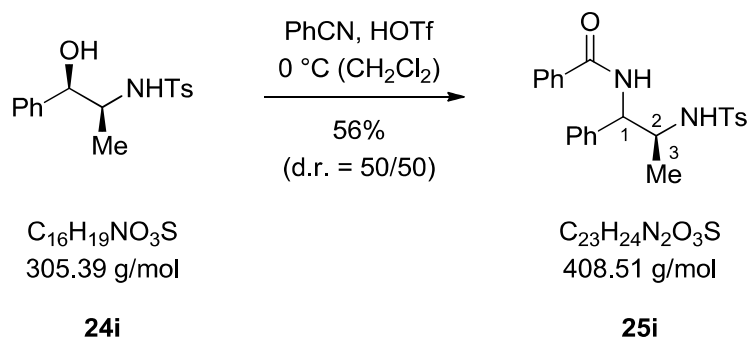
Nebendiastereomer

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.08 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.57 (d, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 3.77-3.85 (m, 1 H, C₂-H), 3.87-3.95 (m, 1 H, OCHHCH₃), 4.02-4.15 (m, 1 H, OCHHCH₃), 5.61 (dd, ³J = 8.3 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1 H, C₃-H), 7.29-7.39 (m, 4 H, C_{ar}-H), 7.43-7.55 (m, 4 H, C_{ar}-H), 7.84-7.89 (m, 2 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 14.3 (q, C₃), 14.8 (q, OCH₂CH₃), 55.0 (d, C₁), 60.4 (t, OCH₂CH₃), 66.7 (d, C₂), 126.7 (d, C_{ar}-H), 127.2 (d, C_{ar}-H), 127.3 (d, C_{ar}-H), 128.1 (d, C_{ar}-H), 128.7 (d, C_{ar}-H), 128.8 (d, C_{ar}-H), 134.1 (s, C_{ar}), 139.1 (s, C_{ar}), 166.7 (s, NC=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (1) [M⁺], 238 (66) [(M - SO₃CH₂CH₃)⁺], 210 (17) [(M - H₃CCH₂SO₃CH₂CH₃)⁺], 105 (100) [(PhCH₂N)⁺], 77 (40) [(C₆H₆)⁺].

N-[(2*S*)-2-(4-methylphenylsulfonamid)-1-phenylpropyl]benzamid (**25i**)



Eine Lösung von 76.5 mg (250 μmol) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]-4-methylbenzolsulfonamid (**24i**) und 0.10 mL (103 mg, 1.00 mmol, 4.00 Äq.) Benzonitril in 1 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 27.7 μL (46.9 mg, 312 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure getropft, und es wurde fünf Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1) erhielt man 57.2 mg (140 μmol , 56%) *N*-[(2*S*)-2-(4-methylphenylsulfonamid)-1-phenylpropyl]benzamid (**25i**) als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 50/50.

DC: R_f = 0.28 und 0.40 (P/EtOAc 5:1) [UV].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2991 (w, C_{ar}H), 2875 (w, C_{al}H), 2373 (s, NH), 1624 (w, CONH), 1360 (m, C_{al}H), 1167 (s, NSO₂R), 1094 (m, CO), 702 (vs, C_{ar}H).

Diastereomer 1

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.67 (d, ³J = 6.5 Hz, 3 H, CH₃), 2.39 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 4.08 (qd, ³J = 6.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, 1 H, C2-H), 4.71 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, C1-H), 6.64 (d, ³J = 7.0 Hz, 2 H, C_{ar}-H), 7.05-7.25 (m, 7 H, C_{ar}-H), 7.43-7.56 (m, 3 H, C_{ar}-H), 7.80-7.84 (m, 2 H, C_{ar}-H).

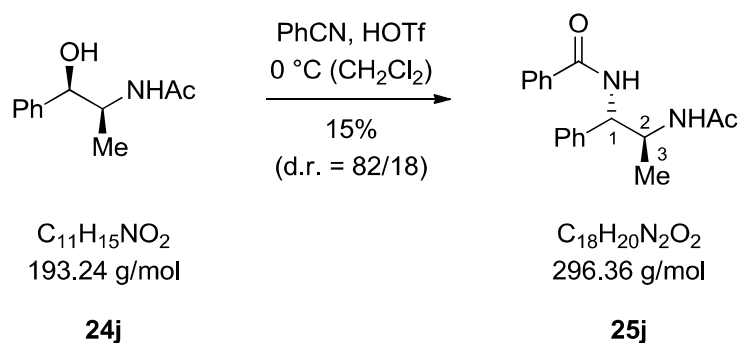
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 21.7 (q, C3), 23.7 (q, C_{ar}-CH₃), 65.9 (d, C2), 75.6 (d, C1), 125.8 (d, C_{ar}-H), 127.1 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 127.8 (d, C_{ar}-H), 128.5 (d, C_{ar}-H), 129.8 (d, C_{ar}-H), 130.2 (d, C_{ar}-H), 131.3 (d, C_{ar}-H), 134.5 (s, C_{ar}), 134.5 (s, C_{ar}), 142.0 (s, C_{ar}), 144.5 (s, C_{ar}), 159.4 (s, NC=O).

Diastereomer 2

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 0.93 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 2.45 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 4.61 (*virt.* quint, ³J ≈ 6.9 Hz, 1 H, C2-H), 4.74 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, C1-H), 7.16-7.18 (m, 2 H, C_{ar}-H), 7.22-7.33 (m, 5 H, C_{ar}-H), 7.46 (t, ³J = 7.5 Hz, 2 H, C_{ar}-H), 7.55 (t, ³J = 7.5 Hz, 1 H, C_{ar}-H), 7.60 (d, ³J = 8.1 Hz, 2 H, C_{ar}-H), 7.85-7.86 (m, 2 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 17.9 (q, C3), 21.8 (q, C_{ar}-CH₃), 62.1 (d, C2), 72.2 (d, C1), 127.3 (d, C_{ar}-H), 127.6 (d, C_{ar}-H), 127.6 (d, C_{ar}-H), 128.0 (d, C_{ar}-H), 128.4 (d, C_{ar}-H), 130.0 (d, C_{ar}-H), 130.1 (d, C_{ar}-H), 130.8 (s, C_{ar}), 131.6 (d, C_{ar}-H), 136.1 (s, C_{ar}), 137.0 (s, C_{ar}), 144.8 (s, C_{ar}), 160.0 (s, NC=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 235 (98) [(M - NHTs)⁺], 225 (11) [(M - NHTs - CH₃)⁺], 171 (7) [(NHTs)⁺], 132 (90) [(M - NHTs - PhCO)⁺], 105 (85) [(PhCH₂N)⁺], 77 (48) [(C₆H₆)⁺].

***N*-[(1*R*,2*S*)-2-acetamido-1-phenylpropyl]benzamid (**25j**)**

Eine Lösung von 48.3 mg (250 μmol) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]acetamid (**24j**) und 0.10 mL (103 mg, 1.00 mmol, 4.00 Äq.) Benzonnitril in 1 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 27.7 μL (46.9 mg, 312 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure getropft, und es wurde vier Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ 10:10:0.5) erhielt man 11.2 mg (37.8 μmol , 15%) *N*-[(1*R*,2*S*)-2-acetamido-1-phenylpropyl]benzamid (**25j**) als farblosen Feststoff in einem Diastereomerenverhältnis von 82/18 (*anti/syn*). Es wurden 27.4 mg (142 μmol) des Edukts **24j** zurückgewonnen.

DC: $R_f = 0.34$ und 0.44 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ 10:10:0.5) [UV/ KMnO_4].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.03 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3), 1.92 (s, 3 H, NCOCH_3), 4.37 (dq, $^3J = 9.6$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, C2-H), 4.93 (d, $^3J = 9.6$ Hz, 1 H, C1-H), 7.22-7.38 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.43-7.55 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.77-7.79 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

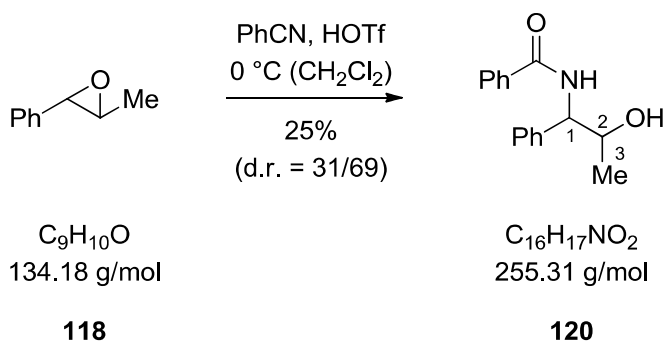
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 18.2 (q, C3), 22.7 (q, NCOCH_3), 50.5 (d, C2), 61.8 (d, C1), 128.3 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.6 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 129.7 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 132.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 135.5 (s, C_{ar}), 141.6 (s, C_{ar}), 169.7 (s, $\text{NCO}_{\text{C}_{\text{ar}}}$), 173.9 (s, NCOCH_3).

Nebendiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 1.23 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.85 (s, 3 H, NCOCH_3), 4.47 (*virt.* quint, $^3J \approx 6.8$ Hz, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.09 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.22-7.38 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.43-7.55 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.83-7.85 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, MeOD, 300 K): δ (ppm) = 18.0 (q, C_3), 22.4 (q, NCOCH_3), 50.1 (d, C_2), 60.7 (d, C_1), 128.3 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.5 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 129.2 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 129.5 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 129.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 135.5 (s, C_{ar}), 140.5 (s, C_{ar}), 169.5 (s, $\text{NCO}_{\text{C}_{\text{ar}}}$), 173.6 (s, NCOCH_3).

N-(2-Hydroxy-1-phenylpropyl)benzamid (**120**)



Eine Lösung von 33.5 mg (250 μmol) 2-Methyl-3-phenyloxiran (**118**) und 0.10 mL (103 mg, 1.00 mmol, 4.00 Äq.) Benzonitril in 1 mL Dichlormethan wurde auf 0 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 27.7 μL (46.9 mg, 312 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure versetzt und 45 Minuten lang gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung beendet. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/Et₂O 10:1) erhielt man 15.8 mg (61.9 μmol , 25%) *N*-(2-Hydroxy-1-phenylpropyl)benzamid (**120**) als farblose Flüssigkeit in einem Diastereomerenverhältnis von 31/69.

DC: $R_f = 0.18$ (P/Et₂O 10:1) [UV/CAM].

Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.57 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H, CH_3), 4.60 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.86 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, $\text{C}_1\text{-H}$), 7.20-7.38 (m, 5 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.42-7.53 (m, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 8.04-8.08 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 20.9 (q, CH_3), 77.4 (d, C1), 84.3 (d, C2), 126.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.5 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.6 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 134.4 (s, C_{ar}), 142.3 (s, C_{ar}), 164.1 (s, NC=O).

Nebendiastereomer

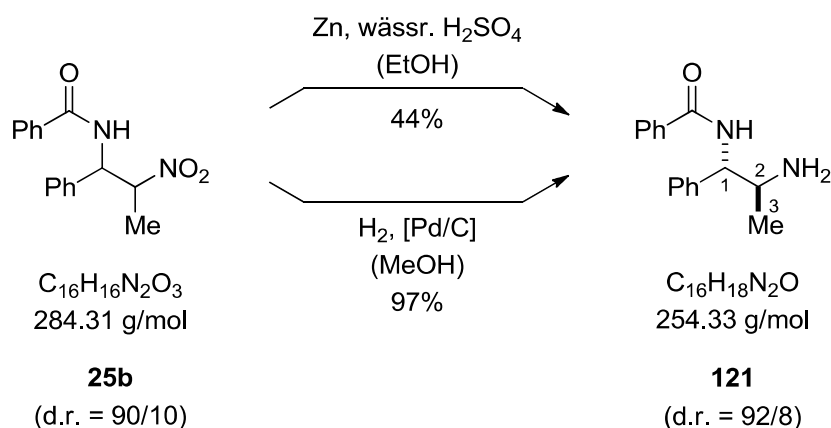
^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 0.98 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 3 H, CH_3), 5.11 (dd, $^3J = 9.7$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, C2-H), 5.44 (d, $^3J = 9.7$ Hz, 1 H, C1-H), 7.20-7.38 (m, 5 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 7.42-7.53 (m, 3 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 8.04-8.08 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar-H}}$).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 17.1 (q, CH_3), 72.6 (d, C1), 79.9 (d, C2), 127.6 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.8 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 127.9 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.0 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 128.4 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 130.0 (d, $\text{C}_{\text{ar-H}}$), 131.6 (s, C_{ar}), 138.2 (s, C_{ar}), 164.8 (s, NC=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 237 (5) $[(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+]$, 193 (100) $[(\text{M} - \text{H}_3\text{CCH}_2\text{OH} - \text{O})^+]$, 165 (8) $[(\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6 - \text{CH}_3)^+]$, 105 (6) $[(\text{PhCHO})^+]$, 77 (8) $[(\text{C}_6\text{H}_6)^+]$.

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ $[(\text{M} - \text{H}_2\text{O})^+]$: 237.1154; gefunden: 237.1155.

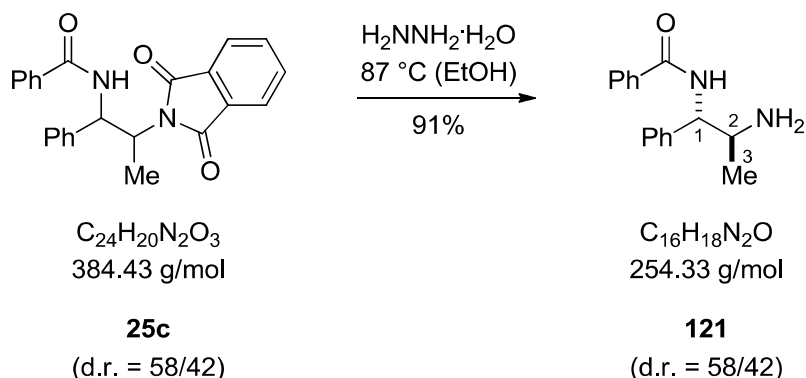
7.3.3. Aufklärung der Relativkonfiguration

N-(2-Amino-1-phenylpropyl)benzamid (121)**Methode A: Reduktion durch Zink und wässrige Schwefelsäure**

130 mg (457 μ mol) *N*-(2-Nitro-1-phenylpropyl)benzamid (**25b**) (d.r. = 90/10) und 200 mg (3.06 mmol, 6.70 Äq) Zink wurden in 1.80 mL Ethanol suspendiert. Ein Gemisch aus 0.73 mL Wasser und 0.18 mL konzentrierter Schwefelsäure wurde zu der Suspension getropft, und das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Diethylether (1 \times 5 mL) gewaschen. Durch Zugabe von 50%iger Natriumhydroxidlösung wurde ein stark basischer pH-Wert eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 \times 10 mL) und Essigsäureethylester (1 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 1:1) erhielt man 51.0 mg (201 μ mol, 44%) *N*-(2-Amino-1-phenylpropyl)benzamid (**121**) als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 92/8 (*anti/syn*).

Methode B: Reduktion durch heterogen katalysierte Hydrierung

146 mg (514 μ mol) *N*-(2-Nitro-1-phenylpropyl)benzamid (**25b**) (d.r. = 90/10) und 54.8 mg (51.5 μ mol, 10%, 0.10 Äq) Palladium auf Kohle wurden in 7 mL Methanol gelöst und mittels dreier *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast. Das Reaktionsgemisch wurde unter Wasserstoffatmosphäre 19 Stunden lang gerührt und anschließend über Celit[®] filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH/NEt₃ 50:0.5:0.05). Man erhielt 127 mg (499 μ mol, 97%) *N*-(2-Amino-1-phenylpropyl)benzamid (**121**) als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 92/8.

Methode C: Hydrazinolyse des Phthalimids (25c)

Eine Lösung von 55.0 mg (143 μmol) *N*-[2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-1-phenylpropyl]benzamid (**25c**) in 1.30 mL Ethanol wurde mit 20.0 μL (21.5 mg, 429 μmol , 3.00 Äq.) Hydrazinmonohydrat versetzt und zwei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 7 mL Wasser aufgenommen. Es wurde mit Dichlormethan (4×7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×7 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 1:1) an deaktiviertem Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:0 \rightarrow 20:1, 1% NEt_3) erhielt man 33.1 mg (130 μmol , 91%) *N*-(2-Amino-1-phenylpropyl)benzamid (**121**) als farbloses Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 58/42 (*anti/syn*).

DC: $R_f = 0.47$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$ 5:1:0.05) [UV].

anti-Diastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.23 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 3 H, CH_3), 1.41 (br s, 2 H, NH_2), 3.50 (qd, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, C2-H), 5.05 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, C1-H), 7.33-7.34 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.44-7.56 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.88-7.90 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 21.3 (q, C3), 51.1 (d, C2), 58.2 (d, C1), 126.4 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 127.2 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 127.4 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 131.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 134.9 (s, C_{ar}), 141.6 (s, C_{ar}), 167.3 (s, NC=O).

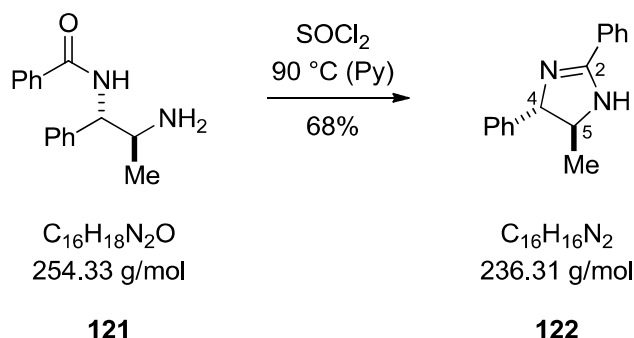
syn-Diastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.09 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3), 1.41 (br s, 2 H, NH_2), 3.30 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, C2-H), 5.02-5.7 (m, 1 H, C1-H), 7.33-7.34 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.44-7.56 (m, 4 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.88-7.90 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (1) $[M^+]$, 211 (100) $[(M - H_3CCH_2NH_2)^+]$, 105 (87) $[(PhCHN)^+]$, 77 (42) $[(C_6H_6)^+]$.

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{14}H_{13}NO$ $[(M - H_3CCH_2N)^+]$: 211.0997; gefunden: 211.0997.

5-Methyl-2,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol (**122**)



Eine Lösung von 31.0 mg (122 μ mol) *N*-(2-Amino-1-phenylpropyl)benzamid (**121**) (d.r = 58/42) in 2.30 mL Pyridin wurde mit 53.0 μ L (87.1 mg, 732 μ mol, 6.00 Äq.) Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde fünf Stunden lang bei 90 °C gerührt und anschließend abgekühlt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 mL 1 N Natriumhydroxidlösung abgebrochen. Das Gemisch wurde mit Essigsäureethylester (4 \times 35 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 \times 70 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung ($CH_2Cl_2/MeOH/NEt_3$ 5:0.1:0.05) und (EtOAc/MeOH 20:1) erhielt man 19.5 mg (82.5 μ mol, 68%) 5-Methyl-2,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol (**122**) als farbloses Harz in einem Diastereomerenverhältnis von 60/40 (*anti/syn*).

DC: R_f = 0.40 und 0.26 ($CH_2Cl_2/MeOH/NEt_3$ 25:1:0.05) [UV].

anti-Diastereomer

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 1.43 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H, CH_3), 3.97 (dq, 3J = 8.2 Hz, 3J = 6.5 Hz, 1 H, C5-H), 4.53 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, C4-H), 7.28-7.36 (m, 5 H, C_{ar} -H), 7.40-7.50 (m, 3 H, C_{ar} -H), 7.84-7.87 (m, 2 H, C_{ar} -H).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 21.7 (q, C5- CH_3), 126.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 127.4 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 127.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 130.2 (s, C_{ar}), 131.1 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 143.5 (s, C_{ar}), 162.6 (s, $\text{NC}=\text{N}$).

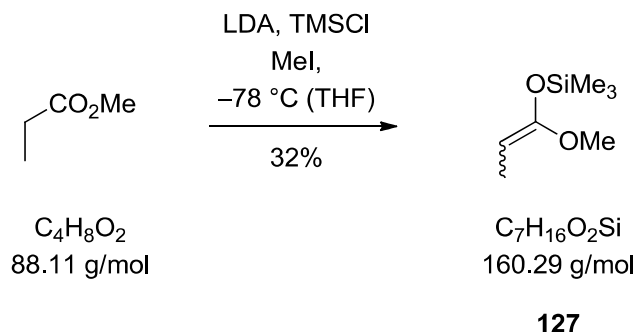
syn-Diastereomer

^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 0.86 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, CH_3), 4.47 (dq, $^3J = 10.1$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, C5-H), 5.14 (d, $^3J = 10.1$ Hz, 1 H, C4-H), 7.28-7.36 (m, 5 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.40-7.50 (m, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.84-7.87 (m, 2 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 236 (46) [M^+], 193 (100) [$(\text{M} - \text{H}_3\text{CCH}_2\text{NH})^+$], 131 (97) [$(\text{M} - \text{PhCHN})^+$], 103 (27) [$(\text{PhCHN})^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$ [M^+]: 236.1314; gefunden: 236.1314.

7.3.4. Synthese des Testsystems

1-Methoxy-1-trimethylsiloxypropen (**127**)

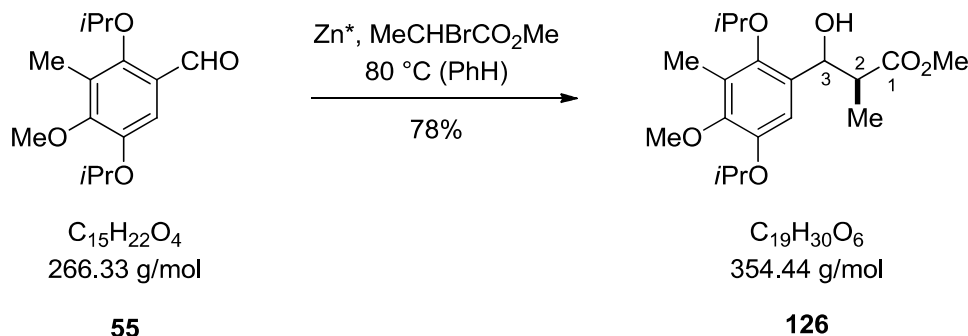
Lithiumdi-*iso*-propylamid wurde hergestellt, indem eine Lösung von 3.12 mL (2.25 g, 22.2 mmol, 0.99 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 15 mL Tetrahydrofuran bei 0 °C mit 10.2 mL (22.5 mmol, 2.5 M in Hexan, 1.00 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt und 15 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf –78 °C gekühlt und mit 2.18 mL (1.98 g, 22.5 mmol) Propansäuremethylester versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei –78 °C wurden 3.45 mL (2.93 g, 27.0 mmol, 1.20 Äq.) Trimethylsilylchlorid innerhalb von zehn Minuten zugetropft und das Gemisch wurde weitere drei Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden 1.40 mL (3.19 g, 22.5 mmol, 1.00 Äq.) Methyljodid und 10 mL Pentan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Pentan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand durch Destillation (60 mbar, 50 °C) gereinigt. Man erhielt 1.16 g (7.24 mmol, 32%) 1-Methoxy-1-trimethylsilyloxypropen (**127**) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 50 °C (60 mbar).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 0.22 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 1.50 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, CHCH₃), 3.52 (s, 3 H, OCH₃), 3.67 (q, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, CHCH₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[132]

Methyl-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoat (126)



Zur Herstellung des Zink-Organyls wurde zunächst Zink aktiviert. Dazu wurden 219 mg (3.34 mmol, 17.8 Äq.) Zink in einem Schlenk-Kolben ausgeheizt. Zum abgekühlten Metall wurden eine Spatelspitze Iod und 1 mL Benzol gegeben. Die Suspension wurde 45 Minuten lang bei 70 °C erhitzt, wobei die violette Suspension farblos wurde. Bei Raumtemperatur wurden 39.7 µL (59.6 mg, 357 µmol, 1.90 Äq.) 2-Brompropionsäuremethylester zugegeben, und die Suspension wurde erneut 45 Minuten lang bei 70 °C gerührt. Nach Zugabe von 50.0 mg (188 µmol) 2,5-Di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**55**) in 2.5 mL Benzol wurde das Reaktionsgemisch weitere vier Stunden lang auf 70 °C erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von 6.5 mL 2 N Salzsäure und 2 mL Pentan abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Pentan (2 × 2 mL) und Diethylether (2 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung (1 × 10 mL), Wasser (1 × 10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (1 × 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1) wurden 51.7 mg (146 µmol, 78%) Methyl-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoat (**126**) als gelbliches Öl als Diastereomengemisch im Verhältnis 65/35 erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ und 0.18 (P/EtOAc 5:1) [UV/CAM].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2974 (w, C_{ar}H), 2933 (w, C_{al}H), 1739 (m, CO₂Alk), 1479 (m, C_{al}H), 1433 (m, C_{al}H), 1372 [m, C(CH₃)₂], 1331 (m, OH), 1106 (s, C-OH), 1062 (s, C_{ar}O).

Hauptdiastereomer

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.01 (d, ³J = 7.3 Hz, 3 H, C2-CH₃), 1.23-1.35 [m, 12 H, 2 OCH(CH₃)₂], 2.16 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 2.94-3.01 (m, 2 H, C2-H und OH), 3.72 (s,

3 H, CO₂CH₃), 3.81 (s, 3 H, C_{ar}-OCH₃), 4.16 [sept, ³J = 6.1 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂], 4.52 [sept, ³J = 6.0 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂], 5.40 (*virt. t.*, ³J ≈ 3.4 Hz, 1 H, C3-H), 6.92 (s, 1 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 10.3 (q, C_{ar}-CH₃), 11.1 (q, C2-CH₃), 22.3 [q, OCH(CH₃)₂], 22.5 [q, OCH(CH₃)₂], 22.9 [q, OCH(CH₃)₂], 43.8 (d, C2), 52.0 (q, CO₂CH₃), 60.1 (q, C_{ar}-OCH₃), 69.2 (d, C3), 71.3 [d, OCH(CH₃)₂], 75.3 [d, OCH(CH₃)₂], 112.2 (d, C_{ar}-H), 125.7 [s, C_{ar}-OCH(CH₃)₂], 129.8 [s, C_{ar}-OCH(CH₃)₂], 146.6 (s, C3-C_{ar}), 146.8 (s, C_{ar}-CH₃), 148.7 (s, C_{ar}-OCH₃), 177.2 (s, CO₂CH₃).

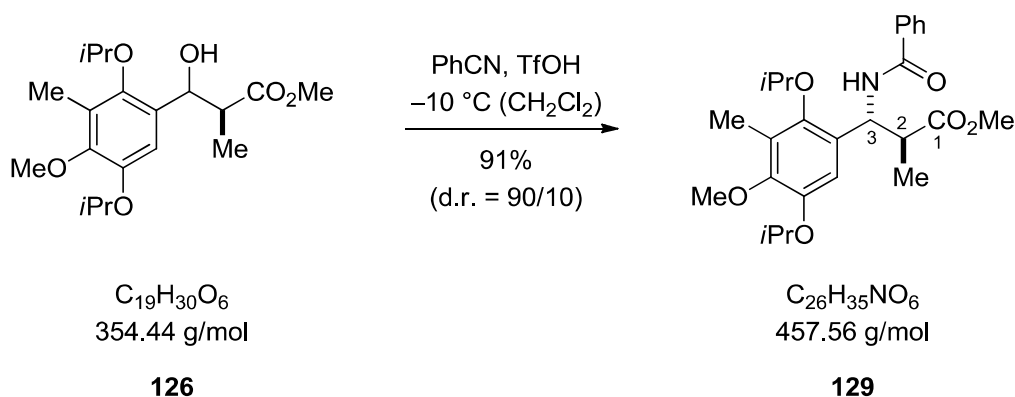
Nebendiastereomer

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.01 (d, ³J = 7.4 Hz, 3 H, C2-CH₃), 1.27-1.34 [m, 12 H, 2 OCH(CH₃)₂], 2.17 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 2.79 (dq, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.4 Hz, 1 H, C2-H), 3.00 (d, ³J = 4.2 Hz, 1 H, OH), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.80 (s, 3 H, C_{ar}-OCH₃), 4.12 [sept, ³J = 6.2 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂], 4.49 [sept, ³J = 6.1 Hz, 1 H, OCH(CH₃)₂], 5.13 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 4.2 Hz, 1 H, C3-H), 6.79 (s, 1 H, C_{ar}-H).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 354 (30) [M⁺], 312 (7) [(M - C₃H₆)⁺], 294 (14) [(M - CO₂CH₃)⁺], 267 (27) [(M - H₃CCH₂CO₂CH₃)⁺], 225 (63) [(M - H₃CCH₂CO₂CH₃ - OC₃H₆)⁺], 220 (100) [(M - OC₃H₆ - CO₂CH₃ - H₂O)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₁₉H₃₀O₆ [M⁺]: 354.2043; gefunden: 354.2042.

Methyl-3-benzamido-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylpropanoat (**129**)



Eine Lösung von 57.0 mg (161 μmol) Methyl-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoat (**126**) und 65.9 μL (66.3 mg, 643 μmol, 4.00 Äq.) Benzonitril wurde auf -10 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 17.6 μL (30.2 mg,

201 μmol , 1.25 Äq.) Trifluormethansulfonsäure versetzt und 90 Minuten lang gerührt. Die Reaktion wurde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ durch Zugabe von 3 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ($3 \times 3\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1 \rightarrow 3:1) wurden 66.8 mg (146 μmol , 91%) Methyl-3-benzamido-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylpropanoat (**129**) als Diastereomerenmischung von 90/10 erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (P/EtOAc 5:1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.22-1.38 [m, 12 H, 2 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.43 (d, $^3J = 6.1\text{ Hz}$, 3 H, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 2.19 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_3$), 3.13 (dd, $^3J = 6.1\text{ Hz}$, $^3J = 3.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.52 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.76 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$), 4.38 [m, 2 H, 2 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 5.55 (dd, $^3J = 8.8\text{ Hz}$, $^3J = 3.5\text{ Hz}$, 1 H, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.59 (s, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.46-7.56 (m, 3 H, $\text{NCO-C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.90-7.93 (m, 2 H, $\text{NCO-C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 8.18 (d, $^3J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H, NH).

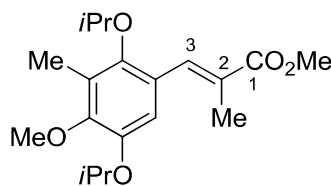
$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 11.2 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_3$), 16.7 (q, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 22.3 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 22.3 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 22.8 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 23.1 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 43.4 (d, C2), 51.9 (q, CO_2CH_3), 51.9 (d, C3), 60.1 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$), 71.5 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 75.9 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 111.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 126.3 [s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$], 127.1 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 128.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 129.5 [s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$], 131.7 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 134.5 (s, C_{ar}), 146.6 (s, $\text{C}_3\text{-C}_{\text{ar}}$), 147.8 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_3$), 148.9 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$), 167.0 (s, NC=O), 177.3 (s, CO_2CH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 457 (23) [M^+], 415 (17) [$(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6)^+$], 328 (24) [$(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{H}_3\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)^+$], 294 (22) [$(\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{HNCOPh})^+$], 220 (80) [$(\text{M} - \text{OC}_3\text{H}_6 - \text{CO}_2\text{CH}_3 - \text{HNCOPh})^+$], 105 (100) [$(\text{PhCN})^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ [M^+]: 457.2464; gefunden: 457.2457.

Charakterisierung der Nebenprodukte

Methyl-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylacrylat (130)



$C_{19}H_{28}O_5$
336.42 g/mol

130

DC: $R_f = 0.63$ (P/EtOAc 5:1) [UV/CAM].

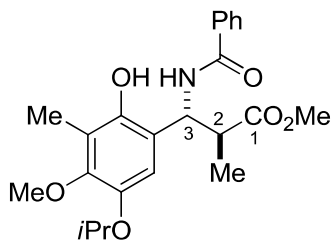
1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 1.23 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6 H, $OCH(CH_3)_2$], 1.34 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 6 H, $OCH(CH_3)_2$], 2.06 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 3 H, C2- CH_3), 2.18 (s, 3 H, C_{ar} - CH_3), 3.81 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.84 (s, 3 H, C_{ar} - OCH_3), 4.00 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, $OCH(CH_3)_2$], 4.44 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, $OCH(CH_3)_2$], 6.72 (s, 1 H, C_{ar} -H), 7.79 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C3-H).

^{13}C -NMR (90.6 MHz, $CDCl_3$, 300 K): δ (ppm) = 10.6 (q, C_{ar} - CH_3), 14.4 (q, C2- CH_3), 22.4 [q, $OCH(CH_3)_2$], 22.5 [q, $OCH(CH_3)_2$], 52.1 (q, CO_2CH_3), 60.2 (q, C_{ar} - OCH_3), 71.7 [d, $OCH(CH_3)_2$], 76.9 [d, $OCH(CH_3)_2$], 115.3 (d, C_{ar} -H), 124.8 [s, C_{ar} - $OCH(CH_3)_2$], 126.5 [s, C_{ar} - $OCH(CH_3)_2$], 127.2 (s, C2), 136.6 (d, C3), 146.3 (s, C3- C_{ar}), 150.0 (s, C_{ar} - CH_3), 150.2 (s, C_{ar} - OCH_3), 169.4 (s, CO_2CH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 336 (24) [M^+], 294 (14) [($M - C_3H_6$) $^+$], 220 (88) [($M - OC_3H_6 - CO_2CH_3$) $^+$], 83 (100) [($H_3CCHCO_2CH_3$) $^+$].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für $C_{19}H_{28}O_5$ [M^+]: 336.1937; gefunden: 336.1938.

Methyl-3-benzamido-3-(2-hydroxy-5-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylpropanoat (131)



$C_{23}H_{29}NO_6$
415.48 g/mol

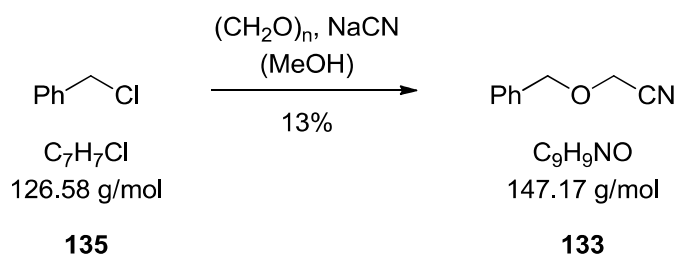
131

DC: $R_f = 0.15$ (P/EtOAc 3:1) [UV/CAM].

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 1.35 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, C2- CH_3), 1.38 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 1.43 [d, $^3J = 6.1$ Hz, 3 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.23 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_3$), 3.13 (qd, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, C2-H), 3.53 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.74 (s, 3 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$), 4.00 [sept, $^3J = 6.1$ Hz, 1 H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 5.36 (s, 1 H, OH), 5.54 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, C3-H), 6.64 (s, 1 H, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.44-7.55 (m, 3 H, $\text{NCO-C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 7.90-7.92 (m, 2 H, $\text{NCO-C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 8.12 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 11.4 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_3$), 16.6 (q, C2- CH_3), 22.8 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 23.1 [q, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 43.4 (d, C2), 51.7 (d, C3), 51.9 (q, CO_2CH_3), 60.8 (q, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$), 75.9 [d, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 109.6 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 125.1 [s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$], 127.2 (d, $\text{NCO-C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 128.8 (d, $\text{NCO-C}_{\text{ar}}\text{-H}$), 131.1 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OH}$), 131.8 (d, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 134.3 (s, C_{ar}), 144.7 (s, C3- C_{ar}), 145.2 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}_3$), 147.1 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$), 167.0 (s, NC=O), 177.0 (s, CO_2CH_3).

Benzyloxyacetonitril (133)



Eine Lösung von 2.70 mL (33.3 mmol, 37% wässrige Lösung, 1.39 Äq.) *para*-Formaldehyd in 2.5 mL Methanol wurde auf 0 °C gekühlt und mit 1.25 g (25.5 mmol, 1.07 Äq.) Natrium-

cyanid versetzt. Nach Zugabe von 2.75 mL (3.03 g, 23.9 mmol) Benzylchlorid (**135**), gelöst in 5 mL Methanol, wurde das Gemisch 5 Minuten lang bei 65 °C gerührt. Zum abgekühlten Reaktionsgemisch wurden 7 mL Wasser gegeben. Die wässrige Phase wurde mit einem Diethylether/Pentan-Gemisch (1:1) (4 × 7 mL) extrahiert. Das Lösungsmittelgemisch wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc/MeOH 15:1:0.1) wurden 457 mg (3.11 mmol, 13%) Benzyloxyacetonitril (**133**) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.16$ (P/EtOAc/MeOH 15:1:0.1) [CAM].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2363 (w, CN), 1751 (w, C_{ar}H), 1455 (m, CH₂), 1354 (m, C_{ar}H), 1093 (s, COAlk), 741 (s, CH₂).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 4.24 (s, 2 H, OCH₂CN), 4.67 (s, 2 H, PhCH₂O), 7.34-7.39 (m, 5 H, C_{ar}-H).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 55.0 (t, OCH₂CN), 73.2 (t, PhCH₂O), 116.0 (s, CN), 128.5 (d, C_{ar}-H), 128.8 (d, C_{ar}-H), 128.9 (d, C_{ar}-H), 135.5 (s, C_{ar}).

Methyl-3-(2-(benzyloxy)acetamido)-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylpropanoat (**132**)



Eine Lösung aus 16.5 mg (46.7 μmol) Methyl-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropanoat (**126**) und 27.5 mg (187 μmol , 4.00 Äq.) Benzyloxyacetonitril (**133**) in Dichlormethan wurde auf -10 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 7.33 μL (58.3 μmol , 1.25 Äq.) Bortrifluoridetherat versetzt und 70 Minuten lang gerührt. Die Reaktion wurde bei -10 °C durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan

(3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 7:1 → 3:1) erhielt man 10.4 mg (20.7 μmol, 44%) Methyl-3-(2-(benzyloxy)acetamido)-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylpropanoat (**132**) als Diastereomeregemisch im Verhältnis von 85/15 (*anti/syn*). Außerdem wurden 9.20 mg (27.3 μmol, 56%) Methyl-3-(2,5-di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylacrylat (**130**) isoliert.

DC: $R_f = 0.38$ und 0.17 (P/EtOAc 3:1) [UV/CAM].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.25-1.28 [m, 9 H, OCH(CH₃)₂ und C2-CH₃], 1.32-1.35 [m, 6 H, OCH(CH₃)₂], 2.17 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 3.03 (qd, ³*J* = 7.2 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, 1 H, C2-H), 3.50 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.77 (s, 3 H, C_{ar}-OCH₃), 4.04 [d, ³*J* = 6.7 Hz, 2 H, OCH₂CONH), 4.28-4.40 (m, 2 H, 2 OCH(CH₃)₂), 4.68 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 2 H, PhCH₂O), 5.42 (dd, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, 1 H, C3-H), 6.55 (s, 1 H, C_{ar}-H), 7.30-7.44 (m, 5 H, C_{ar}-H), 8.19 (d, ³*J* = 9.5 Hz, 1 H, NH).

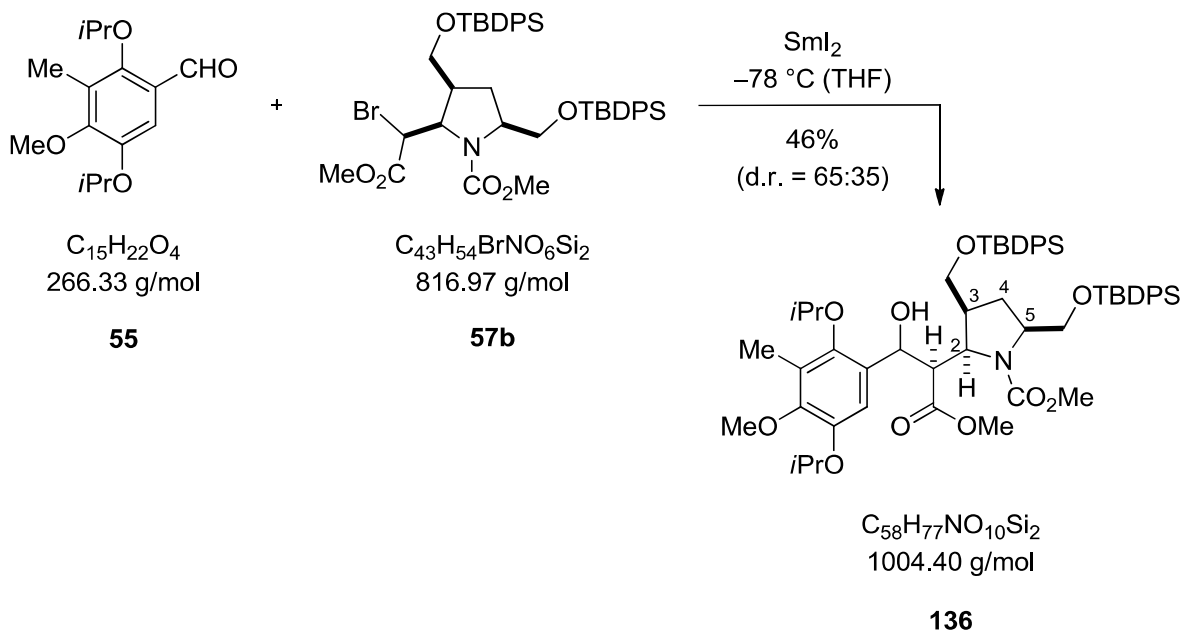
¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 11.2 (q, C_{ar}-CH₃), 16.2 (q, C2-CH₃), 22.2 [q, OCH(CH₃)₂], 22.4 [q, OCH(CH₃)₂], 22.6 [q, OCH(CH₃)₂], 23.0 [q, OCH(CH₃)₂], 43.8 (d, C2), 50.5 (d, C3), 51.7 (q, CO₂CH₃), 60.1 (q, C_{ar}-OCH₃), 69.7 (t, OCH₂CONH), 71.4 [d, OCH(CH₃)₂], 73.6 (t, PhCH₂O), 75.7 [d, OCH(CH₃)₂], 111.6 (d, C_{ar}-H), 126.2 [s, C_{ar}-OCH(CH₃)₂], 127.8 (d, C_{ar}H), 128.2 (d, C_{ar}H), 128.7 (d, C_{ar}H), 129.2 [s, C_{ar}-OCH(CH₃)₂], 137.3 (s, C_{ar}), 146.6 (s, C3-C_{ar}), 147.8 (s, C_{ar}-CH₃), 148.8 (s, C_{ar}-OCH₃), 169.5 (s, NC=O), 176.0 (s, CO₂CH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 501 (3) [M⁺], 459 (3) [(M - C₃H₆)⁺], 294 (22) [(M - C₃H₆ - HNCOCH₂OBn)⁺], 220 (100) [(M - OC₃H₆ - CO₂CH₃ - HNCOCH₂OBn)⁺].

HRMS (EI, 70 eV): berechnet für C₂₈H₃₉NO₇ [M⁺]: 501.2721; gefunden: 501.2706.

7.4. Verknüpfung der Hauptfragmente

Methyl-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-(1-(2',5'-di-*iso*-propoxy-4'-methoxy-3'-methylphenyl)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropan-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (136)



Zunächst wurde eine 0.1 N Samariumdiodid-Lösung in Tetrahydrofuran hergestellt. Dazu wurden 903 mg (6.00 mmol) Samarium in 50 mL entgastem Tetrahydrofuran vorgelegt und nach zwei Minuten wurden 1.27 g (10.0 mmol, 1.70 Äq.) Iod zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Lichtausschluss 24 Stunden lang gerührt. Die anfangs braune Suspension wurde dabei tiefblau. Eine Lösung von 16.3 mg (61.2 μmol , 1.00 Äq.) 2,5-Di-*iso*-propoxy-4-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**55**) und 50.0 mg (61.2 μmol , 1.00 Äq.) Methyl-2-(1-brom-2-methoxy-2-oxoethyl)-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (**57b**) in 3 mL Tetrahydrofuran wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zum Reaktionsgemisch wurden tropfenweise 3 mL (5.00 Äq.) der 0.1 N Samariumdiodid-Lösung getropft bis die blaue Farbe nicht mehr verschwand. Die Reaktion wurde weitere drei Stunden lang bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend bei dieser Temperatur durch Zugabe von 1.5 mL gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung abgebrochen. Das auf Raumtemperatur aufgetaute Gemisch wurde mit Diethylether ($3 \times 2\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter $NaCl$ -Lösung ($2 \times 3\text{ mL}$) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1 \rightarrow 3:1, 1% NEt_3) wurden 28.0 mg (27.9 μmol , 46%) Methyl-3,5-bis-(*tert*-butyl-

diphenylsilanyloxymethyl)-2-(1-(2',5'-di-iso-propoxy-4'-methoxy-3'-methylphenyl)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropan-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat (**136**) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ und 0.09 (P/EtOAc 5:1) [UV/KMnO₄].

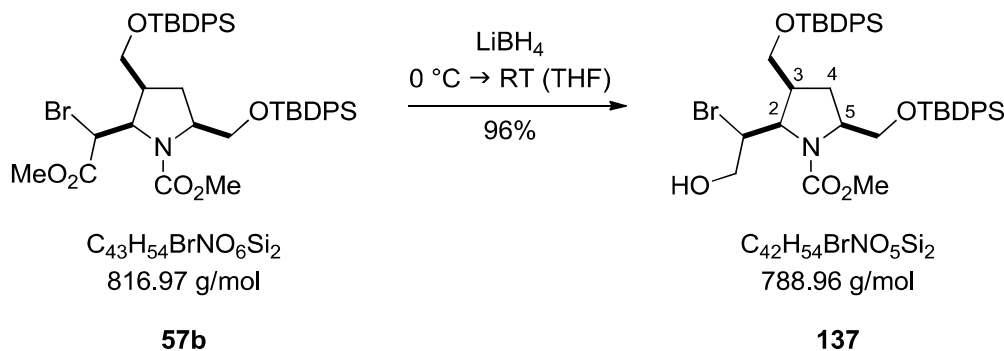
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3349 (b, OH), 2972 (w, C_{ar}H), 2969 (w, C_{al}H), 1654 (m, CO₂Alk), 1461 (w, C_{ar}H), 1389 (m, C_{al}H), 1167 (m, CO), 1123 (m, C_{ar}O), 1099 (m, C_{ar}O), 1027 (m, C_{ar}O), 944 (s, C_{ar}H), 818 (s, C_{ar}H).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, 353 K): δ (ppm) = 0.88 [d, ³J = 6.1 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 0.97 [d, ³J = 6.1 Hz, 3 H, OCH(CH₃)(CH₃)], 1.02-1.05 [m, 18 H, 2 OSiPh₂C(CH₃)₃], 1.23-1.25 [m, 6 H, OCH(CH₃)₂], 1.50 (virt. td, ²J ≈ 12.8 Hz, ³J ≈ 9.4 Hz, 2 H, C4-H₂), 2.01 (s, 3 H, C_{ar}-CH₃), 3.06 (s, 3 H, NCO₂CH₃), 3.35-3.47 (m, 3 H, OH, C2-CHCO₂CH₃ und C3-CHH), 3.57 (s, 3 H, C2-CHCO₂CH₃), 3.68 (s, 3 H, C_{ar}-OMe), 3.73 (dd, ³J = 9.9 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, C3-H), 3.83-3.91 (m, 3 H, C5-CH₂ und C3-CHH), 4.25 (m, 1 H, C5-H), 4.31-4.40 [m, 2 H, 2 OCH(CH₃)₂], 4.75 (d, ³J = 4.7 Hz, 1 H, C2-H), 4.97 (t, ³J = 4.3 Hz, 1 H, CHOH), 6.65 (s, 1 H, C_{ar}-H), 7.34-7.47 [m, 12 H, OSiPh₂C(CH₃)₃], 7.57-7.65 [m, 12 H, OSiPh₂C(CH₃)₃].

MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 1026 (39) [(M + Na)⁺], 987 (49) [(M - H₂O)⁺], 748 (7) [(M - H₂O - Ar)⁺].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₅₇¹³CH₇₇O₁₀NSi₂Na [(M + Na)⁺]: 1027.5012; gefunden: 1027.5012.

Methyl-2-(1-brom-2-hydroxyethyl)3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (**137**)



Eine Lösung von 50.0 mg (61.2 μmol) Methyl-2-(1-brom-2-methoxy-2-oxoethyl)-3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (**57b**) in 1.25 mL Tetrahydrofuran wurde bei 0 °C mit 30.6 μL (122 μmol , 4 M in Tetrahydrofuran, 2.00 \AA q.) Lithiumborhy-

drid versetzt. Die Reaktion wurde sechs Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung abgebrochen. Das Gemisch wurde mit Diethylether (4 × 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (P/EtOAc 5:1, 1% NEt₃) wurden 46.5 mg (58.9 μmol, 96%) Methyl-2-(1-brom-2-hydroxyethyl)3,5-bis-(*tert*-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-pyrrolidin-1-carboxylat (**137**) als weißer Schaum erhalten.

DC: $R_f = 0.53$ (P/EtOAc 5:1) [UV/KMnO₄].

HRMS (ESI, 70 eV): berechnet für C₄₂H₅₅O₅NBrSi₂ [(M + H)⁺]: 788.2797; gefunden: 788.2798

8. Kristallographische Daten

Kristalldaten

Summenformel:	C ₂₆ H ₃₅ NO ₆
Molekulargewicht [g/mol]:	457.56
Kristallsystem:	Triklin
Raumgruppe:	P-1 (Nr. 2)
Zellengröße (a, b, c) [Å]:	11.1819, 11.1974, 11.5412
Winkel α , β , γ [°]:	103.845, 104.047, 110.915
Volumen [Å ³]:	1221.84
Dichte (berechnet) [g/cm ³]:	1.244
Mu (MoKa) [mm ⁻¹]:	0.088
F (000)	492
Kristallgröße [mm]:	0.05 × 0.15 × 0.36

Informationen zur Datensammlung

Temperatur [K]:	123
Bestrahlung [Å]:	MoKa 0.71073
Θ Min, Max [°]:	2.0, 25.3
Datensatz:	-13: 13; -13: 13; -13: 13
Reflexe Total, Einzigartig, R (int):	31567, 4462, 0.045
Verwendete Reflexe [I > 0.0 σ (I)]:	3871

Verfeinerung

N _{ref} , N _{par}	4462, 438
R, wR2, S	0.0334, 0.0847, 1.04
Max., durchschnittl. Fehler:	0.00, 0.00
Min., Max. residuale Dichte [eÅ ³]:	-0.20, 0.23

III. Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalente
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBE	1,2-Dibromethan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatogramm
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N,N</i> -trimethylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNBSA	2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure
d.r.	Diastereomerenverhältnis
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
h	Stunden
HOAc	Essigsäure
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond-Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum-Coherence
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
Min.	Minuten
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid

NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy
Phth	Phthaloyl
Piv	Pivaloyl
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
quant.	quantitative Ausbeute
R_f	relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBAF	<i>tert</i> -Butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV	ultraviolett, sichtbar
Zn*	aktiviertes Zink

IV. Literaturverzeichnis

- [1] H. Maehr, *J. Chem. Ed.* **1985**, *62*, 114 – 120.
- [2] R. Breslow, *Chemistry Today and Tomorrow*, American Chemical Society, Washington, DC, **1997**.
- [3] *Nobel Lectures: Chemistry 1981-1990*, World Scientific, New Jersey, **1992**, S. 677-708.
- [4] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253-256.
- [5] G. B. Kauffman, S. H. Chooljian, *Chem. Educator* **2001**, *6*, 121-133.
- [6] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799-805.
- [7] R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762-768.
- [8] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- [9] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 469-479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 455-465.
- [10] E. J. Corey, M. Ohno, P. A. Vatakencherry, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1251-1253.
- [11] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [12] R. Hirschmann, *Angw. Chem.* **1991**, *103*, 1305-1330; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1278-1301.
- [13] D. Kluepfel, H. A. Baker, G. Piattoni, S. N. Sehgal, A. Sidorowicz, K. Singh, C. Vezina, *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497-502.
- [14] J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730.
- [15] P. Siengalewicz, U. Rinner, J. Mulzer, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676-2690.
- [16] T. Arai, K. Takashi, A. Kubo, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 1015-1018.
- [17] F. Tomita, K. Takashi, K.-I. Shimizu, *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463-467.
- [18] J. Zaccardi, M. Alluri, J. Ashcroft, V. Bernan, J. D. Korshalla, G. O. Morton, M. Siegel, R. Tsao, D. R. Williams, W. Maiese, G. A. Ellestad, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4045-4047.
- [19] T. Hayashi, T. Noto, Y. Nawata, H. Okazaki, M. Sawada, K. Ando, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 771-777.
- [20] I. Itoh, S. Omoto, S. Inouye, Y. Kodoma, T. Hisamatsu, T. Miida, Y. Ogawa, *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 642-644.

- [21] M. J. Zmijewski Jr., M. Mikolajczak, V. Viswanatha, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4969-4971.
- [22] V. A. Palaniswamy, S. J. Gould, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5651-5652.
- [23] E. B. Newman, B. Magasanik, *Biochim. Biophys. Acta* **1963**, *78*, 437-448.
- [24] M. J. Zmijewski Jr., *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 819-820.
- [25] M. J. Zmijewski Jr., V. A. Palaniswamy, S. J. Gould, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1261-1262.
- [26] M. J. Zmijewski Jr., K. Miller-Hatch, M. Goebel, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *21*, 787-793.
- [27] M. P. Singh, P. J. Petersen, N. V. Jacobus, W. M. Maiese, M. Greenstein, D. A. Steinberg, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1808-1812.
- [28] V. S. Bernan, D. A. Montenegro, J. D. Korshalla, W. M. Maiese, D. A. Steinberg, M. Greenstein, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1417-1424.
- [29] S. K. Pillai, C. Wennersten, L. Venkataraman, G. M. Eliopoulos, R. C. Moellering Jr, A. W. Karchmer, *Clin. Inf. Dis.* **2009**, *49*, 1169-1174.
- [30] D. J. Windson, W. Murphy, L. S. Young, W. L. Hewitt, *Am. J. Med.* **1980**, *69*, 255-261.
- [31] R. M. Williams, B. Herberich, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10272-10273.
- [32] P. Rubenbauer, T. Bach, *Chem. Commun.* **2009**, 2130-2132.
- [33] P. Rubenbauer, *Dissertation*, Technische Universität München, **2009**.
- [34] J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045-4048.
- [35] J. J. Ritter, J. Kalish, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4048-4050.
- [36] L. I. Krimen, D. J. Cota, *Org. React.* **1969**, *17*, 213-325.
- [37] R. Bishop, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 6, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 261-300.
- [38] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**, 696-697.
- [39] D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272-284.
- [40] D. A. Evans, C. R. Illig, J. C. Saddler, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2478-2479.
- [41] D. A. Evans, S. A. Biller, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1907-1910.
- [42] D. A. Evans, S. A. Biller, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1911-1914.
- [43] C. R. Illig, *PhD Thesis*, Harvard University, Cambridge, **1987**.
- [44] T. Fukuyama, L. Li, A. A. Laird, R. K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587-1589.

- [45] T. Fukuyama, *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, *2*, 189-249.
- [46] L. Li, *PhD Thesis*, Rice University, Houston, **1987**.
- [47] H. Ü. Kaniskan, P. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15460-15461.
- [48] P. Garner, H. Ü. Kaniskan, C. M. Keyari, L. Weerasinghe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5283-5294.
- [49] a) P. Garner, H. Ü. Kaniskan, J. Hu, W. J. Youngs, M. Panzer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3647-3650; b) P. Garner, J. Hu, C. G. Parker, W. J. Youngs, D. Medvetz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3867-3870.
- [50] W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6009-6010.
- [51] H. Ü. Kaniskan, *PhD Thesis*, Case Western Reserve University, Cleveland, **2007**.
- [52] a) A. Lemarchand, T. Bach, *Synthesis* **2005**, 1977-1990; b) T. Horneff, T. Bach, *Synlett* **2008**, 2969-2972.
- [53] F. Cardona, E. Faggi, F. Liguori, M. Cacciarini, A. Goti, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315-2318.
- [54] D. M. Casper, G. P. Nora, J. R. Blackburn, J. T. Bentley, D. C. Taylor, S. R. Hitchcock, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 823-828.
- [55] H.-D. Arndt, R. Welz, S. Müller, B. Ziemer, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3945-3962.
- [56] M. Toumi, F. Couty, G. Evano, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1270-1281.
- [57] P. Siengalewicz, L. Brecker, J. Mulzer, *Synlett* **2008**, 2443-2446.
- [58] D. L. Flynn, D. L. Zabrowski, D. P. Becker, R. Nosal, C. I. Villamil, G. W. Gullikson, C. Moumami, D.-C. Yang, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1486-1489.
- [59] T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, *28*, 203-331.
- [60] D. E. Stadler, *Dissertation*, Technische Universität München, **2009**.
- [61] W. Liyanage, L. Weerasinghe, R. K. Strong, J. R. del Valle, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7420-7423.
- [62] M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4321-4330.
- [63] a) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571-590; b) R. Ocampo, W. R. Dolbier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325-9373.
- [64] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188.
- [65] A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745-777.
- [66] D. Magdziak, L. H. Pettus, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 557-559.
- [67] S. A. Siddiqi, T. J. Heckrodt, *Z. Naturforsch.* **2003**, *58b*, 328-331.
- [68] J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2745-2752.

- [69] I. M. Godfrey, M. V. Sargent, J. A. Elix, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1353-1354.
- [70] S. Hanessian, R. Margarita, A. Hall, S. Johnstone, M. Tremblay, L. Parlanti, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13342-13343.
- [71] S. Hanessian, R. Margarita, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5887-5890.
- [72] A. Ardá, R. González-Soengas, M. I. Nieto, C. Jiménez, J. Rodríguez, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2175-2178.
- [73] W. Kantlehner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2530-2546.
- [74] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 1862-1865.
- [75] T. V. Hansen, L. Skattebol, *Org. Synth.* **2005**, *82*, 64-68.
- [76] G. Ziegler, E. Haug, W. Frey, W. Kantlehner, *Z. Naturforsch.* **2001**, *56b*, 1178-1187.
- [77] R. Adams, I. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 2373-2377.
- [78] H. Gross, A. Rieche, G. Matthey, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 308-313.
- [79] N. Blažević, D. Kolbah, B. Belin, V. Šunjić, F. Kajfež, *Synthesis* **1979**, 161-179.
- [80] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage, Elsevier GmbH, München, **2003**, 239-242.
- [81] M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328-5331.
- [82] H. Meier, H. Aust, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 466-471.
- [83] L.-L. Gundersen, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 706-709.
- [84] W.-H. Ham, C.-Y. Oh, Y.-S. Lee, J.-H. Jeong, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8372-8374.
- [85] M. Breuning, D. Hein, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3407-3412.
- [86] G. Deguest, L. Bischoff, C. Fruit, F. Marsais, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1165-1167.
- [87] Wir haben eine großzügige Spende des racemischen *Vince*-Lactams von der Lonza AG (Visp) erhalten.
- [88] P. G. Hultin, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 208-213.
- [89] S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975-2977.
- [90] B. A. D. Neto, A. A. M. Lapis, A. B. Bernd, D. Russowsky, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2484-2496.
- [91] M. M. Hansen, A. R. Harkness, D. S. Coffey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8949-8952.
- [92] A. Gossauer, F. Roessler, H. Zilch, L. Ernst, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *1979*, 1309-1321.
- [93] H. K. Lee, J. Kim, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2173-2174.

- [94] M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710-734.
- [95] D. J. Hart, W.-P. Hong, L.-Yeh Hsu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4665-4673.
- [96] D. J. Hart, L.-Q. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7787-7790.
- [97] K. Shiosaki, G. Fels, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3230-3234.
- [98] J. S. Petersen, G. Fels, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539-4547.
- [99] J. P. Michael, G. D. Hosken, A. S. Howard, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3025-3036.
- [100] R. Ghirlando, A. S. Howard, R. B. Katz, J. P. Michael, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2879-2884.
- [101] D. L. Ostercamp, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1632-1641.
- [102] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.
- [103] P. Knochel, M. J. Rozema, C. E. Tucker, *Organocopper Reagents*, Oxford University Press, Oxford, **1994**, 85.
- [104] M. W. Rathke, *Org. React.* **1975**, *22*, 423-460.
- [105] E. Erdik, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203-2212.
- [106] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *22*, 1973-1976.
- [107] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135-146.
- [108] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-338.
- [109] P. G. Nell, *Synlett* **2001**, 160.
- [110] T. R. Horneff, *Dissertation*, Technische Universität München, **2007**.
- [111] W. Flitsch, P. Rußkamp, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, *4*, 521-720.
- [112] O. David, J. Blot, C. Bellec, M.-C. Fargeau-Bellassoued, G. Haviari, J.-P. Célérier, G. Lhommet, J.-C. Gramain, D. Gardette, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3122-3131.
- [113] W. Carruthers, I. Coldham, *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, **2004**, 405-422.
- [114] I. Ojima, M. Nihonyanagi, T. Kogure, M. Kumagai, S. Horiuchi, K. Nakatsugawa, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *94*, 449-461.
- [115] H.-J. Liu, E. N. C. Browne, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 601-608.
- [116] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.
- [117] S. Chandrasekhar, D. Basu, C. R. Reddy, *Synthesis* **2007**, 1509-1512.
- [118] T. Fukuyama, Y. M. Yung, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3759-3760.
- [119] J. M. Cox, R. Gosh, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *39*, 3351-3352.
- [120] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**, 725-735.

- [121] M. C. Elliot, S. V. Wordingham, *Synthesis* **2006**, 1162-1170.
- [122] N. Toyooka, Y. Yoshida, Y. Yotsui, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4914-4919.
- [123] M. H. Howard, F. J. Sardina, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2829-2838.
- [124] H. Tlahuext, R. Contreras, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 727-730.
- [125] C. H. Senanayake, F. E. Roberts, L. M DiMichele, K. M. Ryan, J. Liu, L. E. Fredenburgh, B. S. Foster, A. W. Douglas, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3993-3996.
- [126] A. J. Bloom, M. Fleischmann, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2357-2362.
- [127] P. G. M. Wuts, J. M. Northuis, T. A. Kwan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9223-9225.
- [128] R.-H. Liu, K. Fang, B. Wang, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3307-3310.
- [129] A. Abiko, J.-F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587.
- [130] S. P. Cakir, S. Stokes, A. Sygula, K. T. Mead, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2586-2587.
- [131] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaca, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- [132] Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1099-1104.
- [133] S. E. Denmark, B. S. Kesler, Y.-C. Moon, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4912-4924.
- [134] K. Goto, T. Kubo, K. Yamamoto, K. Nakasuji, K. Sato, D. Shiomi, T. Takui, M. Kubota, T. Kobayashi, K. Yakusi, J. Ouyang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1619-1620.
- [135] S. Hajra, D. Sinha, M. Bhowmick, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1852-1855.
- [136] J. Quarterman, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1955**, 3292-3310.
- [137] a) J. L. Namy, P. Girard, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5-7; b) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- [138] R. M. Moslin, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15106-15107.
- [139] B. A. Sparling, R. M. Moslin, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1291-1294.
- [140] A. B. Pangborn, M. A. Giradello, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518.
- [141] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *9*, 165-168.
- [142] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [143] R. S. Colemann, F.-X. Felpin, W. Chen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7309-7316.
- [144] B. Kesteleyn, N. de Kimpe, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 635-639.
- [145] T. Benneche, L.-L. Gundersen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1988**, *B 42*, 384-389.

- [146] S. Lacroix, V. Rixhon, J. Marchand-Brynaert, *Synthesis* **2006**, 2327-2334.
- [147] M. M. Gugelchuk, D. J. Hart, Y.-M. Tsai, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3671-3675.
- [148] Y. Ogata, S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2831-2834.
- [149] G. Bitan, C. Gilon, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10513-10522.
- [150] J. J. P. Zhou, B. Zhong, R. B. Silverman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2261-2262.
- [151] S. H. Bertz, C. A. Ogle, A. Rastogi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1372-1373.
- [152] A. Bernardi, S. Cardani, T. Pilati, G. Poli, C. Scolastico, R. Villa, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1600-1607.
- [153] L. Kisfaludy, T. Mohacsi, M. Low, F. Drexler, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 654-656.
- [154] K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264-4268.
- [155] H. Adolfsson, C. Copéret, J. P. Chiang, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8651-8658.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben:

- Herrn Prof. Thomas Kiefhaber für die Anfertigung des Zweitgutachtens sowie Herrn Prof. Lukas Hintermann für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes;
- dem Fonds der Chemischen Industrie für das Kekulé-Stipendium und die damit verbundene finanzielle Unterstützung;
- der TUM Graduate School und Herrn Dr. Markus Drees für die Möglichkeit zur Weiterbildung über die Promotion hinaus durch interessante Seminare und Workshops;
- Frau Kerstin Voigt gilt mein besonderer Dank für das schnelle Erledigen aller organisatorischen Dinge sowie für die zuverlässigen Tipps auch über die Bürokratie hinaus;
- Olaf Ackermann für die Hilfe bei sämtlichen technischen Problemen und bei der HPLC-Messung und Sebastian Walter für die Hilfsbereitschaft bei allen Computerbezogenen Problemen;
- meinen Laborkollegen Felix Voss, Roland Weixler und Stefanie Schmidt für die harmonische Stimmung im Labor, die kompetenten Ratschläge und die gute Zusammenarbeit;
- David Wilcke und Anike Nörder für den guten Start, die vielen Freizeitaktivitäten und die schönen gemeinsamen drei Jahre im AK Bach. Allen anderen Arbeitskreismitgliedern möchte ich für die angenehme Atmosphäre sowohl innerhalb als auch außerhalb der Universität danken. Auch den Mitgliedern des AK Kirsch, des AK Heinrich und des AK Huber habe ich eine gute Zeit zu verdanken;
- meinen Forschungspraktikanten Eva Schachtel, Mark Maturi, Andreas Berger, Theresa Osl und Sven Heidsieck für ihr Interesse und ihre engagierte Mitarbeit an meinem Projekt;
- allen Mitarbeitern der Analytik für die zuverlässigen Messungen, insbesondere Frau Christine Schwarz, Frau Georgeta Krutsch und Herrn Dr. Wolfgang Eisenreich von der NMR- Abteilung sowie Herrn Burghard Cordes und Herrn Helmut Krause von der Massenspektrometrie-Abteilung;
- von ganzem Herzen danke ich auch meinen Eltern und meinen Schwestern, die mich stets unterstützt und ermutigt haben und mir Rückhalt gaben und geben. Stefan, ich danke dir, dass du immer an mich geglaubt hast, für dein Verständnis, aber vor allem für die vielen schönen Erlebnisse während unserer gemeinsamen Zeit im AK Bach.