

# Untersuchungen zur flexiblen Synthese von hydroxylierten Piperidinderivaten als Zuckeranaloga

Vom Fachbereich 9 - Chemie -  
der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften  
– Dr. rer. nat. –  
genehmigte Dissertation

von

**Oliver Springer**

aus Velbert-Neviges

1999

Fehlschläge und Niederlagen sind die Meilensteine  
auf dem Weg zum Erfolg.

Unbekannt

Für Menschen gibt es drei Wege, um klug zu handeln:  
zuerst durch Nachdenken, das ist der edelste;  
dann durch Nachahmen, das ist der einfachste;  
uns schließlich durch Erfahrung, das ist der bitterste.

Konfuzius

*Für Anke*

*Meinen Eltern in Dankbarkeit*

Eingereicht am:

30. August 1999

Tag der mündlichen Prüfung:

22. Oktober 1999

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1996 bis August 1999 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs 9 - Chemie - der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach gilt mein Dank für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung während der Durchführung der Arbeit und die gewährte wissenschaftliche Freiheit. Sein stetes Interesse an dieser Arbeit sowie zahlreiche Diskussionen und Ratschläge habe ich in dieser Zeit zu schätzen gelernt.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danke ich Frau I. Polanz und Herrn Dr. C. M. Weisshuhn, des weiteren Frau J. Kösters, Frau B. Pongratz, Frau A. Kessler und Frau E. Smets für die Messung der Massenspektren, Herrn R. Radon und der Bayer AG für die Anfertigung der Elementaranalysen und Herrn J. Dönecke für die Messung zahlreicher HPLC-Proben.

Für das angenehme Arbeitsklima gilt mein Dank allen Kollegen innerhalb und außerhalb meines Arbeitskreises, insbesondere meinen Laborkollegen Herrn E. Temeltas, Frau Dr. S. Knieps, Herrn C. Rüggeberg und Herrn O. Block, die mit vielen Diskussionen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Bei den Herrn Dr. M. Roggel, O. Block und M. Braun möchte ich mich für ihre Hilfe beim Korrekturlesen herzlich bedanken. Weiterhin danke ich allen Kollegen, die mir mit ihrer Hilfsbereitschaft, ihren wertvollen Anregungen und seelischen Aufbaumaßnahmen angesichts mancher Rückschläge zur Seite gestanden haben.

Herrn Prof. Dr. M. Schneider danke ich für die Übernahme des Korreferats

## Abstract:

As carbohydrates are important for a large variety of biological functions, the development of specific inhibitors of glycosidases and glycosyl transferases has become a major field for synthetic organic chemists. One group of these inhibitors is known as azasugars. These resemble normal sugar molecules, but the ring oxygen is replaced by nitrogen.

In this thesis two molecules – the 1,6-dihydro-3-(2*H*)-pyridone **21** and the 1,2,3,6-tetrahydropyridine-3-ol **20** – were envisioned as flexible key compounds that offer the opportunity to synthesize a great variety of hydroxylated piperidines. Three *de novo* strategies for the synthesis of these key compounds have thus been investigated. Only one strategy, starting from pyridine, gave access to the allylic alcohol **20** in large quantities and without any restrictions on the protecting group at the ring nitrogen.

In the second part the allylic alcohol was enzymatically resolved. The enzymatic acylation with vinyl acetate in MtB-ether with lipase QL from *Alcaligenes sp.* gives the alcohol with a selectivity up to >98 % (*E* > 200). The potential of the key compounds to produce hydroxylated piperidines was then analyzed.

The enone **21**, which proved to be quite unstable, could not be employed in such a synthesis because of rapid decomposition.

On the other hand the allylic alcohol **20** was functionalized by substitution of the hydroxy group or additions to the double bond. Thus the enantiomerically pure piperidine-3,4,5-triol (–)-**99** and the *N*-protected racemic bromo-, fluoro- and amino-diols **80**, **101** and **103** have been synthesized.

In addition a stereoselective approach to the *N*-tosylated aziridine **96** is presented. Like the epoxide, it may serve as a means of introducing various nucleophiles by ring-opening reactions.

Finally a synthesis of compound **120** was developed. The *exo*-methylene group of this molecule can be functionalized via hydroboration to give a highly active inhibitor, as was shown by *Ichikawa*. The problem with this strategy was that unlike a BOC group the attached phenyloxycarbonyl protecting group was not stable under the alkaline reaction conditions.

In summary it could be shown that the allylic alcohol provides multiple paths to hydroxylated piperidine compounds.

## Abkürzungen

abs.	absolut
Ac	Acetyl
aliph.	aliphatisch
Äquiv.	Äquivalente
arom.	aromatisch
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
CH	Cyclohexan
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschichtchromatographie
de	Diastereomenüberschuß (diastereomeric excess)
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
EA	Elementaranalyse
ee	Enantiomenüberschuß (enantiomeric excess)
EE	Essigsäureethylester
Et	Ethyl
$\gamma$	<i>out-of-plane</i> Deformationsschwingung
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytische [Mengen]
konz.	konzentrierte

Lit.	Literatur
m	Multipllett
MCPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min.	Minute
MS	Massenspektrometrie
v	Valenzschwingung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nu	Nukleophil
ol.	olefinisch
Ph	Phenyl
proz.	prozentige
Py	Pyridin
q	Quartett
$R_f$	Ratio of Front
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Tripllett
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett (254 nm)



<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2 DISKUSSION UND ERGEBNISSE</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Wege zur Synthese der zentralen Bausteine 20 und 21</b>	<b>13</b>
<b>2.1.1 Der Cyclisierungs-Weg</b>	<b>13</b>
2.1.1.1 <i>N</i> -Benzyl-glycin-ethylester als Ausgangsverbindung	13
2.1.1.2 Cyclisierungsversuche ausgehend von geschütztem Amino- acetaldehyd	19
<b>2.1.2 Der Umlagerungs-Weg</b>	<b>22</b>
2.1.2.1 Vorbemerkungen	22
2.1.2.2 Synthese der als Edukte verwendeten Furfurylamine 47a-c	24
2.1.2.3 Umlagerung der Furfurylamine <b>47a-c</b> mit <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure	25
2.1.2.4 Umlagerung der Furfurylamine mit <i>N</i> -Bromsuccinimid	27
2.1.2.5 Versuche zur Acetalisierung der Dihydropyridone <b>48a</b> bzw. <b>48b</b>	30
2.1.2.6 Versuche zur direkten Reduktion des Halbaminals <b>48a</b>	31
2.1.2.7 Versuche zur direkten Reduktion des Halbaminals <b>48b</b>	33
<b>2.1.3 Der Aufbau-Weg</b>	<b>34</b>
2.1.3.1 Darstellung des <i>N</i> -Benzyl-tetrahydropyridins <b>56</b>	35
2.1.3.2 Umsetzung des <i>N</i> -Benzyl-tetrahydropyridins <b>56</b> mit Chlorameisensäureestern	36
2.1.3.3 Entschützung des Carbamats <b>57a</b> zum freien Tetrahydropyridin <b>58</b>	39
2.1.3.4 Schützung des 1,2,3,6-Tetrahydropyridins <b>58</b> als Toluolsulfonamid	39
2.1.3.5 Epoxidation der Tetrahydropyridine <b>57a</b> bzw. <b>57d</b>	40
2.1.3.6 Epoxidöffnung mittels Bromwasserstoffsäure	42
2.1.3.7 Acetylierung der Alkohole <b>61a</b> und <b>61b</b>	43
2.1.3.8 Umsetzung der Acetate <b>63a</b> und <b>63b</b> mit DBU	44
2.1.3.9 Verseifung der Acetatfunktion in <b>64a</b> bzw. <b>64b</b>	45
2.1.3.10 Oxidation der Allylalkohole <b>66a</b> bzw. <b>66b</b>	47
2.1.3.11 Versuche zur Abkürzung des Aufbau-Weges	49
<b>2.2 Versuche zur Racematspaltung der Allylalkohole 66a</b>	
<b>bzw. 66b</b>	<b>51</b>
<b>2.2.1 Theoretische Möglichkeiten zur Racematspaltung</b>	<b>51</b>

---

<b>2.2.2 Die enzymatische Racematspaltung</b>	<b>54</b>
2.2.2.1 Die enzymatische Hydrolyse	54
2.2.2.2 Die enzymatische Veresterung	55
<b>2.3 Funktionalisierungen der zentralen Bausteine</b>	<b>58</b>
<b>2.3.1 Versuche zur Funktionalisierung des <math>\alpha,\beta</math>-ungesättigten Systems</b>	<b>58</b>
2.3.1.1 Versuche zur nukleophilen 1,2-Addition	58
2.3.1.2 Wittig-Reaktion mit Methyl-triphenylphosphoniumbromid	60
2.3.1.3 Hydroborierung des Olefins <b>73a</b>	62
2.3.1.4 Versuche zur cis-Dihydroxylierung des Olefins <b>73a</b>	63
<b>2.3.2 Funktionalisierungen der Allylalkohole <b>66a</b> bzw. <b>66b</b></b>	<b>64</b>
2.3.2.1 Nukleophile Substitution der Hydroxy-Gruppe	65
2.3.2.2 Halogenierung des Allylalkohols <b>66a</b>	66
2.3.2.3 cis-Dihydroxylierung des Allylbromids <b>79a</b>	67
2.3.2.4 Schützung der Alkohol-Funktion als Silylether	68
2.3.2.5 Nutzung eines Silylethers zur Einführung einer Kohlenstoff- seitenkette	71
2.3.2.6 Benzylierung des Allylalkohols <b>66a</b>	72
2.3.2.7 Versuche zur Darstellung der Trichloracetimidate	74
2.3.2.8 Umsetzung der Allylalkohole <b>66a</b> und <b>66b</b> mit Tosylisocyanat	76
2.3.2.9 Bildung der Aziridine <b>96a</b> bzw. <b>96b</b>	77
2.3.2.10 cis-Dihydroxylierung der Allylalkohole <b>66a</b> bzw. <b>66b</b>	78
2.3.2.11 Entschützung des enantiomerenreinen Triols (-)- <b>97a</b>	80
2.3.2.12 Epoxidation der Allylalkohole <b>66a</b> bzw. <b>66b</b> mit <i>m</i> -Chlorperbenzoesäure	81
2.3.2.13 Reduktion des Azido-diols <b>102a</b> mit Wasserstoff	84
2.3.2.14 Cyclopropanierung des Allylalkohols <b>66a</b>	85
<b>2.3.3 Funktionalisierungen der Allylacetate <b>64a</b> und <b>64b</b></b>	<b>87</b>
2.3.3.1 Versuch einer [2+2]-Cycloaddition an das Allylacetat <b>64a</b>	88
2.3.3.2 Versuche zur Hydroxyhalogenierung des Allylacetats <b>64a</b>	89
2.3.3.3 Versuche zur Aminohydroxylierung des Allylacetats <b>64a</b>	89
2.3.3.4 cis-Dihydroxylierung des Allylacetats <b>64a</b> bzw. <b>64b</b>	91
2.3.3.5 Versuche zur Funktionalisierung der Diole <b>115a</b> bzw. <b>115b</b>	92
2.3.3.6 Darstellung der Isopropyliden-geschützten Triole <b>118a</b> bzw. <b>118b</b>	94

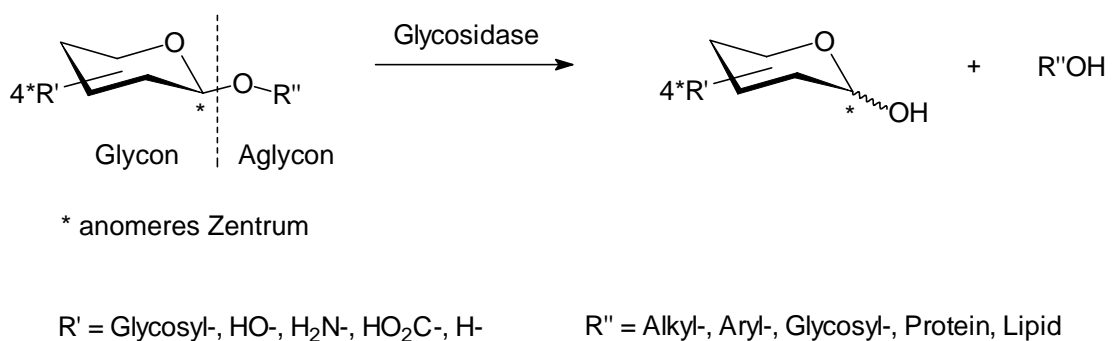
2.3.3.7 Synthesepotential der Verbindungen <b>118a</b> bzw. <b>118b</b>	95
2.3.3.8 Oxidation der Verbindungen <b>118a</b> bzw. <b>118 b</b>	96
2.3.3.9 Umsetzung der Ketone <b>119a</b> bzw. <b>119b</b> mit Methyl-triphenyl- phosphoniumbromid	97
2.3.3.10 Funktionalisierungen der <i>exo</i> -Methylen-Gruppe der Verbindung <b>120a</b>	98
2.3.3.11 <i>cis</i> -Dihydroxylierung der Verbindung <b>120a</b>	99
2.3.3.12 Hydroborierung der Verbindung <b>120a</b>	100
2.3.3.13 Umschätzung und Oxidation des Alkohols <b>118a</b>	101
2.3.3.14 Resümee	102
<b>3 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>104</b>
<b>4 EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>109</b>
<b>4.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Meßmethoden</b>	<b>109</b>
<b>4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften:</b>	<b>111</b>
<b>4.3 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 3</b>	<b>112</b>
<b>5 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>202</b>



## 1 EINLEITUNG

Neben den Aminosäuren, Lipiden und Nucleinsäuren bilden die Kohlenhydrate die größte und wichtigste Gruppe von Biomolekülen.<sup>1</sup> Ihre Bedeutung wurde in den vergangenen Jahren immer mehr offenbar, je tiefer das Verständnis für die grundlegenden Prozesse auf biochemischer Ebene wuchs. So sind die verschiedenen Kohlenhydrate<sup>2</sup> nicht nur als Energielieferanten und Bausteine für die pflanzliche Zellwand (Zellulose) wichtig, sondern haben, verknüpft mit anderen Biomolekülen, den sogenannten Glycokonjugaten, auch essentielle Aufgaben bei der Fixierung und dem Transport von Enzymen, Hormonen und Antikörpern,<sup>3</sup> bei der Kommunikation einzelner Zellen untereinander<sup>4</sup> sowie bei der Immunabwehr der Zelle.<sup>5</sup> Es hat sich z. B. herausgestellt, daß in einigen Fällen definierte Veränderungen in Zuckerstrukturen maßgebend für die Symptomatik von Krankheiten wie dem Typ II der Leukozytenadhäsionsdefizienz oder auch Anzeichen einer kanzerogenen Erkrankung sein können.<sup>6</sup>

Aufgrund der großen Bedeutung der Glycokonjugate für eine Vielzahl von Stoffwechselforgängen stellt die gezielte Beeinflussung dieser und anderer, mit Zuckern verknüpfter Verbindungen ein grundlegendes Ziel der medizinischen Chemie dar. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Enzyme, die für die selektive Spaltung bzw. Verknüpfung von Kohlenhydraten mit anderen Molekülen (Glycokonjugate, Polysaccharide, u.a.) verantwortlich sind, besondere Aufmerksamkeit auf sich zogen.<sup>7</sup> Diese Enzyme werden als Glycosidasen bzw. Glycosyltransferasen bezeichnet.

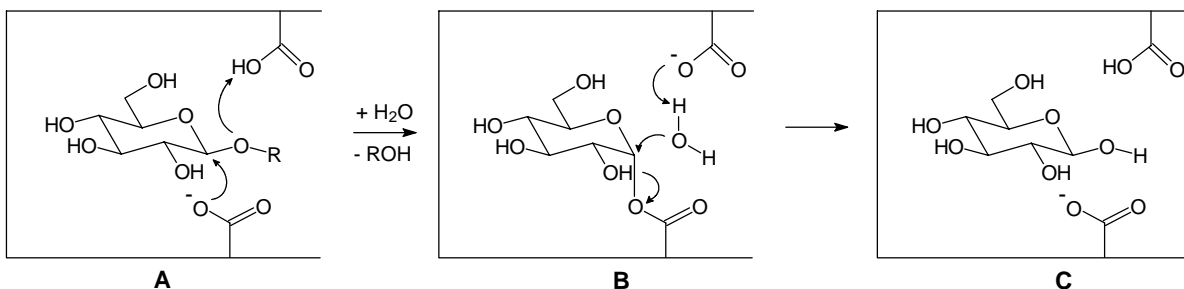


**Abbildung 1:** Allgemeine Funktionsweise von Glycosidasen

Dabei unterscheidet man grundsätzlich zwischen Glycosidasen, die am nichtreduzierenden Ende von Glycosiden (*exo*-Glycosidasen) oder in einer Kette von Kohlenhydraten spalten

(*endo*-Glycosidasen), und ob die Glycosidspaltung unter Retention oder unter Inversion der Konfiguration am anomeren Zentrum katalysiert wird.

Der von *Koshland*<sup>8</sup> bereits 1953 postulierte Mechanismus für die Glycosidspaltung wurde durch die genaue Untersuchung der Wirkungsweise von Lysozym durch *Phillips*<sup>9</sup> und späteren Röntgenstrukturanalysen<sup>10</sup> von Glycosidasen gestützt. Dieser allgemein anerkannte, aber immer wieder diskutierte Mechanismus ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.<sup>11</sup> Im ersten Schritt wird das glycosidische Sauerstoffatom durch die saure funktionelle Gruppe des Enzyms partiell protoniert und in eine Abgangsgruppe überführt (Bild A). Ein mehr oder weniger konzentrierter nukleophiler Angriff durch ein Carboxylat-Anion von der gegenüberliegenden Seite des Pyranoseringes führt dann zur Bildung eines Glycosylesters (Bild B). Das Aglycon kann nun vom aktiven Zentrum wegdiffundieren. Der gebildete Ester wird in dem folgenden Schritt durch Wasser gespalten, der freigesetzte Zucker kann das aktive Zentrum ebenfalls verlassen (Bild C) und der katalytische Cyclus kann von neuem erfolgen.



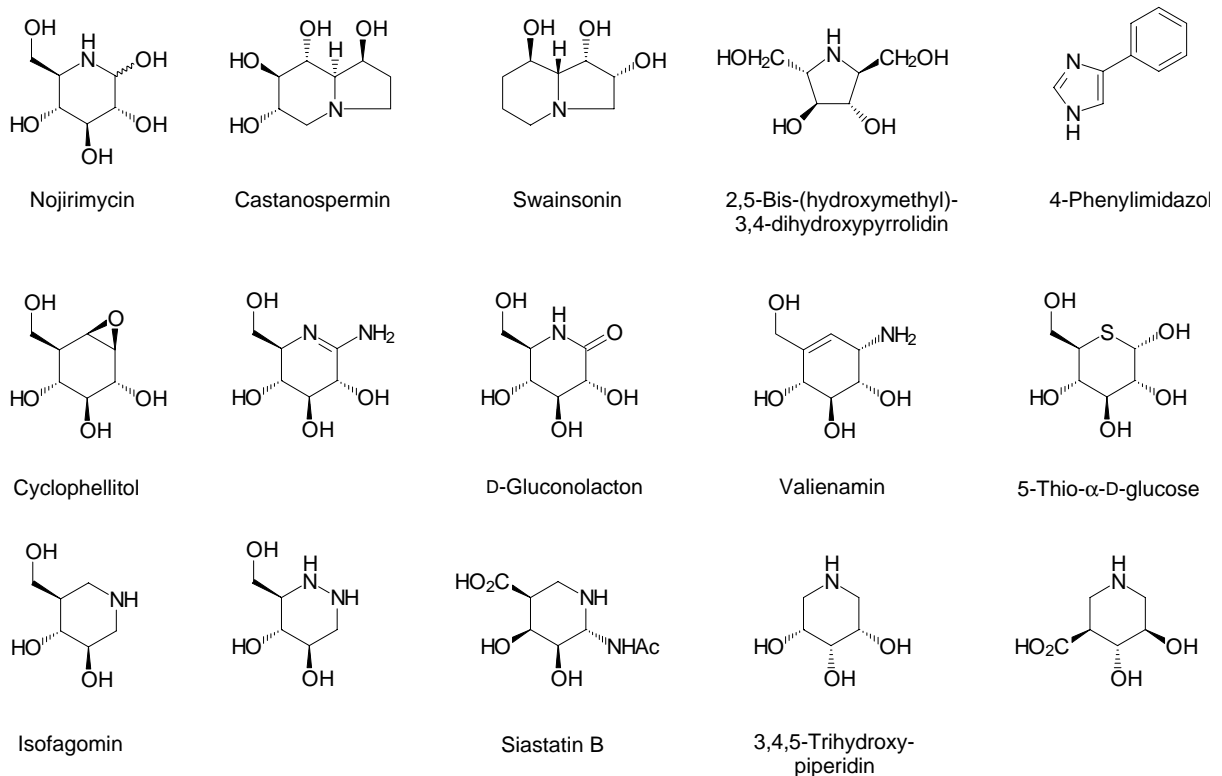
**Abbildung 2:** Von *Koshland* vorgeschlagener Mechanismus von konfigurationserhaltenden Glycosidasen

Neben den oben beschriebenen, direkten Verfahren besteht aber auch die Möglichkeit, sich durch die Analyse der Wirkungsweise von Glycosidasehemmern einen Einblick in die Struktur des aktiven Zentrums der jeweiligen Enzyme zu verschaffen, wie vor allem die Arbeiten von *Ganem*,<sup>12</sup> *Legler*,<sup>13</sup> *Sinnott*<sup>14</sup> und *Withers*<sup>15</sup> gezeigt haben.

Dabei wird grundsätzlich zwischen drei Gruppen von Inhibitoren unterschieden:

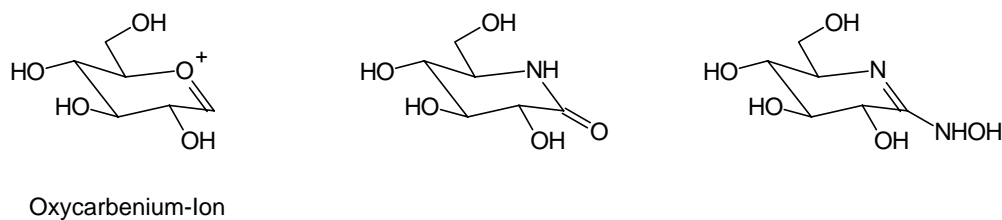
A) Unspezifische Hemmer, die mit den katalytisch wirksamen Aminosäuren im aktiven Zentrum reagieren und so das Enzym inhibieren. Ein erstaunlich potenter Vertreter dieser Gruppe ist das 4-Phenylimidazol.<sup>16</sup>

B) Grundzustands-analoga Hemmer, die strukturell den "normalen" Kohlenhydraten entsprechen. Hierbei sind besonders die Piperidinosen zu erwähnen, wie z. B. Nojirimycin, ein natürliches Stoffwechselprodukt der Bakterienart *Streptomyces nojiriensis*.<sup>17</sup> In dieser Verbindung ist der Ringsauerstoff der Glucose formal durch ein Stickstoffatom ersetzt, weshalb Substanzen dieses Typs häufig auch als "Azazucker" bezeichnet werden. Analoges gilt für Carba- und Thiazucker (Abbildung 3). Sie werden oft auch als Kohlenhydrat-Mimics bezeichnet.<sup>18</sup>



**Abbildung 3:** Auswahl an unterschiedlichen Glycosidase-Inhibitoren

C) Übergangszustands-analoga Hemmer, die dem vermuteten Zwischenprodukt der Glycosidspaltung, einem Oxycarbenium-Kation (Abbildung 4), nachempfunden sind und ein  $sp^2$ -hybridisiertes anomeres Zentrum besitzen (oder eine analoge Konformation einnehmen).



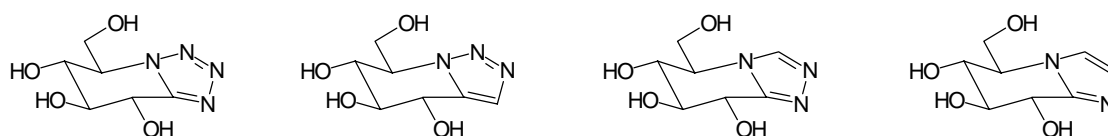
**Abbildung 4:** Oxycarbenium-Ion und Übergangszustands-analoge Inhibitoren

Verbindungen dieses Typs sollen nach *Pauling*<sup>19</sup> besonders gute Inhibitoren sein, da die Wirkung von Enzymen dadurch erklärt wird, daß sie die Aktivierungsenergie herabsetzen, indem sie den Übergangszustand stärker stabilisieren als den Grundzustand.<sup>20</sup> Und tatsächlich zeigen viele Strukturen dieses Typs sehr gute Hemmkonstanten. Einige Analoga sind in Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

Daß aber nicht nur die Ähnlichkeit zum Oxycarbenium-Ion für eine gute Hemmung verantwortlich ist, wird durch die Eigenschaften von Isofagomin und die Ergebnisse einer aktuellen Veröffentlichung von *Vasella*<sup>21</sup> deutlich.

Isofagomin, von der Struktur her eher ein Grundzustandsanalogon, ist der derzeit wirksamste  $\beta$ -Glucosidase-Inhibitor und hat kein  $sp^2$ -hybridisiertes anomeres Zentrum, sondern ein Stickstoffatom an dieser Position. Dies unterstützt die These, daß auch die Basizität der Hemmer und die Lage des im Ring enthaltenen *N*-Atoms berücksichtigt werden müssen.

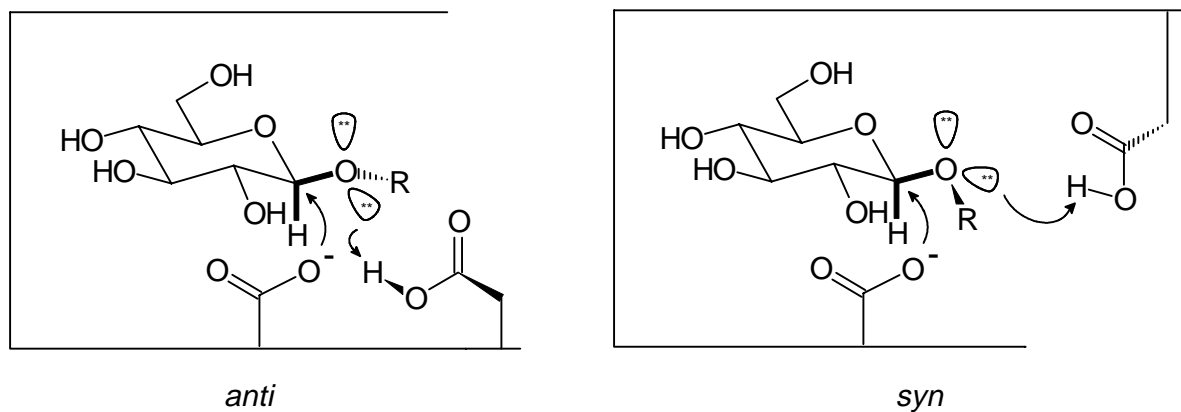
*Vasella* legt in seiner Arbeit neue Erkenntnisse über die Hemmung, Struktur und den Mechanismus reversibler Glycosidasen vor, die ein neues Modell für die Protonierung des Glycosids vorstellen, und mit der alten Lehrbuchmeinung zweier direkt gegenüberliegender Carboxygruppen bricht. Zu diesem Befund kommt er nach Auswertung der Ergebnisse einer Reihe von ähnlichen Glycosidase-Inhibitoren mit anelliertem Stickstoffheteroaromaten von denen einige in Abbildung 5 dargestellt sind.



**Abbildung 5:** Von *Vasella* untersuchte Tetrahydropyridoazole zur Hemmung der  $\beta$ -Glucosidase aus Mandeln



Die von ihm erzielten "Ergebnisse ließen sich mit der Hypothese, wonach die Protonierung des Inhibitors eine wichtige Rolle spielt, nur durch das Postulat in Einklang bringen, daß die Protonierung des Substrates und des Übergangszustands-analogen Hemmers anders abläuft, als bisher angenommen wurde." *Vasella* stellt auch ein neues Modell vor, das in Abbildung 6 vorgestellt werden soll. So haben seine Versuche den Schluß nahegelegt, daß von den beiden freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs nur das protoniert wird, das sich in der Ringebene des Zuckers befindet. Das senkrecht stehende Elektronenpaar wird nicht aktiviert. Es können sich nun aber zwei Konformationen einstellen, wobei der Rest R einmal nach "vorne" und einmal nach "hinten" weist. Es muß somit auch zwei unterschiedliche Typen von konfigurationserhaltenden  $\beta$ -Glycosidasen geben, was auch experimentell belegt werden konnte. Bezogen auf die durch die Atome O1, C1 und H1 aufgespannte Ebene (fett markiert) ist der Protonendonator entweder *syn*- oder *anti*-ständig zum Sauerstoffatom des Pyranoserings angeordnet (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Von *Vasella* vorgeschlagener Protonierungsmechanismus

Dafür daß diese Betrachtungen durchaus berechtigt sind, führt *Vasella* an, daß "kein Beispiel für eine konfigurationserhaltende  $\beta$ -Glycosidase gefunden [wurde], in welcher der Protonendonator in Bezug auf die oben definierte Ebene nicht entweder *anti*- oder *syn*periplanar zum Ringsauerstoffatom angeordnet wäre."

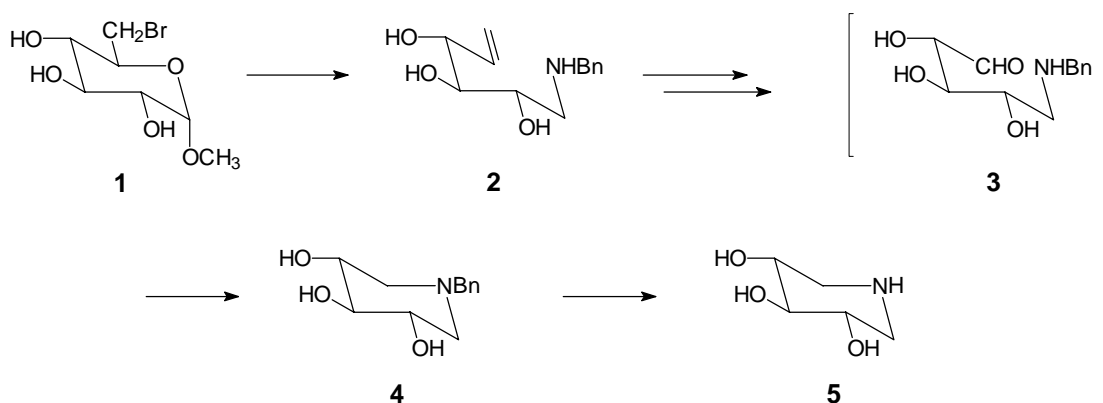
Aus diesen Ergebnissen kann man den Schluß ziehen, daß auch jetzt noch ein großer Bedarf an Synthesen geeigneter Glycosidasehemmer besteht, um anhand der Messung kinetischer Daten, der Analyse der Strukturen unkomplexierter und mit Inhibitoren komplexierter Glycosidasen sowie der Interpretation dieser Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der Reaktivität organischer Verbindungen Einzelheiten des enzymatischen Reaktions-

mechanismus aufzuklären. Die genaue Kenntnis dieser Mechanismen sollte dann ihrerseits ermöglichen, auf rationale Weise selektivere und stärkere Hemmer zu entwerfen.

Aus diesen Gründen sind in den letzten 10 Jahren eine Vielzahl von Synthesen durchgeführt worden, um zunächst die bekannten, natürlichen Inhibitoren in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen, aber auch um die bekannten Synthesen zu optimieren und die Ausbeuten zu steigern. Inzwischen verlagert sich jedoch das Gewicht immer mehr auf die Seite neuartiger Verbindungen, um deren Wirkpotential zu testen und zu neuen Leitstrukturen zu gelangen.

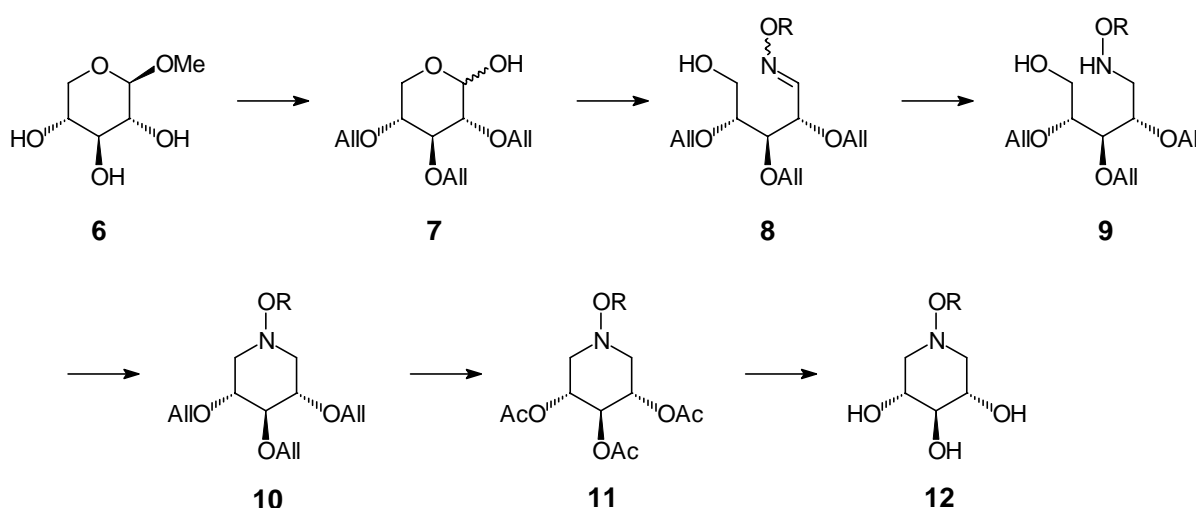
Bei diesen Synthesen werden grundsätzlich zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Zum einen werden vor allem *chiral pool* - Verbindungen, wie Aminosäuren und Kohlenhydrate, genutzt, um selektiv ein bestimmtes Zielmolekül aufzubauen. Dieser Ansatz hat seine Vorteile durch die leichte Verfügbarkeit vieler, preiswerter Naturstoffe in enantiomerenreiner Form,<sup>22</sup> wodurch umständliche Racematspaltungen überflüssig werden. Daraus resultiert aber häufig auch direkt ein Nachteil, da die vorgegebene absolute und relative Stereochemie der Edukte häufig eine fehlende Flexibilität verursacht. Will man im Zuge der Synthese mehrere Stereozentren verändern oder die entsprechenden Enantiomere darstellen, sind viele zusätzliche Reaktionsschritte notwendig, um zum gewünschten Ziel zu gelangen. Auch wird man gerade bei Kohlenhydraten als Ausgangsverbindungen mehrere Schutzgruppenoperationen nicht umgehen können.

Einige bekannte Synthesen zu Azazuckern sollen nun näher beschrieben werden, um dabei die angedeuteten Vor- und Nachteile genauer zu erläutern. So nutzte *Ganem* 1990 in der ersten Synthese von trihydroxylierten Piperidinsystemen 6-Brom-glucose als Ausgangsverbindung, die in einer Eintopfreaktion in das Aminoalkentriol **2** überführt wurde (Abbildung 7).<sup>23</sup> Anschließende Ozonolyse und reduktive Aminierung führte zum Ringschluß und nach Abspaltung der Benzylgruppe erhielt er den freien Azazucker **5**. Vorteile dieser Synthese sind die geringe Anzahl an Stufen und Schutzgruppenoperationen, wobei allerdings die Stereochemie des Produkts durch die Wahl des Edukts vorgegeben ist.



**Abbildung 7:** Darstellung von 1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-xylitol nach *Ganem*

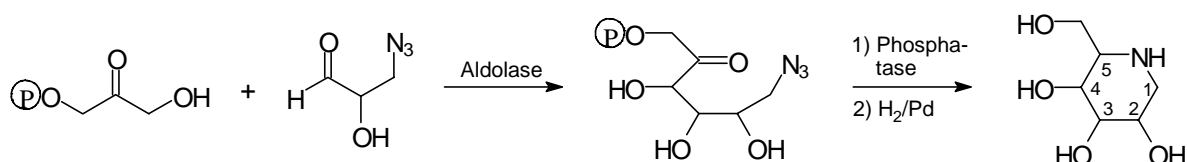
Im Laufe der letzten Jahre hat sich die reduktive Aminierung zur Darstellung von polyhydroxylierten, stickstoffhaltigen Heterocyclen etabliert und erfreut sich großer Beliebtheit. Dabei kann die Reduktion des cyclischen Imins durch Palladium-katalysierte Hydrierung oder mittels Natriumcyanoborhydrid erfolgen. Eine andere Cyclisierungsmethode zum Aufbau des Ringes nutzt *Zhao*<sup>24</sup> in seinen Synthesen von *N*-Alkoxy-3,4,5-trihydroxypiperidinen (Abbildung 8). Auch hier dient wieder ein Zucker **6** als Ausgangsverbindung, der, nach Schützung, durch Reaktion mit *O*-*n*-Butylhydroxylamin in Verbindung **8** umgewandelt wird. Nach Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid wird der Ringschluß unter Mitsunobu-Reaktionsbedingungen<sup>25</sup> vollzogen. Die anschließende Entschützung liefert das freie hydroxylierte Piperidin.



**Abbildung 8:** Synthesesequenz nach *Zhao*

Auch bei dieser Synthese wird die absolute Stereochemie des Produkts durch das Edukt vorgeschrieben. Zusätzlich beschreibt der Autor noch Probleme bei der Schützung der OH-Gruppen aufgrund der all-*trans* Konfiguration. Bei *cis*-ständigen OH-Gruppen vereinfacht sich die Synthese etwas, da dabei cyclische Schutzgruppen zum Einsatz kommen können.<sup>24</sup>

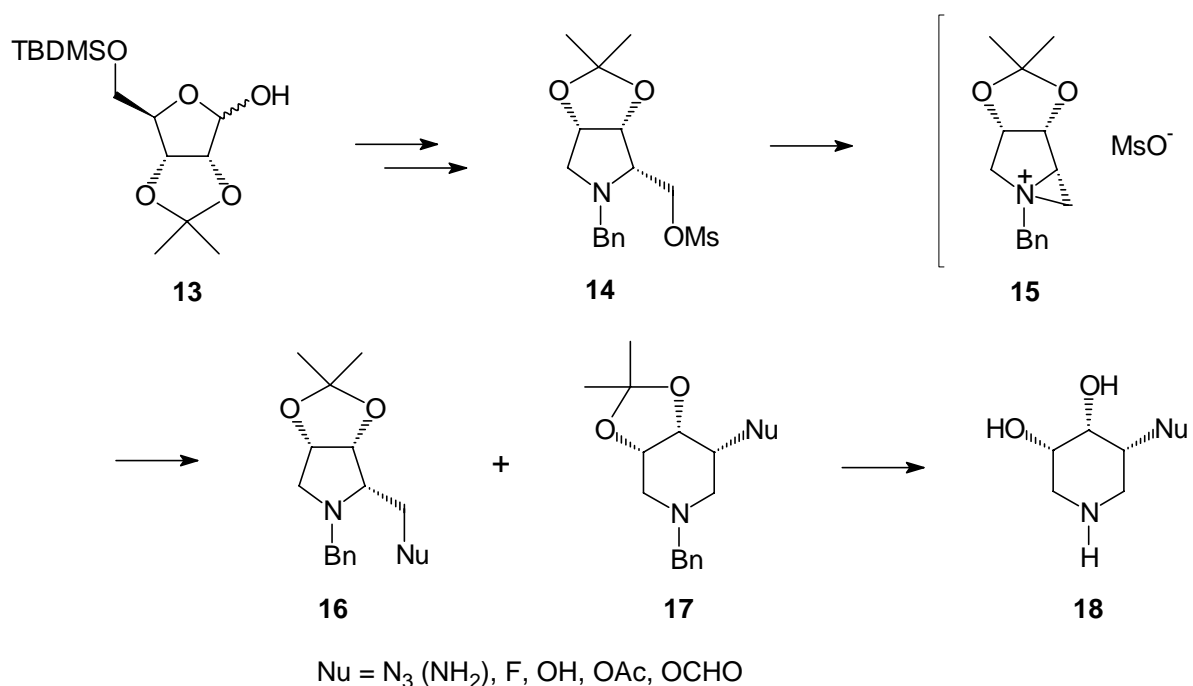
Als weitaus flexibleres Verfahren hat sich der Einsatz von multifunktionellen Bausteinen als "building blocks" erwiesen. Hierzu läßt sich im weitesten Sinne auch die von *Effenberger*<sup>26</sup> und *Wong*<sup>27</sup> zeitgleich entwickelte enzymkatalysierte Aldoladdition zählen, bei der im Schlüsselschritt Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) und racemische Azidoaldehyde mit Hilfe einer Aldolase umgesetzt werden (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Darstellung von Azazuckern nach *Wong*

Aufgrund der hohen Akzeptanz der verwendeten Aldolasen hinsichtlich der eingesetzten Aldehyde sind nicht nur polyhydroxylierte Sechs- sondern auch Fünf- und Siebenringssysteme zugänglich. Als große Einschränkung muß aber angesehen werden, daß außer Hydroxygruppen kaum andere funktionelle Gruppen toleriert werden.

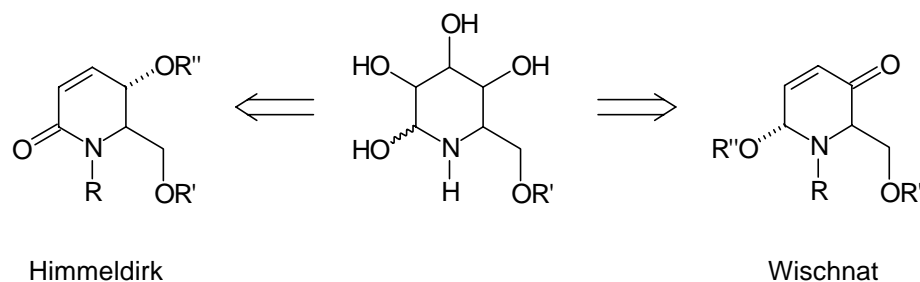
Eine flexible Synthese, da sie den Einbau verschiedener funktioneller Gruppen erlaubt, präsentierte 1996 die Arbeitsgruppe um *Kim*.<sup>28</sup> Sie wird in Abbildung 10 näher erläutert. Auch hierbei dient ein Zucker als Ausgangsverbindung, der mit Benzylamin cyclisiert und dann in das geschützte Pyrrolidin **14** umgewandelt wird. Bei der anschließenden, thermisch induzierten Ringerweiterung kann über das postulierte Aziridinium-Ion **15** eine weitere nukleophile funktionelle Gruppe eingeführt werden. Das Verhältnis von Sechs- zu Fünfring variiert dabei zwischen 60:30 bis 45:55, je nachdem welches Nukleophil eingesetzt wird. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf die in Konkurrenz ablaufende direkte S<sub>N</sub>2-Reaktion der Verbindung **14** mit dem eingesetzten Nukleophil zurückzuführen. Durch Reduktion der Azid-Gruppe gelingt so auch die Einführung einer Aminfunktion.



**Abbildung 10:** Darstellung trisubstituierter Piperidine nach *Kim*

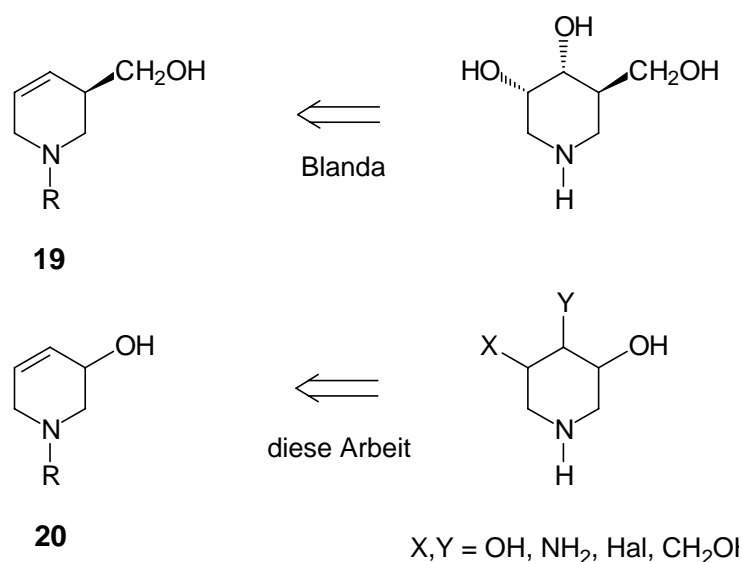
Aber auch bei dieser, in Hinsicht auf das eingesetzte Nukleophil flexiblen Synthese ist die *cis*-Konfiguration im Produkt durch das Edukt vorgegeben und kann nicht geändert werden.

Aus den beschriebenen Gründen, der geringen Flexibilität der *chiral pool* - Verbindungen und der Vielzahl an Schutzgruppenoperationen, erscheint der Einsatz von ungesättigten Pyrrolidin- und Piperidin-Systemen als günstige Alternative zum Aufbau von Azazuckern. So erhält man durch die geringere Funktionalisierung dieser Bausteine eine größere Flexibilität, was die weiteren möglichen Umsetzungen angeht, wie im hiesigen Arbeitskreis bereits durch Arbeiten von *Himmeldirk*<sup>29</sup> und *Wischnat*<sup>30</sup> im Fall von Nojirimycin-analogen Azazucker-Derivaten gezeigt werden konnte (Abbildung 11).



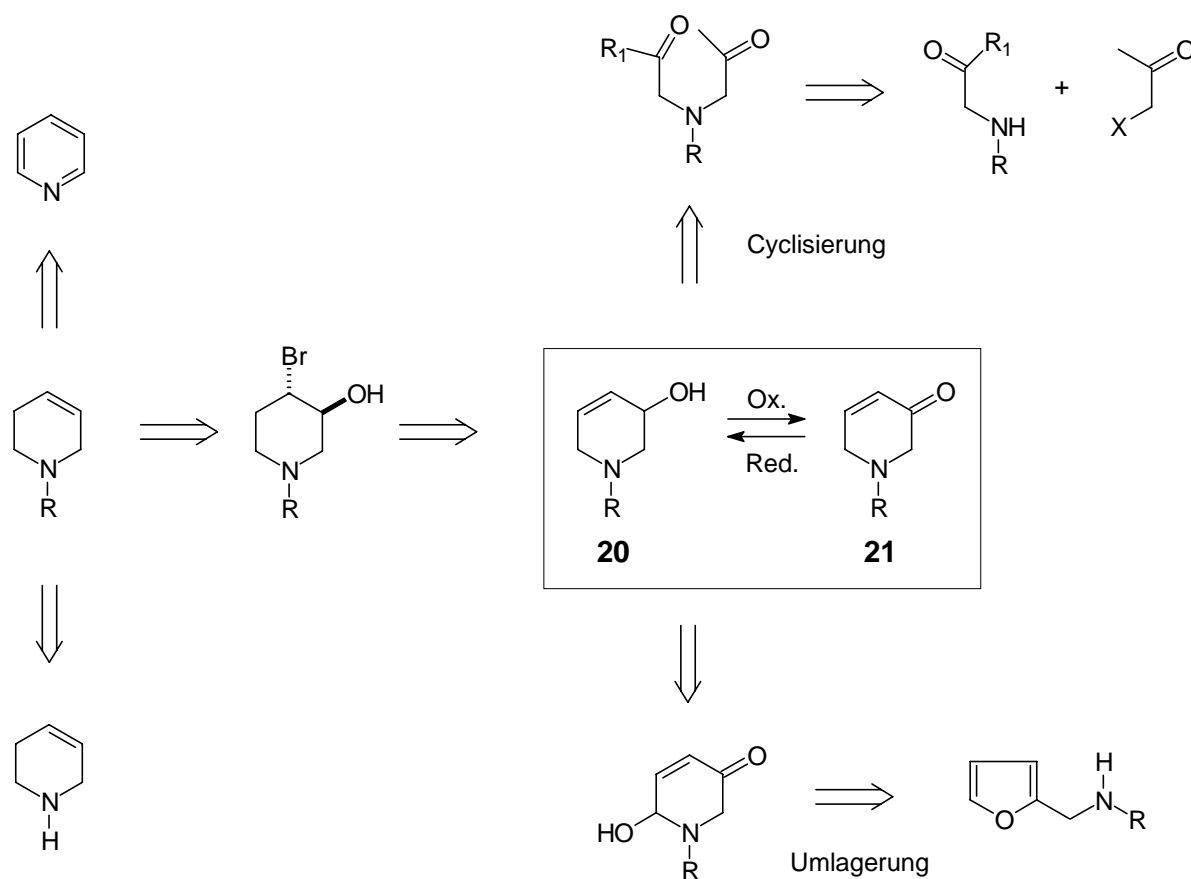
**Abbildung 11:** Synthesekonzepte von *Himmeldirk* und *Wischnat*

Dieses Konzept der "Synthesebausteine", die sich flexibel funktionalisieren lassen, erscheint gerade bei weniger stark substituierten Zielverbindungen seine Vorzüge zu haben und wurde daher eingehender untersucht. So konnte von *Blanda*<sup>31</sup>, ausgehend von der ungesättigten Verbindung **19**, ein Isofagomin-Analogon dargestellt werden (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Synthesekonzepte zur Darstellung trisubstituierter Azazucker-Derivate

Es erschien daher naheliegend auch den Allylalkohol **20** als einen potentiell leicht zugänglichen Synthesebaustein auf seine Möglichkeiten zur Darstellung von Azazuckern näher zu untersuchen. So sollte im Rahmen dieser Arbeit ein möglichst einfacher und schneller Zugang zu dem Dihydropyridon **21** oder dem daraus mittels Reduktion erhältlichen Allylalkohol **20** gefunden werden, wobei auch die bereits in der Literatur bekannten, bzw. die während dieser Arbeit publizierten Synthesen auf ihre allgemeine Praktikabilität getestet werden sollten. Bei der retrosynthetischen Betrachtung des zentralen Allylalkohols sind mehrere unterschiedliche Synthesezugänge denkbar und auch untersucht worden (Abbildung 13). Dabei unterscheiden sich die einzelnen Synthesewege nicht nur in der Wahl der Edukte, sondern auch in der Anzahl der Stufen, die zum Erreichen der Verbindung **20** bzw. **21** nötig sind.

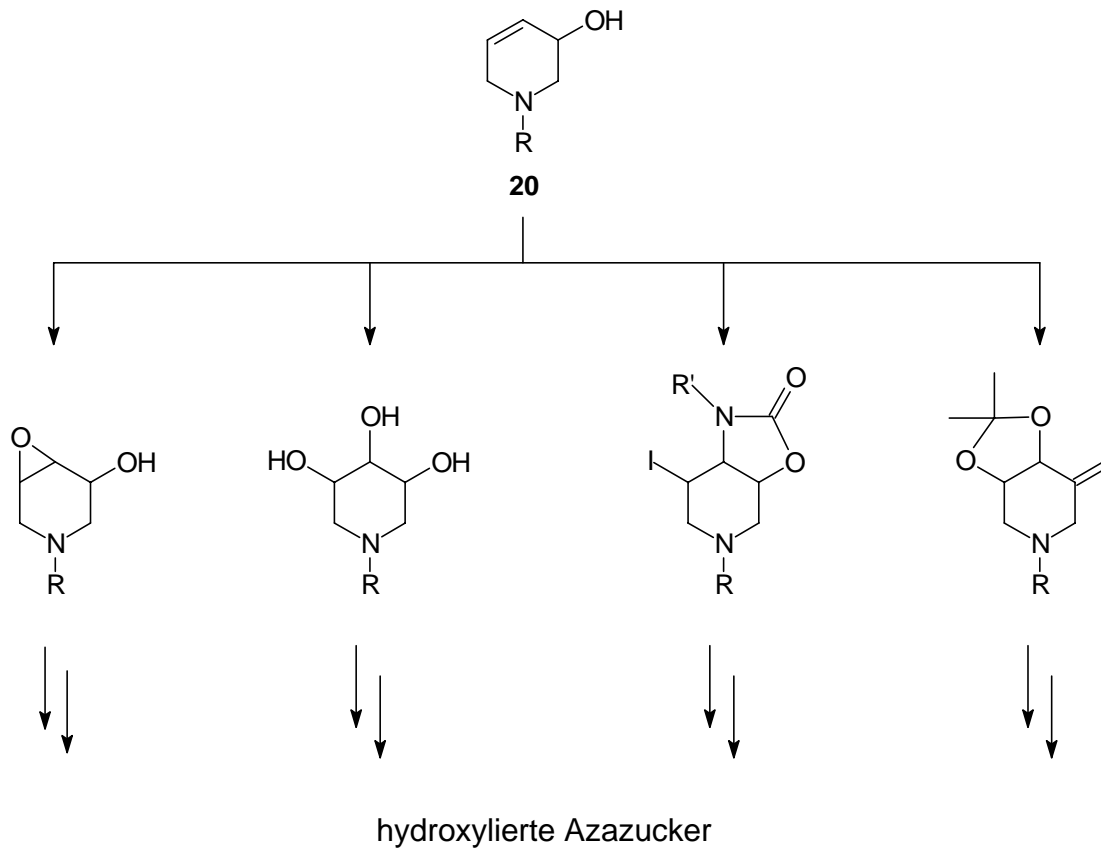


**Abbildung 13:** Retrosynthese der beiden zentralen Bausteine **20** und **21**

Mit diesen Verbindungen sollten sich dann mehrere Möglichkeiten zur Darstellung unterschiedlich substituierter Azazucker bieten. So erlaubt die enthaltene Doppelbindung mittels Epoxidation, Dihydroxylierung, Halohydroxylierung, etc. eine Vielzahl an Funktionalisierungen, die schließlich zu den gewünschten Piperidinen führen sollten (Abbildung 14). Mit Hilfe der Carbonylfunktion sollte es auch möglich sein, das Enon **21** auf vielfältige Weise weiter umzusetzen. So bieten sich neben der Wittig-Reaktion auch nukleophile Additionen an, um weitere funktionelle Gruppen einzuführen.

Da es sich bei dem Allylalkohol um ein chirales, bei dem Dihydropyridon aber um ein achirales Molekül handelt, sollte auch ein Weg zur Racematspaltung gefunden werden. Hier bieten sich neben der klassischen Methode (Umsetzung mit chiralen Hilfsstoffen und Diastereomerentrennung) und der Verwendung enzymatischer Verfahren eventuell auch enantioselektive Reaktionen an. Da durch die Entwicklungen bei der enantioselektiven Funktionalisierung von C-C-Doppelbindungen mit der asymmetrischen Epoxidation von *Sharpless*<sup>32</sup> bzw. von *Jacobsen*<sup>33</sup>, oder der asymmetrischen Dihydroxylierung und Amino-

hydroxylierung von *Sharpless*<sup>34</sup> nunmehr hochwertige Verfahren zur Verfügung stehen, sollte auch die Möglichkeit einer kinetischen Racematspaltung näher betrachtet werden.



**Abbildung 14:** Mögliche Funktionalisierungen des Allylalkohols **20**

Das Ziel dieser Arbeit war somit, die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten, die der Allylalkohol **20** und das Dihydropyridon **21** hinsichtlich der Darstellung unterschiedlich substituierter Azazucker bieten, auf ihre Praktikabilität hin zu untersuchen und neue Wege zu hydroxylierten Zucker-Analoga zu erforschen.



## 2 DISKUSSION UND ERGEBNISSE

Die Ergebnisse, die bei der Bearbeitung des präsentierten Konzepts (Abbildung 13) erzielt wurden, lassen sich in mehrere Abschnitte unterteilen. So werden im ersten Teil dieser Arbeit die unterschiedlichen Zugänge zu den zentralen Bausteinen, dem Allylalkohol **20** und dem Dihydropyridon **21**, vorgestellt. Zu Beginn dieser Arbeit gab es in der Literatur zwei bekannte Synthesestrategien von *Chen* bzw. von *Momose* zu dem Dihydropyridon-Baustein, die auch von einigen anderen Arbeitsgruppen unter Variation der Schutzgruppe am Stickstoff genutzt wurden. Im April 1997 kam noch eine dritte Synthesestrategie von *Weinreb* hinzu, die auch in ersten eigenen Versuchen angedacht worden war. Die verschiedenen Zugänge werden im folgenden nacheinander abgehandelt, wobei zunächst die bekannten Synthesen vorgestellt und anschließend die eigenen Versuche und erzielten Ergebnisse präsentiert werden. Zur besseren Unterscheidung sollen die drei Zugänge nach dem ihnen zugrunde liegenden Syntheseprinzip benannt werden: der *Cyclisierungs-Weg*, der *Umlagerungs-Weg* und der *Aufbau-Weg*.

Im zweiten Teil werden dann die Versuche zur Racematspaltung des Allylalkohols **20** beschrieben.

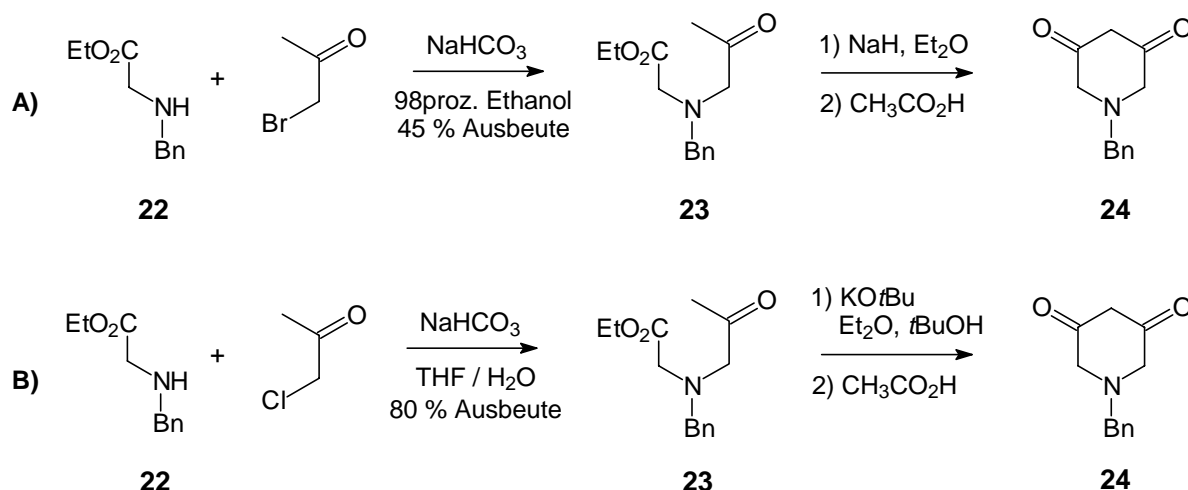
Im dritten und letzten Abschnitt werden schließlich die Transformationsmöglichkeiten der zentralen Bausteine vorgestellt und die bei den Synthesen der hydroxylierten Piperidin-Derivaten gewonnenen Ergebnisse präsentiert.

### 2.1 Wege zur Synthese der zentralen Bausteine 20 und 21

#### 2.1.1 Der Cyclisierungs-Weg

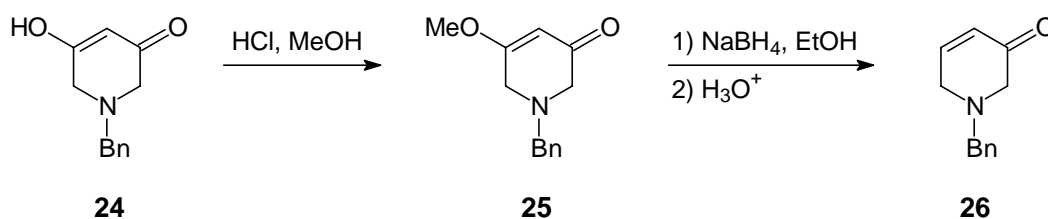
##### 2.1.1.1 N-Benzyl-glycin-ethylester als Ausgangsverbindung

Der zunächst untersuchte Syntheseansatz geht auf Arbeiten von *Zymalkowski*<sup>35</sup> zurück, die wenige Jahre später von *Ziegler*<sup>36</sup> für die Synthese von Alkaloid-Systemen wieder aufgegriffen wurden. Dabei wird in beiden Fällen der leicht zugängliche *N*-Benzyl-glycin-ethylester **22**<sup>37</sup> als Ausgangsverbindung verwendet, der durch Addition von Brom- bzw. Chloraceton und anschließende basische Cyclisierung in das *N*-Benzyl-piperidin-3,5-dion **24** überführt wird (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Synthesen von *Zymalkowski* (A) und *Ziegler* (B)

Dabei hat die Synthese von *Ziegler* den Vorteil, daß kommerziell verfügbares Chloraceton verwendet werden kann und die angegebenen Ausbeuten größer sind als in der früheren Arbeit von *Zymalkowski*. Hinzu kommt noch, daß die Cyclisierung von Verbindung **23** mittels Natriumhydrid in Diethylether als wechselhaft erfolgreich beschrieben wird ("met with mixed success"), dagegen aber ein protisches Reaktionsmedium (KOtBu/tBuOH) laut *Ziegler* zuverlässig hohe Ausbeuten liefern soll. Das gebildete *N*-Benzyl-piperidin-3,5-dion **24**, das durch Keto-Enol-Tautomerie als vinyloge Säure angesehen werden kann, sollte sich durch Veresterung und anschließende Reduktion in das angestrebte Dihydropyridon umwandeln lassen, wie in einer Arbeit von *Chen*<sup>38</sup> gezeigt wurde (Abbildung 16). Eine analoge Vorgehensweise wurde auch an einem entsprechenden Thiopyran-System im hiesigen Arbeitskreis erfolgreich angewendet.<sup>39</sup>

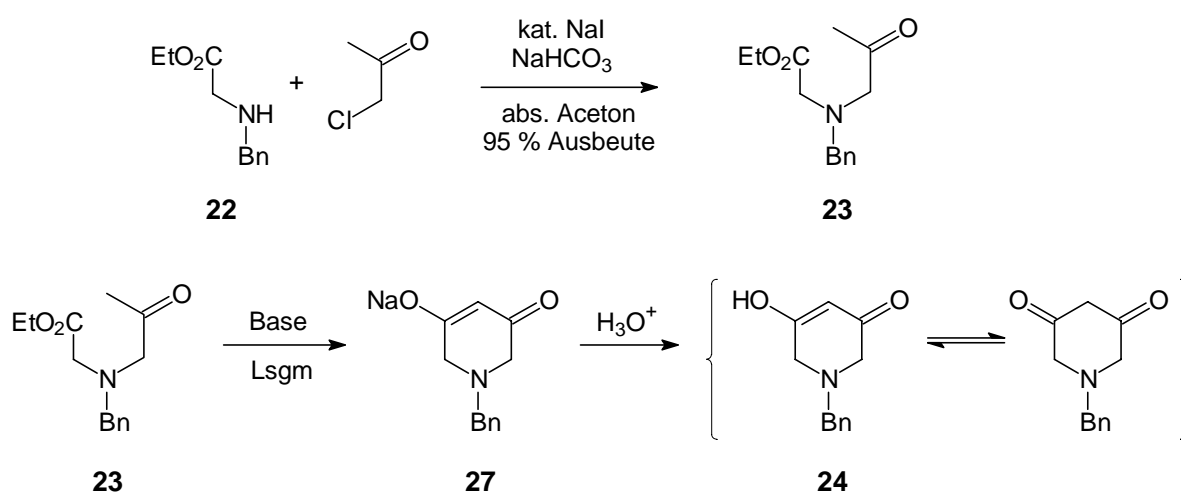


**Abbildung 16:** Syntheseweg zum *N*-Benzyl-1,6-dihydro-3(2*H*)-pyridon **26** nach *Chen*

Der erste Schritt dieses Synthesekonzeptes ließ sich recht leicht nachvollziehen. Dazu wurden allerdings die in der Literatur angegebenen Bedingungen ein wenig verändert. So konnte das Chloraceton mit Natriumjodid aktiviert und in Aceton erfolgreich an den *N*-Benzyl-glycinester **22** gekuppelt werden (Abbildung 17). Die erzielten Ausbeuten waren mit

durchschnittlich 95 % (nach Destillation ca. 85 %) höher als die in den Literaturvorschriften angegebenen Werte. Bei der Betrachtung der spektroskopischen Daten fallen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vor allem die zwei neuen Singulets für die  $\text{CH}_2$ - und die  $\text{CH}_3$ -Gruppe des Acetylrestes bei 3.5 und 2.1 ppm auf. Im IR-Spektrum ist die erfolgreiche Umsetzung vor allem am Verschwinden der NH-Valenzschwingung bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen.

Nach kurzer Zeit stellte sich heraus, daß die Verbindung **23** im Gegensatz zum Edukt **22** nicht gut gelagert werden kann, da bei Raumtemperatur schon nach einigen Stunden, bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  unter Argon nach einigen Tagen eine Braunverfärbung infolge langsamer Zersetzung zu beobachten ist.



**Abbildung 17:** Synthesefolge zum *N*-Benzyl-piperidin-3,5-dion **24**

Die nun anstehende Cyclisierung konnte allerdings weder analog den in der Literatur angegebenen, noch mit leicht variierten Reaktionsbedingungen reproduziert werden (Tabelle 1). In fast allen Fällen ließ sich zwar die Bildung eines gelben Niederschlages feststellen, was auf die Bildung der Zwischenstufe **27** hinweist, nach der literaturbeschriebenen Hydrolyse mit 2 N Essigsäure kristallisierte das Produkt **24** jedoch nicht wie erwartet aus. Auch der Versuch, durch Abkühlen der Lösung im Kühl- bzw. Tiefkühlschrank eine Kristallisation zu erreichen, hatte keinen Erfolg. Da die Isolierung des Salzes **27** laut *Zymalkowski* nicht sinnvoll ist – es neigt zur Zersetzung – wurde versucht, das Produkt **24** durch mehrmalige Extraktion mit organischen Lösungsmitteln (Essigsäureethylester, Dichlormethan) zu isolieren. Hierbei wurden jedoch nur geringe Mengen eines braunen Öls erhalten, dessen NMR-Spektren keine Anzeichen für das gewünschte Produkt lieferte.

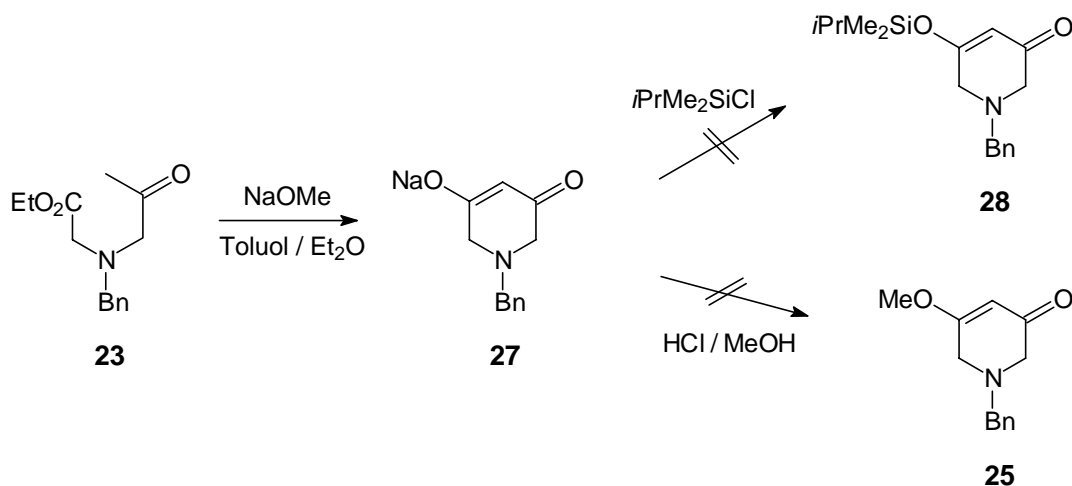
Base	Lösungsmittel	Isolierung	Ergebnis
NaOMe	Toluol / Et <sub>2</sub> O	Kristallisation	kein Produkt
NaH	Et <sub>2</sub> O	Kristallisation	kein Produkt
KOtBu	Et <sub>2</sub> O / <i>t</i> BuOH	Kristallisation	kein Produkt
NaOMe	Et <sub>2</sub> O / MeOH	Extraktion	kein Produkt
NaOMe	THF	Extraktion	kein Produkt

**Tabelle 1:** Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **24**

Ein Grund für diese Schwierigkeiten dürfte wohl in dem amphoteren Charakter des Produktes zu sehen sein. Das Molekül besitzt als tertiäres Amin sowohl eine basische, als auch mit der 1,3-Diketon-Struktur eine saure Funktionalität (vinyloge Säure), die eine starke Polarität und gute Wasserlöslichkeit bewirken. Eine Isolierung unter stark sauren oder stark basischen Bedingungen ist daher nicht möglich. Warum die Verbindung **24** nicht wie beschrieben kristallisierte, bleibt unverständlich.

#### 2.1.1.1.1 Versuche zur Derivatisierung des Salzes **27**

Um die Probleme bei der Isolierung zu umgehen, wurde als nächstes eine *in situ*-Derivatisierung des Salzes angestrebt, was durch Silylierung bzw. Methylierung erreicht werden sollte. Dazu wurde das nach der basischen Cyclisierung abfiltrierte Salz **27** im ersten Fall mit Isopropyl-dimethylsilylchlorid und Triethylamin in Diethylether zur Reaktion gebracht (Abbildung 18). Die nach Extraktion mit Essigsäureethylester erhaltenen öligen, braunen Produkte ließen sich jedoch nicht eindeutig identifizieren. Die erwartete Verbindung **28** konnte anhand der NMR-Spektren nicht nachgewiesen werden.



**Abbildung 18:** Versuche zur Derivatisierung des Salzes **27**

Bei der zweiten Methode bestand die Hoffnung, durch Behandlung des Salzes **27** mit HCl in Methanol direkt die von *Chen* synthetisierte Methoxy-Verbindung **25** zu erhalten, wobei die Hydrolyse und Methylierung in einem Schritt erfolgen sollten. Aber auch dieser Versuch scheiterte. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl zeigt in den NMR-Spektren nicht die erwarteten Resonanzen, sondern hauptsächlich aromatische Signale, was auf eine Aromatisierung des Edukts unter diesen Bedingungen hinweist.

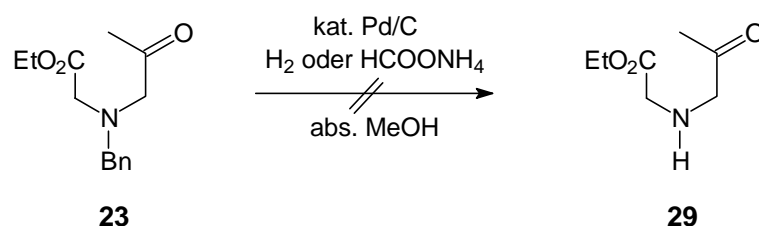
An dieser Stelle wurden die Cyclisierungsversuche des Esters **23** abgebrochen und nach alternativen Wegen gesucht, zu den zentralen Bausteinen **20** bzw. **21** zu gelangen.

#### 2.1.1.1.2 Versuche zur Umschützung des *N*-Benzyl-glycin-esters **23**

Da alle unternommenen Versuche zur Darstellung des Diketons **24** über die Cyclisierung der Verbindung **23** fehlschlugen, wurde überlegt, durch Austausch der Benzyl-Schutzgruppe am Stickstoff durch eine andere, elektronenziehende Schutzgruppe diesen Syntheseansatz doch noch erfolgreich zum Ziel zu führen. Unter der Vielzahl der verwendbaren Schutzgruppen erschienen besonders Sulfonamide und Carbamate als geeignet, da diese eine hohe Stabilität in Bezug auf die unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen aufweisen.<sup>40</sup>

Da für die direkte Substitution der *N*-Benzyl-Gruppe durch eine Sulfonamid-Gruppe kein Beispiel in der Literatur gefunden wurde, mußte zunächst die Abspaltung der Benzyl-Gruppe erfolgen, um in einem weiteren Schritt die erneute Schützung vorzunehmen. Als gängige Entschützungsbewingung wurde die Palladium-katalysierte Reduktion verwendet, wobei als

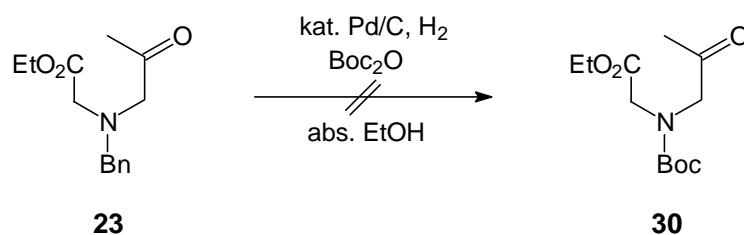
Reduktionsmittel sowohl elementarer Wasserstoff<sup>41</sup> als auch Ammoniumformiat<sup>42</sup> eingesetzt wurden.



**Abbildung 19:** Versuche zur reduktiven Entschützung der Benzyl-Gruppe

Doch keiner der unter den in Abbildung 19 angegebenen Standardbedingungen durchgeführten Versuche hatte Erfolg. So wurde in beiden Fällen ein braunes zähes Öl erhalten, dessen analytische Daten keine Anzeichen für ein eventuell freigesetztes sekundäres Amin aufwiesen. Ein möglicher Grund für diesen Fehlschlag mag das Vorhandensein zweier unverträglicher funktioneller Gruppen im Molekül sein, so daß es eventuell zu einer intermolekularen Kondensation des sekundärenamins mit der Keto-Gruppierung kommt.

Als Ausweg wurde eine sofortige Funktionalisierung desamins in Betracht gezogen. So beschreibt *Sasaki*<sup>43</sup> in einer Arbeit zur asymmetrischen Synthese disubstituierter Pyrrolidine die simultane Debenzylierung einer Stickstoff-Funktion und Schützung des freigesetztenamins als tert.-Butylcarbamat. Die Reaktion unter den von *Sasaki* beschriebenen Bedingungen hatte jedoch auch nicht den gewünschten Erfolg (Abbildung 20).

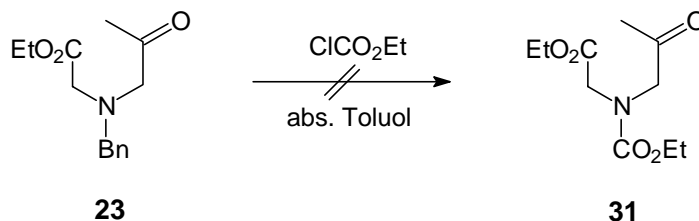


**Abbildung 20:** Umschützungsversuch unter Bedingungen nach *Sasaki*

Das NMR-Spektrum des erhaltenen öligen Produkts zeigte im <sup>13</sup>C-NMR weder eine Keto-, noch eine Ester-C=O-Funktion. Die vorhandenen Signale deuten vielmehr auf eine Zersetzung des Edukts als auf die geplante Umschützung hin.

Da die reduktive Entschützung der Benzyl-Gruppe nicht gelang, wurde nach anderen Alternativen gesucht. Als möglicher Ausweg wurde die Umsetzung desamins **23** mit

Chlorameisensäureestern angesehen. Diese vielfach angewandte Methode zur Umschüttung tertiärer Benzylamine nutzt die Abgangsfähigkeit der Benzylgruppe (als Benzylchlorid), um eine Carbamat-Funktionalität aufzubauen.<sup>44</sup>



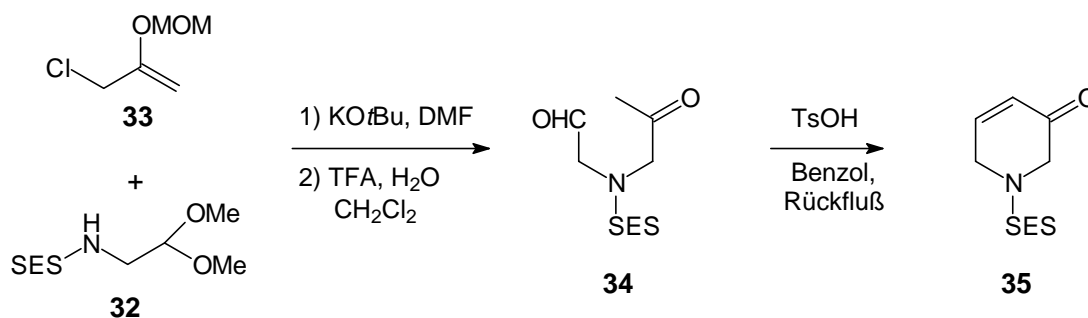
**Abbildung 21:** Versuch zur Umschüttung mittels Chlorameisensäureethylester

So wurde die Verbindung **23** mit 1.1 Äquivalenten Chlorameisensäureethylester in Toluol unter Rückflußbedingungen gerührt. Da nach 2 Stunden per DC-Kontrolle nur das Edukt nachgewiesen werden konnte, wurde der Ansatz über Nacht weitergerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels konnte jedoch in den NMR-Spektren nicht die Bildung des Carbamats **31** festgestellt werden.

Als Fazit dieser Versuche bleibt somit festzuhalten, daß dieser Syntheseansatz aufgrund einer nicht möglichen Isolierung des Diketons **24** bzw. der erfolglosen Umschüttung der Verbindung **23** mißlang und die Darstellung der angestrebten zentralen Bausteine auf diesem Wege nicht durchgeführt werden konnte.

### 2.1.1.2 Cyclisierungsversuche ausgehend von geschütztem Amino-acetaldehyd

Daß die Darstellung des zentralen Bausteins **21** über die Cyclisierung eines entsprechenden Amino-Systems erfolgreich sein kann, zeigte eine im April des Jahres 1997 erschienene Veröffentlichung von *Weinreb*.<sup>45</sup> Darin beschreibt er die Cyclisierung der geschützten Amino-Verbindung **32** zu dem von ihm ebenfalls als "key intermediate" genutzten Enon **35** (Abbildung **22**).



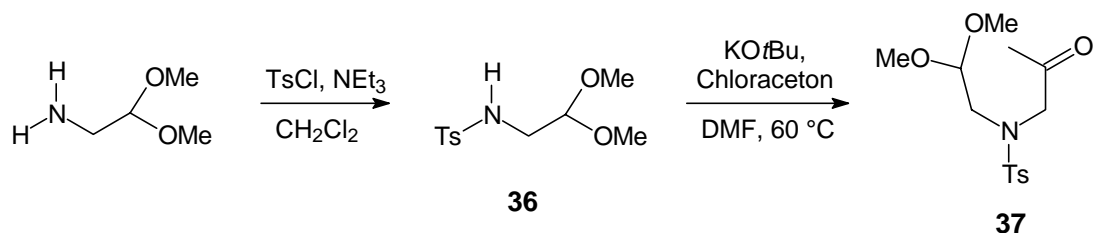
**Abbildung 22:** Cyclisierungsreaktion nach *Weinreb*

Bei dieser Reaktionsfolge wird zunächst kommerziell erhältlich 2-Amino-acetaldehyd-dimethylacetal mit  $\beta$ -(Trimethylsilyl)-ethansulfonsäurechlorid (SESCl), einer von *Weinreb* entwickelten Aminoschutzgruppe,<sup>46</sup> umgesetzt. Anschließend wird das erhaltene Produkt **32** mit dem Allylchlorid **33**<sup>47</sup> funktionalisiert, das als Vorläufer für die benötigte Acetyl-Gruppe am Stickstoff dient. Bei der Entschützung des MOM-Ethers mittels Trifluoressigsäure erfolgt sowohl die Bildung der Acetyl-Gruppe als auch gleichzeitig die Freisetzung des Aldehyds aus dem Dimethylacetal. Der so erhaltene Ketoaldehyd **34** wird in der folgenden Aldolreaktion am Wasserabscheider mit einer katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in 40proz. Ausbeute zum Enon **35** cyclisiert. Bei dieser Reaktion werden jedoch vom Autor Probleme bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, vor allem bei größeren Ansätzen, beschrieben.

Bei den eigenen Versuchen wurde das gängigere *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zur Schützung des 2-Amino-acetaldehyd-dimethylacetals eingesetzt, da es zum einen kommerziell erhältlich ist und zum anderen im hiesigen Arbeitskreis bereits gute Erfahrungen mit dieser Schutzgruppe gesammelt wurden.<sup>30b</sup> Die Schützensreaktion verlief glatt und ergab zu 98 % das gewünschte Produkt **36** als farbloses Öl (Abbildung 23).

Anschließend wurde die Addition der Acetyl-Gruppe in Angriff genommen. Dabei erschien der Einsatz des von *Weinreb*<sup>45</sup> verwendeten Reagenz **33** als umständlich, da es erst über mehrere Stufen hätte hergestellt werden müssen. In Hinsicht auf einen möglichst einfachen Zugang und die im ersten Teil dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse wurde auch hier der Einsatz des kommerziell erhältlichen Chloracetons als Alternative untersucht.



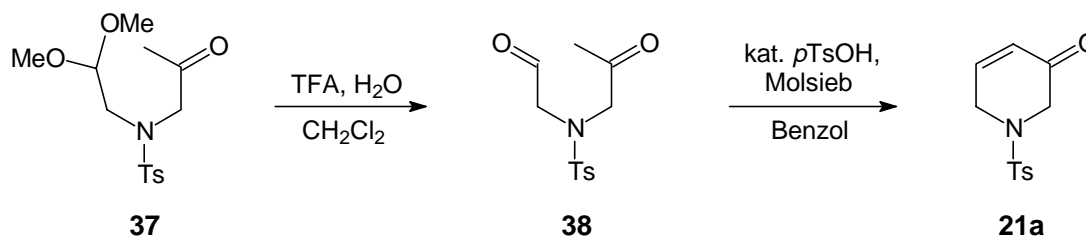


**Abbildung 23:** Synthese von Verbindung **37**

Bei dem Versuch das Chloraceton unter den Bedingungen, wie sie bei der Synthese der Benzyl-Verbindung **23** angewendet wurden (Abbildung 17), an das Molekül **36** zu addieren, wurde jedoch nur das Edukt zurückerhalten. Das verwendete Natriumhydrogencarbonat war nicht basisch genug, um das verbliebene Proton am Sulfonamid zu abstrahieren.

So wurde in weiteren Versuchen die stärkere Base Kalium-tert.-butylat in Dimethylformamid für die nukleophile Substitutionen genutzt. Dabei wurde das Sulfonamid **36** mit der Base zunächst bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  deprotoniert und anschließend mit 2 Äquivalenten Chloraceton umgesetzt, da bei einer geringeren Menge an Chloraceton meist ein Gemisch an Produkt und noch nicht abreagiertem Edukt erhalten wurde. Die bei dieser Reaktion erzielte Ausbeute von etwa 49 % ist jedoch nicht befriedigend und wahrscheinlich auf die als Konkurrenzreaktion ablaufende Aldolkondensation des verwendeten Chloracetons zurückzuführen. Diese unerwünschte Nebenreaktion ließ sich jedoch unter den verwendeten Bedingungen nicht unterdrücken, da auch die Verwendung von anderen Basen (Natriummethylat, Natriumhydrid) zu ähnlichen Ergebnissen geführt hat. Aus diesem Grund wurde von *Weinreb*<sup>45</sup> vermutlich auch das aufwendig darzustellende Reagenz **33** verwendet, da hier diese Nebenreaktion nicht auftreten kann.

Die anschließende Entschützung des Dimethylacetals **37** verlief problemlos und der entsprechende Aldehyd **38** wurde in 64proz. Ausbeute erhalten (Abbildung 24). Dabei ließ sich das Produkt leicht durch das neue Carbonyl-Signal im  $^{13}\text{C}$ -NMR bei 197.7 ppm und das Fehlen der beiden Methoxy-Gruppen bei 54.6 ppm identifizieren.



**Abbildung 24:** Synthese des Enons **21a** durch Cyclisierung

Die nun folgende Cyclisierung wurde unter Verwendung von 4 Å Molsieb durchgeführt, da bei der Nutzung von Wasserabscheidern mit nur geringen Mengen an abzuscheidendem Wasser in früheren Versuchen schlechte Erfahrungen gemacht worden waren. Dagegen ist die Verwendung von Soxhlett-Apparaturen, die mit Molsieb gefüllt sind, bei der Darstellung von *N,N*-Acetalen des Menthons im hiesigen Arbeitskreis eine gängige Methode zur Entfernung von Wasser aus dem Reaktionsmedium, die mit Erfolg angewendet wird.<sup>48</sup>

Bei der Durchführung der Reaktion unter Schutzgas wurde eine langsame Braunfärbung des Ansatzes festgestellt und nach Aufarbeitung das gewünschte Produkt als braunes Öl in 39proz. Ausbeute erhalten. Die erfolgreiche Cyclisierung lässt sich anhand der neu gebildeten C=C-Doppelbindung gut erkennen. So bilden die beiden olefinischen Protonen im <sup>1</sup>H-NMR jeweils ein Dublett von Tripletts bei 6.93 und 6.04 ppm, während im <sup>13</sup>C-NMR die Doppelbindungssignale bei 145.0 und 127.7 ppm zu erkennen sind.

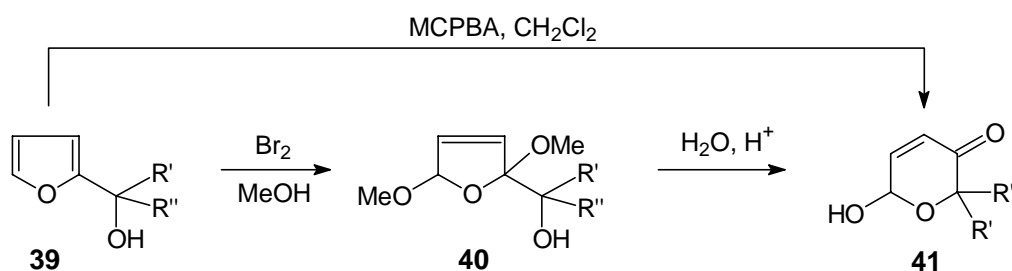
Da die Reproduzierbarkeit dieser Reaktionssequenz vor allem bei der Addition von Chloraceton an das Sulfonamid **36** teilweise stark schwankte und auch die Gesamtausbeute nicht überzeugen konnte, wurde nach günstigeren Wegen zu dem Baustein **21** gesucht. Zur Darstellung größerer Mengen des Produkts **21a** scheint der *Cyclisierungs-Weg* jedenfalls nicht geeignet zu sein.

## 2.1.2 Der Umlagerungs-Weg

### 2.1.2.1 Vorbemerkungen

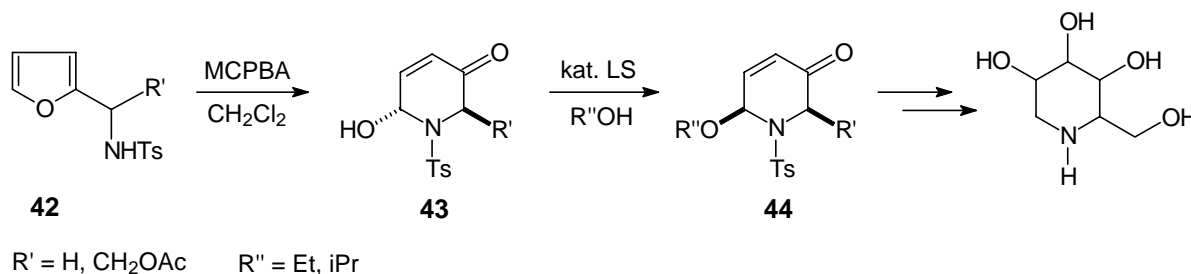
Das zweite Synthesekonzept zur Darstellung des Dihydropyridon-Bausteins **21** sah vor, eine Umlagerungsreaktion zu nutzen, die 1971 von *Achmatowicz*<sup>49</sup> für Furfurylalkohol-Derivate zum ersten Mal beschrieben ist. Dabei wird aus einem aromatischen Furan-System ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Pyran-System aufgebaut, wobei die Reaktion in zwei Schritten oder auch

nur einem erfolgen kann, wie *Levebre*<sup>50</sup> anhand der Umsetzung von Verbindung **39** mit *m*-Chlorperbenzoesäure zeigen konnte (Abbildung 25).



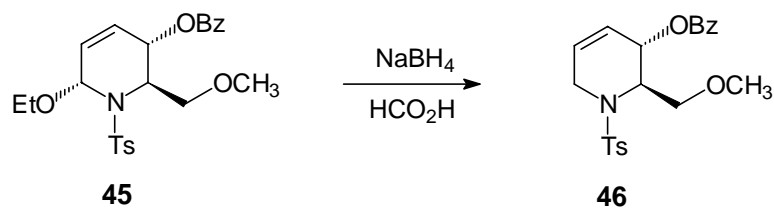
**Abbildung 25:** Oxidative Umlagerung von Furfurylalkoholen

In den folgenden Jahren ist diese Reaktion dann auch für die Darstellung von Stickstoff-Cyclen genutzt worden. So haben beispielsweise *Speckamp*<sup>51</sup>, *Zhou*<sup>52</sup> und *Ciufolini*<sup>53</sup> gezeigt, daß auf diese Weise eine Vielzahl von Alkaloiden und auch einige Azazucker zugänglich sind. Auch im hiesigen Arbeitskreis ist diese Umlagerung von *Wischnat*<sup>30b</sup> erfolgreich zur Synthese von Azazuckern genutzt worden. Die allgemeine Reaktionsfolge ist in Abbildung 26 kurz vorgestellt.



**Abbildung 26:** Umlagerung verschiedener Furfurylamine **42** nach *Speckamp* (R' = H) bzw. *Zhou* und *Wischnat* (R' = CH<sub>2</sub>OAc)

Dabei ist es *Speckamp* bereits gelungen, mit der Verbindung **44** (R' = H, R'' = iPr) einen potentiellen Vorläufer für das angestrebte Dihydropyridon **21** zu synthetisieren. Dazu ist es jedoch notwendig, die Vollaminal-Struktur in Verbindungen **44** zu reduzieren, was bislang nur an Systemen, die eine Kohlenstoff-Seitenkette besitzen, durchgeführt worden ist. Durch Reduktion der Verbindung **45** mit Natriumborhydrid in Ameisensäure gelang es *Zhou*<sup>52a</sup>, eine solche Deoxygenierung zu verwirklichen (Abbildung 27).

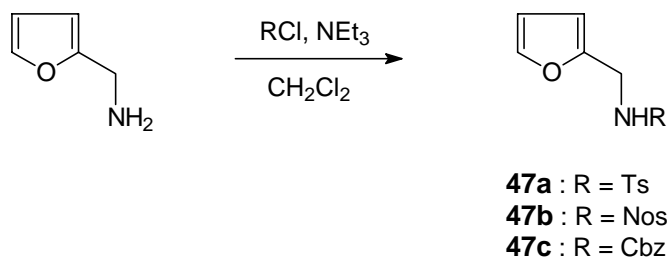


**Abbildung 27:** Deoxygenierung nach Zhou

Ob diese Art der Reduktion gegebenenfalls auch bei den Enon-Systemen **43** bzw. **44**, die keine Kohlenstoff-Seitenkette neben dem Stickstoff besitzen, möglich ist, war bislang nicht bekannt. Eventuell würde dabei auch direkt eine Reduktion der C=O-Doppelbindung erfolgen, was zu dem Allylalkohol **20** führen könnte. Da für diese Art der Reduktion an unverzweigten Systemen **44** (R' = H) bis dato in der Literatur keine Referenz zu finden war, sollte die Realisierung dieses Konzeptes anhand eigener Versuche geklärt werden.

### 2.1.2.2 Synthese der als Edukte verwendeten Furfurylamine 47a-c

Zunächst wurde das kommerziell erhältliche Furfurylamin mit unterschiedlichen elektronenziehenden Stickstoff-Schutzgruppen umgesetzt, was eine fundierte Aussage über die allgemeine Anwendbarkeit dieser Synthesesequenz ermöglichen sollte. Als Schutzgruppen wurden dazu mit der Tosyl- bzw. der Nosyl-Schutzgruppe zwei Sulfonamide und mit der Cbz-Schutzgruppe ein Carbamat ausgesucht. Die 2-Nitrophenylsulfonsäure-Gruppe besitzt dabei eine ähnliche Stabilität wie die Tosyl-Gruppe, lässt sich im Gegensatz dazu aber leichter abspalten.<sup>54</sup>

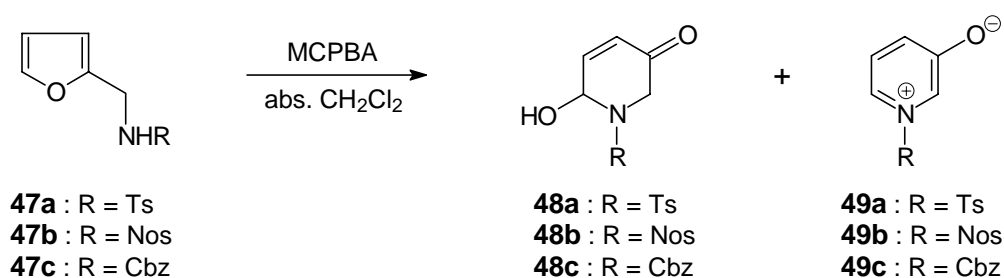


**Abbildung 28:** Darstellung der geschützten Furfurylamine **47a-c**

Alle drei Reaktionen verliefen glatt und lieferten die geschützten Furfurylamine **47a-c** in mindestens 90proz. Ausbeute (Abbildung 28). So konnte als nächster Schritt die geplante Umlagerung in die ungesättigten Pyridinon-Systeme angegangen werden.

### 2.1.2.3 Umlagerung der Furfurylamine **47a-c** mit *m*-Chlorperbenzoesäure

Die für die Umlagerung in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen sind in der Regel *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan. So wurde auch hier zunächst versucht, unter diesen Bedingungen zum Ziel zu kommen (Abbildung 29). Hierbei stellte sich allerdings sehr schnell heraus, dass unter diesen Bedingungen nicht nur das angestrebte Produkt **48a** bzw. **48b** sondern auch das unerwünschte Nebenprodukt **49a** bzw. **49b** gebildet wurde. Je nach Reaktionsführung lag dieses Nebenprodukt sogar als Hauptkomponente oder einziges Produkt vor.



**Abbildung 29:** Reaktion der Furfurylamine **47a-c** mit *m*-Chlorperbenzoesäure

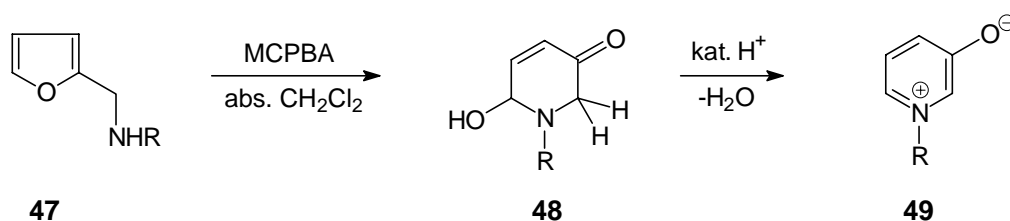
Die genauen Ergebnisse und Reaktionsbedingungen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Edukt	MCPBA	T [°C]	Zeit	Edukt	Produkt	Arom.
<b>47a</b>	1 Äquivalent	25	2 h	100 %		
<b>47a</b>	2 Äquivalente	25	12 h			100 %
<b>47a</b>	2 Äquivalente	40	1 h		90 %	10 %
<b>47a</b>	2 Äquivalente	40	2 h		50 %	50 %
<b>47a</b>	1 Äquivalent	40	2 h	50 %	50 %	
<b>47a</b>	1 Äquivalent	40	4 h			100 %
<b>47b</b>	2 Äquivalente	25	10 h			100 %
<b>47b</b>	2 Äquivalente	40	1 h		90 %	10 %
<b>47b</b>	2 Äquivalente	40	2 h		50 %	50 %
<b>47c</b>	2 Äquivalente	25	2 h	Zersetzung		

**Tabelle 2:** Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindungen **48a-c**

Bei der Durchführung dieser Versuche stellte sich schnell heraus, daß mehrere Faktoren entscheidenden Einfluß auf den Erfolg der Versuche ausüben und kontrolliert werden müssen. So konnte im Fall der Carbamatverbindung **47c** lediglich die Zersetzung des Edukts unter diesen Bedingungen festgestellt werden, was sich bereits während der Reaktion durch eine kräftige Farbreaktion bemerkbar machte. So verfärbt sich die Lösung mit der Zeit von farblos nach tiefrot. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Öl zeigt im NMR-Spektrum weder Signale des Edukts noch des angestrebten Produkts. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die oxidative Debenzylierung der Schutzgruppe unter diesen Bedingungen sein, was aber nicht genauer untersucht wurde, da kein einheitliches Produkt erhalten wurde.

Im Fall der Sulfonamide waren die Ergebnisse etwas erfreulicher. So ließen sich mit getrockneter *m*-Chlorperbenzoesäure, etwa einer Stunde Reaktionszeit und einer Temperatur von 40 °C reproduzierbare Bedingungen finden, die eine mehr oder minder erfolgreiche Darstellung der Umlagerungsprodukte **48a** bzw. **48b** zuließen. Allerdings kann es auch hierbei zu einer teilweisen Aromatisierung, so daß als Nebenprodukt oft noch geringe Mengen (5-15 %) an **49a** bzw. **49b** isoliert wurden. Dies läßt sich gut rationalisieren, da die angestrebten Verbindungen **48** schon die Oxidationsstufe des Aromaten besitzen. So braucht nur noch Wasser abgespalten zu werden und man erhält die aromatischen Produkte **49**, die anhand der NMR-Spektren eindeutig charakterisiert werden konnten.



**Abbildung 30:** Mechanismus zur Bildung der Aromaten **49**

Diese Nebenproduktbildung ließ sich jedoch weder durch DC- noch durch GC-Kontrolle der Reaktionsansätze verfolgen, da jeweils nur eine Verbindung identifiziert werden konnte. Dieses Ergebnis läßt sich nur so erklären, daß in allen Fällen nur die aromatische Verbindung **49a** bzw. **49b** detektiert werden. Es muß also sowohl auf dem sauren Kieselgel der DC-Platten, als auch durch die hohen Temperaturen im GC diese Aromatisierung ausgelöst werden.

Was für das Synthesekonzept jedoch weitaus schlechter war, ist die Erkenntnis, daß bei allen Versuchen mit einer Ansatzgröße über 5 mmol, was etwa 1.0 g Edukt entspricht, nur die

Aromatisierungsprodukte **49a** bzw. **49b** erhalten wurden. Dieses Ergebnis stellte einen empfindlichen Rückschlag dar, zumal diese Aromatisierung lediglich von *Ciufolini*<sup>53</sup> in einem Review über die Aza-Achmatowicz-Umlagerung erwähnt wird. Ansonsten finden sich keine weiteren Anhaltspunkte für dieses Verhalten in der Literatur. Daß es sich hierbei um ein spezifisches Problem von unverzweigten Dihydropyridon-Derivaten handeln könnte, läßt sich über eine Betrachtung der Molekülgeometrie rationalisieren. Eine Enolisierung ist nämlich dann besonders leicht möglich, wenn sich ein Proton in 2-Position parallel zu den p-Orbitalen der Carbonylgruppe befindet. Diese Situation ist bei der Verbindung **48** mit zwei Protonen neben dem Stickstoffatom fast optimal gegeben, wie eine Simulation der Struktur mit dem Computerprogramm HYPERCHEM ergeben hat. Dagegen zeigt aber die Röntgenstruktur der Verbindung **44a** von *Wischnat*<sup>30b</sup>, daß diese konformative Einstellung bei Molekülen mit einer Seitenkette in der Vorzugskonformation nicht so leicht möglich ist, da hier der Winkel nur etwa 20 bis 30 Grad beträgt und dadurch eine Enolisierung / Aromatisierung nicht begünstigt ist.



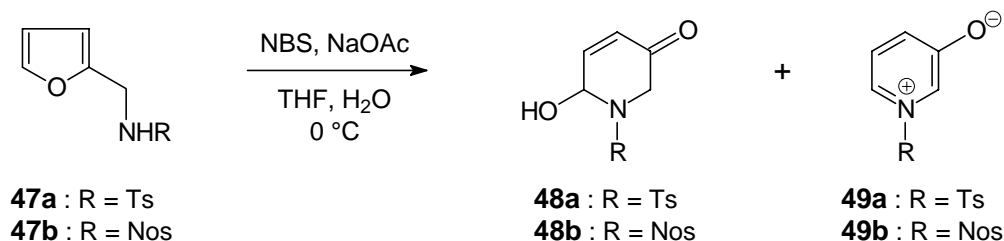
**Abbildung 31:** Vergleich der Dihydropyridone mit und ohne Seitenkette

Aus diesem Grund wird diese, unter den sauren Reaktionsbedingungen beobachtete Aromatisierung vermutlich auch nie vollständig unterdrückt werden können. So ließ sich die Bildung der Aromaten auch durch die Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat zur Neutralisierung der bei der Reaktion entstehenden *m*-Chlorbenzoesäure nicht verhindern.

#### 2.1.2.4 Umlagerung der Furfurylamine mit *N*-Bromsuccinimid

Um diese Probleme zu vermeiden, also einen Weg zu finden, die Reaktion in einem größeren Maßstab durchführen zu können, wurde nach einer Alternative zur Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure gesucht. So sind im Falle der normalen Achmatowicz-Umlagerung mehrere unterschiedliche Oxidationsmittel verwendet worden ( $\text{Br}_2/\text{MeOH}$ , *t*BuOOH/ $\text{V}(\text{acac})_2$ , NBS, PCC),<sup>55</sup> die nun auch für die Umlagerung von **47a-c** untersucht werden sollten.

So stellte sich heraus, daß die von *Martin*<sup>56</sup> beschriebenen Peroxid-Bedingungen (*t*BuOOH/V(acac)<sub>2</sub>) keinerlei Reaktion auslösten und das eingesetzte Edukt zurückerhalten wurde. Erfolgreich waren indes die von *Ogasawara*<sup>55b</sup> und *Georgiadis*<sup>57</sup> angegebenen Reaktionsbedingungen, die die Umlagerung mit *N*-Bromsuccinimid in wäßrigem Tetrahydrofuran vorsehen (Abbildung 32).



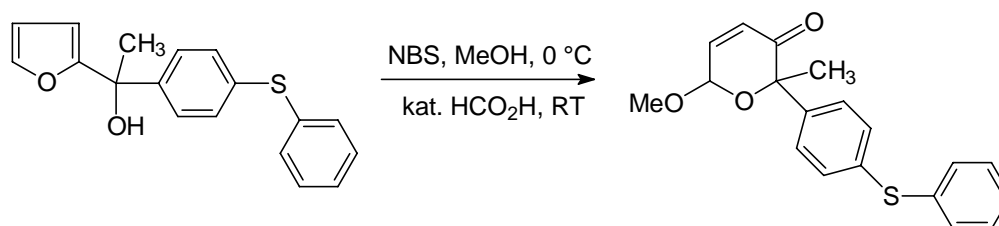
**Abbildung 32:** Reaktion der Furfurylamine **47a** bzw. **47b** mit *N*-Bromsuccinimid

Dabei stellte sich der von *Ogasawara* beschriebene Einsatz von Natriumacetat als Puffer für den bei der Reaktion gebildeten Bromwasserstoff als positiv heraus. Ohne diesen Zusatz wurde wieder hauptsächlich das aromatische Produkt **49a** erhalten, was als ein Beleg für die säurekatalysierte Aromatisierung der Verbindungen **48** angesehen werden kann. So ließen sich unter diesen Bedingungen die angestrebten Produkte **48a** und **48b** in kleinen Mengen erhalten. Aber auch in diesem gepufferten Reaktionsmedium ließ sich die Umlagerung nicht in größeren Maßstäben (Ansatzgröße > 2 g) durchführen. In großen Ansätzen wurden selbst bei langsamer Zugabe des *N*-Bromsuccinimids und strikter Temperaturkontrolle wieder nur die Aromaten **49a** und **49b** isoliert.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der Tatsache, daß *N*-Bromsuccinimid zur Entschützung von Benzylgruppen eingesetzt werden kann,<sup>58</sup> wurde die Reaktion der Carbamat-geschützten Verbindung **47c** nicht untersucht.

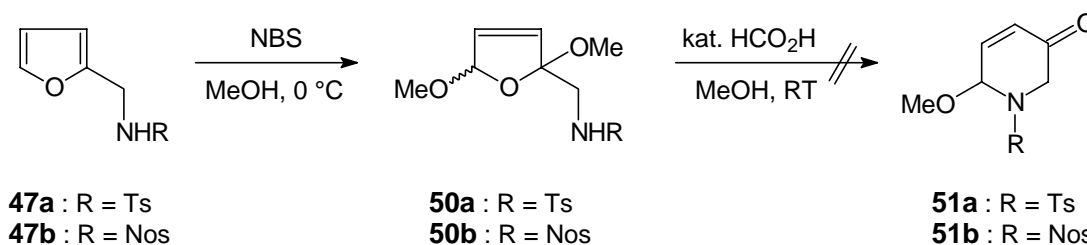
Bei genauer Analyse dieser Mißerfolge, die wieder durch die zu große Aromatisierungstendenz der gebildeten Produkte **48a** bzw. **48b** bedingt werden, erschien es günstiger zu sein, nicht die Isolierung des Halbaminals anzustreben, sondern Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen eventuell direkt das vermeintlich stabilere Vollaminal gebildet wird. Als eine solche Möglichkeit wurden die von *Georgiadis*<sup>57</sup> angegebenen Bedingungen *N*-Bromsuccinimid in Methanol mit anschließender Zugabe von Ameisensäure angesehen. Dabei erhält der Autor ein Vollacetal als Produkt (Abbildung 33).





**Abbildung 33:** Umlagerung von *Georgiadis* mit *N*-Bromsuccinimid in Methanol

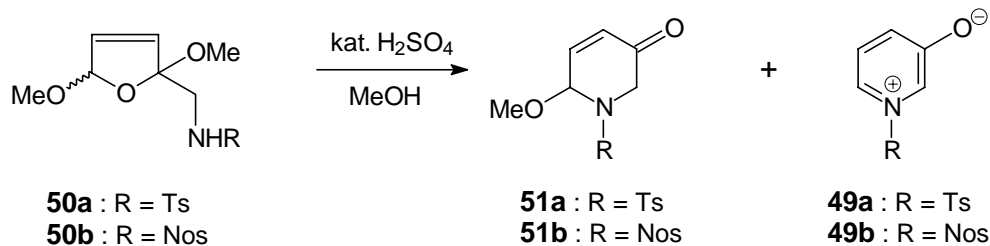
Führt man die Reaktion mit den Furfurylaminen unter den gleichen Bedingungen durch, so erhält man jedoch nicht die gewünschten Vollaminale, sondern die schon von *Achmatowicz*<sup>49</sup> in seiner Urvorschrift beschriebenen, isolierbaren Zwischenstufen **50a** bzw. **50b** als Diastereomerenmischung.



**Abbildung 34:** Umlagerung der Furfurylamine **47a+b** mit *N*-Bromsuccinimid in Methanol

Die Verbindungen sind stabil und lassen sich durch Säulenchromatographie reinigen, jedoch nicht in die Diastereomeren trennen. Daß es sich um die Dihydrofurane **50** und nicht die Vollaminale handelte, ließ sich anhand der spektroskopischen Daten leicht erkennen. So konnte das Vorliegen eines Diastereomerenmisches in den NMR-Spektren anhand eines doppelten Signalsatzes für den Dihydrofuranring verifiziert werden. Darüberhinaus besitzen die Verbindungen **50a** bzw. **50b** zwei Methoxy-Gruppen. Auch die IR-Spektren mit einer Schwingung bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  für die NH-Bindung zeigen eindeutig, daß die Reaktion auf der Stufe der Dihydrofurane stehengeblieben ist.

Die Dihydrofuran-Isomere **50a** bzw. **50b** ließen sich jedoch nicht für die Synthese der Vollaminale **51a** bzw. **51b** nutzen. Die für die Umlagerung benötigten Protonen- bzw. Lewis-sauren Verhältnisse führten auch in diesen Fällen nicht zur Bildung der gewünschten Vollaminale, sondern ausschließlich zur Aromatisierung und Isolierung der schon bekannten Moleküle **49a** bzw. **49b**. Dabei wurden Schwefelsäure, Essigsäure und Bortrifluorid-Etherat auf ihre Reaktivität hin getestet (Abbildung 35).

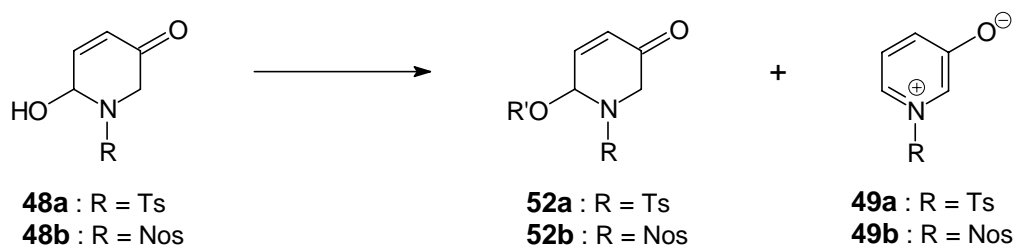


**Abbildung 35:** Saure Umlagerung der Verbindungen **50a** bzw. **50b**

Ob sich die Aromatisierung auf der Stufe der Vollaminale **51** oder direkt bei der Cyclisierung der Dihydrofurane **50** vollzieht, konnte dabei nicht geklärt werden.

#### 2.1.2.5 Versuche zur Acetalisierung der Dihydropyridone **48a** bzw. **48b**

Die in Kapitel 2.1.2.3 und Kapitel 2.1.2.4 synthetisierten Halbaminale **48a** bzw. **48b** wurden nun weiter umgesetzt. Da aus der Literatur bekannt war, daß derartige Halbaminale auch unter basischen Bedingungen zur Zersetzung neigen,<sup>30b</sup> sollten die in kleinen Mengen erhaltenen Produkte in die stabileren Vollaminale überführt werden. Für die Synthese von Acetalen haben sich neben Lewis-Säure-katalysierten auch protonenkatalysierte Verfahren<sup>40</sup> bewährt und auch für diese speziellen *N,O*-Acetale gab es von *Speckamp, Zhou* und *Wischnat* schon ausgearbeitete Vorschriften. Die in den eigenen Versuchen erzielten Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung und Tabelle zusammengefaßt, wobei auch die verwendeten Literaturvorschriften angegeben sind.



**Abbildung 36:** Versuche zur Acetalisierung der Halbaminale **48a** bzw. **48b**

Edukt	Lösungsmittel	Katalysator	T	Ergebnis	Lit.
<b>48b</b>	EtOH	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$	25 °C	<b>49b</b>	30b

<b>48a</b>	EtOH	$(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$	25 °C	<b>49a</b>	30b
<b>48a</b>	EtOH	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25 °C	<b>49a</b>	
<b>48a</b>	$\text{HC}(\text{OEt})_3$	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25 °C	<b>49a</b>	52
<b>48b</b>	$\text{HC}(\text{OEt})_3$	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25 °C	<b>49b</b>	52
<b>48a</b>	$\text{HC}(\text{OEt})_3$	<i>p</i> TsOH	25 °C	Edukt	
<b>48a</b>	<i>i</i> PrOH	<i>p</i> TsOH	25 °C	Edukt	
<b>48a</b>	<i>i</i> PrOH	$\text{H}_2\text{SO}_4$	25 °C	<b>49a</b>	51
<b>48a</b>	MeOH	$\text{HCl}_{\text{gasf.}}$	25 °C	<b>49a</b>	

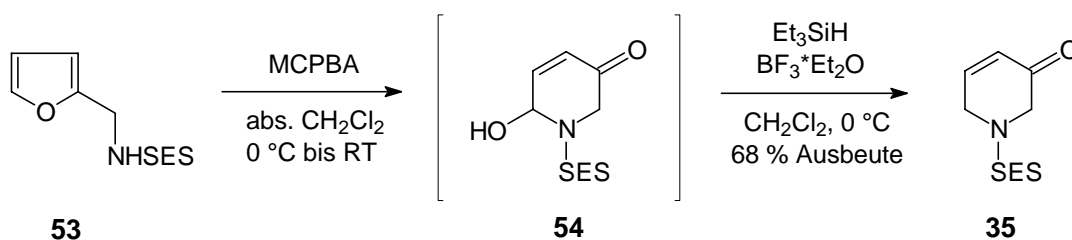
**Tabelle 3:** Versuche zur Acetalisierung der Verbindungen **48a** und **48b**

Zusammenfassend läßt sich über die erhaltenen Ergebnisse sagen, daß entweder keine Reaktion auftrat oder aber die entsprechende aromatische Verbindung **49a** oder **49b** isoliert wurde. Die erhoffte Acetalisierung konnte mit keiner der untersuchten Methoden durchgeführt werden. Unter den von *Speckamp* für die Darstellung der Verbindung **52a** ( $\text{R}' = i\text{Pr}$ ) angegebenen Bedingungen (Isopropanol/kat. Schwefelsäure) konnte nur das aromatische Produkt **49a** isoliert werden.

Diese insgesamt negativen Ergebnisse lassen sich nur durch die hohe Aromatisierungstendenz der unsubstituierten Dihydropyridone **48** erklären, die auch schon bei der oxidativen Umlagerung gefunden wurde. Da über DC oder GC keine Kontrolle der Reaktion möglich war, ist es dazu sehr schwer, den richtigen Zeitpunkt für einen Abbruch der Umsetzungen zu finden.

#### 2.1.2.6 Versuche zur direkten Reduktion des Halbaminals **48a**

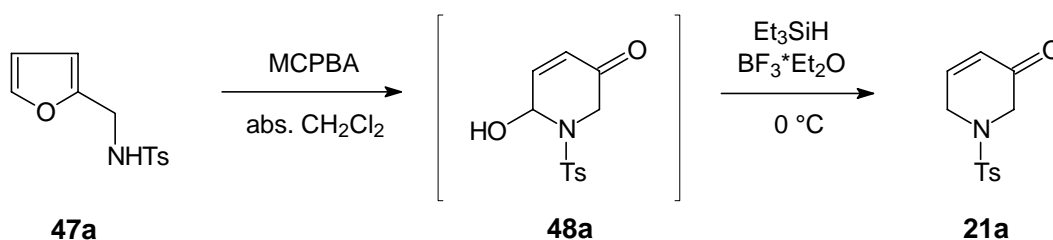
Da die Synthese der Vollaminale **52a** bzw. **52b** scheiterten, wurde überlegt, ob es eventuell möglich ist, die Halbaminale direkt zu den Dihydropyridonen zu reduzieren. In der Literatur war für eine solche Umsetzung bis zu diesem Zeitpunkt keine vergleichbare Reaktion bekannt. Bevor jedoch die ersten eigenen Versuche erfolgten, erschien die schon zu Beginn der Diskussion erwähnte Publikation von *Weinreb*<sup>45</sup>, der die geplante Reaktion als Eintopf-Synthese beschreibt (Abbildung 37).



**Abbildung 37:** Eintopf-Synthese des Dihydropyridons **35** nach *Weinreb*

Bei dieser Synthese wird das SES-geschützte Furfurylamin **53** mit *m*-Chlorperbenzoesäure umgelagert und ohne Aufarbeitung mit Triethylsilan zu dem Dihydropyridon **35** reduziert. Dabei soll die Reduktion über ein nicht näher beschriebenes *N*-Sulfonyliminium-Ion und mit guter Ausbeute (über beide Schritte 68 %) erfolgen. Obwohl in der Publikation von größeren Mengen berichtet wird, ist im "supporting material" der Publikation dann nur ein Ansatz mit 3.8 mmol Edukt beschrieben.

Bei den eigenen Versuchen wurde zunächst nur das Tosyl-geschützte Furfurylamin **47a** eingesetzt, um die beschriebene Reaktion nachzuvollziehen (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Synthese des Enons **21a** analog den *Weinreb*-Bedingungen

Dazu wurde das geschützte Furfurylamin bei 0 °C mit der *m*-Chlorperbenzoesäure für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wie es für die Umlagerung von *Weinreb* angegeben war. Nach dieser Zeit wurden jedoch per DC-Kontrolle immer noch größere Mengen an Edukt detektiert. So wurde die Lösung, wie es auch bei der Durchführung der Reaktion in Kapitel 2.1.2.3 erfolgte, für eine Stunde bei 40 °C gerührt. Die Reduktion erfolgte bei 0 °C durch Zugabe des Triethylsilans und des BF<sub>3</sub>-Etherats. Anschließend wurde der Ansatz aufgearbeitet und das erhaltene Produkt analysiert. Dabei zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als Hauptkomponente das gewünschte Dihydropyridon **21a**, allerdings mit etwa 20 % des schon bekannten Aromaten **49a** und überschüssigem Triethylsilan verunreinigt.

Bei dem Versuch, durch chromatographische Methoden eine Reinigung der Verbindung zu erreichen, wurde festgestellt, daß sich zwar das Triethylsilan leicht abtrennen läßt, die beiden Produkte **21a** und **49a** aber sehr ähnliche  $R_f$ -Werte besitzen und eine säulenchromatographische Trennung nicht möglich war. Bei dem Versuch wurde weiterhin nur ein Gemisch der beiden Verbindungen mit einem gewachsenen Anteil des aromatischen Nebenprodukts **49a** erhalten. So lag die Vermutung nahe, daß bei dem Kontakt des Enons **21a** mit dem Kieselgel langsam eine Zersetzung eintritt und eventuell sogar eine Aromatisierung erfolgt, obwohl dafür auch noch eine Oxidation notwendig ist. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch bei dem Versuch erhalten, das Produktgemisch durch Flash-Säulenchromatographie zu reinigen, was eventuell bessere Ergebnisse hätte liefern können, da die Kontaktzeit der Substanzen mit dem Kieselgel kürzer ist.

Die Aufbewahrung des Enons **21a** gestaltete sich ebenfalls schwierig, da es nur unter Schutzgas bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  für kurze Zeit gelagert werden konnte.

Ein weiteres Problem trat bei dem Versuch auf, die Reaktion in größeren Ansätzen zu wiederholen. Konnte bei kleinen Ansatzgrößen (bis etwa 2.0 g Edukt) das gewünschte Produkt **21a** immer noch als Hauptprodukt erhalten werden, so stellte sich bei Mengen über 5 g Edukt das gleiche, nicht ganz unerwartete Ergebnis ein, das auch bei der reinen Umlagerung gefunden wurde. Es ließ sich nur das Aromatisierungsprodukt **49a** isolieren. Es ist daher zu vermuten, daß hier die Grenze dieser Umlagerung für unsubstituierte Furfurylamine liegt.

#### 2.1.2.7 Versuche zur direkten Reduktion des Halbaminals **48b**

Bei dem Versuch, die Reduktion des Halbaminals **48b** unter den von Weinreb<sup>46</sup> beschriebenen Bedingungen zu erreichen, konnte das gewünschte Produkt **21b** leider nicht erhalten werden.

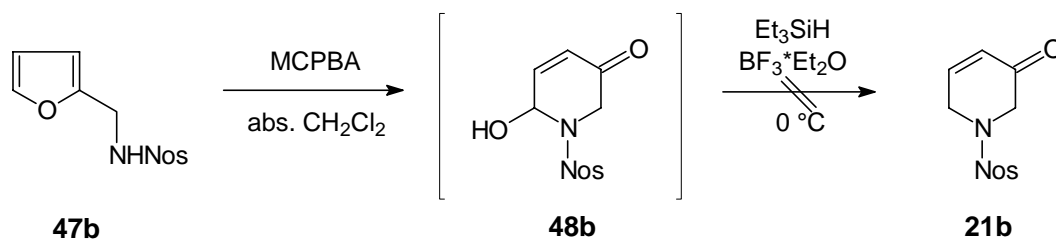


Abbildung 39: Versuch zur Darstellung des Enons **21b**

Zwar konnte die Abnahme des Edukts während der Reaktion per DC-Kontrolle beobachtet werden, nach der Aufarbeitung des Ansatzes wurde jedoch nicht das erhoffte Produkt **21b** erhalten. Das in einer Gesamtausbeute von 20 % isolierte braune Öl wies im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur aromatische Signale auf, so daß auch hier die Aromatisierung der Verbindung **48b** eine nicht zu überwindende Hürde darstellte.

Zusammenfassend läßt sich zum *Umlagerungs-Weg* sagen, daß zwar mit der von *Weinreb* publizierten Methode der direkten Reduktion ein Weg zur Darstellung des zentralen Bausteins **21a** gefunden wurde, die dabei auftretenden Probleme aber eine Synthese in größerem Maßstab nicht zulassen. So sind die geringe Ausbeute und die nicht zu kontrollierende Bildung der Aromaten **49** für eine tatsächliche Synthese von Azazucker-Vorstufen nicht zu akzeptieren.

### 2.1.3 Der Aufbau-Weg

Dieser Weg, der bereits 1978 von *Momose*<sup>59</sup> publiziert wurde, wurde als letzte der drei beschriebenen Möglichkeiten untersucht, da die große Zahl an Schritten als nachteilig angesehen wurde. Die literaturbekannte Synthesefolge ist in Abbildung 40 dargestellt.

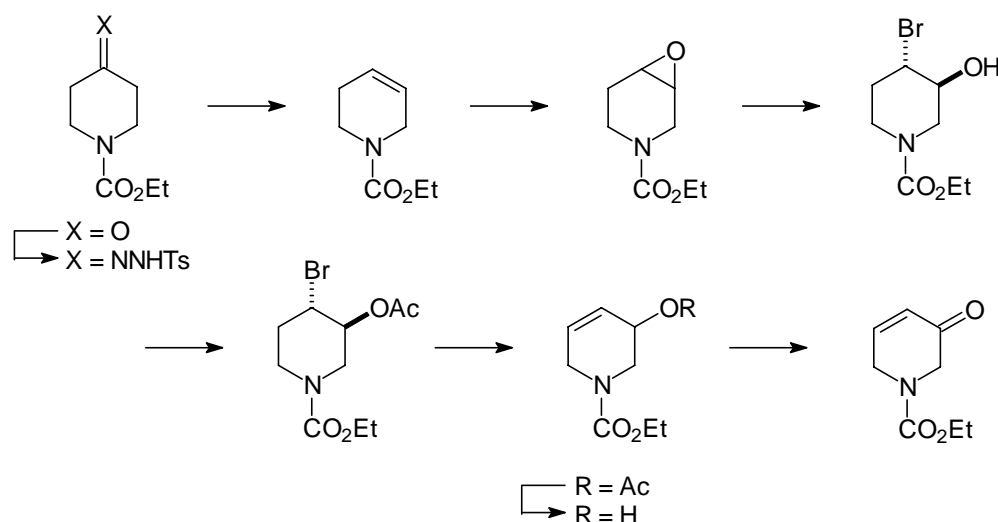


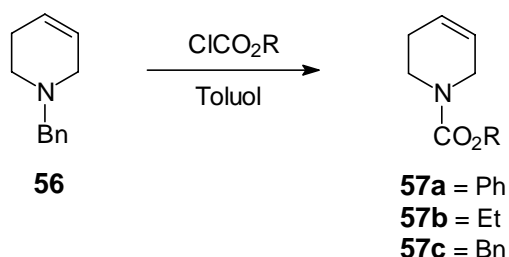
Abbildung 40: Synthesesequenz von *Momose*



Das Produkt ließ sich durch Vakuumdestillation reinigen und wurde mit einer Ausbeute von 70 % erhalten. Erstaunlich ist, daß keine Bildung von Isomeren beobachtet wurde, sondern selektiv das 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-System erhalten wird. Dieser Befund ließ sich anhand der auftretenden chemischen Verschiebungen der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome, sowie der Analyse der Bindungsverhältnisse durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -korrelierte NMR-Spektren eindeutig belegen. Bei längerer Lagerung der Verbindung trat jedoch eine Braunfärbung auf, weshalb sie meist nach erfolgter Destillation gleich weiter umgesetzt wurde.

### 2.1.3.2 Umsetzung des *N*-Benzyl-tetrahydropyridins **56** mit Chlorameisensäureestern

Da die Benzyl-Gruppe als Schutzgruppe für Aminfunktionen in der weiteren Synthesesequenz nicht geeignet ist (Epoxidation, Bildung von *N*-Oxiden), wurde eine Umschätzung mit Chlorameisensäureestern vorgenommen. So wurde neben den von *Joop*<sup>62</sup> (Phenyl-) und *Momose*<sup>60</sup> (Ethyl-) verwendeten Verbindungen auch der Chlorameisensäurebenzylester eingesetzt (Abbildung 43), um zu den Carbamat-geschützten Systemen **57a-c** zu gelangen.



**Abbildung 43:** Darstellung der Carbamat-geschützten Tetrahydropyridine **57a-c**

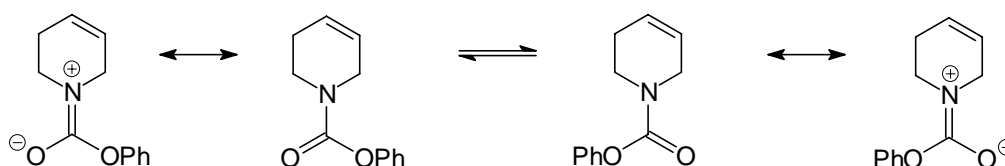
Die Reaktion erfolgte dabei jeweils durch Zutropfen der kommerziell erhältlichen Chlorameisensäureester zum *N*-Benzyl-tetrahydropyridin **56** in Benzol oder Toluol, wobei bereits eine deutlich exotherme Reaktion beobachtet werden konnte. Die Isolierung der Produkte erfolgte durch Vakuumdestillation, wobei gleichzeitig das als Nebenprodukt entstehende Benzylchlorid abgetrennt werden kann. Die drei Reaktionen lieferten dabei sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Die Isolierung der von *Joop* beschriebenen Phenyl-Verbindung **57a** war unproblematisch, da nach der Abtrennung des Benzylchlorids das Produkt erstarrte und durch Feststoffdestillation gereinigt werden konnte. Der Siedepunktsunterschied der beiden Verbindungen betrug fast



100 °C. Auf diesem Wege konnte das Carbamat **57a** in annähernd quantitativer Ausbeute (>95 %) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Die NMR-Spektren zeigten die für Carbamat-Stukturen typischen Erscheinungen. So führt die gehinderte Rotation um die N-C-Bindung dazu, daß im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum die Protonensignale stark verbreitert und keine Kopplungskonstanten erkennbar sind. Auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum waren die Ringkohlenstoffatome häufig verdoppelt und intensitätsschwach, was ebenfalls mit der in Abbildung 44 angedeuteten Bildung von Rotameren zusammenhängt.



**Abbildung 44:** Rotamerenbildung am Beispiel des Carbamats **57a**

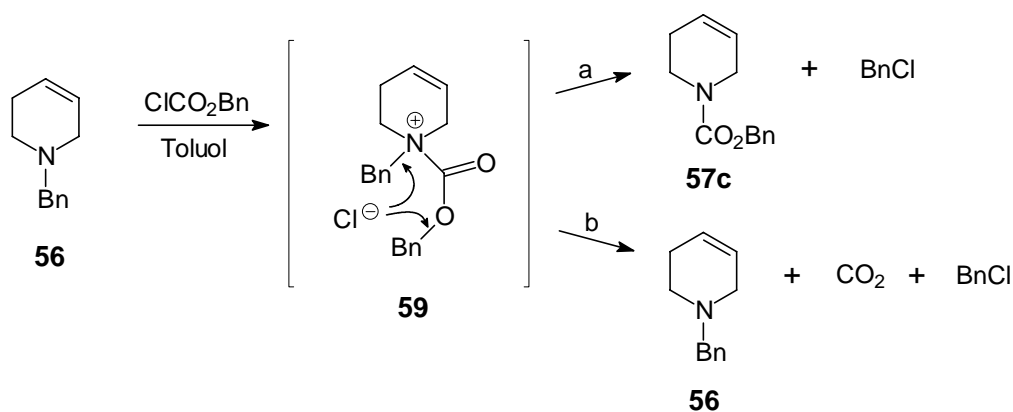
Wie Untersuchungen von *Lectka*<sup>63</sup> ergeben haben, ist die Rotationsbarriere bei Carbamaten in unterschiedlichen NMR-Lösungsmitteln annähernd konstant und die freie Enthalpie  $\Delta G^\ddagger$  liegt bei 0 °C im Bereich von 15 kcal/mol. Die Rotation erfolgt daher im Zeitfenster des NMR-Experiments zu langsam, so daß zwei verschiedene Konformere detektiert werden. Eine Koaleszenz der  $^{13}\text{C}$ -Signale läßt sich aber durch die NMR-Messung bei erhöhten Temperaturen erreichen.

Die Isolierung der beiden anderen Carbamate gestaltete sich etwas schwieriger. So erhielt man zwar bei der von *Momose* beschriebenen Umsetzung mit dem Chlorameisensäureethylester ebenfalls das gewünschte Produkt **57b**, dieses ließ sich jedoch nur unzureichend bei der Vakuumdestillation vom Benzylchlorid trennen, da sich die Siedepunkte nur wenig unterscheiden. Laut GC-Analyse und Vergleich der Integrale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum betrug der Anteil des Carbamats **57b** im Destillat etwa 60-70 %. Trotz dieser Schwierigkeiten arbeitet *Momose* in seiner Publikation mit diesem Produktgemisch weiter, so daß ein späterer zusätzlicher Reinigungsschritt nötig ist. Die genaue Ausbeute an **57b** ließ sich somit nicht genau bestimmen, dürfte aber auch im Bereich über 90 % liegen.

Neben den beiden literaturbekannten Synthesen wurde auch der Chlorameisensäurebenzylester auf seine Reaktion hin untersucht, da Benzylcarbamate recht leicht zu entschützen sind. Bei der Darstellung des Carbamats **57c** wurde schon beim Zutropfen des Chlorameisensäure-

benzylesters – im Gegensatz zu den vorhergehenden Versuchen – eine deutliche Gasentwicklung beobachtet, die mit einer Braunverfärbung der Lösung einherging. Bei der anschließenden Vakuumdestillation wurden dann mehrere Fraktionen mit jeweils 30-40 °C Siedepunktsunterschied erhalten. Wie die späteren spektroskopischen Untersuchungen ergaben, handelte es sich dabei um das Edukt **56**, um das gewünschte Produkt **57c** (Ausbeute 37 %) und um ein Produkt, dessen Struktur bislang nicht genau geklärt werden konnten.

Eine Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis ließ sich anhand des vermuteten Mechanismus der Reaktion finden. So hat die als Zwischenprodukt der Umsetzung gebildete Verbindung **59** zwei benzyliche Positionen, an denen das Chlorid-Anion angreifen kann und zur Bildung von Benzylchlorid führt (Abbildung 45).



**Abbildung 45:** Bildung und Reaktion des Zwischenprodukts **59**

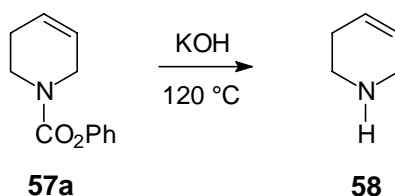
Im Fall (a) erhält man das gewünschte Produkt **57c**. Im anderen Fall (b) greift das Chlorid-Ion jedoch an der am Sauerstoff gebundenen Benzyl-Gruppe an, und man erhält nach Decarboxylierung das Edukt **56** zurück. Dies würde sowohl die beobachtete Gasentwicklung, als auch das zurückerhaltene Edukt bei der Reaktion erklären.

Bei den beiden anderen Chlorameisensäureestern trat die Reaktion nach Weg (b) dagegen nicht oder nur in verschwindend geringem Maße auf. Diese Ergebnisse werden durch Ergebnisse von *Hobson*<sup>64</sup> bestätigt, der bei der Reaktion von *N*-Benzyl-Alkaloiden mit verschiedenen Chlorameisensäureestern ähnliche Resultate erhalten hat.

Aufgrund der hohen Ausbeute und der leichten Reinigung des Phenyl-geschützten Carbamats **57a**, wurde entschieden, nur mit dieser Verbindung die weitere Synthesesequenz zu den zentralen Bausteinen zu unternehmen und nicht das von *Momose* verwendete Produktgemisch mit dem Carbamat **57b** einzusetzen.

### 2.1.3.3 Entschützung des Carbamats **57a** zum freien Tetrahydropyridin **58**

Um eine möglichst große Flexibilität zu gewährleisten, wurde auch die Freisetzung zu dem Tetrahydropyridin **58** untersucht. Diese Reaktion wurde unter den von *Joop* beschriebenen Bedingungen durchgeführt (Abbildung 46).



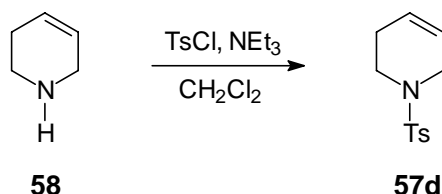
**Abbildung 46:** Freisetzung des 1,2,3,6-Tetrahydropyridins **58**

Die Freisetzung des Amins **58** erfolgte dabei unter relativ drastischen Bedingungen. Auf diese Weise läßt sich jedoch die gewünschte Verbindung **58** in 80proz. Ausbeute erhalten. Die erfolgreiche Entschützung ließ sich anhand der NMR-Spektren leicht erkennen. So deutet sowohl das Fehlen der zur Phenyl-Gruppe gehörenden Protonen- und Kohlenstoffsignale als auch die Tatsache, daß keine Rotameren im NMR-Spektrum mehr sichtbar sind auf die Bildung des Amins **58** hin. Das unfunctionalisierte Tetrahydropyridin ist wie viele andere sekundäre Amine nur mäßig luftstabil und läßt sich nur unter Schutzgas und Lichtausschluß für längere Zeit ohne Zersetzung lagern. Da das Amin **58** über diese Synthese in guten Ausbeuten zugänglich ist, wurde die alternative Freisetzung durch Debenzylierung der Verbindung **56**, die den Umweg über das Carbamat erspart hätte, nicht vorgenommen. Die dazu notwendigen Birch-Bedingungen wären in der Reaktionsführung wesentlich aufwendiger gewesen und eine bessere Gesamtausbeute war auch nicht zu erwarten.

### 2.1.3.4 Schützung des 1,2,3,6-Tetrahydropyridins **58** als Toluolsulfonamid

Das ungeschützte Tetrahydropyridin bietet nun die Möglichkeit, alle erdenklichen Schutzgruppen an das Stickstoffatom anzuhängen und die Synthese zu den angestrebten zentralen Bausteinen **20** bzw. **21** durchzuführen. Auf dieser Stufe ist auch die Schützung mit einer beliebigen Carbamat-Schutzgruppe möglich. Da aber mit dem Phenyl-Carbamat **57a** bereits ein Vertreter dieser Verbindungsklasse zur Verfügung stand, wurde hier die Schützung als Toluolsulfonamid vorgezogen. Diese Schutzgruppe sollte dabei mehrere Vorteile haben. Neben der großen Stabilität gegenüber vielen Reaktionsbedingungen sollte auch eine

Vereinfachung der NMR-Spektren (kein Auftreten von Rotameren) und ein Vergleich mit den zu Beginn dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen möglich werden. Zu diesem Zwecke wurde das 1,2,3,6-Tetrahydropyridin mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt (Abbildung 47).

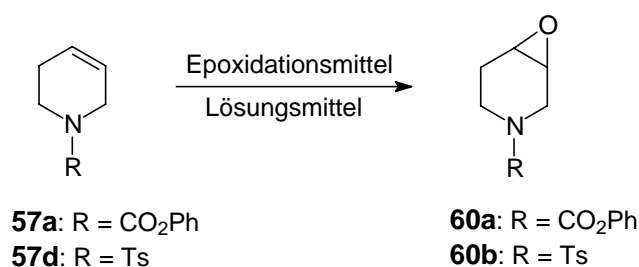


**Abbildung 47:** Schützung des Tetrahydropyridins **58** als Toluolsulfonamid

Bei dieser Reaktion wurde das tosylierte Produkt **57d** in 84proz. Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten. Somit standen mit den beiden geschützten Tetrahydropyridinen **57a** und **57d** nun zwei unterschiedliche Verbindungen für die weitere Durchführung der Synthesesequenz zur Verfügung.

### 2.1.3.5 Epoxidation der Tetrahydropyridine **57a** bzw. **57d**

Die nächste Stufe sah die Epoxidation der Tetrahydropyridine **57a** bzw. **57d** vor, wozu eine Reihe von Reagenzien einsetzbar sind. So sind neben den üblichen Epoxidationsmitteln *m*-Chlorperbenzoesäure und dem Magnesiumsalz der Monoperoxyphthalsäure<sup>65</sup> auch die Verwendung von Trifluorperessigsäure, Dimethyldioxiran oder Wasserstoffperoxid denkbar.<sup>66</sup> Von diesen Bedingungen wurden jedoch nur die ersten beiden auf ihre Anwendbarkeit getestet (Abbildung 48, Tabelle 4), da sie für die Durchführung größerer Ansätze besser geeignet erschienen.



**Abbildung 48:** Epoxidation der Tetrahydropyridine **57a** bzw. **57d**

Edukt	Epoxidationsmittel	Lsgm.	T	Produkt	Ausbeute
<b>57a</b>	MCPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 °C	<b>60a</b>	92 - 98 %
<b>57a</b>	MMPP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	25 °C	Edukt	
<b>57a</b>	MMPP	EtOH	50 °C	<b>60a</b>	0 - 70 %
<b>57d</b>	MCPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 °C	<b>60b</b>	90 %
<b>57d</b>	MMPP	EtOH	50 °C	<b>60b</b>	75 %

**Tabelle 4:** Epoxidation der Tetrahydropyridine **57a** und **57d**

Bei der Durchführung der einzelnen Versuche wurden sehr unterschiedliche Ergebnisse erhalten. So verlief die Epoxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure<sup>1</sup> in allen Fällen problemlos und die entsprechenden Epoxide **60a** bzw. **60b** konnten in über 90proz. Ausbeute isoliert werden. Die dabei eingesetzte Menge an reiner Persäure wurde jeweils auf 1.2 - 1.5 Äquivalente berechnet. Die Reaktion ließ sich leicht per Dünnschichtchromatographie kontrollieren und war oft innerhalb von 12 Stunden beendet. Auch die Aufarbeitung der Reaktionsansätze bereitete keine Schwierigkeiten und gelang auch bei einer Ansatzgröße von 115 g Tetrahydropyridin **57a** ohne Probleme.

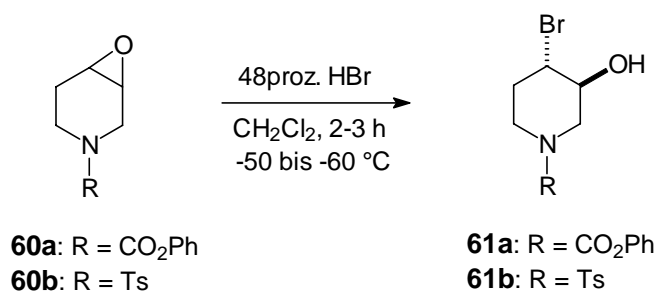
Da die Verwendung großer Mengen an *m*-Chlorperbenzoesäure unwirtschaftlich schien, wurde auch der Einsatz von Magnesium-monoperphthalat (MMPP) als Epoxidationsmittel untersucht. Dieses Reagenz kostet nur die Hälfte der MCPBA und ist rein erhältlich. Allerdings waren die Ergebnisse dieser Reaktionen nicht zufriedenstellend. Da MMPP nur in Wasser oder sehr polaren organischen Lösungsmitteln löslich ist, wurden die Reaktionen zum einen in einem Zweiphasengemisch Dichlormethan/Wasser mit Phasentransferkatalysator und in Ethanol untersucht. Dabei konnte in dem Zweiphasengemisch jedoch keine Umsetzung detektiert werden. Die Reaktion in Ethanol bei 50 °C lieferte die beiden Epoxide **60a** und **60b** jeweils in 2 mmol Ansatzgröße mit einer Ausbeute von 70 %. Die schlechtere Ausbeute wurde auf Probleme mit der Phasentrennung bei der Aufarbeitung zurückgeführt. Bei dem Versuch, die Reaktion in einem größeren Maßstab (100 g an **57a**) durchzuführen, wurde kein Produkt erhalten, da infolge des eingesetzten Ethanols und der großen Mengen an Phthalsäure keine Extraktion möglich war. Auch das Entfernen des Ethanols und Wechsel des Extraktionsmittels (Dichlormethan statt Essigsäureethylester) brachte keinen Erfolg.

<sup>1</sup> Eingesetzt wurden Persäuren von Aldrich oder Acros mit einem Gehalt von 70-75 % an reiner MCPBA.

Als Fazit für diese Reaktion bleibt festzuhalten, daß für den Fall der Epoxidation der Tetrahydropyridine **57** Magnesium-monoperoxyphthalat kein adäquater Ersatz für *m*-Chlorperbenzoesäure ist, da sowohl die bessere Reproduzierbarkeit und höhere Ausbeute als auch die einfachere Aufarbeitung für die MCPBA sprechen.

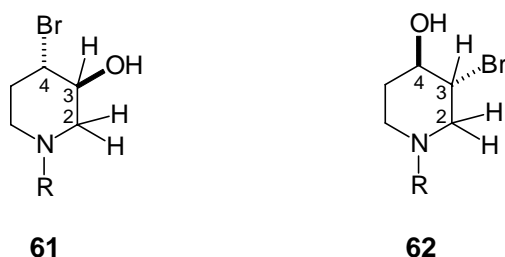
### 2.1.3.6 Epoxidöffnung mittels Bromwasserstoffsäure

Bei der folgenden Öffnung der Epoxide **60a** bzw. **60b** wurden die gleichen Reaktionsbedingungen angewendet, die von *Momose* angegeben waren.<sup>60</sup> Dabei wurde lediglich das Lösungsmittel Chloroform gegen Dichlormethan getauscht. Die Reaktion muß stark gerührt werden, um eine gute Durchmischung der zwei Phasen zu erreichen.



**Abbildung 49:** Nukleophile Öffnung der Epoxide **60a** und **60b** mit HBr-Lösung

Die so erzielbaren Ausbeuten waren gut bis sehr gut und die zur vollständigen Abreaktion des Edukts notwendige Zeit variierte je nach Menge zwischen 2 und 3 Stunden. Dabei konnte in keiner Reaktion die erwartete Bildung von Isomeren beobachtet werden (Abbildung 50). In allen Fällen öffnete die HBr-Lösung die Epoxide **60a** und **60b** in 4-Position des Cyclus unter Bildung der *trans*-konfigurierten Produkte **61a** bzw. **61b**.

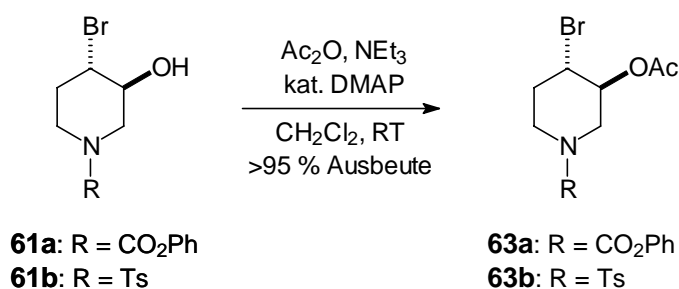


**Abbildung 50:** mögliche Isomeren bei der Epoxidöffnung der Verbindungen **60**

Mit Hilfe der aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erhaltenen Kopplungskonstanten der Tosylgeschützten Verbindung **61b** konnte kein eindeutiger Strukturnachweis geführt werden, weil die Protonen in 3- und 4-Position jeweils zwei *trans*- und eine *cis*-Kopplung zu benachbarten Protonen zeigen. Da die beiden Methylengruppen in 2- und 6-Position des Ringes aufgrund der direkten Nachbarschaft zum Stickstoff einen Tieffeldshift gegenüber der  $\text{CH}_2$ -Gruppe in 5-Position erleiden, konnten durch die Aufnahme von 2D-Spektren ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H-}^1\text{H}$ -COSY-Spektren) die vorliegende Konstitution und somit die genaue Struktur geklärt werden. Die Reinheit der erhaltenen Produkte war meist so gut ( $\text{GC} \geq 95\%$ ), daß auf eine Reinigung verzichtet werden konnte und nur für eine analysenreine Probe eine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt wurde. Dies war insofern wichtig, als eine chromatographische Reinigung von 160 g Substanz aufwendig schien und eine Vakuumdestillation aufgrund des hohen Siedepunkts der Verbindung **61a** nicht in Frage kam.<sup>67</sup>

### 2.1.3.7 Acetylierung der Alkohole **61a** und **61b**

Die beim vollständigen Entfernen der Lösungsmittelreste stark schäumenden Alkohole **61a** und **61b** wurden direkt in Dichlormethan mit Essigsäureanhydrid und Triethylamin und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) acetyliert (Abbildung 51).



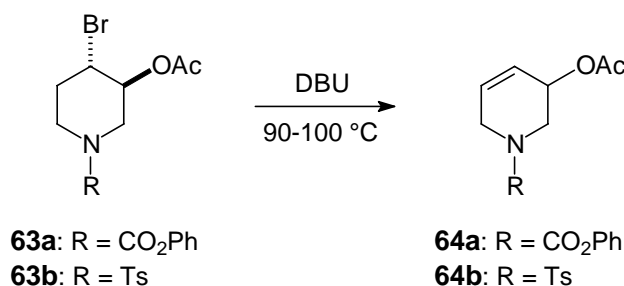
**Abbildung 51:** Acetylierung der Verbindungen **61a** und **61b**

Die Reaktion erfolgte problemlos und lieferte in sehr guter Ausbeute die Acetate **63a** bzw. **63b** als stark schäumende Öle. Eine kleinere Probe wurde für die Analytik durch Säulenchromatographie gereinigt und ansonsten das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt. Die Acetylierung konnte durch die neu auftretenden Signale in den NMR-Spektren belegt werden. So führt die Acetatgruppe zu einem Singulett bei 2.1 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ - und zu zwei Signalen bei 170 und 21 ppm im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum. Auch per IR-Spektroskopie ließ

sich die Reaktion bestätigen, da die OH-Valenzschwingung bei etwa  $3400\text{ cm}^{-1}$  nicht mehr auftrat, dafür aber bei der Verbindung **63b** eine C-O-Doppelbindungsschwingung bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  detektiert werden kann.

### 2.1.3.8 Umsetzung der Acetate **63a** und **63b** mit DBU

Die nun folgende Eliminierung von HBr wurde analog der Vorschrift von Momose<sup>60</sup> durch Reaktion der Verbindungen **63a** und **63b** mit der Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) erreicht. Dazu wurden die Edukte jeweils mit zwei Moläquivalenten der Base auf 90 bis  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhitzt und für 2-3 Stunden bei diesen Temperaturen gerührt.

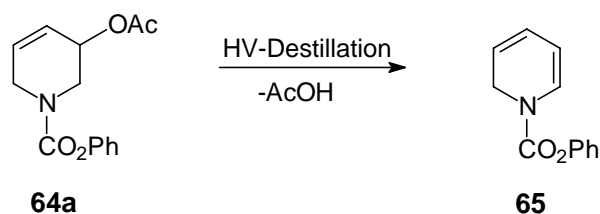


**Abbildung 52:** Eliminierung zu den Allylacetaten **64a** bzw. **64b**

Die Bildung der Verbindungen **64a** und **64b** ließ sich in beiden Fällen durch die NMR-Signale der neugebildeten C=C-Doppelbindung gut erkennen.

Ein Problem stellte jedoch die Reinigung des jeweiligen Produkts dar, weil sich über die Schritte vom Tetrahydropyridin zum Allylacetat doch kleinere Verunreinigungen ansammeln und z. B. das Rohprodukt **64a** nur mehr eine Reinheit von ca. 95 % aufwies. Diese Verunreinigungen ließen sich zwar für geringe Probemengen durch Säulenchromatographie an Kieselgel abtrennen, für die bei dem größten Ansatz erhaltenen 117 g Substanz schied diese Lösung jedoch aus. So wurde zunächst versucht, durch Vakuumdestillation eine Reinigung zu erreichen. Da das Molekulargewicht des Allylacetats **64a** geringer als die der Bromderivate **61a** bzw. **63a**, die Polarität aber ähnlich ist, wurde vermutet, daß das Allylacetat am niedrigsten siedend würde. Bei der Destillation wurde dann auch ein Produkt erhalten, das sich jedoch schnell als Verbindung **65** herausstellte (Abbildung 53). Die Verbindung **65** konnte durch NMR-Spektroskopie leicht identifiziert werden, da bereits während der Diplomarbeit mit ähnlichen Dihydropyridin-Derivaten gearbeitet worden war.





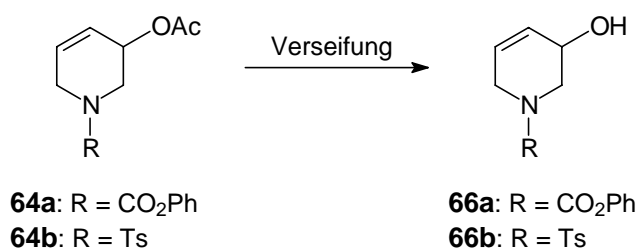
**Abbildung 53:** Bildung des Dihydropyridins **65** bei der Vakuumdestillation des Allylacetats **64a**

Bei der Destillation muß es folglich zu einer Eliminierung von Essigsäure aus dem Allylacetat **64a** gekommen sein, die zur Ausbildung einer weiteren konjugierten C=C-Doppelbindung geführt hat. Auf diese Art und Weise konnte somit keine Reinigung erfolgen. Bei der Lagerung der Verbindung **64a** im Kühlschrank bei 3 °C konnte jedoch eine zunächst langsame, aber stetige Kristallisation erreicht werden. Nach Abtrennung des braunen, die Verunreinigungen enthaltenden Überstandes wurde das Allylacetat **64a** als farbloser Feststoff erhalten.

Diese Reinigungsprobleme traten auch bei der Tosyl-geschützten Verbindung **64b** auf. Da sich das nach der HBr-Eliminierung gebildete Produkt aber nicht kristallisieren ließ, konnte eine Reinigung dieser Verbindung nur durch Säulenchromatographie erreicht werden.

### 2.1.3.9 Verseifung der Acetatfunktion in **64a** bzw. **64b**

Somit fehlte nur noch ein Schritt zu den in der Einführung angestrebten zentralen Alkohol-Bausteinen. Auch diese Reaktion wurde zunächst unter den von *Momose* angegebenen Bedingungen mit einer 0.2 N alkoholischen Natriumhydroxid-Lösung in Ethanol bei 0 °C durchgeführt. Dies lieferte im Falle des Tosylacetats **64b** auch gute Ergebnisse und der freie Alkohol wurde in guten Ausbeuten erhalten (Abbildung 54 und Tabelle 5).



**Abbildung 54:** Verseifung der Allylacetate **64a** bzw. **64b**

Edukt	Reagenz	Lsgm.	T	Zeit	Produkt	Ausbeute
<b>64a</b>	0.2 N KOH	EtOH	0 °C	1 h	<b>66a</b>	70 %
<b>64a</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	RT	6 h	<b>66a</b>	65 %
<b>64a</b>	Ionentauscher	MeOH	RT	>24 h	<b>66a</b>	≥ 95 %
<b>64a</b>	Acetylchlorid	MeOH	RT	0.5 h	<b>66a</b>	≥ 90 %
<b>64b</b>	0.2 N NaOH	EtOH	0 °C	1 h	<b>66b</b>	80 %
<b>64b</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	RT	6 h	<b>66b</b>	87 %
<b>64b</b>	Ionentauscher	MeOH	RT	>24 h	<b>66b</b>	≥ 95 %
<b>64b</b>	Acetylchlorid	MeOH	RT	0.5 h	<b>66b</b>	≥ 90 %

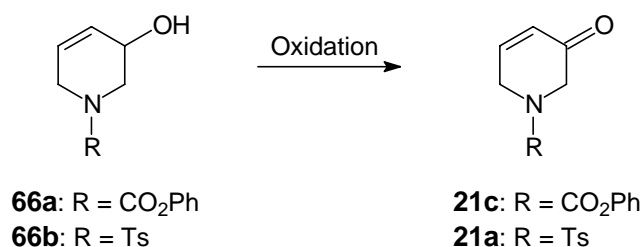
**Tabelle 5:** Verseifung der Allylacetate **64a** bzw. **64b**

Bei dem Versuch, diese Reaktionsbedingungen auch für die Verseifung des Carbamats **64a** anzuwenden, wurde aber eine schlechtere Ausbeute und die Bildung von Nebenprodukten festgestellt. Der Hauptanteil war dabei Phenol, das durch die charakteristischen Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei 115.7 und 155.1 ppm erkannt wurde. Die Bildung des Phenols wurde als Anzeichen für die teilweise Entschützung des Carbamats gewertet und daher nach Möglichkeiten gesucht, die Reaktion unter schonenderen Bedingungen durchzuführen. Dazu wurde als weitere basische Methode die Verwendung von Kaliumcarbonat und als saure Verseifungsbedingung der Einsatz von Acetylchlorid und H<sup>+</sup>-Ionentauscher (DOWEX 80W5, stark sauer) in Methanol untersucht. Hierbei zeigten sich, was die Ausbeuten und Reinheiten der erhaltenen Produkte anbelangt, die sauren Bedingungen als deutlich überlegen. So dauerte die Verseifung des Allylacetats **64a** mit dem Ionentauscher zwar bei 10 g eingesetztem Edukt mehrere Tage, dafür ließ sich der freie Alkohol **66a** aber durch einfache Filtration des Ionentauschers erhalten. Durch Waschen des Harzes und Reaktivierung mit Säure konnte der Ionentauscher auch mehrfach für diese Umsetzung verwendet werden. Wurden schnell größere Mengen an Alkohol benötigt, so konnte auch die Variante mit Acetylchlorid in Methanol zum Einsatz kommen, da hierbei die Verseifung meist schon nach einer halben Stunden ohne Nebenproduktbildung beendet war.

Der Tosylalkohol **66b** konnte auf diese Weise als farbloser bis hellgelber Feststoff erhalten werden, während der Carbamat-geschützte Alkohol **66a** als Öl vorlag, das sich im Gegensatz zum Acetat nicht kristallisieren ließ. Beide Verbindungen lassen sich kühl und unter Lichtausschluß ohne nennenswerte Zersetzung lagern.

### 2.1.3.10 Oxidation der Allylkohole **66a** bzw. **66b**

Mit den racemischen Allylkoholen **66a** bzw. **66b** war nun einer der zentralen Bausteine verfügbar. Durch Oxidation zu den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System **21a** bzw. **21c** sollte nun auch der zweite, achirale Baustein zugänglich sein. So wurde auch die Oxidation zunächst mit dem von Momose<sup>60</sup> für diese Reaktion genutzten Jones-Reagenz (8 N CrO<sub>3</sub>-Lösung in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) untersucht (Abbildung 55 und Tabelle 6).



**Abbildung 55:** Allyloxidation zu den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen **21a** bzw. **21c**

Edukt	Oxidationsmittel	Lsgm.	T	Ergebnis	Ausbeute
<b>66a</b>	CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Aceton	0 °C	<b>21c</b>	60 - 70 %
<b>66a</b>	PDC	DMF	0 °C	Zers. + Edukt	
<b>66a</b>	PCC	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	<b>21c</b>	21 %
<b>66a</b>	BaMnO <sub>4</sub>	Benzol	RT	Edukt	
<b>66a</b>	MnO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	Zersetzung	
<b>66a</b>	Swern	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	Zersetzung	
<b>66a</b>	Dess-Martin	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	<b>21c</b>	84 %
<b>66b</b>	Dess-Martin	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	<b>21a</b>	90 %
<b>66b</b>	CrO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Aceton	0 °C	<b>21a</b>	50 %

**Tabelle 6:** Allyloxidation zu den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen **21a** bzw. **21c**

Die auf diese Weise erzielten Ergebnisse waren mit Ausbeuten zwischen 50 und 70 % für die stark sauren Bedingungen erstaunlich gut. Allerdings enthielten die Produkte auch noch geringe Mengen an Nebenprodukten, die sich durch Säulenchromatographie nicht abtrennen ließen, da sich dabei die Enone **21a** bzw. **21c** teilweise zersetzten.

Aus diesem Grund wurden noch weitere Oxidationsmittel getestet. So gibt es in der Literatur zahlreiche Beispiele und Reagenzien für die Oxidation von Allylkoholen.<sup>68</sup> Von diesen wurden diejenigen getestet, die besonders selektiv oder schonend sein sollten. Die Reaktionen

wurden dann überwiegend mit der Carbamat-geschützten Verbindung **66a** durchgeführt, wobei in den meisten Versuchen negative Ergebnisse erhalten wurden. So gelang die Oxidation mit den speziell für Allylalkohole geeigneten, milden Mangan-Reagenzien  $\text{MnO}_2$  und  $\text{BaMnO}_4$  in Benzol bzw. Dichlormethan nicht. Bei der Verwendung von frisch hergestelltem Braunstein<sup>69</sup>  $\text{MnO}_2$  in Dichlormethan wurde per DC bei Raumtemperatur zunächst keine Reaktion festgestellt, worauf die Reaktion bei 40 °C weitergerührt wurde. Nach 12 Stunden ließ sich zwar erkennen, daß kein Edukt mehr vorhanden war, das bei der Aufarbeitung erhaltene Produkt zeigte im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum jedoch nicht die erwarteten Signale. So war besonders das Carbonyl-Kohlenstoffatom-Signal im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 192 ppm ein gutes Indiz für den Erfolg oder Mißerfolg der Oxidation. Mit Bariummanganat  $\text{BaMnO}_4$ , einem ebenfalls speziell für Allylalkohole geeignetem Oxidationsmittel,<sup>70</sup> wurde überhaupt keine Umsetzung festgestellt und das eingesetzte Edukt zurück-erhalten.

Die Chromverbindungen Pyridinium-dichromat (PDC) und Pyridinium-chlorochromat (PCC) zeigten unterschiedliches Verhalten. Während bei der Reaktion mit PDC<sup>68a</sup> ein Gemisch aus Edukt und Zersetzungsprodukten erhalten wurde, konnte mit PCC<sup>71</sup> das gewünschte Produkt **21c** in 21 %iger Ausbeute isoliert werden.

Als weitere Oxidationsmethoden, die sich dadurch auszeichnen, daß in der Regel eine Über-oxidation der Produkte ausgeschlossen ist, wurden die Reaktionen nach *Swern* und nach *Dess* und *Martin* untersucht. Dabei wurde jedoch bei der Swern-Oxidation<sup>72</sup> auch nur ein Produktgemisch erhalten. Dagegen zeigten sich aber der Dess-Martin-Oxidation die mit Abstand besten Resultate. So wurden mit dem von *Dess* und *Martin* entwickeltem Perjodinan<sup>73</sup> das gewünschte Enon **21c** in 80 - 90proz. Ausbeute isoliert. Es fiel jedoch auf, daß die Ausbeute bei kleinen Ansätzen (bis 10 mmol) besser war als bei großen Ansätzen.

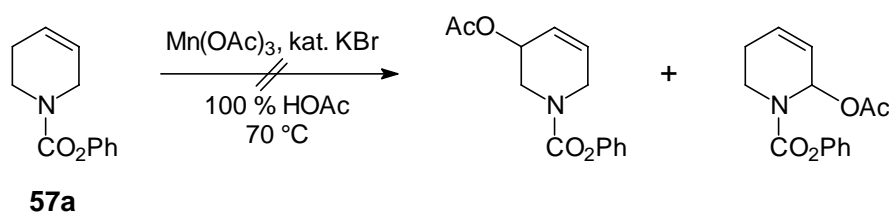
Auch der Tosyl-geschützte Alkohol **66b** ließ sich mit der Dess-Martin-Methode glatt in das Produkt **21a** überführen. Die dabei erhaltene Verbindung war identisch mit den über den *Cyclisierungs*- und den *Umlagerungs*-Weg hergestellten Produkten. Mit dieser Methode ließen sich auch größere Mengen des Enons **21a** darstellen, was bei den beiden anderen Wegen nicht möglich war.

Bei der Lagerung der beiden Enone **21c** und **21a** traten jedoch Probleme auf. So ließen sich die Verbindungen selbst unter Schutzgas im Kühlschrank nur für begrenzte Zeit lagern, da eine langsame Zersetzung eintrat. Diese schien um so schneller abzulaufen, je mehr Verunreinigungen enthalten waren.



### 2.1.3.11.2 Reaktion des Tetrahydropyridins **57a** mit Mangan(III)-acetat

Eine weitere Überlegung war das Tetrahydropyridin **57a** direkt in das Allylacetat **64a** umzuwandeln. Auf diese Weise ließen sich gleich vier Stufen einsparen. Daß so eine Reaktion prinzipiell möglich sein sollte, wurde durch eine Arbeit von *Mellor*<sup>75</sup> gestützt, in der Cyclohexen in Essigsäure mit Mangan(III)-acetat in 83proz. Ausbeute in Cyclohex-2-enylacetat überführt wird. Dabei handelt es sich um eine Radikalreaktion, die eventuell auch in dem Fall der Tetrahydropyridine erfolgreich sein könnte. Im Gegensatz zum symmetrischen Cyclohexen ist hier aber mit zwei Produkten zu rechnen (Abbildung 57).

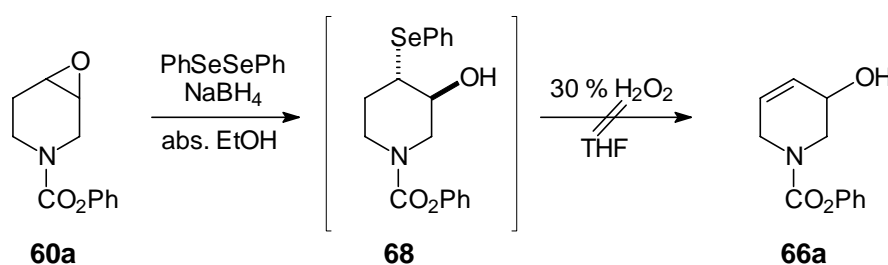


**Abbildung 57:** Reaktion des Tetrahydropyridins **57a** mit  $\text{Mn(OAc)}_3$

Unter den von *Mellor*<sup>75</sup> angegebenen Reaktionsbedingungen wurde jedoch keine Reaktion festgestellt, und auch die erneute Zugabe von Mangan(III)-acetat und Erhöhung der Temperatur brachte keinen Erfolg. Per DC-Kontrolle ließ sich immer nur das Edukt detektieren, so daß auch dieser Versuch nicht weiter verfolgt wurde.

### 2.1.3.11.3 Umsetzung des Epoxids **60a** mit $\text{NaSePh} / \text{H}_2\text{O}_2$

Eine andere Überlegung sah vor, vom Epoxid **60a** ausgehend gleich zum Allylalkohol **66a** zu gelangen. Die Idee zu diesem Versuch ging auf Arbeiten von *Sharpless*<sup>76</sup> zurück, der anhand mehrerer Beispiele zeigen konnte, daß sich Epoxide in Allylalkohole überführen lassen. Dabei werden die Epoxide mit einem Selenium-Anion geöffnet und durch anschließende Selenoxid-Eliminierung der Allylalkohol erhalten. Die angegebenen Bedingungen wurden auch für die Umsetzung des Epoxids **60a** genutzt (Abbildung 58).



**Abbildung 58:** Umsetzung des Epoxids **60a** mit NaSePh / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Das nötige Selen-Nukleophil wurde durch Umsetzung von Diphenyldiselenid mit Natriumborhydrid gebildet und anschließend das Epoxid **60a** zugegeben. Es wurde erwartet, daß sich dabei analog der Epoxidöffnung mit HBr selektiv das Produkt **68** bildet, das sich im nächsten Schritt in den gewünschten Allylkohol **66a** umwandeln lassen sollte. Die Eliminierung des Selenoxids wurde durch Zugabe von Wasserstoffperoxid-Lösung ausgelöst. Das nach der Aufarbeitung erhaltene braune Öl zeigte jedoch in den NMR-Spektren keinerlei Anhaltspunkte für die erfolgreiche Bildung des Allylkohols **66a**. Die Analyse der <sup>13</sup>C-NMR-Daten ließ den Schluß zu, daß es sich bei dem Produkt um ein Gemisch aus kleinen Mengen Edukt, Phenol und einer dritten Komponente handelte, die nicht genauer charakterisiert werden konnte.

Als Fazit dieser drei Versuche bleibt festzuhalten, daß eine Abkürzung des Aufbau-Weges über die beschriebenen Reaktionen nicht realisiert werden konnte, obwohl dazu potenziell Möglichkeiten bestanden. Inwieweit diese Methoden dann auch für die Synthese größerer Mengen der Produkte geeignet wären, bleibt dahingestellt.

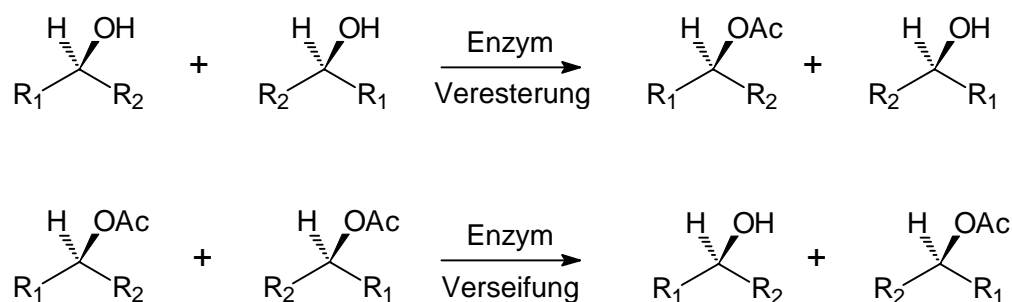
## 2.2 Versuche zur Racematspaltung der Allylkohole **66a** bzw. **66b**

### 2.2.1 Theoretische Möglichkeiten zur Racematspaltung

Da die Synthese der Allylkohole von achiralen Edukten ausging und keine enantioselektiven Reaktionen verwendet wurden, wurden nur die racemische Produkte erhalten. Dies macht, wenn die reinen Enantiomeren benötigt werden, eine Racematspaltung notwendig. Für eine solche Racematspaltung stehen prinzipiell mehrere Methoden zur Auswahl, deren Möglichkeiten im folgenden diskutiert werden sollen.

Die älteste Methode stellt die klassische Racematspaltung<sup>77</sup> dar, wobei die Trennung über die Bildung von Diastereomeren verläuft. Dazu werden enantiomerenreine Reagenzien benötigt, die mit der racemischen Verbindung trennbare Diastereomere bilden und anschließend wieder abgespalten werden können, ohne daß hierbei eine Racemisierung auftritt. Für den vorliegenden Fall eines racemischen Alkohols würden sich enantiomerenreine Säuren aus dem *chiral pool* anbieten.

Eine weitere einfache und beliebte Methode ist die Nutzung von Enzymen zur Racematspaltung.<sup>78</sup> Sie besitzen neben einer großen Regio- und Chemoselektivität häufig auch eine gute Enantioselektivität für organische Verbindungen, die ihren natürlichen Substraten nur bedingt ähnlich sind. Da Hydrolasen - Amidasen, Proteasen, Esterasen und Lipasen - ohne Cofaktoren auskommen und auch in organischen Lösungsmitteln nicht denaturieren, werden diese Enzyme besonders gerne eingesetzt. Als Substrate für Lipasen dienen dabei die freien Alkohole, die dann enzymatisch verestert werden, oder aber die Acetate (oder allgemein Acyl-Verbindungen), die zu den freien Alkoholen verseift werden (Abbildung 59).



**Abbildung 59:** Enzymatische Veresterung bzw. Verseifung

Im Idealfall sind hierbei die Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden Enantiomere so unterschiedlich, daß nur ein Antipode reagiert und der andere unverändert zurückbleibt. Auf diese Weise beträgt die maximale Ausbeute an einem Enantiomer dann 50 %. Es besteht aber grundsätzlich die Möglichkeit, durch Inversion oder gezielte Racemisierung und anschließender erneuter Racematspaltung die Ausbeute an einem Enantiomer über die 50 % hinaus zu steigern. Bei bestimmten Substraten, cyclischen Allylacetaten, ist es sogar gelungen die Ausbeute auf >90 % zu erhöhen. Dabei wird durch den Zusatz von Palladium(II)-Salzen eine dynamische Racemisierung der Acetate erreicht, während die eingesetzten Enzyme nur ein Acetat in den entsprechenden Alkohol umwandeln.<sup>79</sup>



Durch die große Zahl an unterschiedlichen Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, etc.) stehen mittlerweile auch eine Vielzahl an kommerziell erhältlichen Enzymen zur Verfügung, die nicht nur Veresterungen, sondern auch diverse andere Reaktionen katalysieren und so für Racematspaltungen nutzbar sind.

Für die Wahl eines bestimmten Enzyms ist der Selektivitätskoeffizient  $E$  wichtig, dessen Berechnung in Gleichung 1 angegeben ist. Bei  $E$ -Werten über 100 wird von den Enzymen hauptsächlich ein Enantiomer umgesetzt, so daß bei einem Umsatz ( $c$ ) von 50 % sowohl das Substrat ( $S$ ) als auch das Produkt ( $P$ ) mit einem Enantiomerenüberschuß von >99 % ee erhalten werden kann. Bei kleineren  $E$ -Werten kann lediglich das Substrat enantiomerenrein gewonnen werden.

$$\frac{\ln[(1-c)(1-ee(S))]}{\ln[(1-c)(1+ee(S))]} = E = e^{\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}} \qquad \frac{\ln[1-c(1+ee(P))]}{\ln[1-c(1-ee(P))]} = E = e^{\frac{-\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

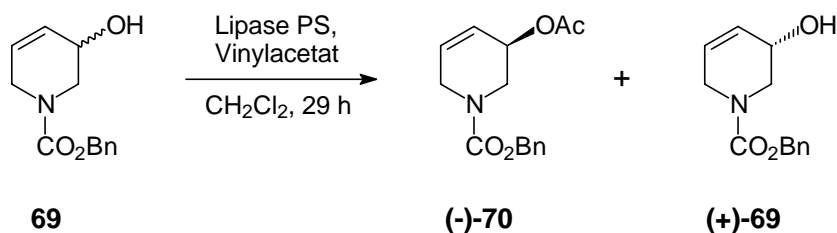
**Gleichung 1:** Berechnung der Selektivitätskoeffizienten  $E$

Neben diesen beiden traditionellen Methoden zur Racematspaltung sind in den letzten Jahren auch eine Reihe an chemischen Strategien zur nicht-enzymatischen kinetischen Racematspaltung sekundärer Alkohole entwickelt worden.<sup>80</sup> Das herausragende Beispiel hierfür dürfte die von *Sharpless*<sup>81</sup> entwickelte Racematspaltung von Allylalkoholen mittels Titan-katalysierter Epoxidation sein, die aber für cyclische Systeme weniger gute Ergebnisse liefert. Daneben sind gerade für den vorliegenden Fall von cyclischen Substraten noch zwei andere Reaktionen denkbar, nämlich die enantioselektive Oxidation bzw. Reduktion. So sind für die asymmetrische Reduktion von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mehrere Verfahren bekannt.<sup>66</sup> Die chirale Induktion wird hierbei über komplexe chirale Metallhydride<sup>82</sup>, über chirale Borane<sup>83</sup> oder über von *Corey* entwickelte Oxazaborolidin-Katalysatoren<sup>84</sup> ausgeübt.

Neben der Reduktion ist aber auch die asymmetrische Oxidation eine denkbare Alternative wie *Osa*<sup>85</sup> zeigen konnte. So ließen sich mehrere racemische Alkohole mit einer TEMPO-modifizierten Graphit-Elektrode in Anwesenheit eines chiralen Alkaloids trennen, indem nur ein Enantiomer oxidiert wird. Im Falle von Cyclohexenol ließ sich auf diese Weise ein Enantiomerenüberschuß von >99 % erzielen. Das große Problem hierbei ist aber, daß es bislang keine im präparativen Maßstab anwendbare Methode ist.

### 2.2.2 Die enzymatische Racematspaltung

Von den oben beschriebenen Methoden zur Racematspaltung wurde die enzymatische Methode ausgewählt, da hierbei im günstigsten Fall beide Enantiomere in hohen Enantiomerenüberschüssen erhalten werden können, der präparative Aufwand auch für große Ansätze gering ist (im Gegensatz zu asymmetrischen Reduktionen) und, dem wichtigsten Grund, eine enzymatische Trennung vergleichbarer Verbindungen schon bekannt war. So hat *Ogasawara*<sup>86</sup> bereits 1996 die Racematspaltung des Allylalkohols **69** mittels irreversibler Veresterung durch immobilisierte Lipase PS veröffentlicht (Abbildung 60).



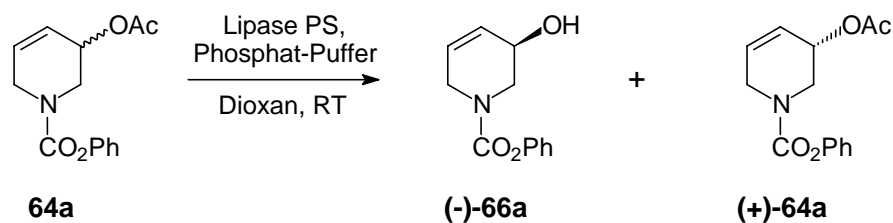
**Abbildung 60:** Racematspaltung des Allylalkohols **69** nach *Ogasawara*<sup>86</sup>

Dieses Ergebnis ließ auch im Fall der beiden Allylalkohole **66a** und **66b** auf eine erfolgreiche Racematspaltung hoffen. Dazu wurde sowohl die enzymatische Veresterung, als auch die enzymatische Verseifung genauer untersucht.

#### 2.2.2.1 Die enzymatische Hydrolyse

Da über den Aufbau-Weg zunächst die Allylacetate erhalten werden, die dann anschließend chemisch verseift werden, wäre es nur sinnvoll, diese Hydrolyse von Enzymen vornehmen zu lassen (Abbildung 61). Bei den Vorbereitungen der Enzymreaktionen stellte sich allerdings heraus, daß für die Tosyl-Verbindung **64b** keine Trennung der Enantiomere auf den vorhandenen chiralen HPLC- und GC-Säulen möglich war. Dies ist jedoch eine Grundvoraussetzung für die enzymatische Racematspaltung, da ansonsten keine Kontrolle der Enantiomerenverhältnisse und -änderungen möglich ist. Da sich auch der entsprechende Alkohol **66b** nicht trennen ließ, wurde die enzymatische Racematspaltung dieser Verbindung zunächst zurückgestellt.

Diese Probleme traten bei der Analytik der Carbamate **64a** bzw. **66a** nicht auf. Für beide Verbindungen ließen sich per HPLC auf einer handelsüblichen chiralen Säule (CHIRACEL OD) die jeweiligen Enantiomere des Alkohols **66a** und des Acetats **64a** basisliniengetrennt nachweisen.

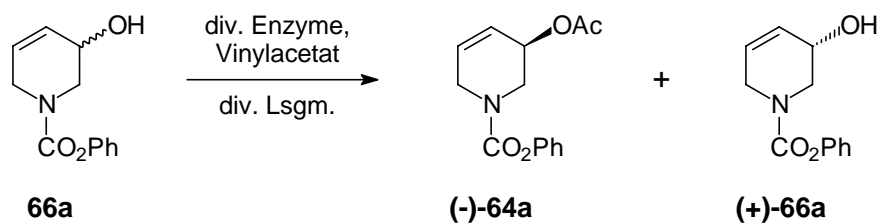


**Abbildung 61:** Versuche zur enzymatischen Hydrolyse des Allylacetats **64a**

Bei der Durchführung dieser Versuche wurde als Enzym jeweils die Lipase PS eingesetzt. Um eine nicht-enzymatische Verseifung auszuschließen, wurde jeweils mit einem Überschuß Phosphat-Puffer (pH = 7.0) in Dioxan als Lösungsmittel gearbeitet. Die erzielten Ergebnisse waren jedoch nicht reproduzierbar. So schwankten trotz gleicher Eduktcharge und Reagentien die Reaktionszeiten zum Erreichen von 50 % Umsatz erheblich. Wurde bei einem Ansatz bereits nach 48 Stunden die Reaktion abgebrochen, erhielt man bei einem zweiten Versuch erst nach 72 Stunden einen Umsatz von ca. 50 % (GC-Bestimmung). Die nach säulen-chromatographischer Trennung der Verbindungen erhaltenen Enantiomerenüberschüsse waren in einem Fall gut (beide >98 % ee), in einem zweiten dagegen schlecht (75 % ee Alkohol, 93 % ee Acetat). Da bei der enzymatischen Veresterung auf Anhieb bessere Ergebnisse erhalten wurden, wurde die enzymatische Hydrolyse nicht weiter auf eine Optimierung der Versuchsbedingungen hin untersucht.

### 2.2.2.2 Die enzymatische Veresterung

Die enzymatische Veresterung stellt praktisch die Umkehrung der Hydrolyse dar. Da es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, muß auch hier sichergestellt werden, daß die Reaktion nur in eine Richtung verläuft. Hierzu wird zum einen in nahezu wasserfreien organischen Lösungsmitteln gearbeitet, zum anderen ein Acyldonor verwendet, der im Überschuß vorliegt und nicht in einer Rückreaktion reagieren kann. Auf diese Weise verläuft die Umsetzung so gut wie irreversibel.<sup>87</sup> Als Acyldonor wird in diesem Fall Vinylacetat verwendet, das den Vorteil hat, daß der bei der Reaktion entstehende Vinylalkohol sofort zu Acetaldehyd tautomerisiert und so aus dem Gleichgewicht entfernt wird.



**Abbildung 62:** Enzymatische Veresterung des Allylalkohols **66a**

Obwohl von *Ogasawara*<sup>86</sup> bekannt war, daß die Lipase PS für diese Reaktion wohl gut geeignet ist, wurden auch noch andere Enzyme in Methyl-tert.-butylether bei Raumtemperatur auf ihre Substratspezifität hin untersucht. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Enzym	Zeit [h]	Umsatz [%]	S-Alkohol [% ee]	E
<i>Candida antarctica</i> Novozym SP 435	49	78	93	5
<i>Candida cylindracea</i> Amano AY	72	0	0	0
<i>Pseudomonas fluorescens</i> Fluka SAM-2	24	60	95	16
<i>Aspergillus oryzae</i> Lipozym IM	24	54	94	31
<i>Pseudomonas cepacia</i> Amano PS	49	50	>99	200
<i>Pseudomonas sp.</i> Amano AK	49	54	90	23
<i>Alcaligenes sp.</i> Meito PL	49	54	85	16
<i>Candida rugosa</i> Meito MY 30	72	0	0	0
<i>Achromobacter sp.</i> Meito AL	49	54	90	23
<i>Alcaligenes sp.</i> Meito QL	24	50	>99	>200
<i>Candida rugosa</i> Meito OF	72	0	0	0

**Tabelle 7:** Lipasen-katalysierte Veresterung des Allylalkohols **66a** in MtB-Ether bei RT

Die erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Bei drei von den elf getesteten Lipasen wurde keine Reaktion festgestellt, bei sechsen fand zwar eine Racemat-spaltung statt, die dafür errechneten E-Werte sind mit 5 - 31 aber nicht sehr überzeugend. Die beiden Lipasen PS und QL zeigten mit E-Werten >200 dafür sehr gute Werte, die auch für die

präparative Racematspaltung gute Ergebnisse erwarten ließen. Dabei verlief die Reaktion mit der Lipase PS zwar langsamer, blieb dafür aber bei einem Umsatz von 50 % stehen. Von der Lipase QL wurde dagegen, nachdem das eine Enantiomer vollständig umgesetzt war, auch das "falsche" Enantiomer acyliert. Aus diesem Grund wurde zunächst nur mit der Lipase PS weitergearbeitet.

Als nächstes wurde der Einfluß des Lösungsmittels auf die Reaktionsgeschwindigkeit untersucht. Dazu wurden jeweils gleiche Mengen Substrat, Enzym und Vinylacetat in verschiedenen organischen Lösungsmitteln vorgelegt und die Geschwindigkeit der Umsetzung kontrolliert.

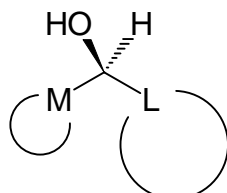
<b>Lösungsmittel:</b>	MtB-Ether	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Aceton	Dioxan	THF
<b>Geschwindigkeit:</b>	schnell	mittel	schnell	langsam	langsam

Dabei ließ sich anhand der erhaltenen HPLC-Messungen nur eine relative Abstufung vornehmen, die aber eindeutig zeigte, daß das von *Ogasawara* verwendete Dichlormethan unter den getesteten Bedingungen nicht das optimale Lösungsmittel ist.

Mit den erzielten Daten wurden nun größere Ansätze mit Lipase PS und MtB-Ether bzw. Aceton vorgenommen. Hierbei wurde jedoch eine wesentliche Verlängerung der Reaktionszeiten festgestellt. So benötigte man für die Racematspaltung von 500 mg (entspricht 2.3 mmol) an Allylalkohol **66a** bei 20 °C etwas über eine Woche. Leider brachte weder die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C noch der Einsatz von größeren Mengen an Enzym eine wesentliche Verbesserung, so daß die Reaktion selbst unter diesen Bedingungen immer noch fast 150 Stunden dauerte. Da bei einer weiteren Vergrößerung des Ansatzvolumens mit einer noch längeren Reaktionszeit gerechnet werden mußte, wurde noch einmal auf die ersten Screening-Ergebnisse zurückgegriffen und bei einem weiteren Testversuch 360 mg Alkohol mit der Lipase QL umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß die Racematspaltung schon nach 2 Stunden beendet war. Es kam auch nicht, wie anfangs aufgrund der Ergebnisse aus den Screenings befürchtet worden war, zu einer Acylierung des anderen Enantiomeren, so daß bei etwa 50 % Umsatz sowohl der Allylalkohol als auch das Allylacetat in Enantiomerenreinheiten >98 ee erhalten werden konnten. Von diesen Daten ermutigt ließ sich auch ein Ansatz von 4.5 g des racemischen Alkohols mit 300 mg Lipase QL in Methyl-tert.-butylether innerhalb von 6 Stunden in die Enantiomeren spalten und nach säulenchromatographischer Trennung sauber erhalten.

Die mit beiden Enzymen erhaltenen Produkte waren hinsichtlich der Drehwerte identisch.

Da aus der Literatur eine Vielzahl an Racematspaltungen mit der Lipase PS und auch anderen Lipasen bekannt geworden sind, existiert inzwischen auch ein recht gut bestätigtes Modell für die Vorhersage der absoluten Stereochemie bei der Racematspaltung sekundärer Alkohole **Abbildung 63**(Abbildung 63).<sup>88</sup>



**Abbildung 63:** Empirische Regel zur Vorhersage, welches Enantiomer schneller von Lipasen umgesetzt wird (M = mittlerer Substituent, L = großer Substituent)

Da sich die Vorhersage der Stereochemie mittels dieses Modells mit den Ergebnissen von *Ogasawara*<sup>86</sup> deckt, der die absolute Konfiguration seiner Produkte über den Vergleich mit einem Naturstoff bestimmt hat, wurde an dieser Stelle auf eine stereochemische Bestimmung der Konfiguration der Produkte verzichtet. Dies schien auch aus dem Grunde gerechtfertigt, da durch den Vergleich mit literaturbekannten Azazuckern am Ende eine Kontrolle möglich war.

Da nun eine einfache und praktikable Möglichkeit zur Racematspaltung des Allylalkohol **66a** gegeben war, konnte mit den geplanten Funktionalisierungen der zentralen Bausteine begonnen werden.

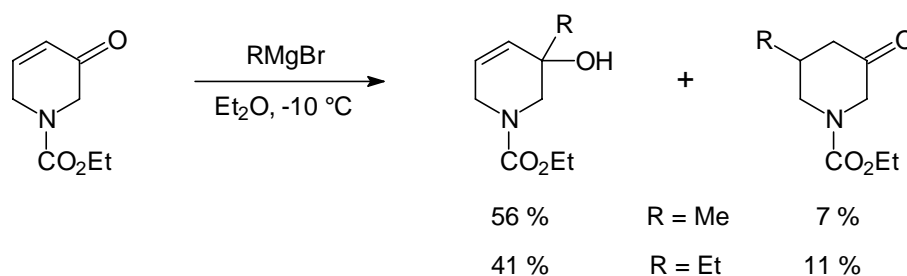
## 2.3 Funktionalisierungen der zentralen Bausteine

### 2.3.1 Versuche zur Funktionalisierung des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems

#### 2.3.1.1 Versuche zur nukleophilen 1,2-Addition

Obwohl es sich bei den Enon-Bausteinen **21a** bzw. **21c** zunächst einmal um achirale Verbindungen handelt, werden auch sie als flexible Bausteine angesehen, da über die Carbonylfunktion die nukleophile Einführung einer Kohlenstoff-Seitenkette möglich sein

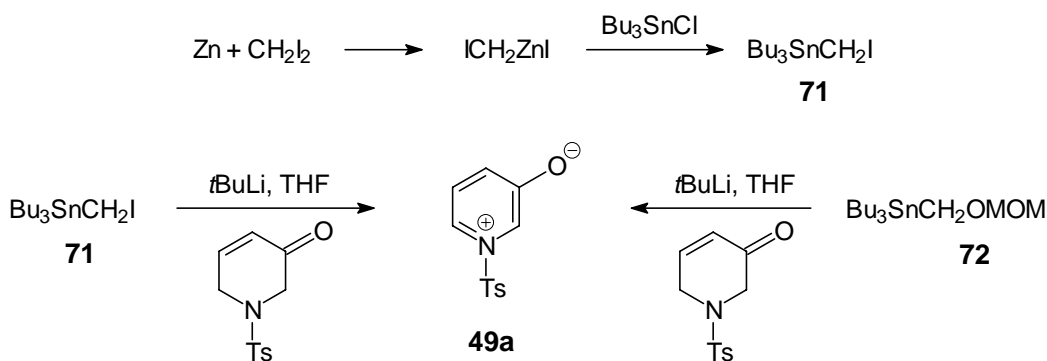
sollte. Aus den Arbeiten von *Hanaoka*<sup>89</sup> war bekannt, daß das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte System mit Grignard-Reagenzien hauptsächlich in einer 1,2-Addition reagiert (Abbildung 64).



**Abbildung 64:** Addition von Grignard-Reagenzien an das Enon-System von *Hanaoka*

Die berichteten Ausbeuten von 56 % für die Methyl- bzw. 41 % für die Ethyl-1,2-Addition sind zwar befriedigend und zeigen, daß eine solche nukleophile Addition prinzipiell möglich ist. Gleichzeitig muß jedoch darauf geachtet werden, daß das Nukleophil nicht als Base wirkt, da sonst mit der Bildung aromatischer Nebenprodukte gerechnet werden muß. Dies ist vermutlich auch der Grund für die mittelmäßigen Ausbeuten.

Als besonders attraktiv in Hinsicht auf die Darstellung von Azazuckern wurde die Einführung einer Hydroxymethyl-Seitenkette erachtet. In der Literatur sind einige nukleophile C<sub>1</sub>-Synthone (d<sub>1</sub>-Synthone) bekannt.<sup>68c</sup> Die bekanntesten Vertreter sind Mes<sub>2</sub>BCH<sub>2</sub>Li<sup>90</sup>, Bu<sub>3</sub>SnCH<sub>2</sub>Li<sup>91</sup>, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Li<sup>92</sup>, BnOCH<sub>2</sub>Li, LiCH<sub>2</sub>OLi<sup>93</sup>, BnOCH<sub>2</sub>Cl/SmI<sub>2</sub><sup>94</sup> und PhSi(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>MgCl<sup>95</sup>. Jedes dieser Reagenzien hat dabei seine Vor- aber auch Nachteile. So müssen einige erst über mehrere Stufen dargestellt werden, sind sehr teuer oder lassen sich erst gar nicht analysenrein bekommen. Aus diesen Gründen wurden hier nur die von den Zinn-Verbindungen **71** und **72** abgeleiteten Reagentien auf ihre Reaktion getestet (Abbildung 65). Dazu wurde zunächst das Iodmethyl-tributyl-stannan **71** analog einer literaturbekannten Vorschrift<sup>96</sup> dargestellt und nach Destillation in 78proz. Ausbeute erhalten. Anschließend wurde die Verbindung mit tert.-Butyllithium und dem Enon **21a** umgesetzt.



**Abbildung 65:** Versuche zur nukleophilen Addition einer Hydroxymethyl-Seitenkette

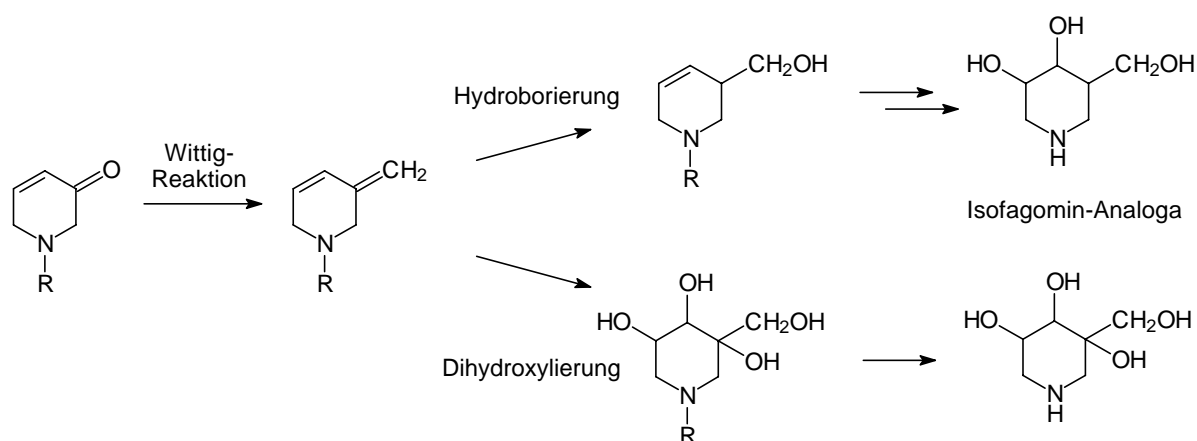
Allerdings wurde bei diesen Versuchen nur das schon bekannte aromatische Produkt erhalten. Auch der Versuch, das von *Bien*<sup>97</sup> dargestellte Stannan **72** an die Carbonyl-Gruppe zu addieren, scheiterte und lieferte als Ergebnis lediglich den Aromaten **49a**. In den Produktspektren sind keinerlei Anhaltspunkte für eine erfolgreiche Addition zu finden, die sich anhand der Bildung eines tertiären Alkohols offenbaren sollte. Daher ist zu vermuten, daß die verwendeten Lithium-organischen Reagentien bei diesen Versuchen nur als Basen wirken und nicht die erhoffte 1,2-Addition an die Carbonylfunktion bewirken.

Es mußte somit ein Weg gesucht werden, die große Aromatisierungstendenz der Enone zu umgehen und Funktionalisierungen zu finden, die unter weniger basischen Bedingungen erfolgen.

### 2.3.1.2 Wittig-Reaktion mit Methyl-triphenylphosphoniumbromid

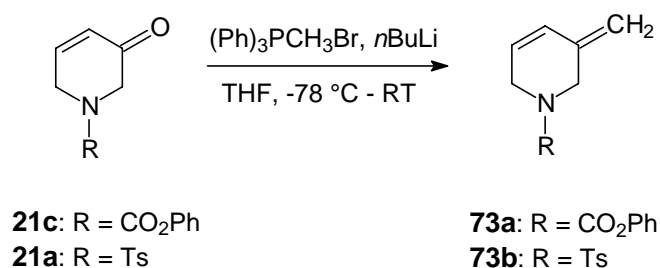
Als weitere Umsetzung wurde die Wittig-Reaktion untersucht. Da das reaktive Phosphorylid weniger basisch als metallorganische Reagenzien ist, sollte die Aromatisierung als Nebenreaktion zurückgedrängt werden. Darüberhinaus sollte sich so auch eine Möglichkeit bieten, eine Methyl-Seitenkette einzubauen. Über eine Hydroborierung der *exo*-Doppelbindung sollte dann auch die Synthese von Isofagomin-Analoga möglich sein (Abbildung 66). Auch die Dihydroxylierung des Wittig-Produkts würde ein interessantes hydroxyliertes Piperidin-Derivat ergeben.





**Abbildung 66:** Funktionalisierungsmöglichkeiten nach einer Wittig-Reaktion

Zur Realisierung dieses Konzepts wurden zunächst die  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen **21a** bzw. **21c** mit Methyl-triphenylphosphoniumbromid unter typischen Wittig-Bedingungen umgesetzt.

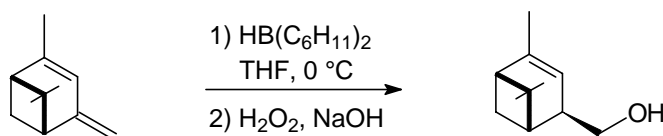


**Abbildung 67:** Wittig-Reaktion der Enone **21a** bzw. **21c**

Nach der chromatographischen Abtrennung des bei der Reaktion gebildeten Triphenylphosphinoxids wurde das Olefin **73a** in einer Ausbeute von 25 % erhalten. Die erfolgreiche Umsetzung ließ sich durch das Auftauchen zweier neuer Signale für die gebildete C=C-Doppelbindung im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei 137 und 112 ppm sowie das Verschwinden des carbonylischen Kohlenstoff-Signals verifizieren. Die erzielte Ausbeute war jedoch nicht befriedigend. Da die Synthese des reaktiven Phosphonium-Ylids mit *n*-Butyllithium unter den angewendeten Reaktionsbedingungen vollständig sein sollte, kann dieses Ergebnis nur bedeuten, daß auch die Basizität dieses Teilchens groß genug ist, eine Aromatisierung des Edukts auszulösen. Diese Aromatisierung muß bei der Verbindung **21a** noch leichter erfolgen, da hier nur aromatische Produkte in den NMR-Spektren nachgewiesen werden konnten. In keiner der unternommenen Umsetzungen wurden Anhaltspunkte für die Verbindung **73b** gefunden.

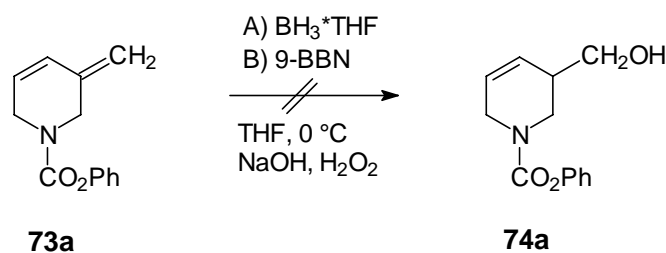
### 2.3.1.3 Hydroborierung des Olefins **73a**

Die folgenden Funktionalisierungen wurden mit dem Carbamat-geschützten Olefin **73a** durchgeführt. Die nachfolgend geplante Hydroborierung ist eine häufig genutzte Funktionalisierung von C=C-Doppelbindungen, für die eine Vielzahl von achiralen, aber auch chiralen Bor-Verbindungen zur Verfügung stehen.<sup>98</sup> Da sich in diesem Fall zwei unterschiedlich substituierte Kohlenstoff-Doppelbindungen im Molekül befinden, wurde gehofft, durch Wahl der Reaktionsbedingungen und/oder des eingesetzten Borans selektiv nur die *exo*-Doppelbindung anzugreifen. Daß so etwas möglich ist, konnte *Takayanagi*<sup>99</sup> an einem ebenfalls mit einer *exo*-konjugierten Doppelbindung ausgestatteten System zeigen (Abbildung 68).



**Abbildung 68:** Hydroborierung eines Pinen-Derivates von *Takayanagi*

Da die Reaktion mit kommerziell verfügbaren Hydroborierungsmitteln analog verlaufen sollte, wurde für die eigenen Versuche Boran Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung und 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan-Lösung (9-BBN-Lösung) verwendet. Dabei sollte das 9-BBN eine ähnliche sterische Selektivität besitzen wie das von *Takayanagi* genutzte Dicyclohexylboran. Die mit diesen Reagenzien erhaltenen Ergebnisse waren jedoch in beiden Fällen negativ.



**Abbildung 69:** Hydroborierung des Olefins **73a**

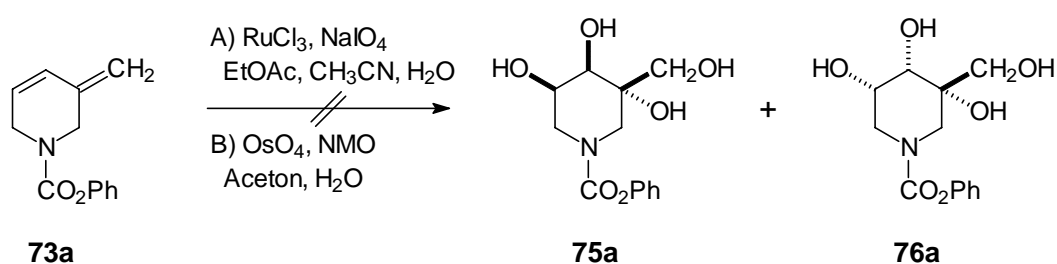
Im ersten Fall wurde das Olefin **73a** mit 1.0 Äquivalenten Boran Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung bei 0 °C umgesetzt. Dabei ließ sich per DC-Kontrolle langsam die Abnahme der Edukt-Konzentration beobachten. Nach der oxidativen Aufarbeitung mit basischer Wasserstoffperoxid-Lösung, die unter Gasentwicklung stattfand, wurde ein Produktgemisch erhalten, dessen NMR-Spektren die Spaltung der Carbamat-Schutzgruppe zeigte. So konnten die für

Phenol typischen  $^{13}\text{C}$ -Signale bei 115 bzw. 156 ppm neben vielen anderen aromatischen Signalen identifiziert werden. In einem zweiten Versuch kam dann das 9-BBN zum Einsatz, das den Vorteil besitzt, nur noch eine reaktive B-H-Bindung zu besitzen und als 0.5 M Lösung gut dosierbar zu sein.

Aber auch diese Reaktion mit einem Äquivalent an Boran lieferte nicht das erhoffte Produkt **74a**, wie ein Vergleich mit den experimentellen Daten von *Blanda*<sup>31</sup> zeigte. Das Rohprodukt bestand laut DC-Analyse erneut aus mehreren Komponenten. So weist auch dieses Ergebnis auf eine Spaltung der Schutzgruppe hin. Da nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob die Abstaltung der Schutzgruppe durch das Boran oder die anschließenden basischen Oxidationsbedingungen (Hydroperoxid-Anion als gutes Nukleophil) verursacht wird, ließ sich dieses Synthesekonzept nicht verwirklichen.

#### 2.3.1.4 Versuche zur *cis*-Dihydroxylierung des Olefins **73a**

Als zweite Funktionalisierung des Olefins **73a** wurde die *cis*-Dihydroxylierung mittels Rutheniumtetroxid und Osmiumtetroxid untersucht. Da beide Reagenzien ohne stereochemische Bevorzugung eine Umsetzung beider Doppelbindungen verursachen würden, wurde vermutet, hierbei ein Gemisch zweier Diastereomere zu generieren. Es bestand jedoch die begründete Hoffnung, überwiegend die Verbindung **75a** zu erhalten (Abbildung 70).



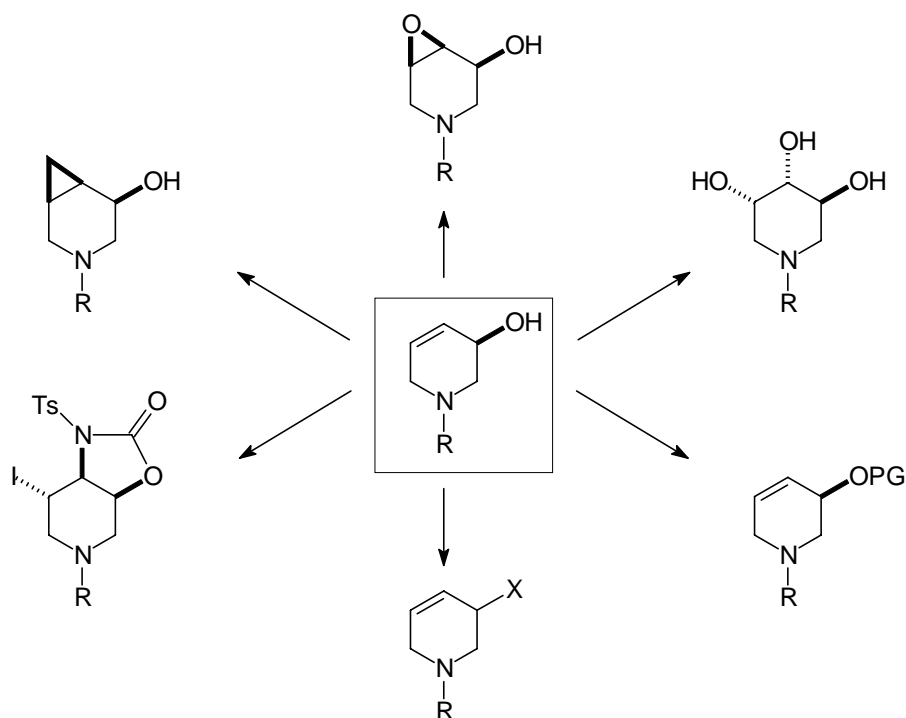
**Abbildung 70:** Versuche zur *cis*-Dihydroxylierung des Olefins **73a**

In beiden Fällen ließ sich die Abnahme des Edukts während der Reaktionen per DC-Kontrolle verfolgen. Die nach der Aufarbeitung in geringer Ausbeute erhaltenen Produkte zeigten im NMR-Spektrum aber keine Resonanzen, die auf die Bildung der erwarteten Tetrole **75a** oder **76a** hingedeutet hätten. Um auszuschließen, daß dieser Mißerfolg auf mangelnde Extrahierbarkeit der polaren Produkte zurückzuführen ist, wurden in einem weiteren Versuch alle vorhandenen Alkohol-Gruppen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert. Erst dann

erfolgte die Extraktion der Reaktionsprodukte. Aber auch dieser Versuch lieferte keine eindeutige Aussage, da sich anhand der NMR-Spektren lediglich feststellen ließ, daß keine Verbindungen mit zwei sekundären, einer tertiären und einer primären Alkohol- bzw. Acetat-Funktion gebildet wurden.

### 2.3.2 Funktionalisierungen der Allylalkohole **66a** bzw. **66b**

In diesem Kapitel sollen nun die untersuchten Funktionalisierungen der Allylalkohole **66a** bzw. **66b** näher erläutert und beschrieben werden. Da mit der C=C-Doppelbindung und der Alkohol-Funktion ein bifunktionelles System zur Verfügung stand, wurden zunächst die Derivatisierungen der Alkohol-Gruppe und anschließend die Funktionalisierung der Doppelbindung analysiert. Die unterschiedlichen Möglichkeiten, die dieser Baustein bietet, sind in Abbildung 71 zusammengefaßt.

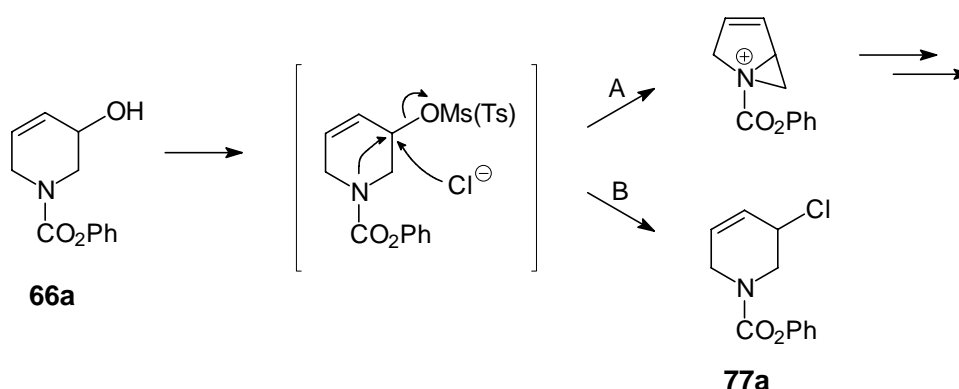


**Abbildung 71:** Funktionalisierungen des Allylalkohols **66**

Durch die große Vielfalt an regio- und stereoselektiven Reaktionen, die mit diesem System denkbar sind, sollte es auch gelingen, mit wenigen zusätzlichen Schritten zu potentiellen Azazucker-Derivaten zu gelangen.

### 2.3.2.1 Nukleophile Substitution der Hydroxy-Gruppe

Eine Reaktion, die in dieser Form zunächst nicht beabsichtigt wurde, war die Chlorierung der Hydroxy-Gruppe. Ziel war es, die Alkoholfunktion durch Mesylierung bzw. Tosylierung in eine Abgangsgruppe umzuwandeln, um dann gegebenenfalls eine Ringverengung des Piperidin-Systems zu bewirken (A). Derartige Ringverengungen sind bislang nur an *N*-Benzyl-geschützten Stickstoff-Sechsringverbindungen bekannt.<sup>100</sup> Bei den Versuchen, die Hydroxygruppe zu tosylieren bzw. zu mesylieren, wurde jedoch in allen Fällen das Allylchlorid **77a** erhalten (B).



**Abbildung 72:** Darstellung des Allylchlorids **77a**

Die bei diesen Reaktionen verwendeten Bedingungen und erzielten Ausbeuten nach der Reinigung sind in der Tabelle 8 aufgeführt.

Nr.	Edukt	Bedingungen	T [°C]	Ausbeute an <b>77a</b>
1	<b>66a</b>	MsCl, Pyridin	0	50 %
2	<b>66a</b>	TsCl, NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	25 %
3	<b>66a</b>	TsCl, Pyridin	0	40 %

**Tabelle 8:** Reaktionsbedingungen zur Darstellung des Allylchlorids **77a**

Daß es sich bei den isolierten Verbindungen um das angegebene Produkt handelt, ist durch die erhaltenen spektroskopischen Daten eindeutig geklärt. Vor allem das Massenspektrum mit zwei Molpeaks bei  $m/z = 235$  und  $237$  (Intensitätsverhältnis 3:1) zeigt an, daß ein Chloratom in dem Produkt vorliegen muß. Während in den NMR-Spektren keine großen Unterschiede zum Edukt festgestellt werden können, zeigt das IR-Spektrum doch eindeutig keine OH-Bande mehr, wodurch klar war, daß eine Substitution stattgefunden haben mußte. Da in der

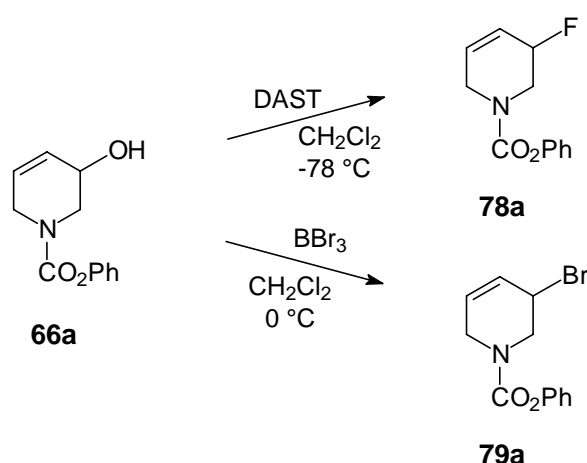
Reaktionslösung kein zusätzliches Nukleophil anwesend war, mußte somit das Chlorid-Anion eine *in situ* - Substitution, analog der in Abbildung 72 gezeigten Weise, verursacht haben.

Daß diese Art der Reaktion nichts außergewöhnliches und durchaus verständlich war, wurde bei einer anschließenden Sichtung der Literatur deutlich.<sup>101</sup> So hatte auch *Tanabe*<sup>102</sup> bei seiner Suche nach einer allgemein anwendbaren Methode zur Sulfonylierung von (Allyl-)Alkoholen diese Probleme, da das bei der Reaktion entstehende Pyridin\*HCl als Cl-Nukleophil wirkt und diese Reaktion unterdrückt werden muß.

Obwohl die Umwandlung des Allylalkohols in ein Allylhalogenid nicht beabsichtigt war, stellt dies doch eine interessante Funktionalisierung dar. Aus diesem Grund wurde nach Methoden gesucht, die Hydroxy-Gruppe auch durch andere Halogenatome zu ersetzen.

### 2.3.2.2 Halogenierung des Allylalkohols 66a

In der Literatur sind eine ganze Reihe an Halogenierungsmitteln bekannt, die in der Lage sind, aus einem Alkohol das entsprechende Halogenid zu erzeugen.<sup>66</sup> Da für die Synthese von Azazuckern als Substituent vor allem Fluor interessant ist und auch schon einige fluorierte Derivate bekannt sind, wurde zunächst die Fluorierung näher untersucht. Von den möglichen Halogenierungsmitteln wurde für diese Reaktion *N,N*-Diethylamino-schwefeltrifluorid (DAST)<sup>103</sup> ausgewählt, das auf Antrieb zu der Verbindung **78a** führte (Abbildung 73).



**Abbildung 73:** Fluorierung und Bromierung des Allylalkohols **66a**

Unter den angegebenen Bedingungen wurde die Verbindung **78a** nach chromatographischer Reinigung in 65proz. Ausbeute isoliert. Analog der entsprechenden Chlor-Verbindung **77a**

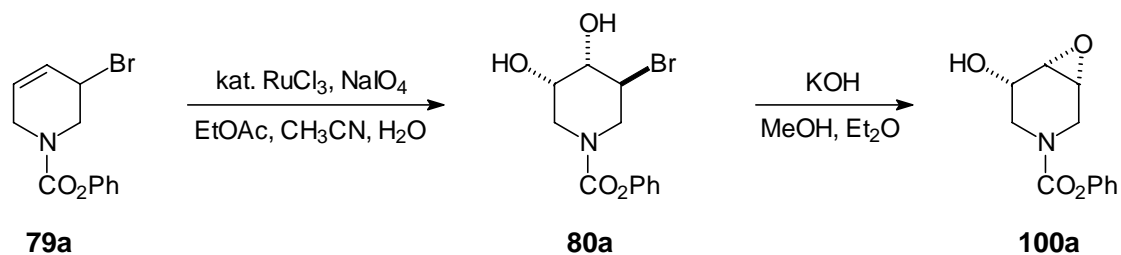
wurde auch dieses Produkt hauptsächlich anhand der IR- und MS-Daten identifiziert. Auffällig bei den erhaltenen NMR-Daten war das im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zwei Signale erhalten wurden, die sich aber durch die Rotationsisomerie erklären lassen. Da *N,N*-Diethylamino-schwefeltrifluorid (DAST) ein selektives Reagenz zur Umwandlung von Alkoholen in die entsprechenden Fluoride ist,<sup>104</sup> wurden keine größeren Mengen an Nebenprodukten festgestellt.

Auch die Bromierung ließ sich durch die Reaktion mit Bortribromid<sup>105</sup> erreichen und lieferte das gewünschte Produkt **79a**, das nach chromatographischer Reinigung in 67proz. Ausbeute als farbloses Öl erhalten wurde.

In beiden Fällen muß jedoch davon ausgegangen werden, daß die nukleophile Substitution sowohl unter  $\text{S}_{\text{N}}2$  als auch unter  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Bedingungen erfolgen kann. Da hier in beiden Fällen das gleiche Produkt erhalten wird, fällt dieser Reaktionsverlauf nicht ins Gewicht. Bei einer Nutzung der Reaktion zur Generierung von enantiomerenreinen Verbindungen ergibt sich hieraus aber sehr wohl ein Problem, da es dann zu einer Racemisierung kommt. Es sind zwar Fälle bekannt, wo an substituierten Cyclohexenyl-Systemen die Substitution einer Hydroxyl-Gruppe durch ein Chlorid unter annähernd vollständiger Inversion<sup>106</sup> der Konfiguration abgeläuft, dies scheint jedoch eher die Ausnahme zu sein.<sup>101</sup> Hieraus folgt, daß bei der Synthese der enantiomerenreinen Produkte Bedingungen nötig wären, die diese allylische Funktionalisierungen unter vollständiger Inversion erlauben. Ob sich die gebildeten Allylhalogenide überhaupt für eine Synthese von hydroxylierten Piperidin-Systemen eignen, wurde im Fall der Brom-Verbindung **79a** weiter untersucht.

### 2.3.2.3 *cis*-Dihydroxylierung des Allylbromids **79a**

Bei der *cis*-Dihydroxylierung des Allylbromids **79a** mit Rutheniumtrichlorid und Natrium-(meta)perjodat wurde das hydroxylierte Produkt **80a** in guter Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten (Abbildung 74).



**Abbildung 74:** *cis*-Dihydroxylierung des Allylbromids **79a**

Die bei dieser Reaktion erhaltene Stereochemie ließ sich zwar nicht direkt aus den erhaltenen NMR-Spektren bestimmen, aus den Ergebnissen zahlreicher literaturbeschriebener *cis*-Dihydroxylierungen weiß man jedoch, daß in allen Fällen eine Reaktion von der sterisch weniger gehinderten Seite erfolgt.<sup>107</sup> Dieses Ergebnis ist dabei unabhängig vom eingesetzten Dihydroxylierungsreagenz.<sup>108</sup> Die Stereochemie des Produkts **80a** ließ sich jedoch relativ leicht über eine chemische Reaktion beweisen. Da sich die eine Hydroxy-Gruppe *trans* zum Brom befindet, sollte sich durch Behandlung mit Base eine Epoxidbildung durchführen lassen. Dies konnte auch experimentell bestätigt werden und das gebildete Produkt **100a** durch Vergleich mit dem Ergebnis der Epoxidation des Allylalkohols eindeutig identifiziert werden (Kapitel 2.3.2.12).

#### 2.3.2.4 Schützung der Alkohol-Funktion als Silylether

Eine in der organischen Synthese sehr beliebte Schutzgruppe für Alkohole sind Silylether.<sup>40</sup> Diese haben den Vorteil, mittels der entsprechenden Chlorsilane leicht zugänglich, gegenüber vielen Reaktionsbedingungen stabil und mit Hilfe von Fluor-Reagenzien auch wieder leicht abspaltbar zu sein. Darüber hinaus gibt es Unterschiede im sterischen Anspruch der Silane, die gleichzeitig auch die Stabilität der Schutzgruppe beeinflussen. Eine der am häufigsten verwendeten Alkohol-Schutzgruppen ist die tert.-Butyldimethylsilyl-Gruppe. Sie ist sowohl sterisch anspruchsvoll (im Vergleich zur Trimethylsilyl-Gruppe) und auch hinreichend stabil. So wurde diese Gruppe zur Schützung des Allylalkohols **66a** eingesetzt.

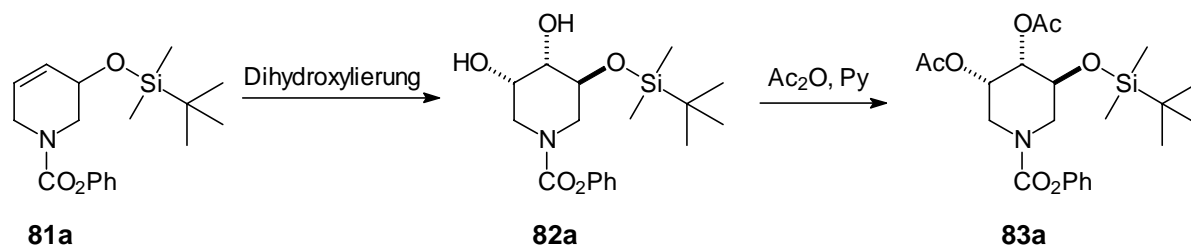




**Abbildung 75:** Schützung des Allylalkohols **66a** als tert.-Butyldimethylsilylether

Die Reaktion wurde unter den standardmäßig für primäre Alkohole verwendeten Reaktionsbedingungen durchgeführt und lieferte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 80 %.

Der auf diese Weise erhaltene Silylether **81a** wurde anschließend weiter funktionalisiert. Dabei sollte vor allem die Selektivität der *cis*-Dihydroxylierung und der Epoxidation im Vergleich zum freien Alkohol untersucht werden.

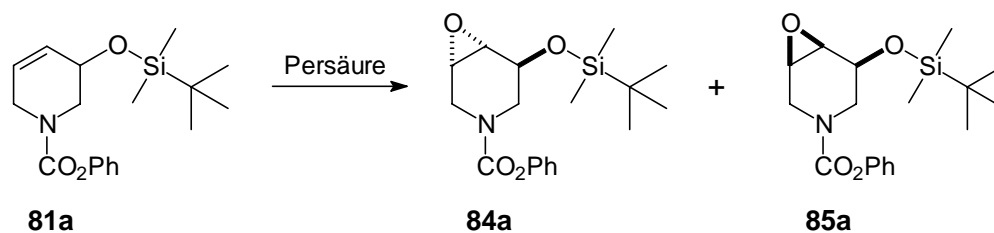


**Abbildung 76:** *cis*-Dihydroxylierung und Acetylierung des Silylethers **81a**

Die *cis*-Dihydroxylierung wurde dabei mit Rutheniumtrichlorid / Natrium(meta)perjodat und Osmiumtetroxid / 4-Methyl-morpholin-4-oxid (NMO) durchgeführt, was in beiden Fällen zum gleichen Ergebnis geführt hat. In den Rohspektren der Verbindung **82a** konnte jeweils nur ein Produkt festgestellt werden, was auf eine Diastereoselektivität von >90:10 hinweist. Normalerweise kann zwar mittels des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine genauere Aussage über Selektivitäten getroffen werden, da die Carbamat-Gruppe aber fast alle Signale verbreitert, ist keine höhere Genauigkeit möglich. Die erzielten Ausbeuten lagen in beiden Versuchen um die 80 %. Zur genaueren Analyse wurde das mit Osmiumtetroxid / NMO erhaltene Rohprodukt direkt mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert. Das hierbei isolierte Diacetat **83a** erwies sich als einziges Produkt, wodurch die Selektivität auf >95:5 ( $^1\text{H-NMR}$ ) festgelegt werden konnte.

Die Darstellung des Silylether stellte sich als sehr positiv heraus, da auf diese Art ein Zugang zu dem *trans*-Epoxid **84a** gefunden werden konnte. Da bei der Epoxidation des Allylalkohols

**66a** bzw. **66b** mit Persäuren selektiv das *cis*-Epoxid gebildet wird (Kapitel 2.3.2.12), wurde auch nach einer Möglichkeit zur Bildung des anderen Diastereomers nachgedacht.



**Abbildung 77:** Epoxidation des Silyl ethers **81a**

Da die Reaktion von Doppelbindungen mit Persäuren nicht sehr selektiv verläuft, wenn keine dirigierende Gruppe anwesend ist, wurden unterschiedliche Persäuren und Reaktionsbedingungen untersucht. Hierbei zeichnete sich dann ein deutlicher Trend ab (Tabelle 9).

Nr.	Edukt	Bedingungen	Verhältnis <b>84a</b> : <b>85a</b>
1	<b>81a</b>	MCPBA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	7 : 3
2	<b>81a</b>	MCPBA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 10 °C	8 : 2
4	<b>81a</b>	Trifluorperessigsäure, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , RT	4 : 6

**Tabelle 9:** Epoxidation des Silyl ethers **81a**

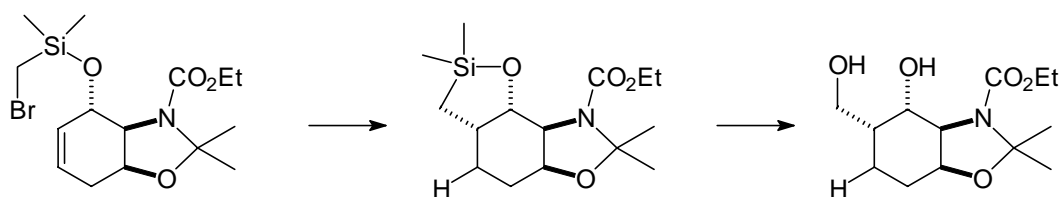
Die Bestimmung, in welchem Verhältnis die Epoxide **84a** und **85a** entstanden, erfolgte über Gaschromatographie. Bei einem Vergleich der Ergebnisse ließ sich feststellen, daß mit der Trifluorperessigsäure beide Diastereomere in annähernd gleicher Menge gebildet wurden. Die weniger reaktive *m*-Chlorperbenzoesäure zeigt dagegen eine deutliche Beeinflussung der Stereoselektivität durch den sterischen Einfluß des Silyl ethers, so daß die *trans*-Verbindung **84a** bei Raumtemperatur in einem Verhältnis von 7:3 gebildet wurde. Dieses Verhältnis ließ sich sogar noch etwas steigern, indem die Reaktion bei 10 °C durchgeführt wurde. Diese Temperaturniedrigung führt jedoch nicht nur zu einer Erhöhung der Selektivität sondern auch zu einer Verlängerung der Reaktionszeit von 12 auf 36 Stunden. Da die beiden Diastereomere **84a** und **85a** im DC ein unterschiedliches Laufverhalten aufweisen, sollte auch die Möglichkeit einer Trennung der Verbindungen bestehen.

Eine andere Möglichkeit, die Diastereoselektivität der Epoxidation eventuell weiter zu verbessern, stellt die Nutzung einer sterisch noch anspruchsvolleren Silylschutzgruppe dar.

Denkbar wäre hierfür zum Beispiel die tert.-Butyldiphenylsilyl-Gruppierung. Dies wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

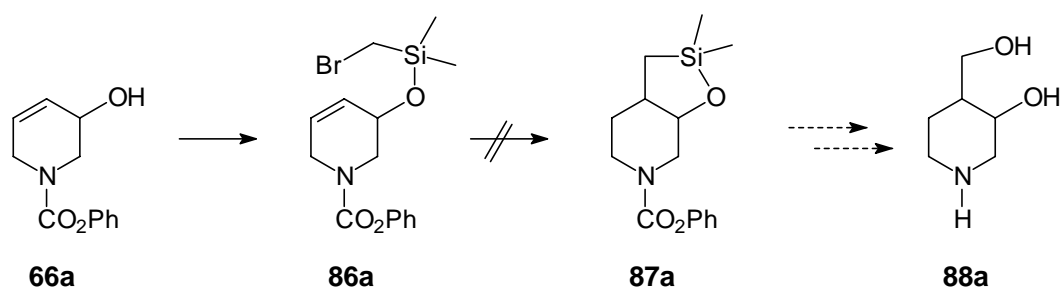
### 2.3.2.5 Nutzung eines Silylethers zur Einführung einer Kohlenstoffseitenkette

Da die Silylierung des Allylalkohols **66a** mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid gut funktionierte, wurde überlegt, einen Silylether zur Einführung einer Kohlenstoffseitenkette zu nutzen. So war aus einigen Synthesen von carbocyclischen Sechsring-Verbindungen bekannt, daß man mit dem bifunktionellen Brommethyldimethylsilylchlorid eine Alkohol-Funktion silylieren und anschließend die Seitenkette an eine Doppelbindung radikalisch addieren kann.<sup>97,109</sup> Diese Cyclisierung erfolgt in allen Fällen zum *cis*-Produkt bezogen auf die Alkohol-Funktion. Ein solches Beispiel von Landais<sup>110</sup> ist in Abbildung 78 gezeigt.



**Abbildung 78:** Synthese eines Amino-Carba-Zuckers von Landais

Die Anwendung dieses Synthesekonzepts sollte nun auch an dem Allylalkohol **66a** getestet werden, wobei man am Ende das hydroxylierte Piperidin **88a** erhalten sollte (Abbildung 79).



**Abbildung 79:** Syntheseversuch zur Darstellung der Verbindung **88a**

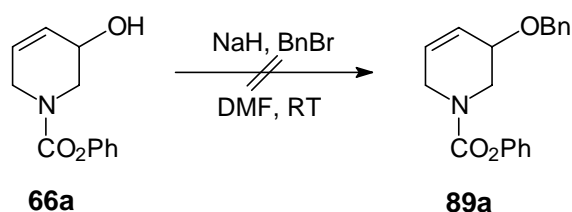
Zur Verwirklichung dieses Konzepts wurde zunächst der Alkohol **66a** mit Brommethyldimethylsilylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan umgesetzt, wobei in 50proz. Ausbeute das Silan **86a** erhalten wurde. Das Produkt **86a** war jedoch nicht sehr stabil und neigt sowohl bei längerer Lagerung als auch bei Chromatographie an Kieselgel zur

Zersetzung. Aufgrund dessen wurde die folgende radikalische Cyclisierung direkt mit dem isolierten Rohprodukt durchgeführt. Unter den üblichen Reaktionsbedingungen (Tributylstannan, Azoisobutyronitril (AIBN), Benzol, Rückfluß) konnte das gewünschte Produkt jedoch nicht erhalten werden. Es kam zu einer Zersetzung des Edukts. Da davon ausgegangen werden kann, daß genügend Silan für eine Cyclisierung vorhanden war, muß der Cyclisierungsschritt an sich Probleme machen. So wäre die Zersetzung des entstandenen Silans **86a** unter den für die Reaktion nötigen hohen Temperaturen möglich, oder die radikalischen Bedingungen führen unter Brom-Eliminierung lediglich zur Bildung des Trimethylsilans, das dann Nebenreaktionen erleidet. In jedem Fall führte die Reaktion nicht zur Bildung des Bicyclus **87a**.

### 2.3.2.6 Benzylierung des Allylalkohols **66a**

Eine weitere häufig für Alkohole eingesetzte Schutzgruppe, die sich durch große Stabilität auszeichnet ist die Benzyl-Gruppe. Um diese Gruppe einzuführen, werden sowohl basische als auch saure Methoden verwendet. Die am häufigsten genutzten Bedingungen sind Benzylbromid und Natriumhydrid in Dimethylformamid, wobei der Alkohol deprotoniert wird und dann das Benzylbromid nukleophil eingeführt wird. Eine zweite Variante, die unter sauren Bedingungen abläuft, ist die Umsetzung mit Benzyl-trichloracetimidat.<sup>111</sup>

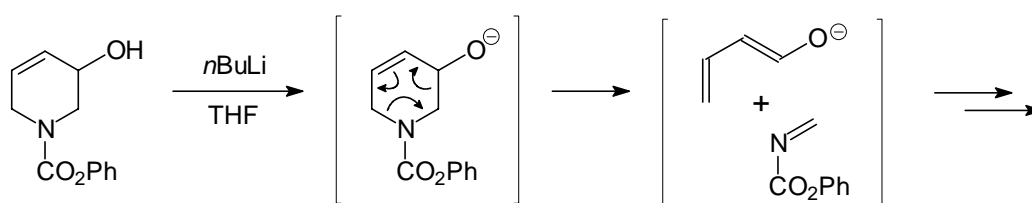
Beide Methoden wurden auf ihre Anwendbarkeit hin untersucht. Alle Versuche, den Alkohol **66a** mit starken Basen zu deprotonieren und anschließend mit Benzylbromid zur Reaktion zu bringen, blieben jedoch erfolglos. Dabei wurde sowohl Natriumhydrid in Dimethylformamid als auch *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran zur Deprotonierung getestet.



**Abbildung 80:** Versuch zur Benzylierung des Allylalkohols **66a** mit Benzylbromid

Da bei all diesen Versuchen nur Zersetzungsprodukte isoliert worden sind, was für diese Bedingungen ungewöhnlich erschien, wurde nach den Gründen gesucht. Dazu wurde eine Lösung des Alkohols **66a** in Tetrahydrofuran bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium

deprotoniert und anschließend bei unterschiedlichen Temperaturen Proben entnommen und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet. Dabei hätte eigentlich nur der Alkohol **66a** zurückerhalten werden sollen, was bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  auch der Fall war. Doch bereits bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurden ca. 50 % Zersetzungsprodukte festgestellt und bei  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis machte somit eindrucksvoll deutlich, warum viele Reaktionen, die unter Deprotonierung des Alkohols abliefen, fehlschlagen. Als Erklärung für dieses Verhalten läßt sich eine Arbeit von *Nicolaou*<sup>112</sup> zur Anionen-beschleunigten Retro-Diels-Alder-Reaktion heranziehen, die vermutlich für die Zersetzung verantwortlich ist. Darin wird beschrieben, daß Anionen eine starke Herabsetzung der Energiebarriere einer Retro-Diels-Alder-Reaktion bewirken, so daß diese Reaktion auch schon bei Raumtemperatur auftreten kann.



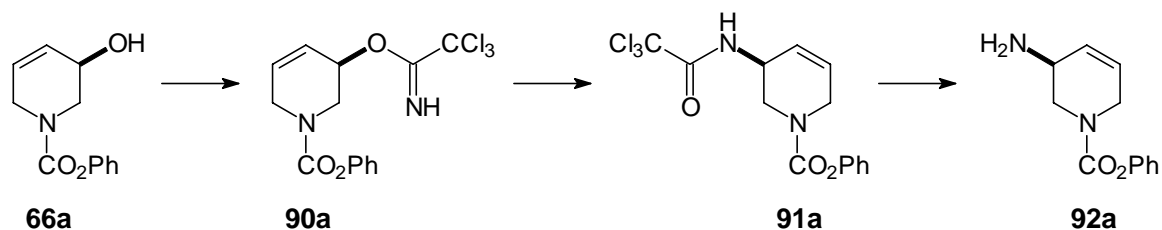
**Abbildung 81:** Postulierte Retro-Diel-Alder-Reaktion des Allylalkoholats

Bei einer Deprotonierung des Allylalkohols **66a** wird ein System erhalten, das ebenfalls eine solche Retro-Diels-Alder-Reaktion eingehen kann (Abbildung 81). Dabei werden mit einem Imin und einem Dien zwei Produkte gebildet, die weitere Reaktionen eingehen können. Hierdurch ließen sich auch die zahlreich gebildeten Zersetzungsprodukte erklären.

Aus diesen Ergebnissen folgt jedoch, daß alle Reaktionen, die unter Deprotonierung des Alkohols und bei erhöhten Temperaturen ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder darüber) ablaufen, zu keinem Ergebnis führen werden, was eine ganze Reihe von Umsetzungen ausschließt. Lediglich Reaktionen, die mit Hilfsbasen wie Triethylamin auskommen oder unter sauren Bedingungen ablaufen haben somit Erfolgsaussichten. Dieses Resümee gilt auch für den Allylalkohol **66b**, für den die gleichen Resultate erhalten wurden.

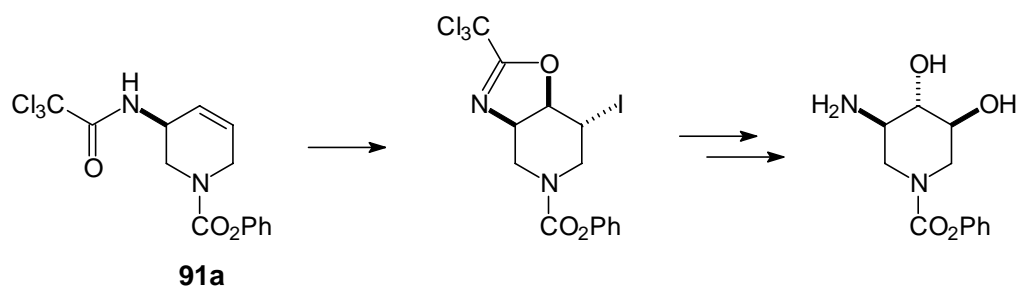
Die Bildung der Benzyl-Verbindung **89a** gelang dagegen unter sauren Bedingungen mit Benzyl-trichloracetimidat relativ gut (Abbildung 82).





**Abbildung 84:** Synthesekonzept zur stereoselektiven Darstellung des Allylamins **92a**

Eine Möglichkeit zur Funktionalisierung von Trichloracetamiden, die auf *Cardillo*<sup>115</sup> zurückgeht, ist die Bildung von Aminodiolen. Übertragen auf den Allylalkohol **66a** ließe sich auf diese Weise ein interessanter Azazucker-Vorläufer generieren. Dazu müßte über eine Iodcyclisierung eine Addition an die Doppelbindung vollzogen werden (Abbildung 85). Anschließend wären noch einige weitere Schritte (Spaltung des Oxazolin-Ringes, Epoxidbildung und Epoxidöffnung) nötig, bis letztlich ein Aminodiol erhalten würde.



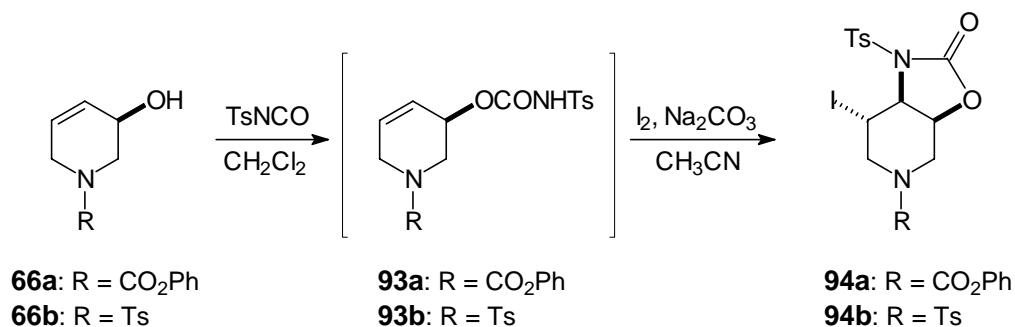
**Abbildung 85:** Konzept zur Bildung eines Aminodiols

Diese an sich sehr aussichtsreichen Ideen scheiterten jedoch relativ schnell, da keine Möglichkeit zur Darstellung des Trichloracetamids **90a** gefunden wurde. Da eine Deprotonierung des Allylalkohols mit starken Basen aufgrund der im vorherigen Kapitel 2.3.2.6 erhaltenen Ergebnisse nicht in Frage kommt, wurde versucht, über die Umsetzung mit DBU und Trichloracetonitril in Dichlormethan zum Erfolg zu kommen. Diese Reaktionen wurden bei niedrigen Temperaturen (-78 °C und -20 °C) durchgeführt, was zur Bildung des Imidats **90a** führen sollte.<sup>114</sup> Per DC-Kontrolle ließ sich auch die Bildung eines neuen Produkts feststellen, bei der Aufarbeitung wurden jedoch nur Zersetzungsprodukte erhalten. So verfärbte sich das Rohprodukt schon beim Einrotieren (Wasserbad 40 °C) schwarz. Da auch eine Veränderung der Aufarbeitung (statt Quenchen mit Ammoniumchlorid-Lösung nur Filtration über neutrales Aluminiumoxid) kein positives Ergebnis lieferte, ließ sich diese aussichtsreiche Funktionalisierung des Allylalkohols **66a** leider nicht verwirklichen.

Vermutlich ist das Trichloracetamid **90a** zu instabil und erleidet bereits unter den sanften Aufarbeitungsbedingungen eine Zersetzung.

### 2.3.2.8 Umsetzung der Allylalkohole **66a** und **66b** mit Tosylisocyanat

Neben der Addition von Nitrilen ist auch die Funktionalisierung von Allylalkoholen mit Isocyanaten eine interessante Reaktion, die zahlreiche Folgereaktionen erlaubt. Die am häufigsten eingesetzten Isocyanate sind das bifunktionelle Chlorisocyanat, Tosylisocyanat und Phenylisocyanat.<sup>103</sup> Durch Arbeiten von *Sugimura*<sup>116</sup> und *Landais*<sup>110a</sup> inspiriert, wurde die Addition des Tosylisocyanats mit anschließender Iodcyclisierung an die Doppelbindung genauer untersucht.<sup>117</sup> Dabei wurden die funktionalisierten Carbamate **93a** bzw. **93b** erst gar nicht isoliert, sondern direkt in die bicyclischen Verbindungen **94a** bzw. **94b** umgewandelt (Abbildung 86).

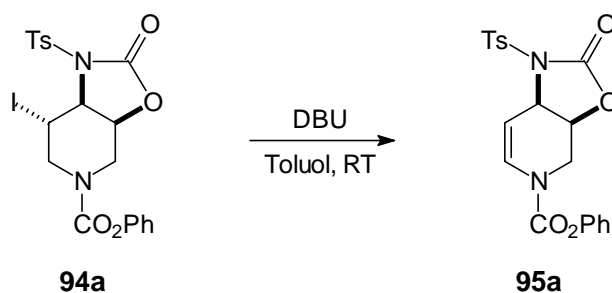


**Abbildung 86:** Umsetzung der Allylalkohole **66a** und **66b** mit Tosylisocyanat

Diese Cyclisierung, die über eine elektrophile Aktivierung der C=C-Doppelbindung verläuft, führte in beiden Fällen selektiv zur Bildung der Bicyclen **94a** bzw. **94b**. Anhand der erhaltenen Spektren ließen sich die erfolgreichen Umsetzungen leicht nachvollziehen, da in den NMR-Spektren keine Signale mehr für die olefinischen Wasserstoff- bzw. Kohlenstoffatome zu erkennen waren. Dafür konnte in beiden Fällen die Anwesenheit einer zusätzlichen Toluolsulfonsäure-Einheit nachgewiesen werden. Ein anderes, deutliches Indiz war ein Signal im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum um die 18 ppm für das tertiäre Jod-substituierte Kohlenstoffatome.

Als weiterführende Funktionalisierungen wurden zwei Reaktionen untersucht. Bei der Eliminierung von Jodwasserstoff aus der Verbindung **94a**, kam es zur Ausbildung des cyclischen Enamins **95a**. Diese Reaktion wurde durch die Umsetzung mit DBU erreicht.



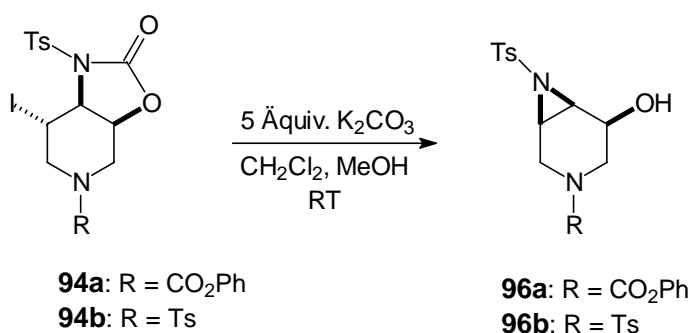


**Abbildung 87:** Darstellung des cyclischen Enamins **95a**

Die Reaktion führte zu einem Molekül, das um eine HI-Gruppe leichter war als das eingesetzte Edukt, wie sich anhand der Elementaranalyse und dem Massenspektrum mit einem Molpeak bei  $m/z = 414$  belegen läßt. Daß dabei aber selektiv die Verbindung **95a** mit einer Ausbeute von 88 % gebildet wurde, konnte nur durch die NMR-Spektren bestimmt werden. So besitzt das erhaltene Produkt nur noch eine Methylengruppe neben dem Sechsring-Stickstoff-Atom und die NMR-Signale für die neu gebildete C=C-Doppelbindung und deren Protonen liegen mit 129 bzw. 102 ppm und 7.2 bzw. 5.3 ppm in einem für Enamine typischen Bereich.

### 2.3.2.9 Bildung der Aziridine **96a** bzw. **96b**

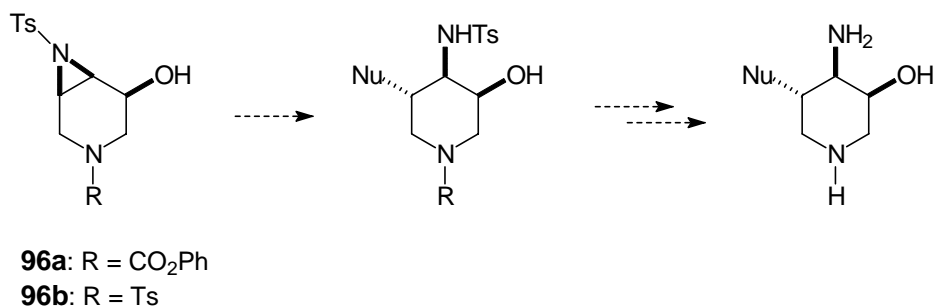
Eine andere interessante Umwandlung stellt die Bildung von Aziridinen ausgehend von den Jod-Verbindungen **94a** bzw. **94b** dar. So besteht die Möglichkeit unter basischer Hydrolyse der einen Carbamat-Struktur und gleichzeitiger Eliminierung von Jod zu den Verbindungen **96a** bzw. **96b** zu gelangen.



**Abbildung 88:** Darstellung der Aziridine **96a** bzw. **96b**

Die bei dieser Reaktion erhaltenen Produkte zeigten wieder eine OH-Schwingung im IR-Spektrum, was auf eine Hydrolyse des cyclischen Carbamats hinwies. Gleichzeitig war aber auch keine Kohlenstoff-Jod-Bindung mehr vorhanden, wie das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigte. Da leider auch die Tosyl-Verbindung **96b** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum keine Aussage über die Stereochemie des gebildeten Aziridins zuließ, konnte nur aufgrund des Mechanismus und der Literaturergebnisse<sup>117b</sup> geschlossen werden, daß es sich um das *cis*-Aziridin mit der angegebenen Struktur handelt. Eine Röntgenstrukturanalyse der Verbindungen **96a** bzw. **96b** war nicht möglich, da keine passenden Kristalle gezüchtet werden konnten.

Da Aziridine ähnlich wie Epoxide von Nucleophilen geöffnet werden können, besteht hier prinzipiell die Möglichkeit zur Bildung von trisubstituierten Piperidinsystemen mit einer Amino-Gruppe in 4-Position (Abbildung 89).



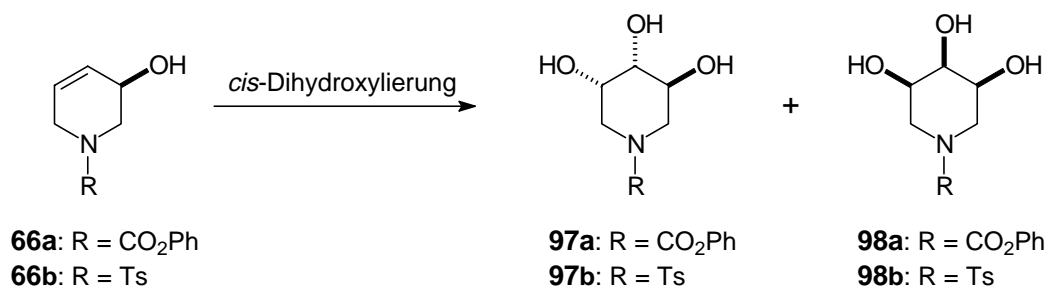
**Abbildung 89:** Möglichkeiten zur Funktionalisierung der Aziridine **96a** bzw. **96b**

Dabei ist es sehr wahrscheinlich, daß die Öffnung durch Nucleophile analog den Ergebnissen bei dem analogen Epoxid **100a** in 5-Position erfolgt. So sind in der Literatur einige Beispiele für die Addition von Siliciumorganylen,<sup>118</sup> Cyanid,<sup>119</sup> Aminen,<sup>120</sup> Aziden<sup>121</sup> und Wasser<sup>122</sup> an geschützte Aziridine beschrieben. Es bestehen somit noch eine Reihe an Möglichkeiten diese Moleküle zum selektiven Aufbau von substituierten Piperidinsystemen zu nutzen.

### 2.3.2.10 *cis*-Dihydroxylierung der Allylalkohole **66a** bzw. **66b**

Neben den Versuchen zur Funktionalisierung der Alkohol-Funktion wurde parallel auch untersucht, welche Möglichkeiten sich aus einer direkten Addition an die Doppelbindung des Allyl-Systems ergeben. Eine der einfachsten Reaktionen, die direkt zu trihydroxylierten Verbindungen führt, ist die in der Literatur gut untersuchte *cis*-Dihydroxylierung. Als Reagenzien stehen hierfür grundsätzlich mehrere Alternativen offen, wobei in dieser Arbeit

nur die katalytischen Varianten mit Osmiumtetroxid und Rutheniumtetroxid zum Einsatz kommen.



**Abbildung 90:** *cis*-Dihydroxylierung der Allylalkohole **66a** bzw. **66b**

Bei den eigenen Versuchen wurden recht unterschiedliche Ergebnisse erhalten, die in Tabelle 10 zusammengestellt sind.

Nr.	Edukt	Reagenzien	Ausbeute	Verhältnis <b>97:98</b>
1	<b>66a</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , NMO, Aceton/H <sub>2</sub> O, RT	64 %	> 90 : 10
2	<b>66a</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/EE/H <sub>2</sub> O, 0 °C	55 %	> 90 : 10
3	<b>66b</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , NMO, Aceton/H <sub>2</sub> O, RT	84 %	> 90 : 10
4	<b>66b</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/EE/H <sub>2</sub> O, 0 °C	69 %	> 90 : 10
5	(+)- <b>66a</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/EE/H <sub>2</sub> O, 0 °C	40 %	> 90 : 10
6	(+)- <b>66a</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , NMO, Aceton/H <sub>2</sub> O, RT	40 %	> 90 : 10
7	(-)- <b>66a</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O, 0 °C	48 %	> 90 : 10

**Tabelle 10:** Ergebnisse der *cis*-Dihydroxylierungsversuche

So wurde bei den Umsetzungen der racemischen Allylalkohole generell ein Diastereomerenverhältnis von größer 90:10 zugunsten der *trans*-Verbindungen erhalten. Dieses Ergebnis ergab sich aufgrund der NMR-Spektren der erhaltenen Rohprodukte, in denen jeweils nur ein Triol identifiziert werden konnte, und aufgrund der chromatographischen Daten (GC, DC). Ein weiterer Beweis für die hohe Selektivität ergab sich aus der Peracetylierung der isolierten Rohprodukte. So zeigte das unter Nr. 1 erhaltene Triacetat in den NMR-Spektren nur geringe Menge eines anderes Diastereomers.

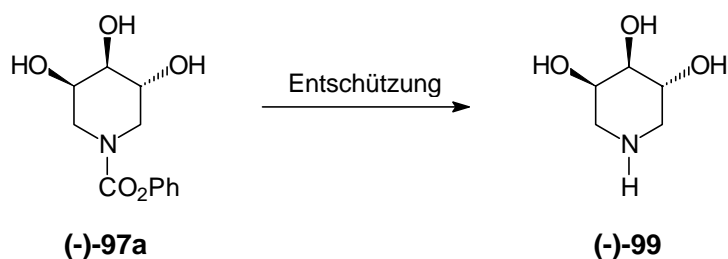
Daß es sich, wie auch von *Kishi*<sup>123</sup> bei Cyclohexenol gefunden, bei den Hauptprodukten um die Verbindungen **97a** bzw. **97b** handelte, ergab sich anhand der NMR-Spektren. Da sie im Gegensatz zu den Triolen **98** keine Symmetrie besitzen, wurden auch fünf unterschiedliche

Kohlenstoff-Signale für den Piperidin-Ring im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erhalten. Im Fall der symmetrischen Verbindungen **98a** bzw. **98b** sollte nur die Hälfte an Signalen erhalten werden, da sie eine Spiegelebene besitzen.

Enttäuschend waren die insgesamt nur mittelmäßigen Ausbeuten. Sie waren im Fall der Osmiumtetroxid-katalysierten Reaktionen zwar teilweise besser, konnten aber in keinem Fall überzeugen. Da auch mehrmaliges Extrahieren mit den polaren organischen Lösungsmitteln Dichlormethan oder Essigsäureethylester keine Verbesserung brachten, scheint der Verlust durch eine Nebenreaktion (eventuell Überoxidation/Glycolspaltung) begründet zu sein. Unverständlich blieb jedoch, wieso bei den *cis*-Dihydroxylierungen der enantiomerenreinen Alkohole (+)-**66a** bzw. (-)-**66a** die Ausbeuten noch geringer ausfielen. Hier lagen die Rohausbeuten jeweils zwischen 40 und 50 %. Durch weitere Verluste bei der chromatographischen Reinigung war die Endausbeute an analysenreinem Triol von 30 % eher ernüchternd.

#### 2.3.2.11 Entschützung des enantiomerenreinen Triols (-)-**97a**

Der große Vorteil dieser Vorgehensweise, der die schlechte Ausbeute der Dihydroxylierung wieder etwas ausgleicht, ist jedoch, daß nun nur noch eine Entschützung der Carbamat-Schutzgruppe erfolgen mußte und als Resultat das enantiomerenreine Piperidintriol in beiden absoluten Konfigurationen erhalten werden kann. Diese Entschützung gestaltete sich allerdings schwieriger, als zunächst erwartet. So wurden dieselben Schwierigkeiten erfahren, die auch *Blanda*<sup>31</sup> in seiner Dissertation beschreibt. Aus der Literatur ist zwar seit längerem bekannt, daß sich Phenylcarbamate mit nukleophilen Aminen in Urethane umwandeln lassen<sup>124</sup> und mit unterschiedlichen Basen entschützt werden können (Tabelle 11), unter den zunächst getesteten Bedingungen wurde jedoch nur das Edukt zurückerhalten oder aber Zersetzung beobachtet.



**Abbildung 91:** Versuche zur Entschützung des Triols (-)-97a

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	(-)-97a	KOH, H <sub>2</sub> O/EtOH, Δ, 48 h <sup>125</sup>	Edukt
2	(-)-97a	LiAlH <sub>4</sub> , THF, Δ, 12 h <sup>126</sup>	Edukt
3	(-)-97a	KOtBu, THF, Δ, 48 h <sup>127</sup>	Zers.
4	(-)-97a	H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> , Δ, 24 h	89 %

**Tabelle 11:** Versuche zur Entschützung der Verbindung (-)-97a

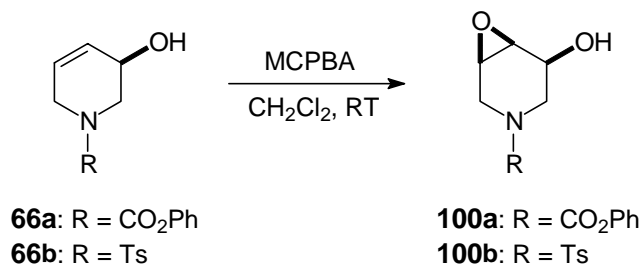
Neben diesen getesteten Bedingungen existieren noch weitere Methoden zur Entschützung von Phenylcarbamaten, die aber alle über die nukleophile Addition einer Base an das Carbamat ablaufen.<sup>128</sup> Mit der sterisch anspruchsvollen Base Kalium-tert.-butylat ist sogar der Austausch der Phenyl-Gruppe gegen eine tert.-Butyl-Gruppe bekannt.<sup>127</sup> Unter diesen Bedingungen kam es jedoch nur zur Zersetzung des Edukts. Mit der Hydrazinolyse wurde letztlich aber eine Reaktion gefunden, die zur Spaltung der Carbamat-Gruppe geeignet ist und den freien Azazucker in einer Ausbeute von 89 % liefert. Die Reinigung des Produkts erfolgte über Ionenaustauschchromatographie.

Für die Verbindung (-)-99 wurde ein Drehwert von  $\alpha = -41$  ( $c = 0.9$ , H<sub>2</sub>O) erhalten. In der Literatur ist bislang nur der von Ganem<sup>129</sup> für das Hydrochlorid der Verbindung beschriebene Wert von  $\alpha = -16$  ( $c = 0.9$ , MeOH) bekannt. Die aus den NMR-Spektren erhaltenen Daten stimmen mit den Literaturwerten gut überein. Somit konnte hier zweifelsfrei gezeigt werden, daß sich dieses Synthesekonzept zur Darstellung von Azazuckern eignet.

### 2.3.2.12 Epoxidation der Allylalkohole 66a bzw. 66b mit m-Chlorperbenzoesäure

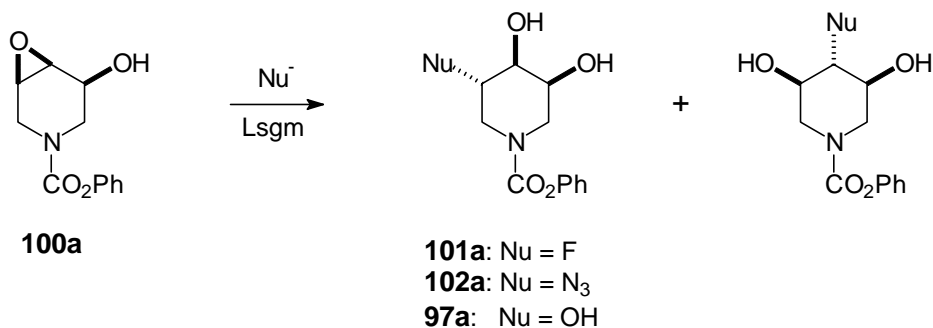
Die Doppelbindung in den Allylalkoholen 66 läßt sich aber nicht nur *cis*-dihydroxylieren, sondern auch stereoselektiv mit Persäuren epoxidieren.<sup>130</sup> Dabei wirkt die vorhandene

Alkohol-Funktion als dirigierende Gruppe. So führt die Reaktion selectiv zur Bildung der *cis*-Epoxide **100a** bzw. **100b**.



**Abbildung 92:** Epoxidation der Allylalkohole **66a** bzw. **66b**

Die Umsetzung mit *m*-Chlorperbenzoesäure liefert die gewünschten Epoxide in jeweils etwa 90proz. Ausbeute. Die Reaktion konnte per DC-Kontrolle gut verfolgt werden und war oft nach 6 bis 12 Stunden beendet. Eine chromatographische Reinigung war in den meisten Fällen nicht mehr notwendig, da das Rohprodukt kaum Verunreinigungen enthielt. Mit den Epoxiden **100a** bzw. **100b** standen nun Verbindungen zur Verfügung, die sich mit geeigneten Nucleophilen öffnen lassen sollten. Für diese Reaktionen wurde nur die Carbamat-geschützte Verbindung **100a** eingesetzt, da sie in größeren Mengen zur Verfügung stand (Abbildung 93).



**Abbildung 93:** Öffnung des Epoxids **100a** mit unterschiedlichen Nucleophilen

Für die Darstellung von Azazuckern wären neben Stickstoff- und Sauerstoff-Nucleophilen auch Halogene und Kohlenstoff-Nucleophile interessante Reagenzien. Aus diesem Grund wurden mehrere unterschiedliche Nucleophile auf ihre Eignung in dieser Reaktion getestet.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
1	<b>100a</b>	NEt <sub>3</sub> *3HF, 80 °C, 120 h	<b>101a</b>	53 %
2	<b>100a</b>	NaN <sub>3</sub> , NH <sub>4</sub> Cl, MeOH/H <sub>2</sub> O, Δ	<b>102a</b>	84 %
3	<b>100a</b>	H <sub>2</sub> O, kat. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , Dioxan/H <sub>2</sub> O, 80 °C	<b>97a</b>	56 %
4	<b>100a</b>	Et <sub>2</sub> AlCN, Toluol, RT	Zersetzung	
5	<b>100a</b>	LiC≡CH, H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , DMSO, RT	Zersetzung	

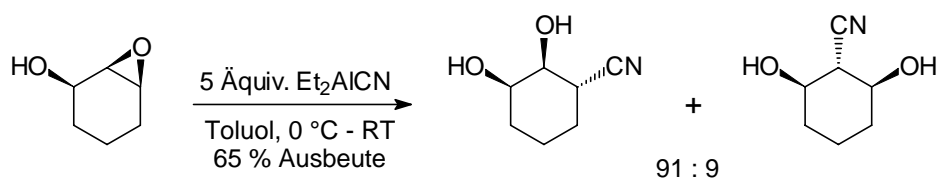
**Tabelle 12:** Getestete Reagenzien für die Öffnung des Epoxids **100a**

Mit dem guten Nukleophil Natriumazid stellte die Epoxidöffnung kein Problem dar und ergab selektiv das geplante Produkt **101a** in guter Ausbeute von 84 %. Zur Verifizierung der Struktur diente wieder hauptsächlich das NMR-Spektrum. Da die Addition des Azid-Anions über einen Molpeak bei 278 m/z und eine Schwingung bei 2120 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum eindeutig belegt werden konnte, blieb die Frage offen, an welcher Position das Epoxid geöffnet wurde. Doch auch hier half erneut eine Symmetriebetrachtung weiter. Hätte die Öffnung nicht in 5-Position stattgefunden, sondern in 4-Position, so wäre eine symmetrische Verbindung mit einer Spiegelebene entstanden. Dies ergäbe aufgrund der Symmetrie im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum eine Verringerung der auftretenden Signale, was für das gebildete Produkt aber nicht gefunden wurde. Dieses Ergebnis wurde auch für die Epoxidöffnungen mit den anderen Nukleophilen beobachtet. Wenn man annimmt, daß die Hydroxy-Gruppe eine äquatoriale Position einnimmt, wird hier die Fürst-Plattner-Regel relativ streng eingehalten und es kommt zu einer *trans*-diaxialen Öffnung des Oxirans.<sup>131</sup> Positiv wirkt sich hierbei aber sicherlich auch der geringere Anspruch der 5-Position aus. Anhand der NMR-Spektren der Rohprodukte muß die Selektivität dieser Reaktion jedenfalls über 90:10 liegen.

Die Reaktion des Epoxids **100a** mit dem Fluorid-Nukleophil Triethylamin-tris-hydrofluorid gelang nur bei langen Reaktionszeiten. Hier machte sich schon die im Gegensatz zum Azid schlechtere Nukleophilie des Reagenzes bemerkbar. Die bei dieser Reaktion erzielte Ausbeute betrug nach chromatographischer Reinigung 53 %. Die erfolgreiche Epoxidöffnung ließ sich anhand der NMR-Spektren gut nachvollziehen, da das Fluor als magnetisch aktiver Kern sowohl im <sup>1</sup>H-NMR- als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum Kopplungen zu den benachbarten Wasserstoff- bzw. Kohlenstoffatomen zeigt.

Eine Alternative zur Darstellung des Triols **97a** durch *cis*-Dihydroxylierung des Allylalkohols **66a** ist die säurekatalysierte Reaktion des Epoxids **100a** mit Wasser, da hierbei ein Produkt mit der gleichen Stereochemie erhalten wird. Diese Umsetzung zeigte auch wieder die Selektivität der Öffnung in der 5-Position des Piperidin-Ringes, da tatsächlich das gleiche Produkt erhalten wurde, wie ein Vergleich der spektroskopischen Daten ergab. Da die Ausbeute bei dieser Umsetzung mit etwas über 50 % nicht gut war, konnte diese zweistufige Alternative zur Bildung des Triols **97a** aber nicht überzeugen.

Die Addition eines Kohlenstoff-Nukleophils an das Epoxid **100a** gelang jedoch nicht. Mit Blick auf spätere Funktionalisierungen wurden mit Lithiumacetylid und dem Diethylaluminiumcyanid<sup>132</sup> zwei Reagenzien gewählt, die in der Literatur schon erfolgreich für ähnliche Reaktionen eingesetzt worden sind. So zeigte *Benedetti*<sup>133</sup> erst kürzlich, daß am entsprechenden carbacyclischen System eine Epoxidöffnung möglich ist (Abbildung 94).



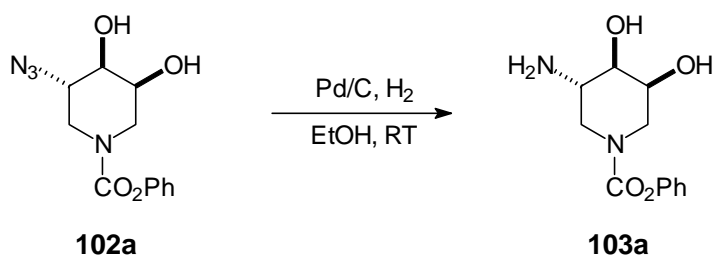
**Abbildung 94:** Epoxidöffnung mit  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  von *Benedetti*

Aber selbst die exakte Befolgung der angegebenen Bedingungen führten nicht zum Erfolg. Es wurde lediglich eine Zersetzung des eingesetzten Epoxids beobachtet. Dies legt den Schluß nahe, daß das im Überschuß eingesetzte Reagenz eine Nebenreaktion mit der Schutzgruppe eingeht. Dieser Verdacht ist nicht unbegründet, da Diethylaluminiumcyanid auch zur Addition an Carbonylverbindungen geeignet ist.<sup>134</sup> Wurde es jedoch äquimolar eingesetzt, erfolgte keine Reaktion.

### 2.3.2.13 Reduktion des Azido-diols **102a** mit Wasserstoff

Da die Azid-Gruppe in der Verbindung **102a** nur als Vorläufer für die Amin-Funktion dienen sollte, wurde im nächsten Schritt die Reduktion dieser Gruppierung näher untersucht. Die präparativ einfachste Methode stellt dabei die Pd-katalysierte Reduktion mit Wasserstoff dar, was in diesem Fall auch zum Erfolg führte.

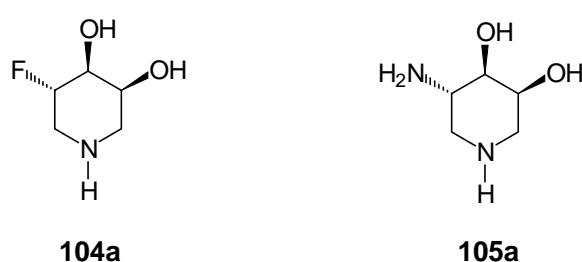




**Abbildung 95:** Reduktion des Azids **102a**

Bei dieser Reaktion, die nach 24 Stunden beendet war, wurde das gewünschte Amin **103a** mit einer Ausbeute von 82 % erhalten. Eine Reinigung des Produkts war dabei nicht nötig. Die erfolgreiche Umsetzung ließ sich anhand des IR-Spektrums gut belegen, da die charakteristische Schwingung des Edukts für die Azid-Funktion bei  $2120\text{ cm}^{-1}$  verschwunden war. Die Valenzschwingungen der neu gebildeten  $\text{NH}_2$ -Gruppe wurden jedoch von den beiden Hydroxy-Funktionen überlagert. Die erhaltenen NMR-Spektren und das Massenspektrum stützen ebenfalls die Bildung desamins **103a**.

Da der Allylalkohol **66a** in enantiomerenreiner Form zugänglich ist, besteht durch diese stereoselektive Reaktionssequenz auch die Möglichkeit, die Fluor-substituierte Verbindungen **101a** und das Amin **103a** enantioselectiv darzustellen. Auf diese Weise besteht ein Zugang zu den bislang nicht literaturbekannten Molekülen **104a** bzw. **105a**, was erneut das Potential dieses Synthesekonzepts aufzeigt.

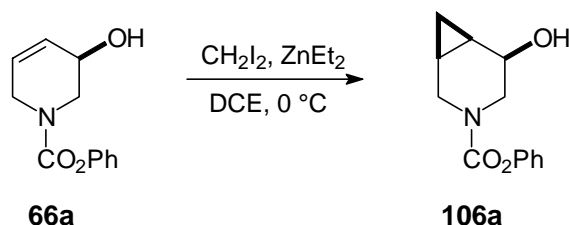


**Abbildung 96:** Über dieses Synthesekonzept zugängliche hydroxylierte Piperidine

#### 2.3.2.14 Cyclopropanierung des Allylalkohols **66a**

Eine weitere stereoselektive Reaktion von Allylalkoholen ist die Cyclopropanierung nach Simmons-Smith.<sup>130</sup> Ebenso wie bei der Epoxidation der Allylalkohole hat die Hydroxy-Gruppe auch hier einen dirigierenden Effekt, so daß es selektiv zu einer *syn*-Addition kommt.

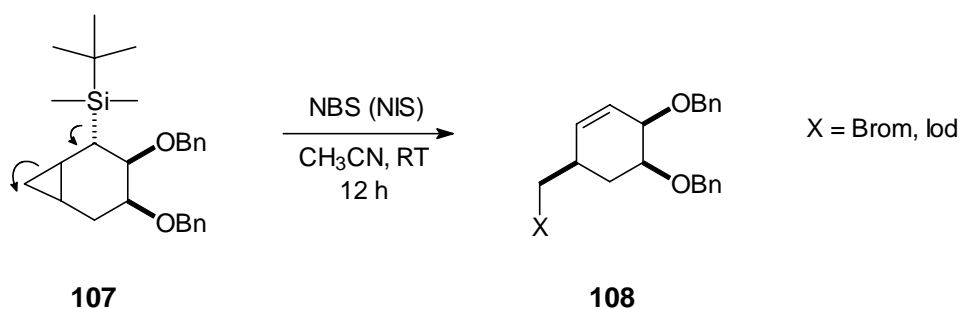
Die Reaktion ist im Fall von carbocyclischen Sechsring-Systemen von *Denmark*<sup>135</sup> gut untersucht. Unter den von ihm und einer anderen Arbeitsgruppe<sup>136</sup> genutzten Bedingungen führte auch die Reaktion des Allylalkohols **66a** selektiv zur Bildung der bicyclischen Verbindung **106a**.



**Abbildung 97:** Cyclopropanierung des Allylalkohols **66a**

Durch die Verwendung von Diethylzink ließ sich dabei die aufwendige Darstellung eines Zink-Kupfer-Paares vermeiden. Die Reaktion ergab den Alkohol **106a** in einer Aubeute von 81 %. Bei der Analyse der spektroskopischen Daten fiel vor allem die Methylen-Gruppe des Cyclopropanringes bei 5.0 ppm im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum auf. Diese starke Hochfeldverschiebung machte sich auch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bemerkbar, wo die Protonen der Brücke bei 0.74 bis 0.57 ppm ein Multiplett ausbildeten. Obwohl durch die chromatographische Reinigung Nebenprodukte abgetrennt wurden, zeigte sich die Verbindung unter normalen Bedingungen wenig stabil und bereits nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde eine deutliche Verfärbung und Bildung von Zersetzungsprodukten festgestellt.

Da eine Nutzung als Azazucker für diese Verbindung nicht in Frage kommt, sie ist nicht polar genug, wurde nach sinnvollen Derivatisierungen für Cyclopropane gesucht. Bei der Suche nach derartigen Funktionalisierungen fielen vor allem radikalische Reaktionen auf. So konnte *Landais*<sup>110a</sup> das Cyclopropan-Derivat **107** zur Bildung des Carbocyclus **108** nutzen.

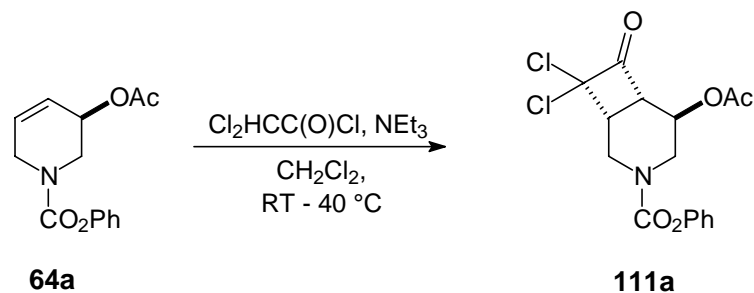


**Abbildung 98:** Funktionalisierung des Cyclopropan-Derivats **107** nach *Landais*



### 2.3.3.1 Versuch einer [2+2]-Cycloaddition an das Allylacetat **64a**

Die Cycloaddition von Ketenen an Alkene, die zu den entsprechenden Cyclobutanonen führt, ist in der präparativen organischen Chemie von großer Bedeutung.<sup>138</sup> Dies ergibt sich vor allem aus der Tatsache, daß die Reaktion, ähnlich wie die Diels-Alder-Reaktion, eine stereo- und regiokontrollierte Addition erlaubt, deren Produkte sich meist über die Woodward-Hoffmann-Regeln<sup>139</sup> erklären lassen. Die Cycloaddition ist aber nicht nur aus mechanistischer Sicht interessant, sondern die gebildeten Produkte lassen sich häufig auch durch einfache Transformationen in andere Strukturelemente umwandeln.<sup>140</sup> In der Regel werden für die Umsetzung elektronenreiche Olefine eingesetzt, es sind aber auch Beispiele von nicht aktivierten C=C-Doppelbindungen bekannt. Aus diesem Grund wurde geprüft, ob die Reaktion des Allylacetats **64a** mit dem Dichlorketen zu dem erhofften Produkt **111a** führt (Abbildung 100).

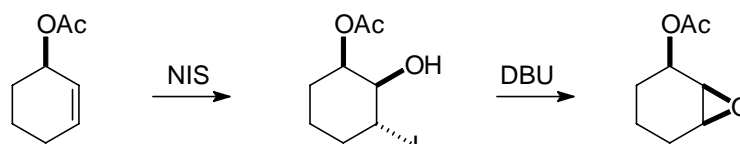


**Abbildung 100:** Versuch der Cycloaddition von Dichlorketen an das Allylacetat **64a**

Die Bildung des Dichlorketens erfolgte durch Reaktion von Dichloracetylchlorid mit Triethylamin. Da eine starke Verfärbung der Reaktionslösung zu beobachten war, wurde vermutet, daß die Bildung des Ketens auch stattgefunden hat. Allerdings zeigte die nach 2 Stunden durchgeführte DC-Kontrolle immer noch die Anwesenheit von Edukt, woraufhin weiteres Reagenz zugegeben wurde und die Reaktion auf Rückflußtemperatur erhitzt wurde. Nach weiteren 12 Stunden wurde die Umsetzung abgebrochen und ein schwarzes Öl isoliert, das im wesentlichen aus dem eingesetzten Edukt **64a** und diversen anderen Nebenprodukten bestand. Diese Nebenprodukte wurden vermutlich durch eine Dimerisierung des Dichlorketens oder ähnliche Abfangreaktionen verursacht, da keine Cycloadditionsprodukte mit dem Allylacetat **64a** gefunden wurden. Offenbar war die Doppelbindung für die Cycloaddition mit Ketenen nicht reaktiv genug. Ein ähnliches Ergebnis wird auch von *Blanda*<sup>31</sup> an einem analogen Homoallylsystem beschrieben.

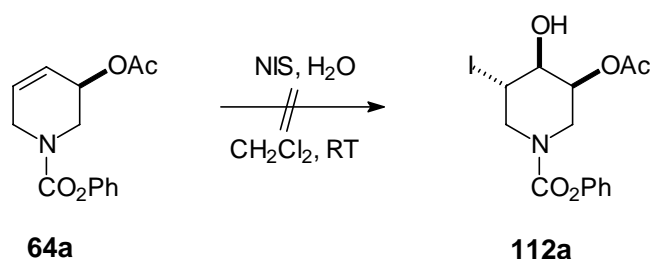
### 2.3.3.2 Versuche zur Hydroxyhalogenierung des Allylacetats 64a

Ein weiterer Versuch zur Funktionalisierung des Allylacetats **64a** beruhte auf Ergebnissen von *Sweeney*<sup>141</sup>. Er konnte zeigen, daß bei der Jodhydrinbildung von Acetoxycyclohex-2-en selektiv nur ein Produkt erhalten wird (Abbildung 101). Die bei dieser Reaktion erhaltene relative Stereochemie des Produkts wurde unter anderem durch Bildung eines *cis*-Epoxids belegt.



**Abbildung 101:** Funktionalisierung von Acetoxycyclohex-2-en nach *Sweeney*

Bei der Übertragung dieser Transformation auf das Allylacetat ließe sich die Verbindung **112a** erhalten, wobei das enthaltene Jod eventuell nukleophile Substitutionen erlauben würde. Ein Vorteil dieser Reaktionssequenz gegenüber einer Öffnung des Epoxids **100a** bestände in einer Verringerung der benötigten Schritte.



**Abbildung 102:** Versuch der Hydroxyiodierung des Allylacetats **64a**

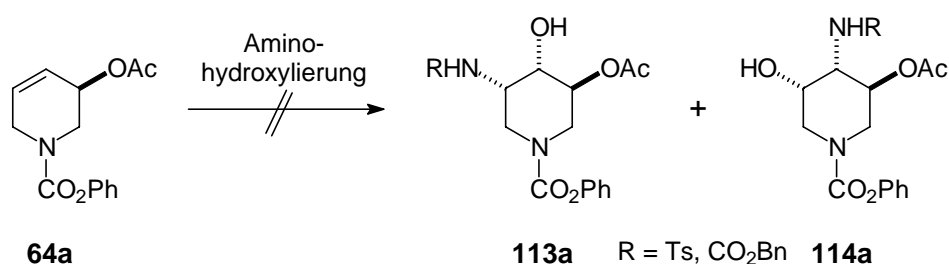
Unter den von *Sweeney* angegebenen Bedingungen konnte jedoch keine Reaktion festgestellt werden. Es wurde lediglich das eingesetzte Edukt zurückgewonnen. Auch die Variation der Vorschrift durch Erhöhung der Temperatur und längere Reaktionszeiten brachten keine Veränderung.

### 2.3.3.3 Versuche zur Aminohydroxylierung des Allylacetats 64a

Eine ebenfalls sehr interessante und sowohl racemisch, als auch enantiomerenrein durchführbare Reaktion an C=C-Doppelbindungen ist die von *Sharpless* entwickelte Aminohydroxylierung. So wurde die racemische Variante bereits 1976 zum ersten Mal in der

Literatur erwähnt und zwei Jahre später eine verbesserte Reaktion präsentiert.<sup>142</sup> Die asymmetrische Reaktionsführung der Aminohydroxylierung gelang jedoch erst Ende der 80er Jahre in guten Ausbeuten und Regioselektivitäten.<sup>143</sup> Die Reaktion wurde kürzlich auch in einem Konzept zur Synthese von Azazuckern eingesetzt, um die nötigen Edukte enantiomerenrein darzustellen.<sup>144</sup>

Da im vorliegenden Fall bereits eine sehr gute Methode zur Synthese des enantiomerenreinen Allylacetats **64a** vorlag, wurde nur die racemische Variante zur Derivatisierung der C=C-Doppelbindung untersucht. Dabei wurde davon ausgegangen, daß die Acetoxy-Gruppe eine stereochemische Kontrolle der Umsetzung erlauben sollte. So konnte *Eustache*<sup>145</sup> in einer Synthese von Valiolamin zeigen, daß eine Benzyloxy-Gruppe einen solchen *anti*-dirigierenden Effekt besitzt. Bei den eigenen Versuchen zur Aminohydroxylierung kamen nun mehrere unterschiedliche Reaktionsbedingungen zum Einsatz, die in Tabelle 13 aufgelistet sind.



**Abbildung 103:** Versuche zur Aminohydroxylierung des Allylacetats **64a**

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	<b>64a</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , Chloramin-T, <i>t</i> BuOH/H <sub>2</sub> O, 50 °C, 48 h	Edukt
2	<b>64a</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , Chloramin-T, kat. Me <sub>3</sub> NBnCl, CHCl <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O, 80 °C, 36 h	Edukt
3	<b>64a</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , BnOC(O)NCINa, <i>n</i> -PrOH/H <sub>2</sub> O, RT, 48 h	Edukt

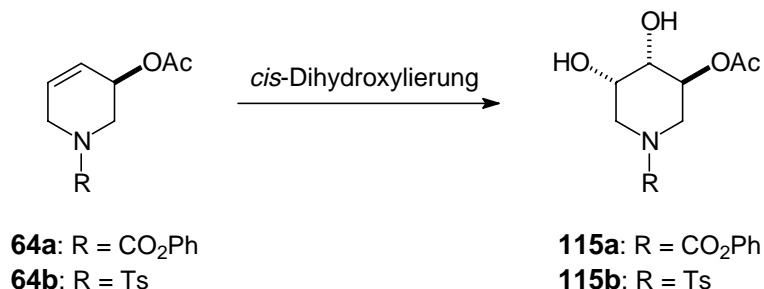
**Tabelle 13:** Versuche zur Aminohydroxylierung des Allylacetats **64a**

Die verwendeten Bedingungen entsprachen den von *Sharpless* beschriebenen Verfahren zur racemischen Aminohydroxylierung.<sup>142</sup> Dabei sollten vor allem die unter Phasentransferbedingungen ablaufende Reaktion (Nr. 2) und die Umsetzung mit dem reaktiveren Reagenz BnOC(O)NCINa<sup>146</sup> (Nr. 3) erfolgreich sein. In allen Fällen wurde jedoch nur das eingesetzte Edukt **64a** zurückerhalten. Dabei konnten weder durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur oder der Reaktionszeiten, noch durch Zugabe zusätzlichen Reagenzes eine Umsetzung bewirkt werden. Die Gründe für dieses Ergebnis blieben unklar. Da die Reaktion weder luft- noch feuchtigkeitsempfindlich ist und auch das Allylacetat sehr sauber eingesetzt werden

konnte, fallen diese Gründe nicht ins Gewicht. Da die Aminohydroxylierung in der Literatur sowohl an elektronenreichen (z. B. Stilben) als auch elektronenarmen ( $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern) C=C-Doppelbindungen durchgeführt wird, können an sich auch stereoelektronische Gründe nicht die ausschlaggebenden Faktoren sein. Es ist daher eher zu vermuten, daß der für die Reaktion notwendig katalytische Cyclus des Osmiumtetroxids gestört ist und sich das Reagenz nicht regenerieren kann. Da aber nicht mit äquimolaren Mengen Osmiumtetroxid gearbeitet werden sollte (aus toxikologischen Gesichtspunkten bedenklich), wurde auf eine weitere Verfolgung dieses Konzeptes zur Funktionalisierung verzichtet.

#### 2.3.3.4 cis-Dihydroxylierung des Allylacetats **64a** bzw. **64b**

Ähnlich wie bei der *cis*-Dihydroxylierung der entsprechenden Allylalkoholen **66a** bzw. **66b** wurde auch bei den Reaktionen der Allylacetate **64a** bzw. **64b** gute Ergebnisse erhalten. Die beiden Verbindungen ließen sich sowohl mit der OsO<sub>4</sub>-katalysierten als auch der RuO<sub>4</sub>-katalysierten Methode mit hohen Selektivitäten umsetzen (Tabelle 14).



**Abbildung 104:** *cis*-Dihydroxylierung der Allylacetate **64a** bzw. **64b**

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	d.e.
1	<b>64a</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , NMO, Aceton/H <sub>2</sub> O, RT, 24 h	92 %	>90 %
2	<b>64a</b>	$\alpha$ -AD-mix, MeSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , <i>t</i> BuOH/H <sub>2</sub> O, 0 °C, 24 h	0 %	
3	<b>64a</b>	$\beta$ -AD-mix, MeSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , <i>t</i> BuOH/H <sub>2</sub> O, 0 °C, 24 h	0 %	
4	<b>64a</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/EE/H <sub>2</sub> O, 0 °C, 5 min	80 %	>90 %
5	<b>64a</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O, 0 °C, 5 min	85 %	>90 %
6	<b>64b</b>	kat. OsO <sub>4</sub> , NMO, Aceton/H <sub>2</sub> O, RT, 24 h	84 %	>90 %
7	<b>64b</b>	kat. RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN/EE/H <sub>2</sub> O, 0 °C, 5 min	70 %	>90 %

**Tabelle 14:** *cis*-Dihydroxylierung der Allylacetate **64a** bzw. **64b**

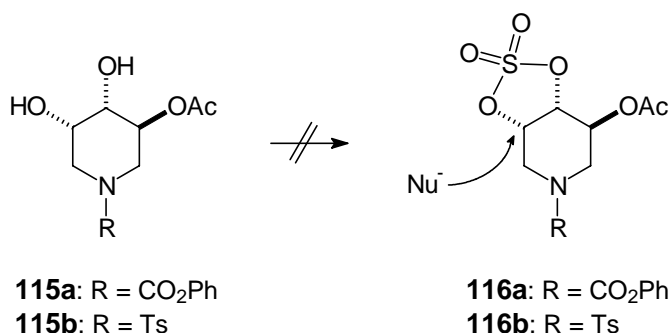
In den Fällen, in denen die "normalen" Dihydroxyierungsbedingungen verwendet wurden, konnten die gewünschten Produkte **115a** bzw. **115b** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Dabei zeigte sich, daß bei der Osmiumtetroxid-katalysierten Reaktion durchweg etwas höhere Ausbeuten erzielt wurden. Diese Beobachtung gilt vor allem für größere Ansätze (>20 mmol), da hier mit der *Shing*-Methode nur Ausbeuten um die 60 % erhalten wurden. Eine Erklärung hierfür könnte die zu große Erwärmung der Reaktionslösung sein, da es sich um eine stark exotherme Reaktion handelt. Dies könnte trotz Temperaturkontrolle zu einer Überoxidation des gebildeten Diols führen. Die Reaktionen mit den von Aldrich bezogenen asymmetrischen Dihydroxyierungsreagenzien ( $\alpha$ -AD-mix bzw.  $\beta$ -AD-mix, Nr. 2 + 3) lieferten keine Umsetzung. Hierbei sollte geprüft werden, ob eventuell eine asymmetrische *cis*-Dihydroxyierung möglich ist oder die Diastereoselektivität noch gesteigert werden kann. Warum unter den racemischen Bedingungen (Nr. 1) eine Osmiumtetroxid-katalysierte Reaktion stattfindet, mit den Mix-Reagenzien aber nicht, konnte ähnlich den Ergebnissen bei der Aminohydroxyierung nicht schlüssig geklärt werden.

Die bei den Umsetzungen erzielten Diastereoselektivitäten lagen, wie auch bei den Allylalkoholen, meist über 95:5 zugunsten der in Abbildung 104 gezeigten Diole **115a** bzw. **115b**. Diese Selektivitäten wurden aus den NMR-Spektren der bei den Reaktionen erhaltenen Rohprodukte ermittelt.

#### 2.3.3.5 Versuche zur Funktionalisierung der Diole **115a** bzw. **115b**

Bei den *cis*-Dihydroxyierungen der Allylacetate **64a** bzw. **64b** wurden die Diole erhalten, die dieselbe relative Stereochemie aufwiesen wie sie auch bei der Reaktion der Allylalkohole **66a** bzw. **66b** erhalten wurde. Aus diesem Grund ist diese Funktionalisierung nur sinnvoll, wenn es gelingt, Reaktionen zu finden, die mit den entsprechenden Triolen **97a** bzw. **97b** nicht praktikabel sind. Hier bot sich zum einen die Bildung von cyclischen Sulfaten an, die als Epoxidäquivalente Einzug in die Literatur gefunden haben.<sup>147</sup> Sie sollten sich also durch die selektive Öffnung mit N-<sup>148</sup>, O-<sup>149</sup>, S-<sup>150</sup>, C-<sup>150</sup> oder H-Nukleophilen<sup>150</sup> oder Halogenen<sup>151</sup> für eine Vielzahl von Umwandlungen nutzen lassen (Abbildung 105).





**Abbildung 105:** Versuche zur Darstellung der cyclischen Sulfate **116a** bzw. **116b**

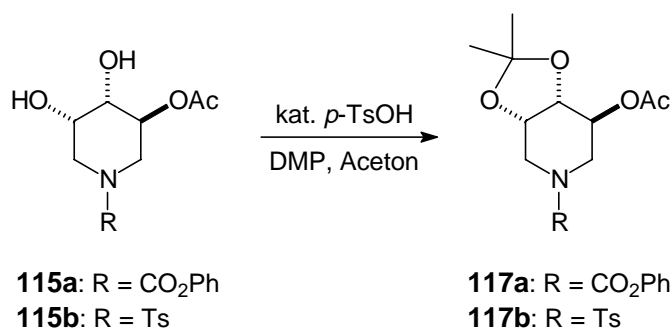
Die Darstellung der Verbindung kann dabei grundsätzlich auf zwei unterschiedliche Arten erfolgen (Tabelle 15). Bei der Verwendung von Sulfurylchlorid werden direkt die cyclischen Sulfate erhalten, während die Reaktion mit Thionylchlorid eine nachfolgende Oxidation mit Rutheniumtetroxid notwendig macht.<sup>152</sup>

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1.	<b>115a</b>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub> , EtOAc, 0 °C	Zersetzung
2.	<b>115a</b>	a) SOCl <sub>2</sub> , Py, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C b) RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , EtOAc/CH <sub>3</sub> CN	Zersetzung
3.	<b>115b</b>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , NEt <sub>3</sub> , EtOAc, 0 °C	Zersetzung

**Tabelle 15:** Versuche zur Darstellung der cyclischen Sulfate **116a** bzw. **116b**

Mit keiner der beiden Darstellungsmethoden gelang jedoch die Synthese der Sulfate **116a** bzw. **116b**. Die Reaktionen führten jeweils nur zur Bildung eines schwarzen zähen Öls, das in den aufgenommenen NMR-Spektren weder Anzeichen für das Edukt, noch das geplante Produkt zeigte. Da auch die chromatographische Analyse (DC und GC) kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemisch mehrerer Verbindungen zeigte, mußte von der Zersetzung des Edukts während der Reaktion ausgegangen werden. Auf diese Weise ließ sich also keine weitere Funktionalisierung des Systems vornehmen.

Welche Reaktion jedoch gut und in sehr hoher Ausbeute durchgeführt werden konnte, war die Schützung der beiden *cis*-ständigen Hydroxy-Gruppen in den Verbindungen **115a** bzw. **115b** als Isopropylidenacetal. So konnten die beiden Produkte **117a** bzw. **117b** durch die säurekatalysierte Addition von 2,2-Dimethoxypropan in Ausbeuten über 95 % erhalten werden (Abbildung 106).

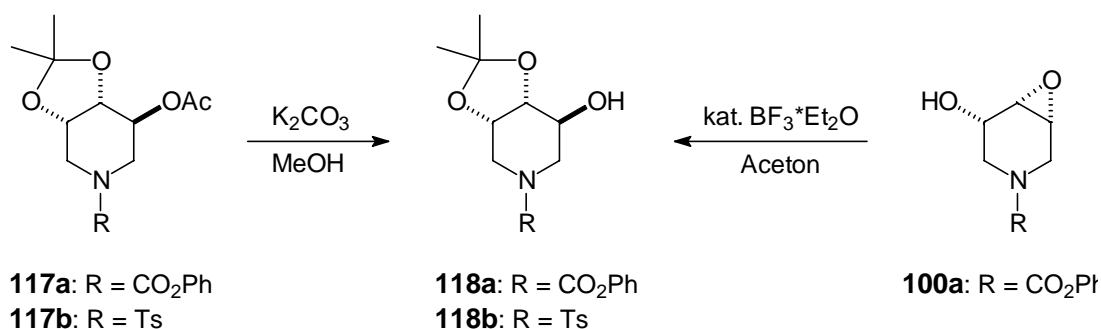


**Abbildung 106:** Schützung der Diole **115a** bzw. **115b** als Isopropylidenacetale

Die Reaktionen lieferten die wieder etwas unpolaren Acetale **117a** bzw. **117b**. Diese ließen sich recht leicht durch die fehlenden OH-Valenzschwingungen im IR-Spektrum sowie den in den NMR-Spektren neu auftretenden Signalen für die Isopropyliden-Gruppierung bei 109 ppm für das quarternäre Kohlenstoffatom und 27 bzw. 25 ppm für die beiden Methyl-Gruppen im <sup>13</sup>C-NMR und den beiden Singulets bei 1.6 bzw. 1.4 ppm im <sup>1</sup>H-NMR eindeutig identifizieren.

### 2.3.3.6 Darstellung der Isopropyliden-geschützten Triole **118a** bzw. **118b**

Als vielseitig verwendbare Verbindungen wurden die Isopropyliden-geschützten Triole **118a** bzw. **118b** angesehen, die sich aus einer Acetat-Entschützung der Verbindungen **117a** bzw. **117b** ergeben sollten. Eine weitere Möglichkeit zu diesen Verbindungen zu gelangen, wurde durch eine Arbeit von *Katsumura*<sup>153</sup> eröffnet. Dieser konnte zeigen, daß eine Reaktion von 2,3-Epoxy-Alkoholen mit Aceton unter Lewis Säure-Katalyse ebenfalls die stereoselektive Einführung einer Isopropyliden-Gruppe bewirkt. Die Umsetzung ließ sich auch an dem Epoxid **100a** erfolgreich durchführen.



**Abbildung 107:** Darstellung der Isopropyliden-geschützten Triole **118a** bzw. **118b**

Die Entschützung der Acetat-Gruppe in den Verbindungen **117a** bzw. **117b** mußte hier unter basischen Bedingungen erfolgen, da andernfalls auch eine Reaktion der säurelabilen Isopropyliden-Gruppe zu befürchten war. So gelang in diesem Fall die Entschützung mit den klassischen Reagenzien Kaliumcarbonat in Methanol, die die freien Alkohole in Ausbeuten von über 90 % lieferten.

Die Reaktion des Epoxids **100a** unter den von *Katsumura*<sup>153</sup> angegebenen Bedingungen ergab das gleiche Resultat, wie die Entschützung der Acetat-Gruppe. Die Umsetzung erfolgt dabei in stereochemisch eindeutiger Weise und lieferte in 81proz. Ausbeute nur die Verbindung **118a**, wie ein Vergleich der spektroskopischen Daten der Produkte der beiden Reaktionen zeigte. Die chemischen Verschiebungen der NMR-Signale waren identisch.

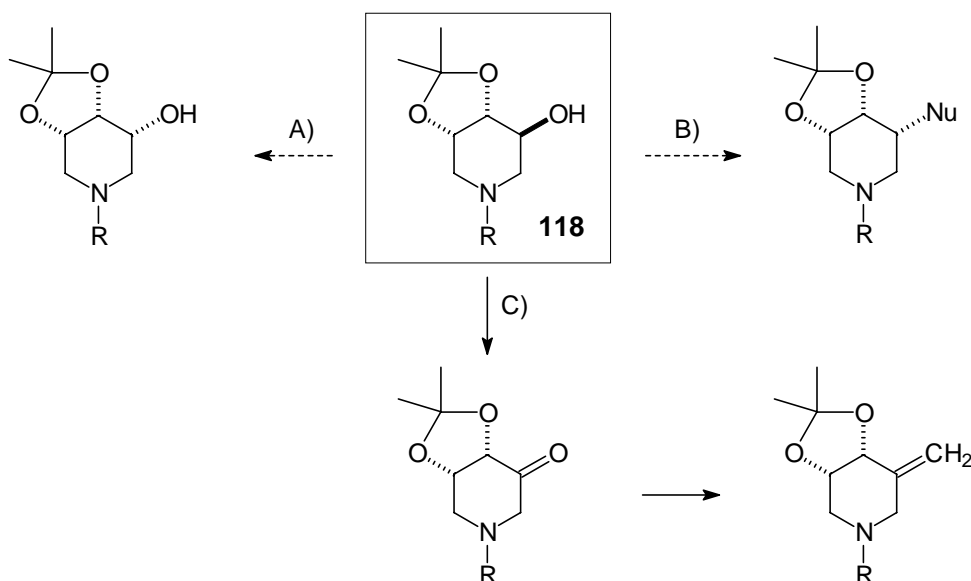
Die beiden Wege zu der Verbindungen **118a** erschienen gleichwertig. In beiden Fällen wird das Produkt in drei Schritten ausgehend vom Allylacetat **64** erhalten und auch die erzielten Ausbeuten über die einzelnen Schritte sind annähernd gleich gut. Da die gebildeten Alkohole **118a** bzw. **118b** spätestens auf dieser Stufe einer chromatographischen Reinigung unterzogen werden müssen, ergibt sich auch kein Reinheitsvorteil.

#### 2.3.3.7 Synthesepotential der Verbindungen **118a** bzw. **118b**

Zur weiteren Funktionalisierung der Produkte dieser Umsetzungen bieten sich nun mehrere Alternativen (Abbildung 108). So ist zum einen die Inversion der Stereochemie der Hydroxy-Gruppe über eine Mitsunobu-Reaktion denkbar (Weg A), was zur Bildung der all-*cis*-Verbindung führen würde. Die Synthese des all-*cis*-Triols ist bereits von *Ishikawa*<sup>154</sup> ausgehend von Zuckern beschrieben worden.

Eine andere Möglichkeit der Derivatisierung der Verbindung **118a** bzw. **118b** ist die stereoselektive Nukleophile Substitution der Alkohol-Gruppe durch verschiedene Nukleophile (Weg B), was ebenfalls all-*cis* substituierte Piperidinderivate liefern würde.

Was in Hinsicht auf die Synthese von Glycosidase-Inhibitoren als interessanter angesehen wurde, war die Oxidation mit anschließender Wittig-Reaktion (Weg C), worüber ein Zugang zu Verbindungen mit unterschiedlich funktionalisierten Kohlenstoff-Seitenketten erschlossen werden sollte.

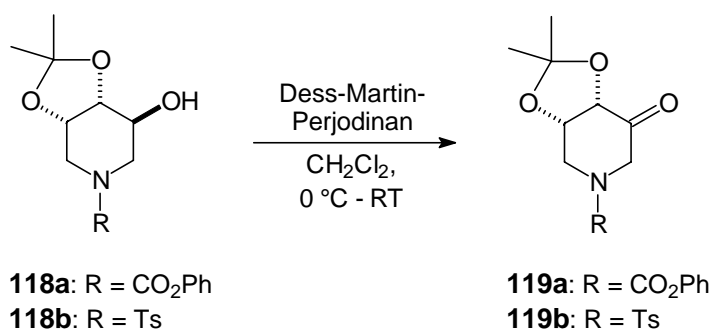


**Abbildung 108:** Funktionalisierungsmöglichkeiten der Verbindung **118**

Die dazu notwendigen Reaktionen werden in den nun folgenden Abschnitten behandelt.

### 2.3.3.8 Oxidation der Verbindungen **118a** bzw. **118 b**

Nach den im Kapitel 2.1.3.10 gemachten Erfahrungen wurde für die Oxidation der Alkohol-Gruppe in den Verbindungen **118a** bzw. **118b** nur das Dess-Martin-Reagenz verwendet (Abbildung 109). Dies war auch insofern sinnvoll, als daß diese Reaktion unter neutralen bis schwach sauren Bedingungen abläuft und keine Spaltung des Isopropylidenacetals zu befürchten war.



**Abbildung 109:** Darstellung der Ketone **119a** bzw. **119b** über Dess-Martin-Oxidation

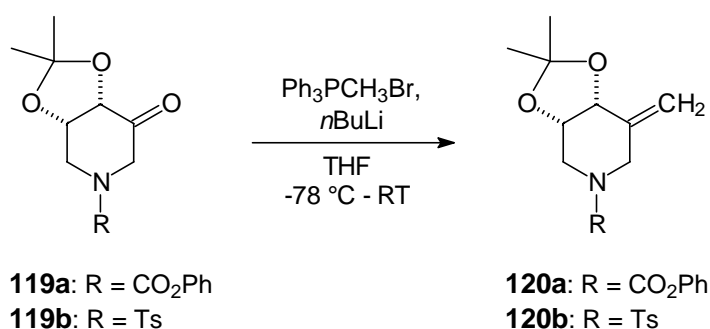
Wie sich dann auch bei der Durchführung der Reaktionen zeigt, verliefen die Oxidationen ohne Komplikationen und die gewünschten Produkte konnten in Ausbeuten um die 90 % erhalten werden. Dabei konnte die erfolgreiche Umsetzung gut durch ein neues Carbonyl-

Signal im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 201 ppm erkannt werden. So wurde auch die OH-Valenzschwingung im IR-Spektrum durch eine neue Carbonyl-Schwingung ersetzt. Dies fiel vor allem bei der Tosyl-geschützten Verbindung **119b** auf, da im anderen Fall die Carbamat-Gruppierung ebenfalls eine C=O-Valenzschwingung in dem Bereich um  $1730\text{ cm}^{-1}$  besitzt und es nur zu einer Verbreiterung der Bande kam.

Ein Problem stellte erneut die Reinigung der Carbonylverbindungen **119a** bzw. **119b** dar. Wurden saubere Edukte in der Reaktion verwendet, so waren auch die Produkte annähernd analysenrein. Eine chromatographische Reinigung mit Kieselgel war nicht möglich, da bereits auf den DC-Platten eine starke Schlierenbildung infolge der Zersetzung der Produkte festzustellen war. Auch die Versuche zur Verwendung von Aluminiumoxid als Säulenmaterial blieben erfolglos, da hierbei zwar keine Zersetzung, aber auch keine gute Reinigung erreicht wurde. So konnten in den nun folgenden Wittig-Reaktionen nur Rohprodukte eingesetzt werden.

### 2.3.3.9 Umsetzung der Ketone **119a** bzw. **119b** mit Methyl-triphenylphosphonium-bromid

Die nun anschließende Wittig-Reaktion wurde analog den in Kapitel 2.3.1.2 verwendeten Bedingungen mit Methyl-triphenylphosphoniumbromid durchgeführt. Die Darstellung der Verbindungen **119** bzw. **120** mit einer anderen Stickstoff-Schutzgruppe ( $\text{R} = \text{CO}_2t\text{Bu}$ ) ist bereits von *Ishikawa*<sup>154</sup> ausgehend von D-Lyxose in der Literatur beschrieben.



**Abbildung 110:** Wittig-Reaktion der Ketone **119a** bzw. **119b**

Bei der Durchführung der Reaktionen wurden recht unterschiedliche Ergebnisse erhalten. In dem bislang erfolgreichsten Versuch ließ sich das gewünschte Produkt **119a** in 33proz. Ausbeute nach Chromatographie erhalten. In den übrigen Umsetzungen wurden schlechtere

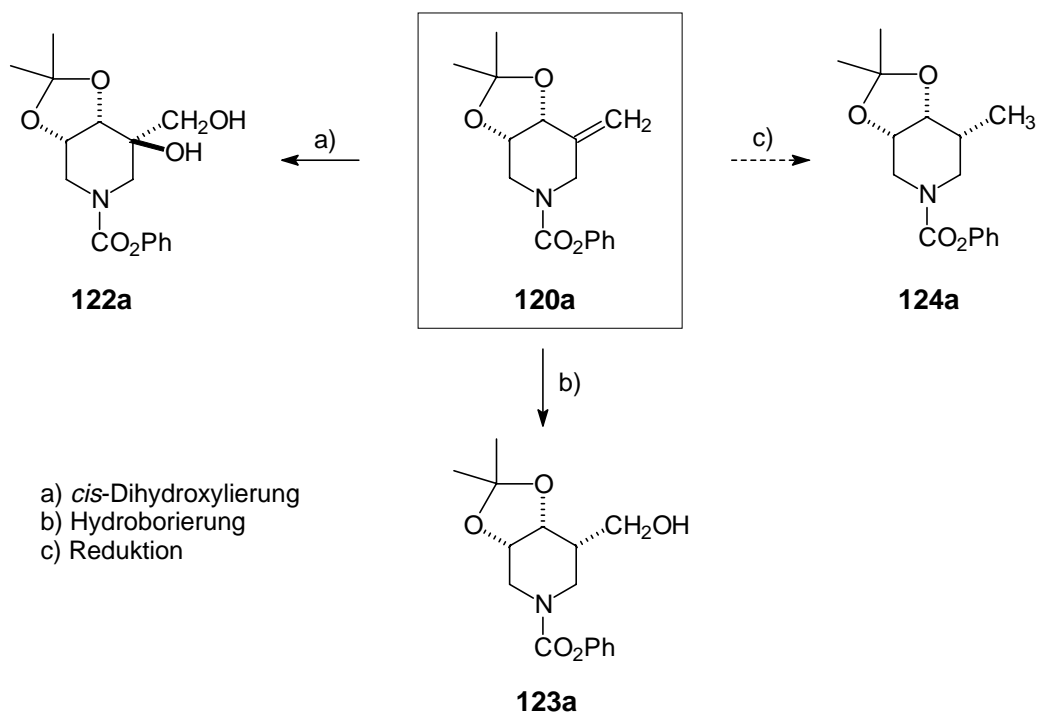
Ausbeuten oder auch gar kein Produkt (im Fall von **120b**) isoliert. Ein Grund für diese schlechten Ergebnisse könnte die zu lange Lagerung der eingesetzten Edukte sein, da die erfolgreichste Umsetzung mit frisch isoliertem Keton **119a** durchgeführt wurde. Das weitaus größere Problem dürfte auch hier wieder die Aromatisierung des Edukt unter den basischen Reaktionsbedingungen sein, da in den NMR-Rohspektren eine Vielzahl von aromatischen Produkten zu erkennen sind. Auch die Schlierenbildung auf den Kieselgelplatten bei der Dünnschichtchromatographie deuten auf dieses Verhalten hin.

Die Bildung der *exo*-Methylen-Gruppe konnte durch das Massenspektrum mit einem Molpeak bei  $m/z = 289$  ebenso bestätigt werden, wie durch die NMR-Spektren. So zeigten die beiden Kohlenstoffatome der Doppelbindung bei 139 ppm für das quartäre Zentrum und 117 ppm für die Methylen-Gruppe charakteristische Signale.

Da *Ishikawa* für das tert.-Butylcarbammat eine Ausbeute von 77 % berichtet, besteht eventuell auch ein Zusammenhang mit der verwendeten Schutzgruppe. So ist unter den Reaktionsbedingungen eventuell auch eine Nebenreaktion des Phenylcarbamats denkbar. Dies hätte durch den Einsatz der Tosyl-geschützten Verbindung **119b** überprüfbar sein sollen. Leider wurden jedoch bei dem Einsatz der Verbindung **119b** nur Zersetzungsprodukte erhalten, so daß dieses Molekül vermutlich noch empfindlicher gegenüber den basischen Bedingungen ist.

#### 2.3.3.10 Funktionalisierungen der *exo*-Methylen-Gruppe der Verbindung **120a**

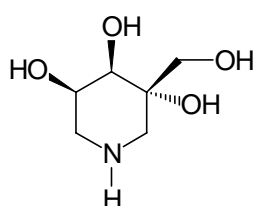
Mit dem Produkt **120a** wurde eine Verbindung generiert, die für eine Reihe weiterer Reaktionen genutzt werden kann. So sollte sich die *exo*-Methylen-Gruppe in stereochemisch eindeutiger Weise hydroborieren, reduzieren oder *cis*-dihydroxylieren lassen, was in allen Fällen zu interessanten Produkten führt. Zwei dieser drei Reaktionen – die Hydroborierung und die Reduktion – sind von *Ishikawa* bereits an dem System mit einer tert.-Butylcarbammat-Schutzgruppe publiziert worden.<sup>154</sup> Die durch diese Reaktionen darstellbaren Verbindungen sind in Abbildung 111 aufgeführt. Da es sich bei allen drei Umsetzungen um stereo- und regioselektive Additionen handelt, sollte die Stereochemie der gebildeten Produkte durch die Isopropylidenacetal-Gruppe bestimmt werden.



**Abbildung 111:** Funktionalisierungen der *exo*-Methylen-Gruppe der Verbindung **120a**

### 2.3.3.11 *cis*-Dihydroxylierung der Verbindung **120a**

Die *cis*-Dihydroxylierung wurde unter Osmiumtetroxid-Katalyse durchgeführt und lieferte nach chromatographischer Reinigung das Produkt **122a** als farblosen Feststoff. Die dabei erhaltene Ausbeute von 57 % ist akzeptabel, aber sicher noch steigerungsfähig. Die Reaktion läßt sich anhand der spektroskopischen Daten gut nachvollziehen. So zeigt das IR-Spektrum die Bildung der beiden Hydroxy-Gruppen durch eine breite OH-Valenzschwingung bei  $3400\text{ cm}^{-1}$  an. Die Summenformel läßt sich durch das Massenspektrum und die Elementaranalyse bestätigen. Obwohl die *cis*-Dihydroxylierung an dieser Verbindung nicht von *Ishikawa* beschrieben ist, hat er die Darstellung des freien Azazuckers über einen anderen Zugang erreicht und getestet. Die Verbindung ist ein nur mittelmäßig Enzym-Inhibitor, wobei die größte Wirkung gegen  $\beta$ -Galactosidase gegeben ist.

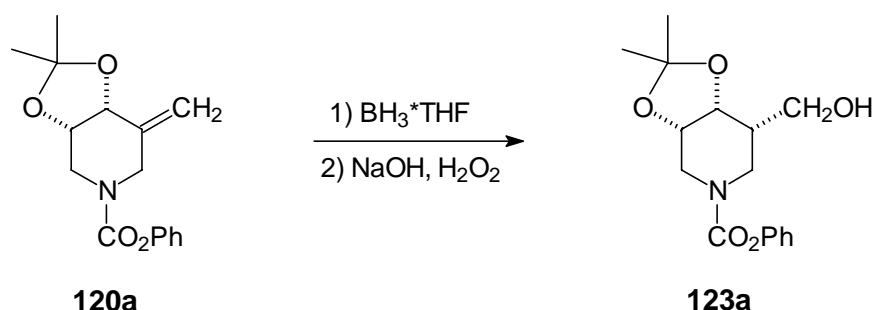


$\text{IC}_{50}$  : 17.5  $\mu\text{M}$  ( $\beta$ -Galactosidase)

Eine weitere Freisetzung der Verbindung **122a** wurde aufgrund der nur sehr geringen, zur Verfügung stehenden Mengen nicht vorgenommen.

### 2.3.3.12 Hydroborierung der Verbindung 120a

Die Hydroborierung der exo-Methylen-Gruppe wurde bereits 1998 von *Ishikawa* unter Einsatz von 9-BBN als Hydroborierungsmittel beschrieben.<sup>154</sup> Die Umsetzung des Edukts **120a** erfolgte hier jedoch mit Boran Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung (Abbildung 112), da auch mit diesem Reagenz eine Kontrolle der Regioselektivität möglich sein sollte.

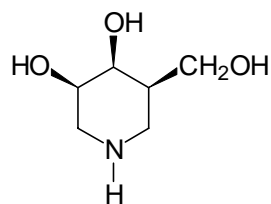


**Abbildung 112:** Hydroborierung der Verbindung **120a**

Nach der chromatographischen Reinigung ließ sich bei dieser Reaktion das gewünschte Produkt **123a** aber nur in 6proz. Ausbeute isolieren, wohingegen *Ishikawa*<sup>154</sup> die Hydroborierung des Boc-geschützten Systems mit einer Ausbeute von 56 % angibt. Ein Grund für diese schlechte Ausbeute dürfte erneut die Aufarbeitung der Hydroborierung sein. So ist eine Reaktion des Hydroperoxid-Anions mit der Phenylcarbamat-Gruppe denkbar, wogegen die tert.-Butylcarbamat-Gruppe weniger basenlabil ist. Die für die Verbindung **123a** erhaltenen NMR-Daten stimmen mit den von *Ishikawa* veröffentlichten Daten gut überein. Eine weitere Entschützung der racemischen Verbindung wurde jedoch nicht unternommen, da für die beiden verbliebenen Reaktionen (Entschützung der Isopropylidenacetal-Gruppe, Freisetzung des Amins) nur noch 17 mg Substanz zur Verfügung standen.

Da die über diesen Weg zugängliche Verbindung **124** jedoch ein sehr reizvolles Zielsystem darstellt und gute Wirkung als Enzym-Inhibitor gegenüber  $\beta$ -Galactosidasen zeigt, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die Schwierigkeiten und die schlechte Ausbeute bei der Hydroborierung zu umgehen.





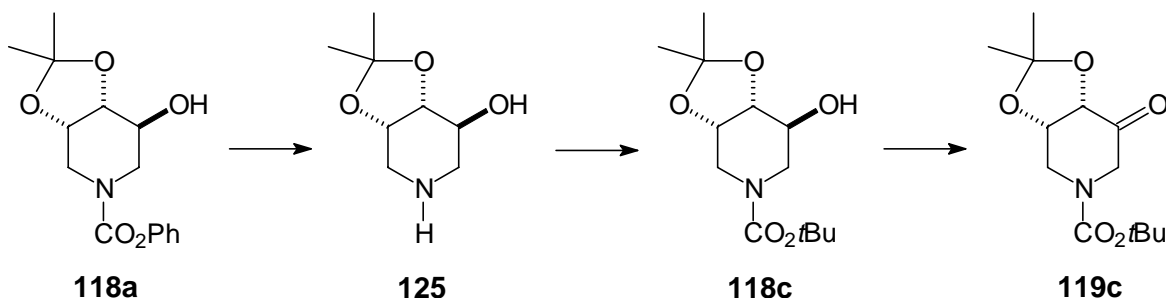
IC<sub>50</sub> : 0.19 μM (β-Glucosidase)  
IC<sub>50</sub> : 0.012 μM (β-Galactosidase)

**124**

Als einfachster Ausweg wurde ein Wechsel der Schutzgruppe am Stickstoff angesehen, wodurch ein direkter Kurzschluß zu den Arbeiten von *Ishikawa* erreichbar sein sollte.

### 2.3.3.13 Umschützung und Oxidation des Alkohols 118a

Angesichts der notwendigen, sehr basischen Entschützungsbedingungen für die Phenylcarbamat-Gruppe wurde als günstigster Ansatzpunkt der Alkohol **118a** angesehen. So sollte die Isopropylidengruppe unter diesen Bedingungen stabil sein und gegebenenfalls eine Extraktion erleichtern.

**Abbildung 113:** Umschützung und Oxidation des Alkohols **118a**

Von den untersuchten Entschützungsbedingungen war erneut nur die Umsetzung mit Hydrazin erfolgreich (Tabelle 16). Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht charakterisiert, sondern gleich mit (Boc)<sub>2</sub>O und Triethylamin in Methanol zum Alkohol **118c** umgesetzt.

Nr.	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1.	<b>118a</b>	a) NaOH <sub>aq.</sub> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , THF, RT; b) (Boc) <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
2.	<b>118a</b>	a) KOH, HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, Δ; b) Extraktion mit EtOAc	–
3.	<b>118a</b>	a) Hydrazin, Δ; b) (Boc) <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–
4.	<b>118a</b>	a) Hydrazin, HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, Δ; b) (Boc) <sub>2</sub> O, NEt <sub>3</sub> , MeOH	–
5.	<b>118a</b>	a) Hydrazin, Δ; b) (Boc) <sub>2</sub> O, NEt <sub>3</sub> , MeOH	12 %
6.	<b>118a</b>	a) NaOH <sub>aq.</sub> , MeOH, Δ; b) (Boc) <sub>2</sub> O, NEt <sub>3</sub> , MeOH	–
7.	<b>118a</b>	a) Hydrazin, Δ; b) Ionentauscher	–

**Tabelle 16:** Umschätzung des Alkohols **118a**

Nach chromatographischer Reinigung wurde die Verbindung in einer Ausbeute von 12 % erhalten. Der Kurzschluß mit den Arbeiten von *Ishikawa* gelang dann im nächsten Schritt, der Oxidation zum Keton **119c**. Die Reaktion wurde analog der Oxidation des Alkohols **118a** unter Dess-Martin-Bedingungen durchgeführt und lieferte das gewünschte Produkt in guter Ausbeute von 77 %. Die für diese Verbindung erhaltenen spektroskopischen Daten (MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR) stimmen mit den von *Ishikawa* publizierten Werten überein. Allerdings fiel das Keton **119c** nicht, wie beschrieben, als kristalliner, sondern als wachsartiger Feststoff an.

### 2.3.3.14 Resümee

Als Fazit bleibt festzuhalten, daß die Phenylcarbammat-Schutzgruppe für die Reaktionssequenz zum Azazucker **124** nicht optimal gewählt und wahrscheinlich der Grund für einige unerwünschte Nebenreaktionen (z.B. bei der Hydroborierung) ist. Diese Nebenreaktionen werden unter vielen basischen Bedingungen beobachtet, gezielt abspalten läßt sich die Schutzgruppe bislang jedoch nur mit Hydrazin-Monohydrat. Mit Blick auf die Synthese und Freisetzung von Azazuckern ist daher ein Wechsel der Schutzgruppen angezeigt, um so diese Schwierigkeiten zu umgehen. Dies wurde durch Austausch der Phenylcarbammat- durch eine tert.-Butylcarbammat-Gruppe erreicht, wodurch ein Kurzschluß zu den Arbeiten von *Ishikawa*<sup>154</sup> und damit den von ihm dargestellten Azazuckern ermöglicht wurde. Die Zahl der dazu nötigen Stufen ist vergleichbar und in der Regel mit guten Ausbeuten durchführbar. Da über die

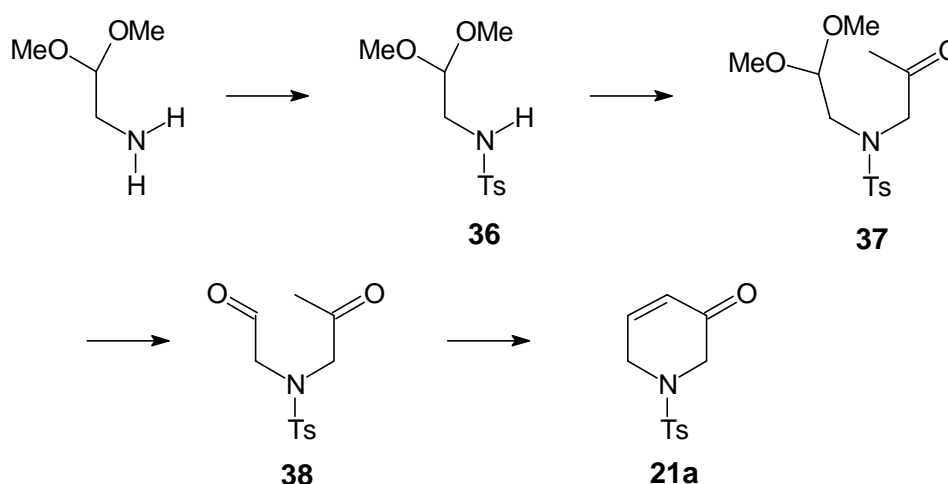
---

Racematspaltung des Allylalkohols **66a** die Möglichkeit gegeben ist, beide Enantiomere der Verbindungen **119** aufzubauen, besteht hier sogar ein Vorteil gegenüber der *chiral pool* - Strategie von *Ishikawa*.

### 3 ZUSAMMENFASSUNG

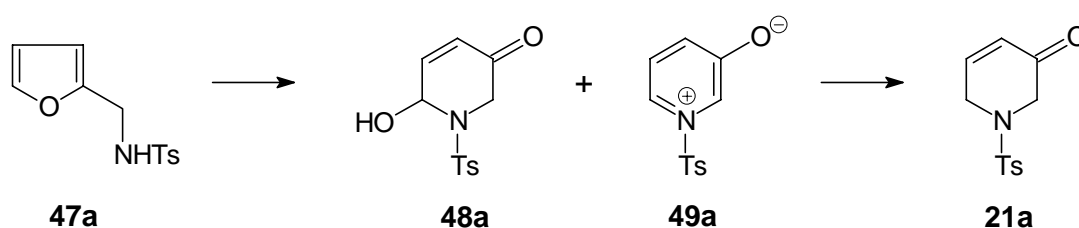
Ziel der Arbeit war es, den Allylkohol **20** bzw. das Enon **21** auf ihre Eignung als flexible Bausteine zur Darstellung von hydroxylierten Piperidinderivaten zu untersuchen. Besonderer Wert wurde dabei auf Verfahren gelegt, die es erlauben, diese Bausteine ausgehend von leicht zugänglichen Edukten auch in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen. Bei der Wahl der Synthesestrategien wurden nur *DeNovo*-Ansätze in Betracht gezogen, um in der Kontrolle der Stereochemie möglichst flexibel zu sein. Entsprechend den verwendeten Methoden wurden zur einfacheren Unterscheidung die drei Bezeichnungen *Cyclisierungs-Weg*, *Umlagerungs-Weg* und *Aufbau-Weg* eingeführt.

Bei der Bearbeitung dieser Wege stellte sich relativ schnell heraus, daß die ersten beiden Strategien weniger gut zur Synthese der zentralen Bausteine geeignet sind. So gelang es zwar, das Enon **21a** über den *Cyclisierungs-Weg* aufzubauen, die dabei erreichbaren Ausbeuten waren jedoch nicht zufriedenstellend. Die Probleme bei diesem Weg bestanden vor allem in der Addition von Chloraceton an das Sulfonamid **36**, da hierbei die Aldol-Reaktion des Reagenzes nicht unterdrückt werden konnte. Auch die im letzten Schritt erfolgende Cyclisierung gelang nur mit mäßiger Ausbeute, so daß in Anbetracht der geringen Gesamtausbeute und Problemen bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dieser Weg nicht geeignet war, größere Mengen der zentralen Bausteine darzustellen.

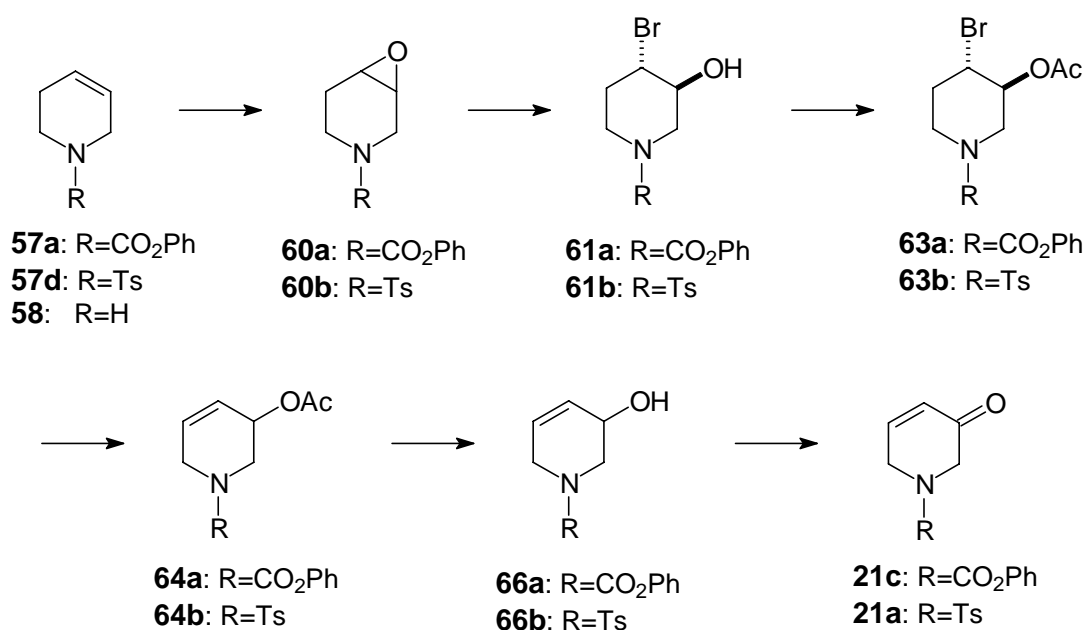


Ähnliche Probleme stellten sich auch bei der Untersuchung des *Umlagerungs-Weges* ein. Die Hauptschwierigkeit liegt dabei in der großen Aromatisierungstendenz der Zwischenstufe **48**. Diese Aromatisierung scheint eine Besonderheit dieser Verbindungen ohne Kohlenstoffseiten-

kette in 2-Position zu sein, da hier im Gegensatz zu den substituierten Systemen die Enolisierung durch die zwei benachbarten Protonen begünstigt ist.

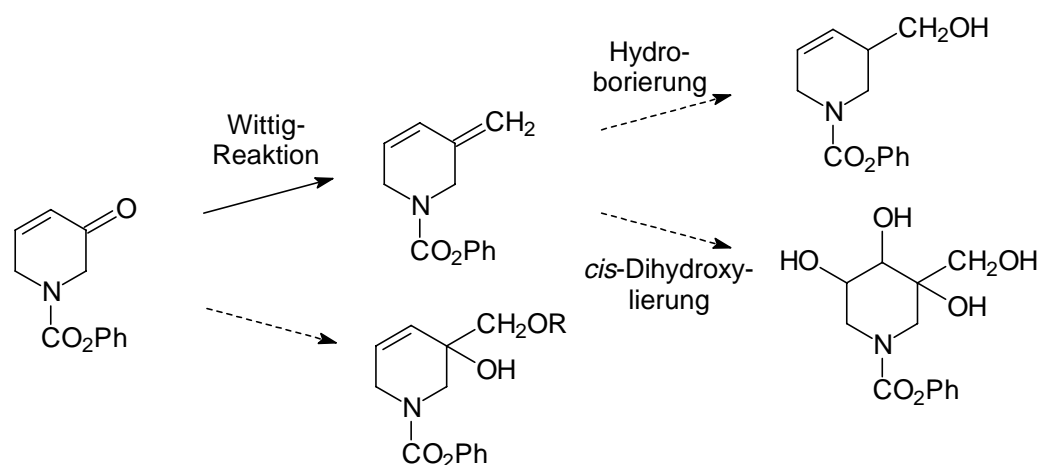


Auch über diese Strategie gelang die Darstellung der Verbindung **21a** nur in kleinen Ansätzen und mit schlechten Gesamtausbeuten. Ein weiterer Nachteil ist, daß eine chromatographische Reinigung des Enons **21a** von dem als Nebenprodukt erhaltenen Aromaten **49a** nicht gelang. Der günstigste und flexibleste Zugang zu den beiden zentralen Bausteinen stellte die Synthese über den *Aufbau-Weg* dar.

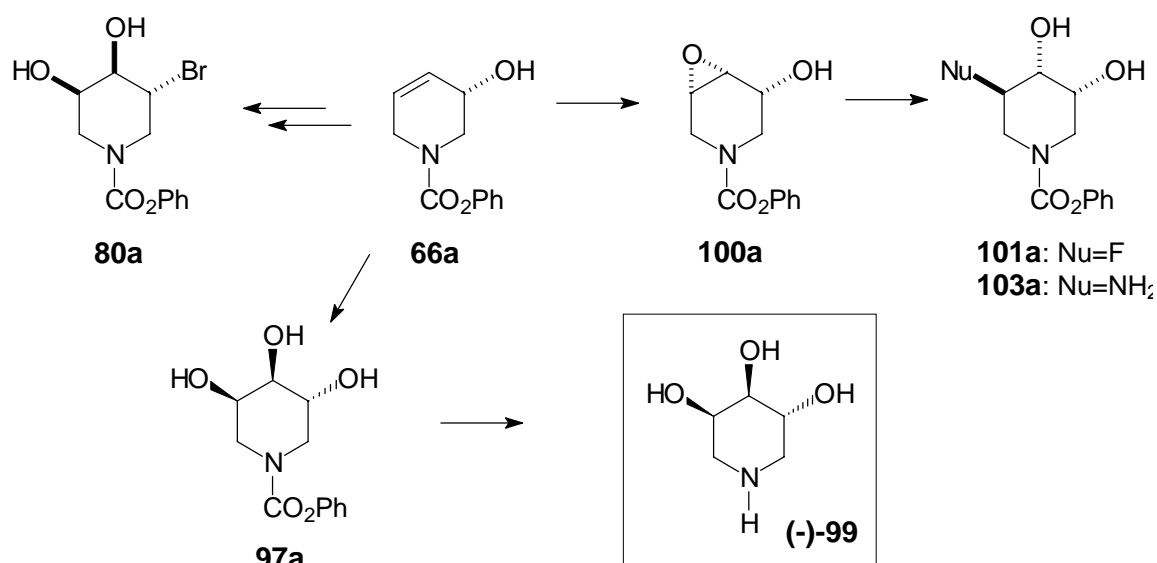


Bei dieser Reaktionsfolge sind zwar 5 Schritte bis zum Allylalkohol **66** zu durchlaufen, diese lassen sich aber alle in guten bis sehr guten Ausbeuten durchführen und konnten auch im 0.5 Mol Maßstab ausführen. Da über diese Strategie auch das ungeschützte Tetrahydropyridin **58** zugänglich ist, lassen sich beliebige Stickstoff-Schutzgruppen einsetzen. In dieser Arbeit wurden die Verbindungen mit der Phenylloxycarbonyl- und der *p*-Toluolsulfonsäure-Schutzgruppe dargestellt.

Anschließend wurde zunächst das achirale Enon **21** auf seine Eignung zur Synthese von hydroxylierten Piperidinderivaten untersucht. Dabei zeigte sich jedoch, daß die Enon-Struktur labil ist und eine Addition von Kohlenstoff-Nukleophilen an die Carbonylfunktion, die eine Hydroxymethylgruppe erzeugt hätten, nicht gelang. Über eine Wittig-Reaktion wurde zwar ein potentieller Vorläufer für eine Reihe von interessanten Verbindungen dargestellt, die in ihn gesetzten Erwartungen wurden jedoch in den folgenden Funktionalisierungen (*cis*-Dihydroxylierung bzw. Hydroborierung) leider nicht erfüllt.



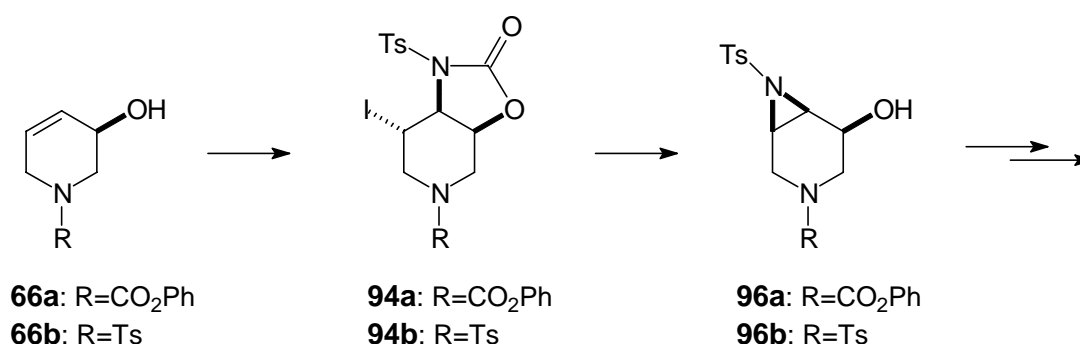
Die Racematspaltung des Carbamat-geschützten Allylalkohols **66a** verlief sehr erfolgreich. So wurden mit der Lipase PS aus *Pseudomonas cepacia*. und der Lipase QL aus *Alcaligenes sp.* zwei Enzyme mit einem Selektivitätskoeffizienten  $E > 200$  gefunden. Mit der Lipase QL konnten selbst 4.5 g des Allylalkohols sauber in die Enantiomeren gespalten und mit einem Enantiomerenüberschuß von  $>98\%$  ee erhalten werden.



Die Funktionalisierungen der Allylalkohole verliefen ebenfalls erfolgreich. So konnten, ausgehend von dem racemischem Edukt **66**, die hydroxylierten Piperidinderivate **80a**, **101a** und **103a** in guten Ausbeuten stereoselektiv aufgebaut werden.

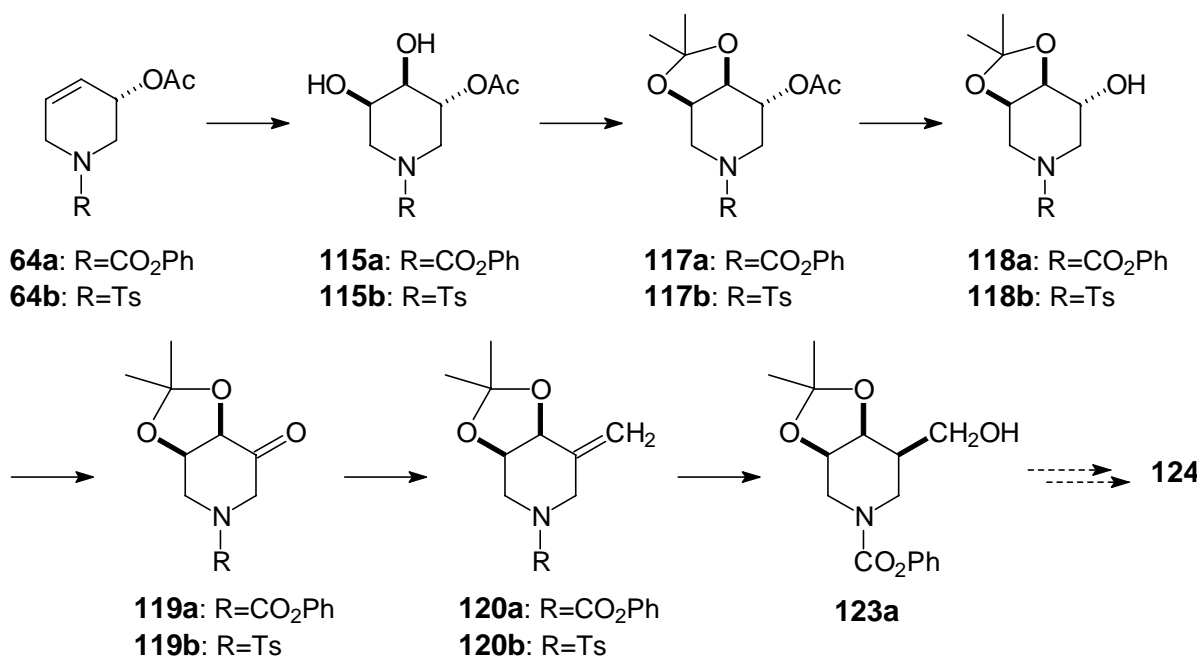
Daß auf diesem Wege auch die Darstellung von enantiomerenreinen 1-Azazuckern möglich ist, wurde am Beispiel der Verbindung (–)-**99** gezeigt. Durch Vergleich der erhaltenen spektroskopischen Daten mit literaturbekannten Werten, konnte die Verbindung eindeutig charakterisiert werden.

Neben diesen relativ schnell zugänglichen Piperidinderivaten konnten noch weitere Funktionalisierungen gefunden werden, die u. a. den stereoselektiven Aufbau der Aziridine **96** zulassen. Diese sollten sich ähnlich der entsprechenden Epoxide **100** durch Nucleophile selektiv öffnen lassen. Die weiteren Einsatzmöglichkeiten der beiden bicyclischen System wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

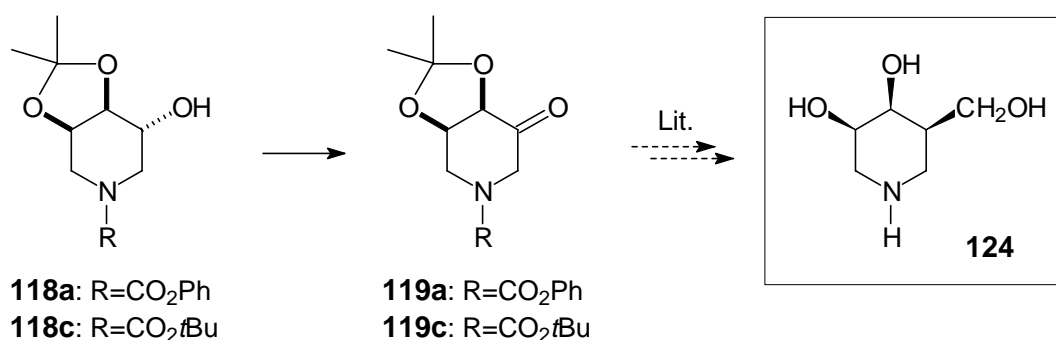


Potentiell ist über dieses Konzept sogar die Möglichkeit gegeben, einen hochpotenten  $\beta$ -Galactosidase-Inhibitor darzustellen. So gelang mit der stereoselektiven Generierung der Verbindung **120a** mit einer *exo*-Methylengruppe ein Analogieschluß zu Arbeiten von *Ishikawa*, der ebenfalls diesen Baustein (mit einer tert.-Butylcarbamatschutzgruppe am Stickstoff) nutzte, um den 1-Azazucker **124** aufzubauen.

Allerdings zeigten sich bei dieser Synthesesequenz einige Schwierigkeiten. So mußte festgestellt werden, daß die Tosyl-geschützte Verbindung **119b** mit einer Carbonylgruppe in 3-Position des Piperidinringes starke Aromatisierungs- bzw. Zersetzungstendenzen aufweist. Dies führte unter anderem dazu, daß es nicht gelang, die Verbindung **120b** darzustellen.



Obwohl dieses Verhalten bei dem Carbamat-geschützten Molekül weniger stark ausgeprägt ist, reagierte die Phenylcarbamatgruppe unter den basischen Hydroborierungsbedingungen mit Zersetzung, was der Hauptgrund für die schlechte Ausbeute bei der Darstellung der Verbindung **123a** sein dürfte. Um dieses Problem zu umgehen, wurde der Kurzschluß zu den Arbeiten von *Ichikawa* vollzogen, indem die Schutzgruppe gegen eine tert.-Butylcarbamatgruppe ausgetauscht und das literaturbekannte Keton **119c** dargestellt wurde. Da die Anzahl der nötigen Schritte vergleichbar ist und über die Racematspaltung des Allylalkohols **66a** sogar beide Enantiomere verfügbar sind, stellt dieser Zugang durchaus eine konkurrenzfähige Strategie zur Synthese der Verbindung **124** dar.



Insgesamt ist also dieser *de novo*-Ansatz zur Darstellung von hydroxylierten Piperidin-derivaten eine gute Ergänzung zu den literaturbekannten *chiral pool*-Verfahren.



## 4 EXPERIMENTELLER TEIL

### 4.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Meßmethoden

Reaktionen, in denen sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindliche Substanzen eingesetzt wurden, wurden in inertisierten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon-Atmosphäre (Argon 4.6, Messer-Griesheim) durchgeführt. Die Inertisierung erfolgte durch Ausheizen des Reaktionsgefäßes im Vakuum und anschließendes Begasen mit Argon. Flüssigkeiten und Lösungen wurden mit sterilen Einwegspritzen, Feststoffe im Gegenstromverfahren oder über ein Schlenkgefäß in die Apparatur gegeben. Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte anhand der üblichen Standardmethoden.<sup>155</sup>

#### Schmelzpunktbestimmung:

Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit dem Geräten FP 61 der Firma Mettler oder dem Gerät MFB 595 der Firma Gallenkamp gemessen und sind nicht korrigiert.

#### Chromatographie:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck KGaA verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzauslöschung im UV-Licht bei 254 nm, durch Anfärben in einer Jodkammer oder durch Besprühen mit einer Phosphormolybdänsäure-Hydrat/Ethanol-Lösung (5 g/100 mL) und Erwärmen mittels Heißluftfön.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 63-200 µm) der Firma Merck KGaA eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug je nach Trennproblem 1:50 bis 1:100. Die verwendeten Eluentengemische sind an den jeweiligen Stellen angegeben.

Die gaschromatographische Reaktionskontrolle wurde mit einem Shimadzu GC-14A an einer Kapillarsäule SE 52 (l = 24 m) durchgeführt. Die Injektortemperatur betrug 250 °C, die

Detektortemperatur betrug 280 °C. Als Trägergas wurde Wasserstoff (Druck: 0.5 bar) benutzt. Die verwendeten Temperaturprogramme sind an den entsprechenden Stellen angegeben.

Für die HPLC-Analysen wurden folgende Geräte benutzt:

- Pumpe: Merck-Hitachi L 6200
- Detektor: Merck-Hitachi UV-Detektor L 4250
- Integrator: Merck-Hitachi Integrator D 2500

Programm:	Standard	Chiral
Säule	Nucleosil	Chiracel OD
Laufmittel	Heptan/2-Propanol : 90/10	Heptan/2-Propanol : 90/10
Flow	0.8 mL/min	0.8 mL/min
Detektion	220 nm	220 nm

#### Infrarot-Spektroskopie:

Die Spektren wurden mit einem IR-Spektrometer Typ 1420 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen (4000 cm<sup>-1</sup> bis 600 cm<sup>-1</sup>).

#### Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät Varian MAT 311 A aufgenommen.

#### NMR-Spektroskopie:

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren wurde auf einem Gerät ARX 400 der Firma Bruker durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen der Protonen- und Kohlenstoffsignale sind in  $\delta$ -Werten bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als internem Standard angegeben.

Die Signalmultiplizität wird durch die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett) und m (Multipllett) charakterisiert. Daneben wird die Kopplungskonstante J in Hertz angegeben. Um eine eindeutige Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome zu ermitteln, wurden teilweise 2-D-COSY-Spektren (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H- und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-), sowie DEPT-Spektren aufgenommen. Die bei den Carbamat-geschützten Verbindungen auftretenden Rotamere

verursachen häufig, aber nicht immer, eine Verbreiterung und Verdopplung der NMR-Signale. Daher sind in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren dann auch beide Signale für ein Kohlenstoffatom angegeben und durch ein Plus-Zeichen verbunden.

Die Numerierung der einzelnen Atome erfolgte möglichst einheitlich, um strukturelle Ähnlichkeiten und Variationen auch im Spektrum anschaulich zu machen; sie entspricht daher nicht immer den IUPAC-Regeln.

#### Optische Rotation:

Die Drehwerte wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bestimmt. Das in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert  $[\alpha]$  verwendete Symbol  $c$  ist definiert als Substanzmasse (in g) in 100 mL Lösung. Die Größe  $l$  in  $[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$  besitzt die Einheit dm. Bei der Angabe der Werte für  $[\alpha]$  wird die Dimension ( $10^{-1}$  Grad  $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ ) nicht mit aufgeführt.

#### Elementaranalyse:

Die Elementaranalysen wurden mit dem Mikroelementar Analyator Typ 240B der Firma Perkin-Elmer oder bei der Bayer AG mit dem Analysator CHNS 932 (Leco) durchgeführt.

## **4.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften:**

AAV1: *cis*-Dihydroxylierung nach *Shing*, Methode A

Zu einer stark gerührten Lösung des Alkens (1.0 mmol) in 12 mL Essigsäureethylester/Acetonitril (1:1) wird bei 0 - 5 °C (Eisbad) eine Lösung aus Ruthenium(III)-chlorid Hydrat (0.07 mmol) und Natriummetaperjodat (1.5 mmol) in 2 mL Wasser gegeben. Die Mischung wird für 3 bis 5 Minuten gerührt und mit 10 mL 15proz.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequenched. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wäßrige Phase dreimal mit je 15 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**AAV2: *cis*-Dihydroxylierung nach *Shing*, Methode B**

Zu einer stark gerührten Lösung des Alkens (1.0 mmol) in 12 mL Acetonitril wird bei 0 - 5 °C (Eisbad) eine Lösung aus Ruthenium(III)-chlorid Hydrat (0.07 mmol) und Natriummetaperjodat (1.5 mmol) in 2 mL Wasser gegeben. Die Mischung wird für 3 bis 5 Minuten gerührt und anschließend der entstandene Niederschlag durch Filtration über eine breite Fritte mit Kieselgel entfernt. Es wird mit insgesamt 30 mL Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat mit 20 mL 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Nach erfolgter Phasentrennung wird die wäßrige Phase einmal mit 15 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**AAV3: *cis*-Dihydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> nach *Donohoe***

Zu einer Lösung des Alkens (1.0 mmol) in 8 mL Aceton wird bei Raumtemperatur 4-Methylmorpholin-4-oxid Monohydrat (4.0 mmol) und 2.0 mL einer wäßrigen OsO<sub>4</sub>-Lösung (0.002 M) gegeben und solange gerührt, bis im DC kein Edukt mehr angezeigt wird (ca. 12 h). Dann werden 0.5 g Natriumsulfit zugegeben und weiter 30 min. gerührt. Anschließend wird der Ansatz zu 40 mL ges. NaCl-Lösung gegeben und dreimal mit je 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### **4.3 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 3**

***N*-Tosyl-1,6-dihydro-3-(2*H*)-pyridon **21a****

A) 3.0 g [11 mmol] *N*-Acetyl-*N*-tosyl-2-amino-acetaldehyd werden mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 60 mL Benzol gelöst und für 24 h in einer Soxhlett-Apparatur mit 4 Å Molsieb unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die braune Lösung in einen Scheidetrichter überführt, mit 30 mL 1 N NaOH-Lösung gewaschen, und die wäßrige Phase zweimal mit Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsver-

dampfer und dann im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.1 g (39 %) braunes Öl

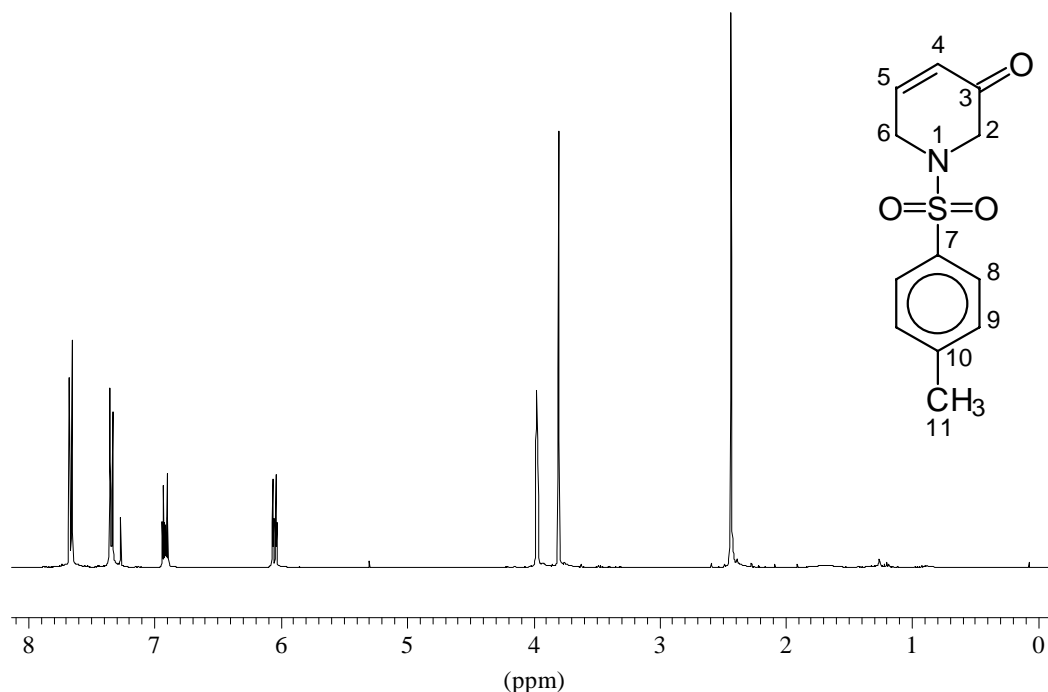
B) Zu 2.00 g [8.0 mmol] *N*-Tosyl-furfurylamin in 30 mL abs. Dichlormethan werden 3.50 g [20.0 mmol] *m*-Chlorperbenzoesäure (in 50 mL Dichlormethan gelöst, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert) gegeben und für 1 h unter Argon auf 40 °C erwärmt. Dann wird die Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt, 2.6 mL [16.0 mmol] Triethylsilan zugegeben und für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend werden 2.0 mL [16.0 mmol] BF<sub>3</sub>-Etherat zugetropft, weitere 5 Minuten gerührt und durch Zugabe von 15 mL NaHSO<sub>3</sub>-Lösung gequenched. Die Reaktionslösung wird zweimal mit einer 1:1 Mischung aus 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Abtrennung des überschüssigen Silans wird das Rohprodukt durch Flashchromatographie an Kieselgel mit CH/EE 1/1 aufgereinigt.

Ausbeute: 0.54 g [27 %] hell-braunes Öl

C) 4.42 g [17.5 mmol] 3-Hydroxy-*N*-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 100 mL abs. Dichlormethan gelöst und im Eisbad bei 0 °C 8.90 g [21.0 mmol] Dess-Martin-Periodinan zugegeben. Anschließend wird das Eisbad entfernt und die Suspension so lange gerührt, bis im DC kein Edukt mehr zu erkennen ist (2-3 h). Die Reaktionslösung wird zweimal mit einer 1:1 Mischung aus 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 3.93 g (90 %) hell-braunes Öl

**DC:**  $R_f = 0.30$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 7.66 (d, 2H, H-8,  $J$  = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, H-9,  $J$  = 8.3 Hz), 6.93 (dt, 1H, H-5,  $J$  = 10.2 Hz, 3.6 Hz), 6.04 (dt, 1H, H-4,  $J$  = 10.2 Hz, 2.0 Hz), 3.97 ( $\psi$ t, 2H, H-6,  $J$  = 3.0 Hz), 3.80 (s, 2H, H-2), 2.43 (s, 3H, H-11)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 191.0 (C-3), 145.0 (C-5), 144.3 (C-7), 132.7 (C-10), 129.9 (C-9), 127.7 (C-4), 127.5 (C-8), 52.6 (C-2), 44.4 (C-6), 21.3 (C-11)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3060 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1680 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600, 1500 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1340 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1160 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 810 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 680

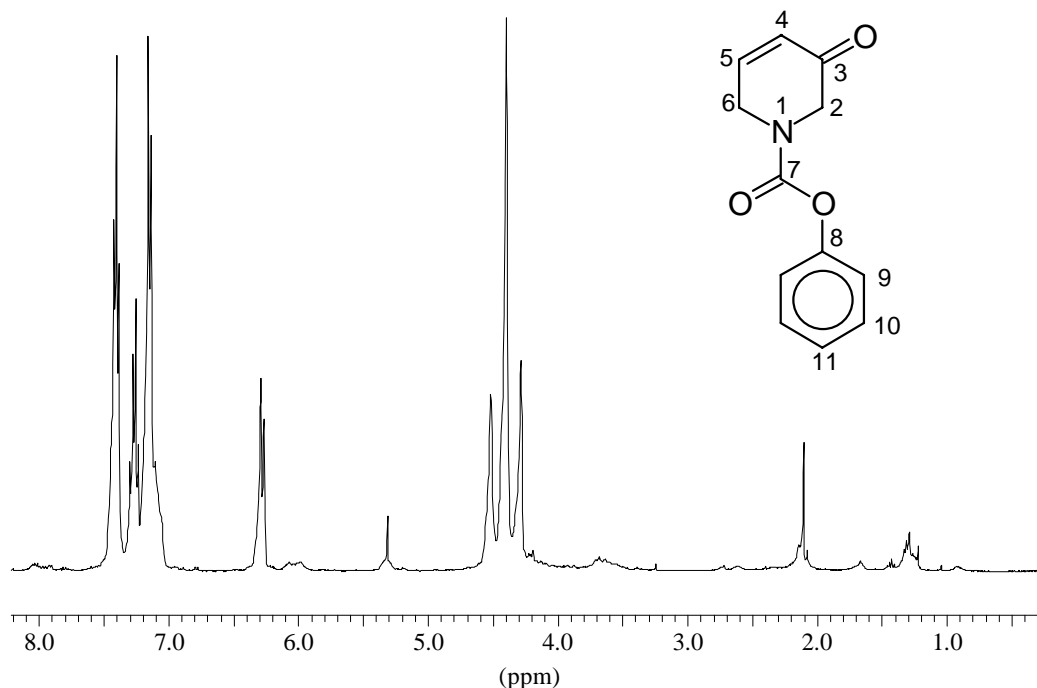
**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 251 (65) [ $\text{M}^+$ ], 221 (9), 155 (7) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 96 (100) [ $\text{C}_5\text{H}_6\text{NO}^+$ ], 91 (69) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 68 (100), 65 (66) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ]

### *N*-Phenylloxycarbonyl-1,6-dihydro-3-(2*H*)-pyridon **21c**

0.98 g (4.5 mmol) *N*-Phenylloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol werden in 40 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 4.44 g (10.0 mmol) Dess-Martin-Periodinan versetzt.

Die erhaltene Suspension wird 20 min. bei 0 °C und anschließend 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 100 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 100 mL 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakkum entfernt.

Ausbeute: 820 mg (84 %) hellbraunes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.51 - 7.03 (m, 6H, Ph-H/H-5), 6.27 (d, 1H, H-4, J = 10.5 Hz), 4.60 - 4.24 (m, 4H, H-2/6)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 192.3 + 192.1 (C-3), 153.4 (C-7), 150.7 (C-8), 146.5 + 145.5 (C-5), 129.3 (C-10), 127.6 + 127.5 (C-4), 125.7 (C-11), 121.7 (C-9), 51.9 + 51.2 (C-2), 43.4 + 43.1 (C-6)

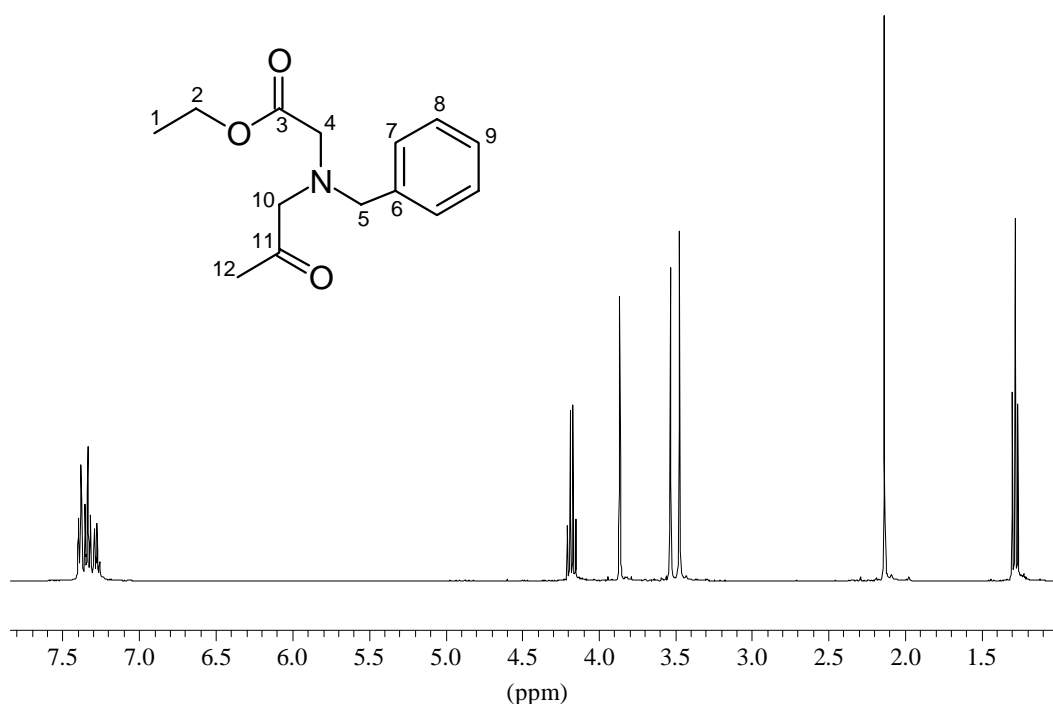
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3060 ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>), 2980, 2880 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1710 ( $\nu$ C=O, breit), 1590, 1490 ( $\nu$ C=C), 1420, 1210 ( $\nu$ C-O), 1070, 740, 690 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>)

## *N*-Acetonyl-*N*-benzyl-glycin-ethylester **23**

4.6 mL [25 mmol] *N*-Benzyl-glycin-ethylester werden mit 2.3 g [27 mmol] Natriumhydrogencarbonat, 2.5 mL [31 mmol] Chloraceton und 20 mg Natriumjodid in 80 mL abs. Aceton gelöst und für 12 h bei RT unter Schutzgas gerührt. Der gebildete Niederschlag wird durch Zugabe von 25 mL Wasser gelöst und der Ansatz anschließend dreimal mit je 60 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene braune Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation (115 - 120 °C Kopftemperatur, 0.1 mbar) gereinigt.

Ausbeute: 5.5 g (88 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.45$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.40 - 7.25$  (m, 5H, Ph-H), 4.16 (q, 2H, H-2,  $J = 7.1$  Hz), 3.85 (s, 2H, H-5), 3.53 (s, 2H, H-10), 3.46 (s, 2H, H-4), 2.12 (s, 3H, H-12), 1.27 (t, 3H, H-1,  $J = 7.1$  Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 207.9$  (C-11), 171.1 (C-3), 138.3 (C-6), 129.2 (C-8), 128.6 (C-7), 127.6 (C-9), 63.4 (C-10), 60.5 (C-2), 58.7 (C-4), 54.6 (C-5), 27.6 (C-12), 14.4 (C-1)



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3050, 3020 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2960, 2900 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1450, 1350, 1180, 1130, 1020 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 249 (2) [ $\text{M}^+$ ], 206 (65) [ $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ], 176 (15) [ $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Et}$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (18) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 42 (24) [ $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ]

## *N*-Tosyl-2-amino-acetaldehyd-dimethylacetal **36**

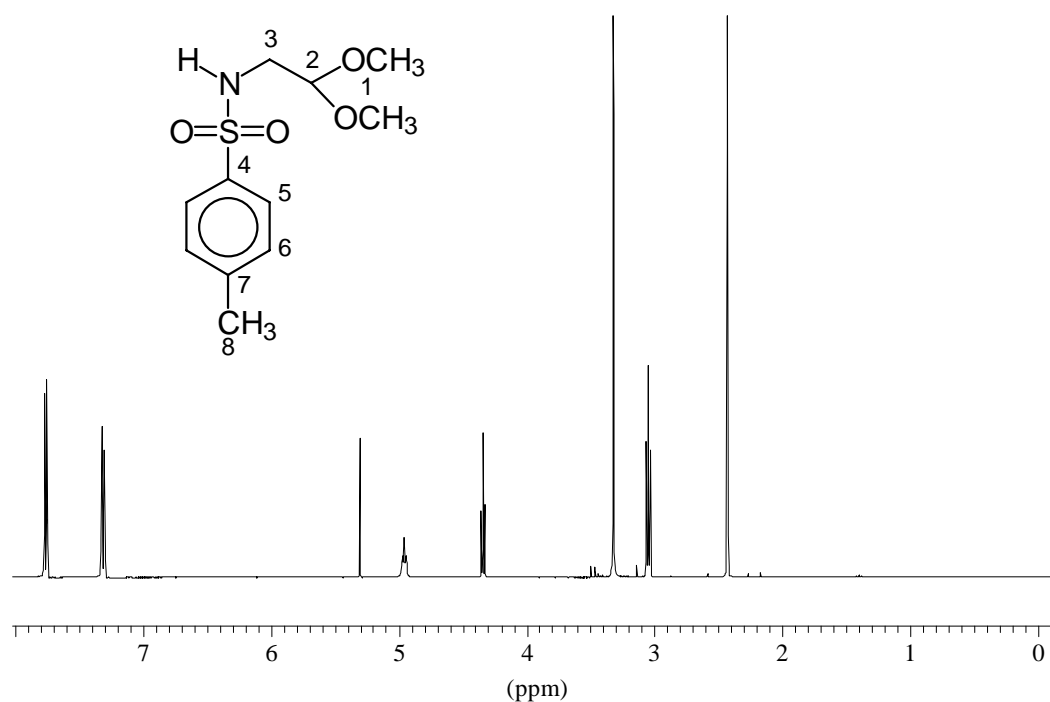
4.9 mL [45 mmol] 2-Amino-acetaldehyd-dimethylacetal (Fluka) und 10.0 mL [72 mmol] Triethylamin werden in 80 mL dest. Dichlormethan gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden langsam 8.6 g [45 mmol] *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktionsmischung wird für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, in einen Scheidetrichter überführt und mit 50 mL 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird einmal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 11.5 g (98 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.37$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.76$  (d, 2H, H-5,  $J = 8.2$  Hz), 7.32 (d, 2H, H-6,  $J = 8.2$  Hz), 4.96 (t, 1H, NH,  $J = 6.1$  Hz), 4.34 (t, 1H, H-2,  $J = 5.5$  Hz), 3.32 (s, 6H, H-1), 3.05 (d, 2H, H-3,  $J = 5.9$  Hz), 2.43 (s, 3H, H-8)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 143.4$  (C-4), 136.8 (C-7), 129.6 (C-6), 126.9 (C-5), 102.5 (C-2), 54.4 (C-1), 44.4 (C-3), 21.4 (C-8)



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3270 (νN-H), 2920, 2820 (νC-H<sub>al.</sub>), 1590, 1490 (νC=C), 1440, 1320, 1150 (νSulfonamid), 1080 (νC-O-C), 810 (γC-H<sub>arom.</sub>), 660

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 230 (23), 228 (6) [M<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 155 (12) [Ts<sup>+</sup>], 91 (61) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 75 (91) [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>], 47 (100)

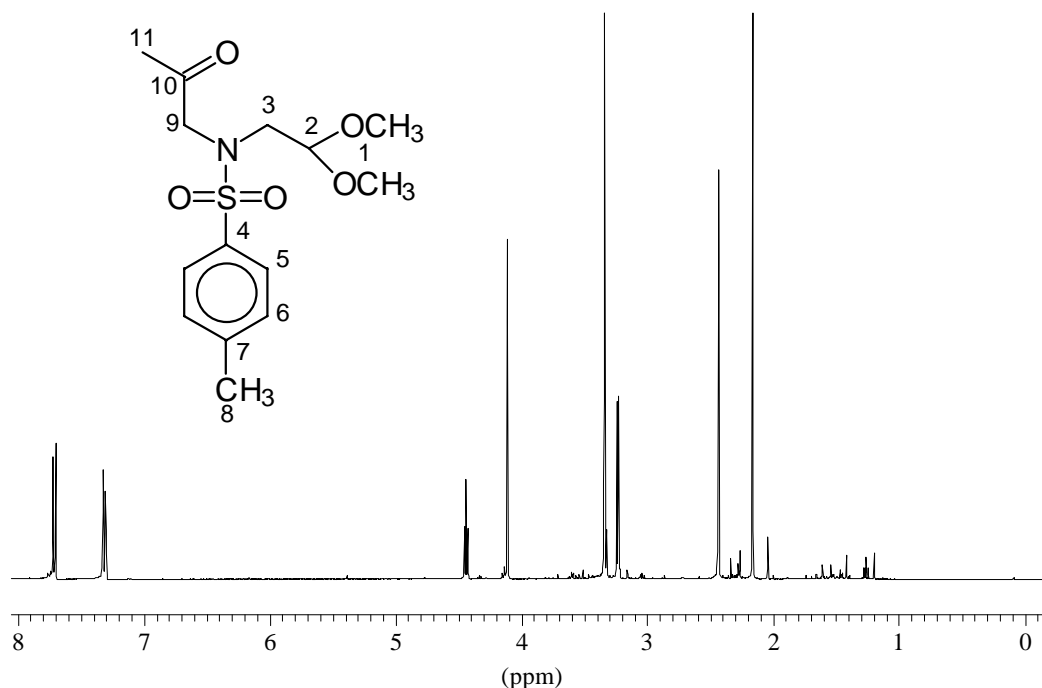
<b>EA:</b>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	M = 259.32 g/mol				
berechnet:	C	50.95 %	H	6.61 %	N	5.40 %
gefunden:	C	50.84 %	H	6.54 %	N	5.37 %

### *N*-(2-Oxo-propyl)-*N*-tosyl-2-amino-acetaldehyd-dimethylacetal **37**

8.1 g [31 mmol] *N*-Tosyl-2-amino-acetaldehyd-dimethylacetal werden bei Raumtemperatur unter Schutzgasatmosphäre in 100 mL abs. DMF gelöst und mit 3.8 g [32 mmol] Kaliumtert.-butylat versetzt, worauf man eine gelbe Suspension erhält. Nach 30 min. Rühren werden 2.5 mL [31 mmol] Chloraceton zugegeben und weitere 3 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter überführt, mit 150 mL Wasser versetzt und viermal

mit je 50 mL Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit 10proz. NaOH, Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Restliches Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel weiter aufgereinigt werden.

Ausbeute: 4.8 g (49 %) braunes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 7.72 (d, 2H, H-5, J = 8.2 Hz), 7.32 (d, 2H, H-6, J = 8.2 Hz), 4.44 (t, 1H, H-2, J = 5.2 Hz), 4.11 (s, 2H, H-9), 3.34 (s, 6H, H-1), 3.24 (d, 2H, H-3, J = 5.2 Hz), 2.44 (s, 3H, H-8), 2.17 (s, 3H, H-11)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 203.6 (C-10), 143.6 (C-4), 136.2 (C-7), 129.6 (C-6), 127.3 (C-5), 104.3 (C-2), 58.3 (C-9), 54.6 (C-1), 50.5 (C-3), 26.6 (C-11), 21.4 (C-8)

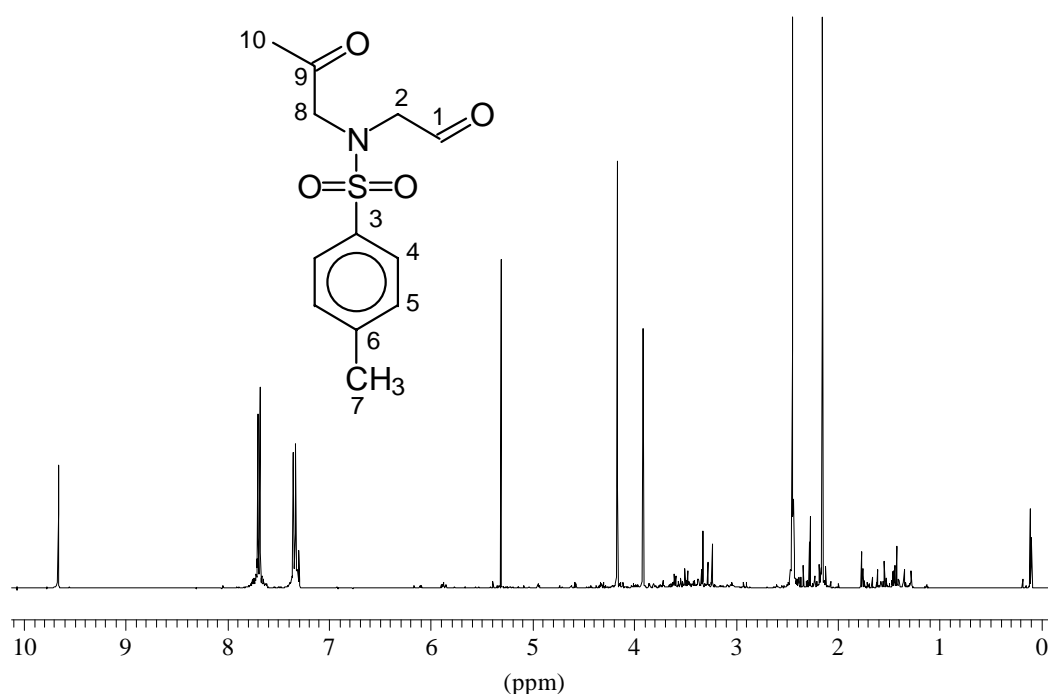
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2990 (νC-H<sub>al.</sub>), 1720 (νC=O), 1600 (νC=C), 1350 (νSulfonamid), 1150 (νSulfonamid), 1070 (νC-O-C), 810 (γC-H<sub>arom.</sub>), 760, 660

**MS (70 eV) *m/z*** = 284 (6) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 240 (36) [M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>], 160 (84) [M<sup>+</sup>-155], 155 (33) [Ts<sup>+</sup>], 139 (69), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]

***N*-(2-Oxo-propyl)-*N*-tosyl-2-amino-acetaldehyd **38****

5.6 g [18 mmol] *N*-Acetonyl-*N*-tosyl-2-amino-acetaldehyd-dimethylacetal werden in 70 mL dest. Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 12 mL 50proz. wäßriger Trifluoressigsäure versetzt. Anschließend wird die Lösung 12 h bei Raumtemperatur stark gerührt, bis im DC kein Edukt mehr detektiert werden kann. Die Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter überführt, die organische Phase mit 50 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 3.1 g (64 %) hellgelbes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 9.76 (s, 1H, H-1), 7.70 (d, 2H, H-4,  $J$  = 8.3 Hz), 7.34 (d, 2H, H-5,  $J$  = 8.3 Hz), 4.17 (s, 1H, H-2), 3.92 (s, 2H, H-8), 2.45 (s, 3H, H-7), 2.16 (s, 3H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 203.4 (C-9), 197.7 (C-1), 144.2 (C-3), 135.4 (C-6), 129.8 (C-5), 127.2 (C-4), 57.7, 57.3 (C-8/2), 26.9 (C-10), 21.4 (C-7)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2920 (νC-H<sub>al.</sub>), 1720 (νC=O), 1600 (νC=C), 1350 (νSulfonamid), 1150 (νSulfonamid), 1070 (νC-O-C), 810 (γC-H<sub>arom.</sub>), 760, 660

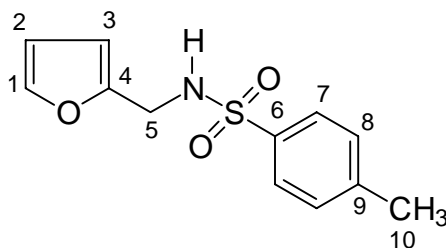
## *N*-Tosyl-furfurylamin **47a**

Zu 4.4 mL [50 mmol] Furfurylamin und 8.4 mL [60 mmol] Triethylamin in 200 ml Dichlormethan werden bei 0 °C langsam 9.5 g [50 mmol] *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in mehreren Portionen gegeben und die Lösung für 6 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 200 mL 2 N Salzsäure und 200 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 11.4 g (92 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 116 °C

**DC:**  $R_f = 0.35$  [CH/EE 2/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.75$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.3$  Hz),  $7.31$  (d, 2H, H-7,  $J = 8.3$  Hz),  $7.26$  (d, 1H, H-1,  $J = 1.4$  Hz),  $6.24$  (dd, 1H, H-2,  $J = 3.1, 1.9$  Hz),  $6.12$  (d, 1H, H-3,  $J = 3.1$  Hz),  $5.09$  (t, 1H, NH,  $J = 5.7$  Hz),  $4.20$  (d, 2H, H-5,  $J = 6.0$  Hz),  $2.45$  (s, 3H, H-10)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 149.8$  (C-4),  $143.6$  (C-6),  $142.6$  (C-1),  $137.1$  (C-9),  $129.8$  (C-8),  $127.3$  (C-7),  $110.5, 108.3$  (C-2/3),  $40.3$  (C-5),  $21.6$  (C-10)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] =  $3280$  ( $\nu$ N-H),  $3140$  ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>),  $2920$  ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>),  $1600, 1500$  ( $\nu$ C=C),  $1480, 1330$  ( $\nu$ Sulfonamid),  $1160$  ( $\nu$ Sulfonamid),  $1040, 820, 765, 690$  ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>)

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) =  $251$  (7) [M<sup>+</sup>],  $157$  (9),  $155$  (7) [CH<sub>3</sub>PhSO<sub>2</sub><sup>+</sup>],  $96$  (100) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>],  $91$  (69) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>],  $81$  (41) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>],  $65$  (30) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

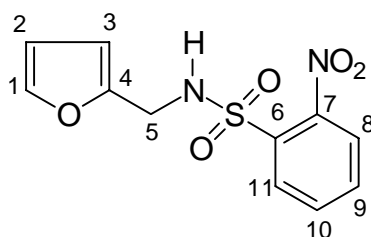
## *N*-(2-Nitrophenylsulfonyl)-furfurylamin **47b**

Zu 4.4 mL [50 mmol] Furfurylamin und 8.4 mL [60 mmol] Triethylamin in 200 ml Dichlormethan werden bei 0 °C langsam 11.1 g [50 mmol] 2-Nitrobenzolsulfochlorid in mehreren Portionen gegeben und die Lösung für 6 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 200 mL 2 N Salzsäure und 200 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 13.6 g (96 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 84 - 85 °C

**DC:**  $R_f = 0.45$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 8.10 - 8.03$  (m, 1H, H-11),  $7.90 - 7.83$  (m, 1H, H-8),  $7.75 - 7.66$  (m, 2H, H-9/10),  $7.13 - 7.09$  (m, 1H, H-1),  $6.19 - 6.12$  (m, 2H, H-2/3),  $5.88$  (t, 1H, NH,  $J = 5.7$  Hz),  $4.39$  (d, 2H, H-5,  $J = 6.2$  Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 149.3$  (C-4),  $147.8$  (C-7),  $142.8$  (C-1),  $134.2$  (C-6),  $133.5$ ,  $133.0$  (C-9/10),  $131.2$  (C-11),  $125.4$  (C-8),  $110.5$ ,  $108.7$  (C-2/3),  $40.8$  (C-5)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3270 (νN-H), 3120, 3080 (νC-H<sub>ol.</sub>), 1590 (νC=C), 1520 (νNO<sub>2</sub>), 1430, 1350 (νSulfonamid), 1310 (νNO<sub>2</sub>), 1140 (νSulfonamid), 1030, 730 (γC-H<sub>arom.</sub>)

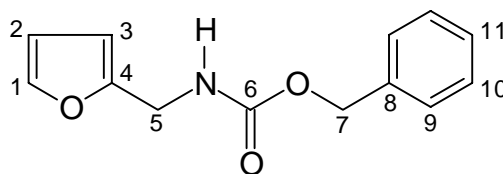
**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 282 (5) [M<sup>+</sup>], 186 (5) [M<sup>+</sup>-96], 96 (86) [C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>], 95 (100) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NO<sup>+</sup>], 81 (61) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>], 53 (35) [<sup>+</sup>]

## *N*-(Benzyloxycarbonyl)-furfurylamin **47c**

Zu 4.4 mL [50 mmol] Furfurylamin und 7.0 mL [50 mmol] Triethylamin in 200 ml Dichlormethan werden bei 0 °C langsam 7.0 mL [50 mmol] Chlorameisensäurebenzylester (95 %, Fluka) getropft und die Lösung für 6 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 100 mL 1 N Salzsäure und 100 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 10.2 g (88 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.55$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.39 - 7.31$  (m, 6H, Ph-H + H-1),  $6.37 - 6.33$  (m, 1H, H-2/3),  $6.27 - 6.23$  (m, 1H, H-2/3),  $5.19 - 5.13$  (m, 2H, H-7),  $4.40$  (d, 2H, H-5,  $J = 5.6$  Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 156.3$  (C-6),  $151.7$  (C-4),  $142.4$  (C-1),  $136.6$  (C-8),  $128$  (C-),  $110.6$ ,  $107.4$  (C-2/3),  $67.1$  (C-7),  $38.3$  (C-5)

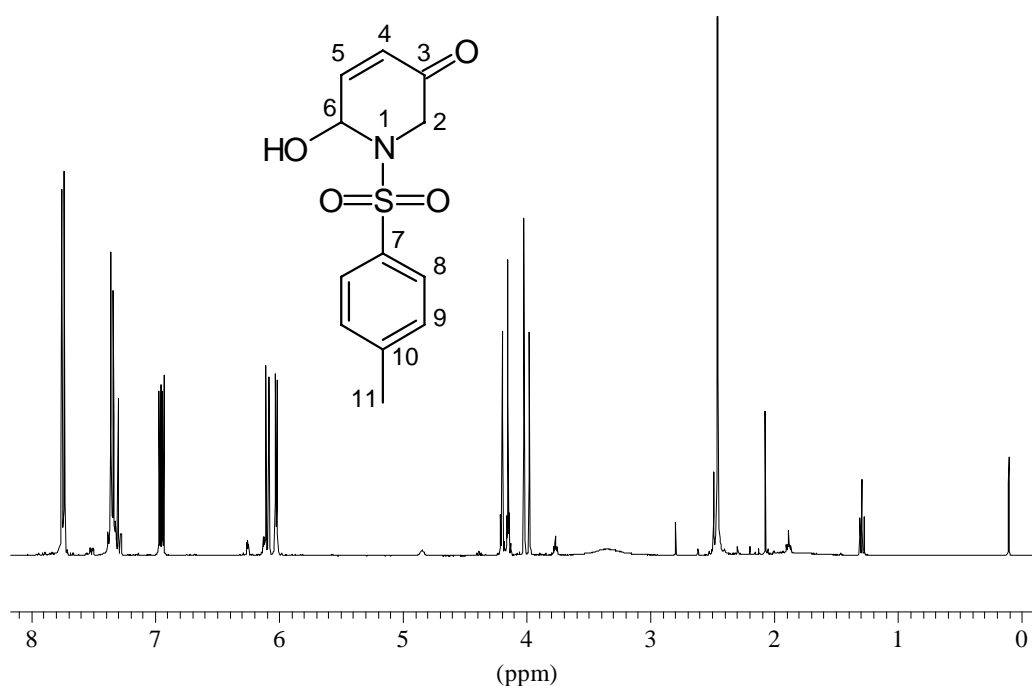
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3410, 3330 ( $\nu$ N-H), 3080, 3040 ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>), 2950 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1710 ( $\nu$ C=O), 1525 ( $\nu$ C=C), 1250 ( $\nu$ C-O-C), 1140, 1010, 740 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>), 700 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>)

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 231 (1) [M<sup>+</sup>], 14 (100) [M<sup>+</sup>-Bn], 96 (87) [M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>Bn], 91 (97) [Bn<sup>+</sup>], 69 (31) [C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>], 65 (30) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

## 6-Hydroxy-1-tosyl-1,6-dihydro-3-(2*H*)-pyridon **48a**

Zu 1.0 g [4.0 mmol] *N*-Tosyl-furfurylamin in 30 mL abs. Dichlormethan werden 2.0 g [12.0 mmol] *m*-Chlorperbenzoesäure (in 50 mL Dichlormethan gelöst, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert) gegeben und für 1 h unter Argon auf 40 °C erwärmt. Dann wird die Reaktionslösung zweimal mit einer 1:1 Mischung aus 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 0.51 g [50 %] hell-braunes Öl



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.74 (d, 2H, H-8, *J* = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, H-9, *J* = 8.3 Hz), 6.95 (dd, 1H, H-5, *J* = 5.0, 10.2 Hz), 6.10 (d, 1H, H-4, *J* = 10.2 Hz), 6.03 (d, 1H, H-6, *J* = 5.0 Hz), 4.17 (d, 1H, H-2<sub>a</sub>, *J* = 17.7 Hz), 4.00 (d, 1H, H-2<sub>b</sub>, *J* = 17.7 Hz), 2.46 (s, 3H, H-11)

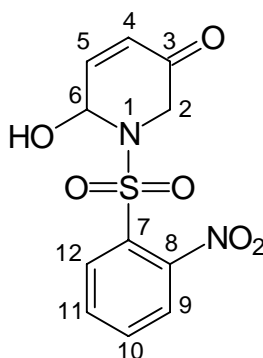
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 191.7 (C-3), 144.7 (C-7), 144.0 (C-5), 135.8 (C-10), 130.2 (C-9), 128.2 (C-4), 127.5 (C-8), 73.3 (C-6), 48.4 (C-2), 21.7 (C-11)



**6-Hydroxy-1-(2-nitrophenylsulfonyl)-1,6-dihydro-3-(2H)-pyridon **48b****

Zu 1.0 g [3.5 mmol] *N*-(2-Nitrophenylsulfonyl)-furfurylamin in 50 mL abs. Dichlormethan werden 2.0 g [12.0 mmol] *m*-Chlorperbenzoesäure (in 50 mL Dichlormethan gelöst, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert) gegeben und für 1 h unter Argon auf 40 °C erwärmt. Dann wird die Reaktionslösung zweimal mit einer 1:1 Mischung aus 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 0.54 g [51 %] hell-braunes Öl

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.12 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 8.15 - 7.72 (m, 4H, H-9/10/11/12), 7.06 (dd, 1H, H-5, J = 5.1, 10.2 Hz), 6.19 (d, 1H, H-4, J = 10.2 Hz), 6.08 (d, 1H, H-6, J = 5.1 Hz), 4.26 (d, 1H, H-2<sub>a</sub>, J = 17.4 Hz), 4.13 (d, 1H, H-2<sub>b</sub>, J = 17.4 Hz)

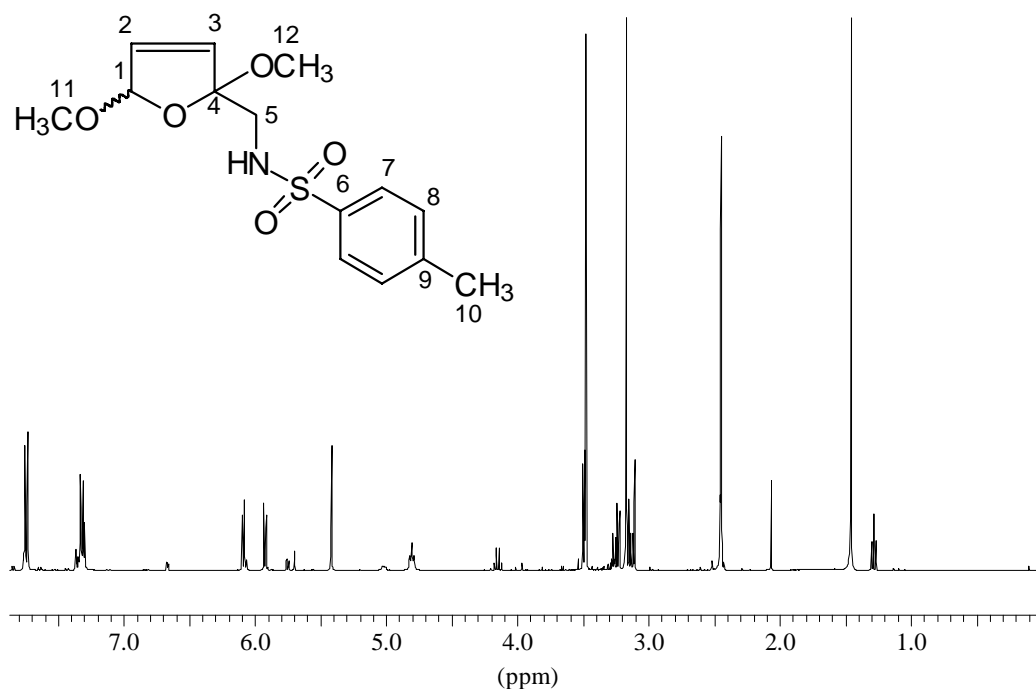
**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ = 190.8 (C-3), 148.8 (C-7), 144.2 (C-5), 134.7 (C-8), 133.5, 132.4 (C-10/11), 131.2 (C-12), 128.2 (C-4), 124.9 (C-9), 73.3 (C-6), 48.5 (C-2)

## *N*-(2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethyl)-4-methyl-phenylsulfonamid **50a**

1.25 g [5.0 mmol] *N*-Tosyl-furfurylamin werden in 40 mL Methanol gelöst und bei 0 °C langsam 0.90 g [5.0 mmol] *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach 1 h bei dieser Temperatur werden 0.2 mL Ameisensäure zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 20 mL 10proz. Kaliumjodid-Lösung und 30 mL ges. Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 1.44 g (92 %) hellgelber Feststoff

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.38 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.72 (d, 2H, H-7, J = 7.3 Hz), 7.35 (d, 2H, H-8, J = 7.8 Hz), 6.09 (dd, 1H, H-2/3, J = 1.0, 6.1 Hz), 5.93 (dd, 1H, H-2/3, J = 1.0, 5.9 Hz), 5.39 (d, 1H, H-1, J = 1.0 Hz), 4.79 (t, 1H, NH, J = 6.5 Hz), 3.44 (s, 3H, H-11/12), 3.14 (s, 3H, H-11/12), 3.22

(dd, 1H, H-5<sub>a</sub>, J = 6.5, 12.7 Hz), 3.16 (dd, 1H, H-5<sub>b</sub>, J = 6.7, 12.8 Hz), 2.45 (s, 3H, H-10);  
Angaben für das Hauptdiastereomer

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 143.7 (C-6), 137.3 (C-9), 132.8, 131.2 (C-2/3), 129.7 (C-8), 127.1 (C-7), 111.9 (C-4), 107.6 (C-1), 56.5 (C-12), 50.6 (C-11), 49.7 (C-5), 21.3 (C-10);  
Angaben für das Hauptdiastereomer

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3280 (νN-H), 3090 (νC-H<sub>ol.</sub>), 2920 (νC-H<sub>al.</sub>), 2850 (νC-H<sub>al.</sub>), 1600 (νC=C), 1335 (νSulfonamid), 1260, 820 (γC-H<sub>arom.</sub>), 660

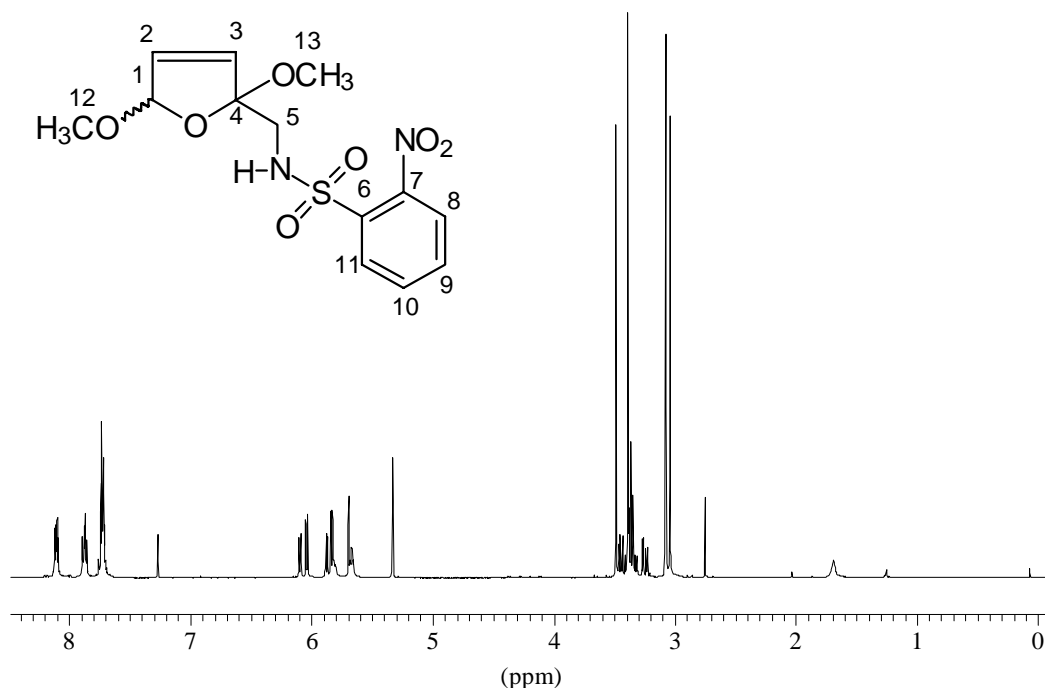
MS (70 eV): m/z (%) = 312 [M<sup>+</sup>-H], 282 [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 250 [M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>], 184 [TsNHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 155 [Ts<sup>+</sup>], 129 [M<sup>+</sup>-184], 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

### *N*-(2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran-2-ylmethyl)-2-nitro-phenyl-sulfonamid **50b**

1.40 g [5.0 mmol] *N*-(2-Nitrophenylsulfonyl)-furfurylamin werden in 40 mL Methanol gelöst und bei 0 °C langsam 0.90 g [5.0 mmol] *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Nach 1 h bei dieser Temperatur werden 20 mL 10proz. Kaliumjodid-Lösung und 30 mL ges. Natriumchlorid-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 1.62 g (95 %) hellgelber Feststoff

DC: R<sub>f</sub> = 0.30 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.12 - 7.70 (m, 4H, Ph-H), 6.13 (dd, 1H, H-2/3,  $J$  = 0.8, 6.0 Hz), 5.91 (dd, 1H, H-2/3,  $J$  = 1.0, 6.0 Hz), 5.39 (t, 1H, H-1,  $J$  = 1.0 Hz), 5.69 (t, 1H, NH,  $J$  = 6.0 Hz), 3.52 (s, 3H, H-12/13), 3.49 (dd, 1H, H-5<sub>a</sub>,  $J$  = 7.1, 12.7 Hz), 3.29 (dd, 1H, H-5<sub>b</sub>,  $J$  = 4.1, 12.8 Hz), 3.08 (s, 3H, H-12/13); Angaben für das Hauptdiastereomer

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 148.1 (C-6), 134.2 (C-7), 133.5, 132.8, 131.2 (C-9/10/11), 133.2, 131.5 (C-2/3), 125.4 (C-8), 113.3 (C-4), 108.6 (C-1), 56.5 (C-12), 50.0 (C-11), 49.9 (C-5); Angaben für das Hauptdiastereomer

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3340 ( $\nu\text{N-H}$ ), 3100 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 3000, 2940 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 2840 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1600 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1550 ( $\nu\text{NO}_2$ ), 1370, 1330 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1160 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1120, 970, 830, 780, 740

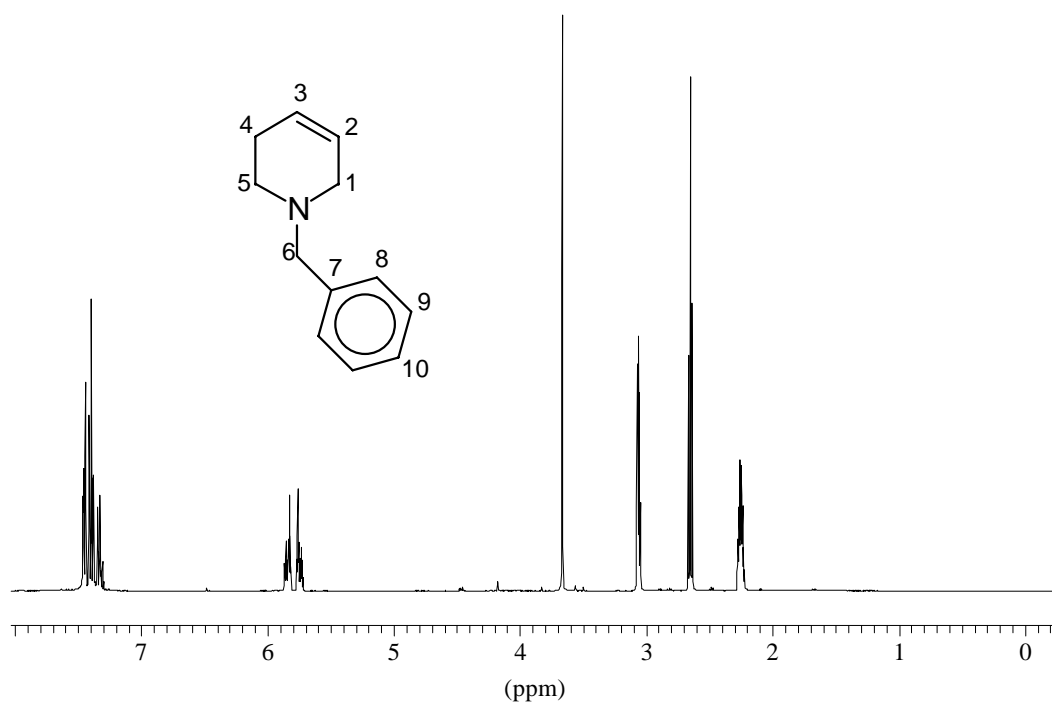
**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 312 (3) [ $\text{M}^+ - \text{HOCH}_3$ ], 280 (19) [ $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_8\text{O}_2$ ], 186 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}^+$ ], 129 (69) [ $\text{M}^+ - 186$ ], 39 (82) [ $\text{C}_3\text{H}_3^+$ ]

## *N*-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **56**

81 mL [1.0 mol] Pyridin und 115 mL [1.0 mol] Benzylchlorid werden 12 h bei 50 °C gerührt. Der gebildete Salzbrocken wird in 250 mL 50proz. Ethanol gelöst und innerhalb von 1.5 h bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 38 g [1.0 mol] Natriumborhydrid und 80 g [2.0 mol] Natriumhydroxid in 250 mL Wasser und 250 mL Ethanol getropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt, der gebildete Niederschlag abgenutscht und mit 400 mL Methyl-tert.-butylether gewaschen. Das Filtrat wird in einen Scheidetrichter überführt und die wäßrige Phase einmal mit 200 mL Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl- Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation (0.05 mbar, Kopftemperatur 65-70 °C) gereinigt.

Ausbeute: 101 g (58 %) farblose Flüssigkeit

DC:  $R_f = 0.38$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 7.46-7.30$  (m, 5H, Phenyl), 5.87-5.81 (m, 1H, H-2), 5.78-5.72 (m, 1H, H-3), 3.67 (s, 2H, H-6), 3.08-3.05 (m, 2H, H-1), 2.66 (qt, 2H, H-5,  $J = 5.6$  Hz), 2.28-2.23 (m, 2H, H-4)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 138.7$  (C-7), 129.3 (C-8), 128.4 (C-9), 127.2 (C-10), 125.7, 125.4 (C-2/3), 63.2 (C-6), 53.1 (C-1), 49.9 (C-5), 26.5 (C-4)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3020 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2900 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 2800 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1450, 1360, 725, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 650

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 173 (54) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 82 (32) [ $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ ], 65 (40) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ]

### *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **57a**

In eine Lösung von 101.4 g [0.58 mol] *N*-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 300 mL dest. Toluol läßt man bei Raumtemperatur langsam 78.3 mL [0.62 mol] Chlorameisensäurephenylester eintropfen., rührt 12 h bei 100-110 °C nach, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und destilliert das entstandene Benzylchlorid bei 0.05 mbar ab (Kopftemperatur 40 °C). Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend durch Feststoffdestillation gereinigt (0.05 mbar, Kopftemperatur 130 °C).

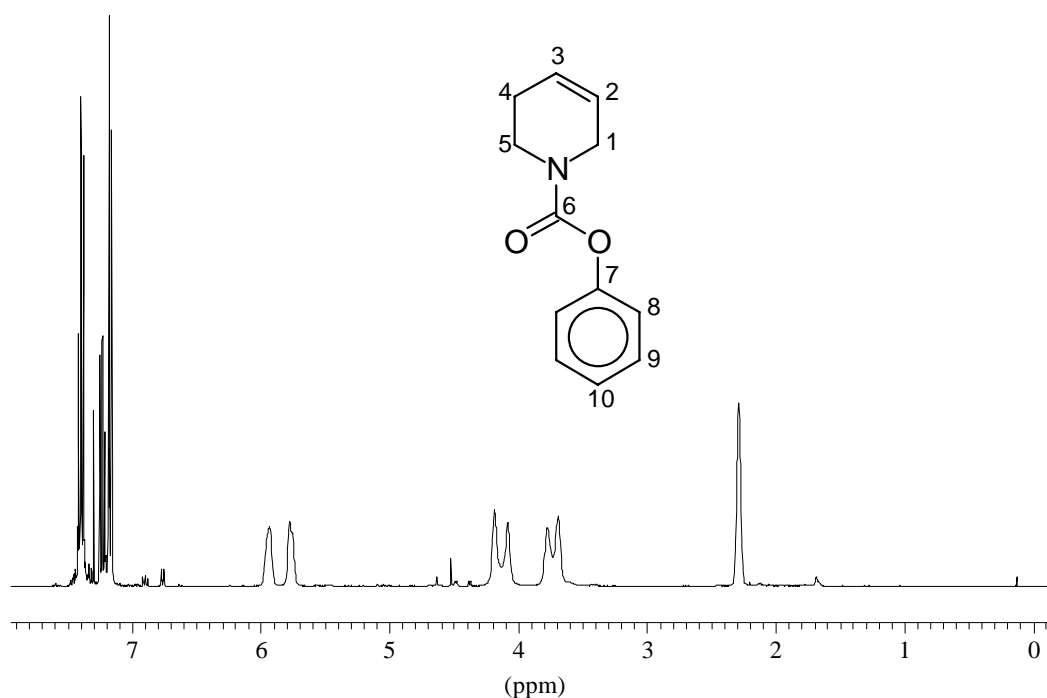
Ausbeute: 115.6 g (97 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 52 - 53 °C

**DC:**  $R_f = 0.54$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.42 - 7.16$  (m, 5H, Ph-H), 5.98 - 5.90 (m, 1H, H-2), 5.81 - 5.74 (m, 1H, H-3), 4.19 - 4.09 (m, 2H, H-1), 3.78 - 3.69 (m, 2H, H-5), 2.33 - 2.25 (m, 2H, H-4)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 153.8$  (C-6), 151.4 (C-7), 129.2 (C-9), 125.1 (C-10), 121.7 (C-8), 125.5 + 125.1, 124.3 + 123.7 (C-2/3), 43.8 (C-1), 41.3 + 40.5 (C-5), 25.2 + 24.8 (C-4)



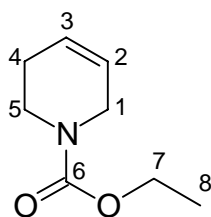
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2900 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 2840, 1700 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1210 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1080, 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 670

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 203 (38) [ $\text{M}^+$ ], 141 (10), 110 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OPh}$ ], 94 (52) [ $\text{HOPh}^+$ ], 77 (46) [ $\text{Ph}^+$ ], 67 (96) [ $\text{C}_5\text{H}_7^+$ ]

<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$			$M = 203.24$ g/mol
	berechnet:	C	70.92 %	H 6.45 %
		H		N 6.89 %
	gefunden:	C	70.95 %	H 6.37 %
		H		N 6.74 %

### *N*-Ethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **57b**

In eine Lösung von 3.4 g [20 mmol] *N*-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 30 mL abs. Benzol läßt man bei Raumtemperatur langsam 2.1 mL [22 mmol] Chlorameisensäureethylester eintropfen und rührt 6 h unter Rückflußbedingungen nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das braune Rohprodukt durch Vakuumdestillation gereinigt. Dabei destilliert ein Gemisch aus Benzylchlorid und Produkt bei 70 - 80 °C Kopftemperatur (0.05 mbar) über. Ausbeute: 3.5 g (113 %) farbloses Öl (enthält Benzylchlorid)



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 5.86 - 5.78$  (m, 1H, H-2),  $5.68 - 5.60$  (m, 1H, H-3),  $4.15$  (q, 2H, H-7,  $J = 7.1$  Hz),  $3.96 - 3.88$  (m, 2H, H-1),  $3.57 - 3.49$  (m, 2H, H-5),  $2.16 - 2.08$  (m, 2H, H-4),  $1.26$  (t, 3H, H-8,  $J = 7.1$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 155.5$  (C-6),  $125.0$ ,  $124.2$  (C-2/3),  $60.9$  (C-7),  $43.2$  (C-1),  $40.1$  (C-5),  $24.8$  (C-4),  $14.5$  (C-8)

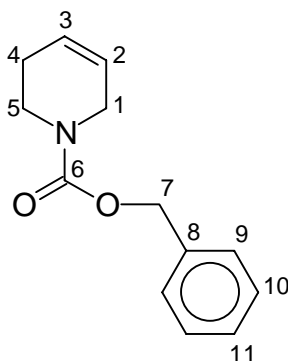
### *N*-Benzyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **57c**

In eine Lösung von 5.0 g [29 mmol] *N*-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 20 mL dest. Toluol läßt man bei Raumtemperatur langsam 5.0 mL [35 mmol] Chlorameisensäurebenzylester (Fluka, 95 %) eintropfen und rührt 12 h bei 100-110 °C nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das braune Rohprodukt durch Vakuumdestillation gereinigt. Dabei destilliert nicht umgesetztes Edukt bei 70 °C Kopftemperatur (0.05 mbar) und das Produkt bei 100 °C Kopftemperatur über.

Ausbeute: 2.3 g (37 %) farbloses Öl (mit ca. 8 % Edukt verunreinigt)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.45 - 7.30$  (m, 5H, Ph-H),  $5.90 - 5.82$  (m, 1H, H-2),  $5.76 - 5.62$  (m, 1H, H-3),  $5.21$  (s, 2H, H-7),  $4.03 - 3.97$  (m, 2H, H-1),  $3.66 - 3.60$  (m, 2H, H-5),  $2.18 - 2.05$  (m, 2H, H-4)





$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 155.2$  (C-6), 136.7 (C-8), , 125.0, 124.2 + 123.7 (C-2/3), 66.8 (C-7), 43.3 (C-1), 40.1 (C-5), 24.7 (C-4)

### *N*-Tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **57d**

Zu 5.3 g [63 mmol] 1,2,3,6-Tetrahydropyridin 9.1 mL [65 mmol] Triethylamin in 100 mL Dichlormethan werden bei 0 °C langsam 12.0 g [63 mmol] *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in mehreren Portionen gegeben und die Lösung für 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 150 mL 2 N Salzsäure und 150 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

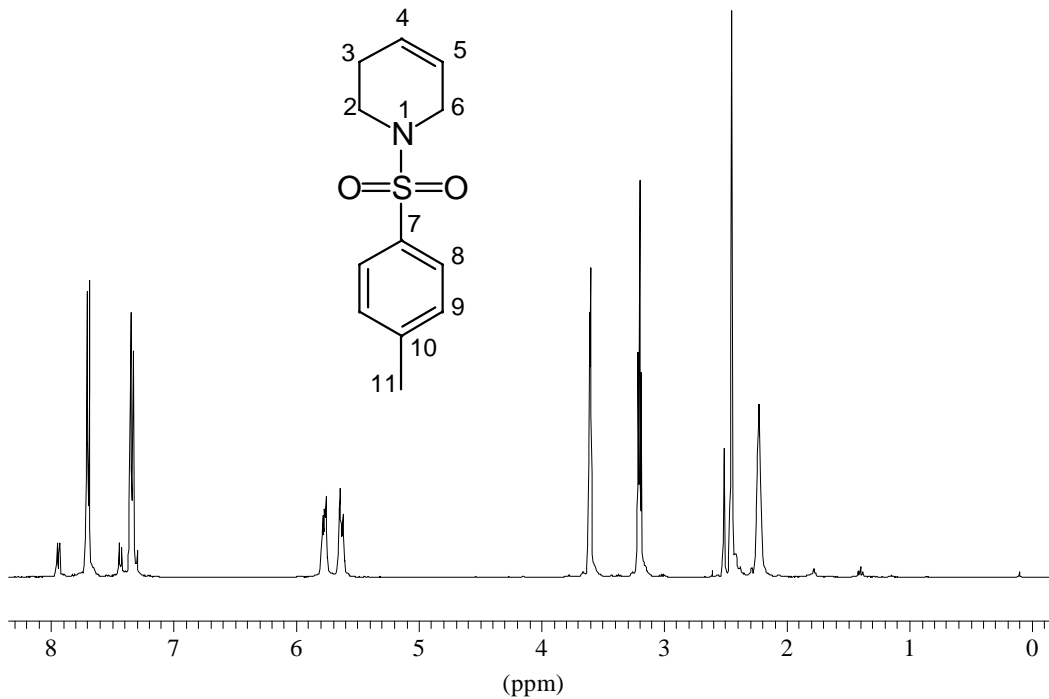
Ausbeute: 12.5 g (84 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 94 - 95 °C

**DC:**  $R_f = 0.60$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.70$  (d, 2H, H-8), 7.34 (d, 2H, H-9), 5.79 - 5.74 (m, 1H, H-4/5), 5.65 - 5.61 (m, 1H, H-4/5), 3.62 - 3.59 (m, 2H, H-6), 3.20 (t, 2H, H-2,  $J = 5.7$  Hz), 2.45 (s, 3H, H-11), 2.24 - 2.21 (m, 2H, H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 146.8$  (C-7), 133.5 (C-10), 129.5 (C-9), 127.6 (C-8), 125.0, 122.7 (C-4/5), 44.7, 42.6 (C-2/6), 25.2 (C-3), 21.4 (C-11)



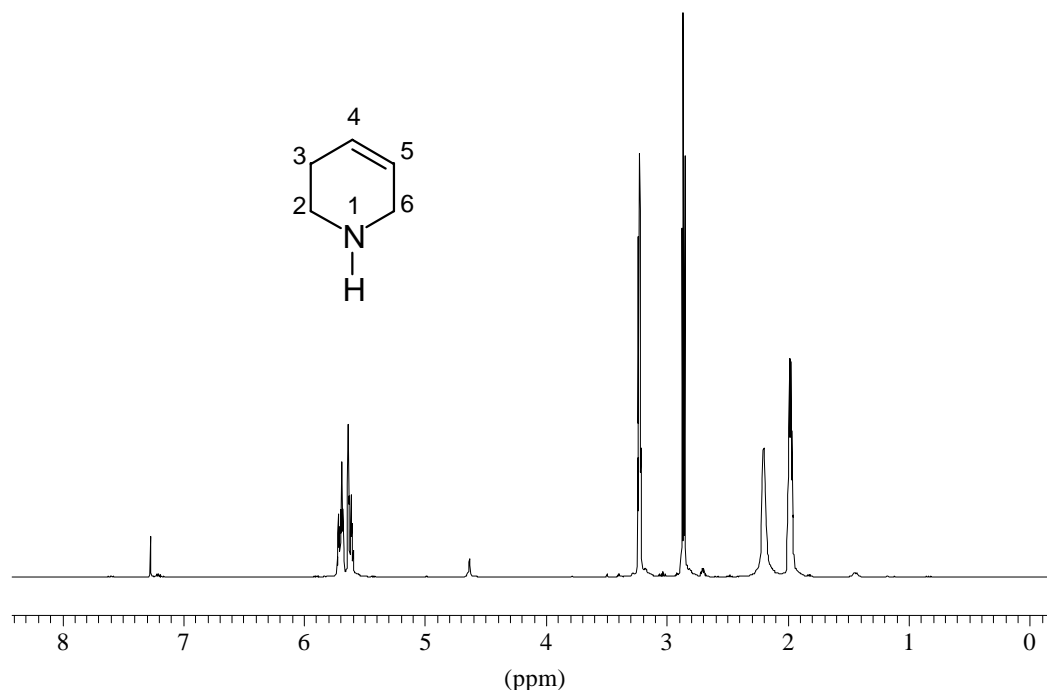
**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2900, 2840 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1650 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1600, 1490, 1350 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1160 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 810 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 780, 710, 690

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 237 (18) [ $\text{M}^+$ ], 155 (19) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 91 (65) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 82 (17) [ $\text{M}^+-155$ ], 65 (33) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 55 (100) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^+$ ]

## 1,2,3,6-Tetrahydropyridin **58**

15.0 g [74 mmol] *N*-Phenoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden auf 120 °C erwärmt und dann langsam 16.6 g [295 mmol] Kaliumhydroxid-Pulver zugegeben, worauf das Produkt bereits anfängt über zu destillieren. Zur vollständigen Abtrennung des Amins wird zum Ende der Destillation ein leichtes Vakuum angelegt.

Ausbeute: 5.3 g (86 %) farbloses Öl



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 5.73 - 5.60 (m, 2H, H-4/5), 3.26 - 3.24 (m, 2H, H-6), 2.88 (t, 2H, H-2,  $J$  = 5.7 Hz), 2.40 - 2.05 (br s, 1H, NH), 2.03 - 1.97 (m, 2H, H-3)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 126.8, 125.4 (C-4/5), 44.6 (C-6), 42.7 (C-2), 25.5 (C-3)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3600 - 3100 ( $\nu\text{N-H}$ ), 3020 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2910 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1650 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1440, 1100, 990, 820, 640 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{ol.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 83 (71) [ $\text{M}^+$ ], 82 (64) [ $\text{M}^+-\text{H}$ ], 55 (50) [ $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^+$ ], 54 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_6^+$ ]

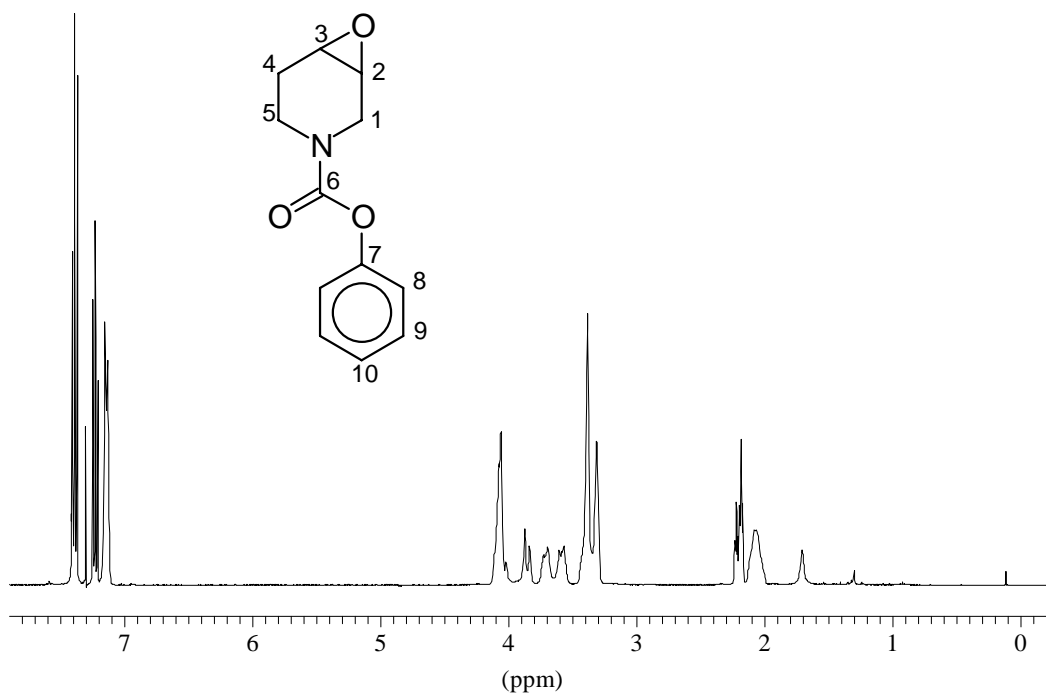
### *N*-Phenyloxycarbonyl-3,4-epoxy-piperidin **60a**

115.6 g [0.57 mol] *N*-Phenoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 1.5 L Dichlormethan gelöst und mit 200.5 g [0.81 mol] *m*-Chlorperbenzoessäure (Acros, 70-75 %ig) versetzt. Die Lösung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit 1.5 L einer 1:1 Mischung aus ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 15proz.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit 300 mL Dichlormethan

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub>-Lösung getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 123.1 g (98 %) hell-braunes Öl

**DC:**  $R_f = 0.33$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.40 - 7.13$  (m, 5H, Ph-H), 4.10 - 4.00 (m, 2H, H-1), 3.87 - 3.55 (m, 2H, H-5), 3.37 - 3.29 (m, 2H, H-2/3), 2.22 - 2.05 (m, 2H, H-4)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 153.6$  (C-6), 151.1 (C-7), 129.0 (C-9), 125.1 (C-10), 121.5 (C-8), 50.3 + 50.2, 50.0 + 49.7 (C-2/3), 42.8 + 42.5 (C-1), 37.9 + 37.5 (C-5), 24.5 + 23.7 (C-4)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3000 ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>), 2920 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1720 ( $\nu$ C=O), 1590, 1490 ( $\nu$ C=C), 1420, 1200, 1070 ( $\nu$ C-O-C), 750, 690 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>)

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 219 (60) [M<sup>+</sup>], 126 (100) [M<sup>+</sup>-OPh], 94 (39) [HOPh<sup>+</sup>], 55 (49)

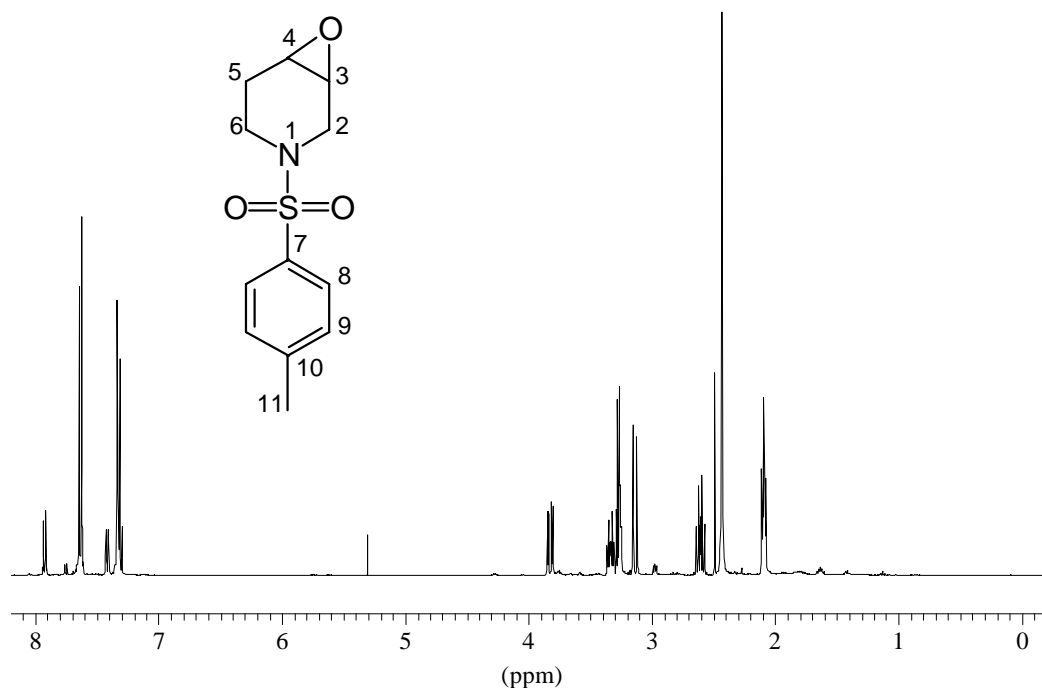
## *N*-Tosyl-3,4-epoxy-piperidin **60b**

12.2 g [51 mmol] *N*-Tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 250 mL Dichlormethan gelöst und mit 15.1 g [87 mmol] *m*-Chlorperbenzoessäure (Aldrich, 70-75 %ig) versetzt. Die Lösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit je 300 mL einer 1:1 Mischung aus ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit 80 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub>-Lösung getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine analysenreine Probe kann durch Säulenchromatographie (CH/EE 2/1) erhalten werden

Ausbeute: 12.6 g (97 %) hell-gelber Feststoff

**Smp:** 116 - 118 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.40 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 7.64 (d, 2H, H-8, J = 8.3 Hz), 7.33 (d, 2H, H-9, J = 8.2 Hz), 3.83 (ddd, 1H, H-2<sub>a</sub>, J = 13.7, 4.1, 1.0 Hz), 3.34 (dtd, 1H, H-6<sub>a</sub>, J = 12.2, 4.6, 1.5 Hz), 3.30 - 3.24 (m, 2H, H-3/4), 3.14 (d, 1H, H-2<sub>b</sub>, J = 13.7 Hz), 2.61 (dt, 1H, H-6<sub>b</sub>, J = 11.7, 7.1 Hz), 2.44 (s, 3H, H-11), 2.11 (ddd, 2H, H-5, J = 7.6, 4.6, 2.0 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 143.6$  (C-7), 133.3 (C-10), 129.6 (C-9), 127.4 (C-8), 50.2, 49.6 (C-3/4), 44.0 (C-2), 39.1 (C-6), 25.3 (C-5), 21.4 (C-11)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3000 ( $\nu\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1330 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1160 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1090 ( $\nu\text{C-O}$ ), 960, 930, 810 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 720, 660

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 253 (17) [ $\text{M}^+$ ], 236 (5) [ $\text{M}^+-\text{OH}$ ], 184 (17) [ $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ ], 155 (42) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 98 (76) [ $\text{M}^+-155$ ], 91 (90) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 42 (100)

### *N*-Phenyloxycarbonyl-4-brom-3-hydroxy-piperidin **61a**

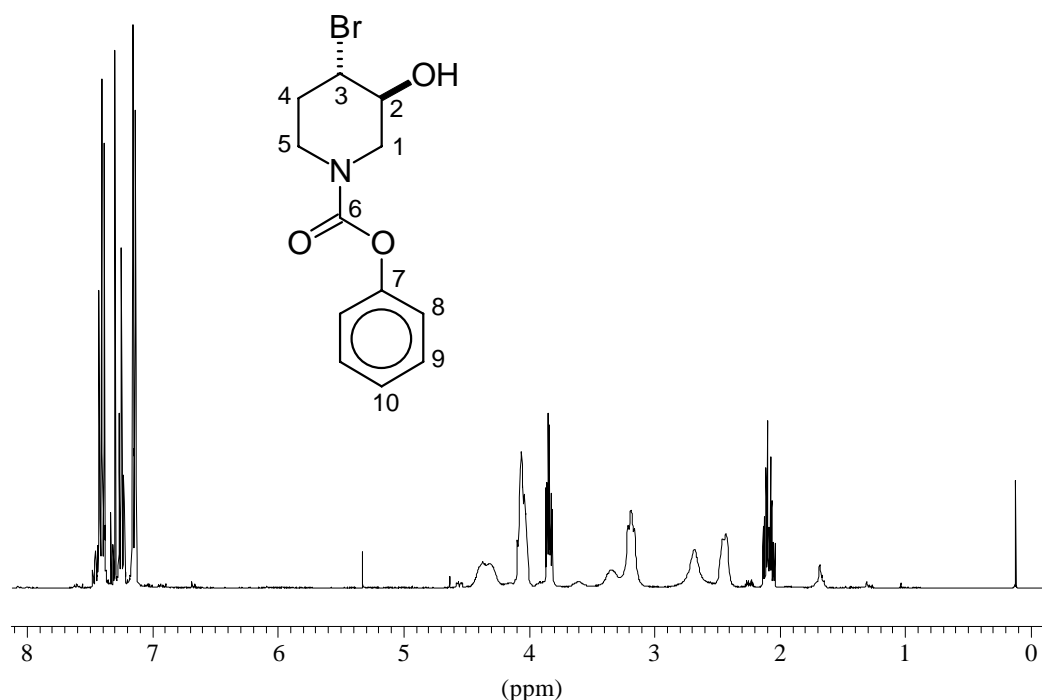
300 mL [2.64 mol] 47proz. HBr-Lösung werden bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer stark gerührten Lösung von 123.1 g [0.56 mol] *N*-Phenyloxycarbonyl-3,4-epoxy-piperidin in 700 mL Dichlormethan getropft. Anschließend wird 3 h bei dieser Temperatur nachgerührt (DC-Kontrolle), der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt und die untere wäßrige HBr-Phase einmal mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 400 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer und dann im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 159.6 g (95 %) hellbraunes, zähes Öl

**DC:**  $R_f = 0.56$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.47 - 7.13$  (m, 5H, Ph-H), 4.40 - 4.19 (m, 1H, H-1<sub>a</sub>), 4.09 - 3.96 (m, 2H, H-3 + H-1<sub>b</sub>), 3.85 - 3.76 (m, 1H, H-2), 3.41 - 3.13 (m, 2H, OH + H-5<sub>a</sub>), 2.96 - 2.84 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>), 2.43 - 2.37 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.11 - 2.01 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 153.9$  (C-6), 151.1 (C-7), 129.3 (C-9), 125.4 (C-10), 121.5 (C-8), 71.0 (C-2), 54.9 + 54.2 (C-3), 49.0 + 48.5 (C-1), 43.2 (C-5), 33.0 (C-4)



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 ( $\nu\text{O-H}$ ), 3080 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1700 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 740, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 301/299 (7) [ $\text{M}^+$ ], 208/206 (100) [ $\text{M}^+\text{-OPh}$ ], 94 (72) [ $\text{HOPh}^+$ ], 77 (36) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 55 (49)

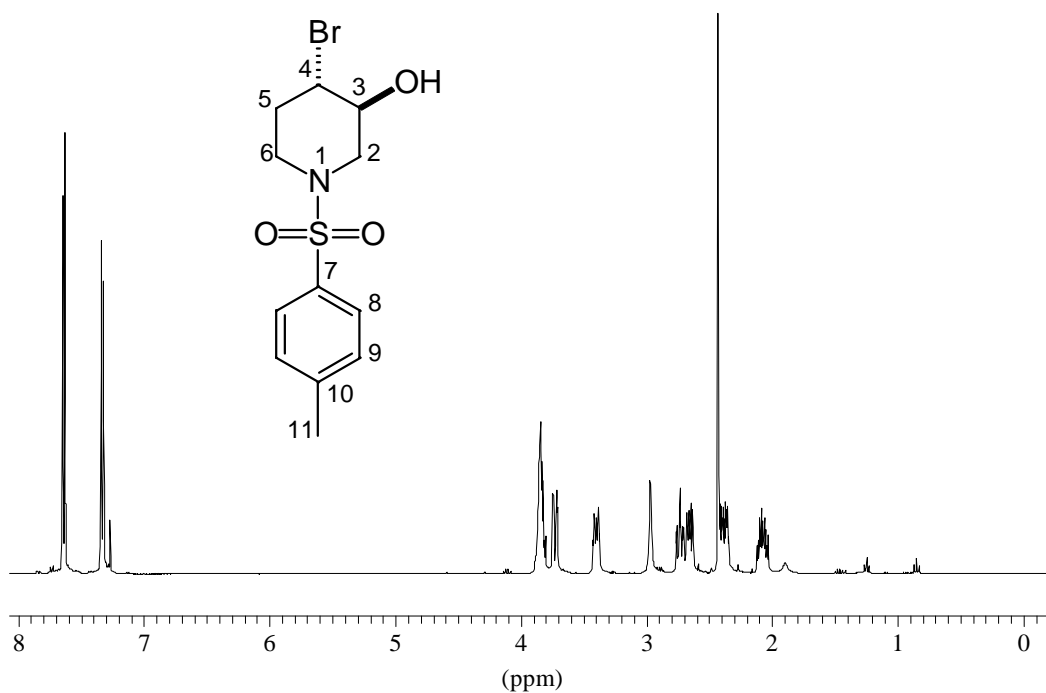
### 4-Brom-3-hydroxy-N-tosyl-piperidin **61b**

23 mL [200 mmol] 47proz. HBr-Lösung werden bei  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer stark gerührten Lösung von 12.5 g [50 mmol] *N*-Tosyl-3,4-epoxy-piperidin in 150 mL Dichlormethan getropft. Anschließend wird 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt (DC-Kontrolle), der Ansatz in einen Scheidetrichter überführt und die untere wäßrige HBr-Phase einmal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 200 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 12.4 g (75 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 113 - 116 °C

**DC:**  $R_f = 0.45$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.64$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.2$  Hz),  $7.33$  (d, 2H, H-9,  $J = 8.2$  Hz),  $3.89 - 3.80$  (m, 2H, H-3/4),  $3.76 - 3.70$  (m, 1H, H-2<sub>a</sub>),  $3.45 - 3.37$  (m, 1H, H-6<sub>a</sub>),  $3.00 - 2.94$  (m, 1H, OH),  $2.78 - 2.62$  (m, 2H, H-2<sub>b</sub>/6<sub>b</sub>),  $2.43$  (s, 3H, H-11),  $2.42 - 2.34$  (m, 1H, H-5<sub>a</sub>),  $2.13 - 2.03$  (m, 1H, H-5<sub>b</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 144.0$  (C-7),  $133.0$  (C-10),  $129.8$  (C-9),  $127.5$  (C-8),  $70.5$  (C-3),  $53.3$  (C-4),  $49.7$  (C-2),  $44.7$  (C-6),  $32.3$  (C-5),  $21.5$  (C-11)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $3510$  ( $\nu\text{O-H}$ ),  $3040$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ),  $2920$ ,  $2870$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ),  $1590$ ,  $1490$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1330$  ( $\nu\text{SO}_2\text{-N}$ ),  $1150$  ( $\nu\text{SO}_2\text{-N}$ ),  $1090$  ( $\nu\text{C-O}$ ),  $940$ ,  $900$ ,  $830$  ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ),  $810$ ,  $760$ ,  $710$ ,  $650$

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) =  $335/333$  (8) [ $\text{M}^+$ ],  $254$  (66) [ $\text{M}^+\text{-Br}$ ],  $155$  (88) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ],  $91$  (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ],  $65$  (25) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ]

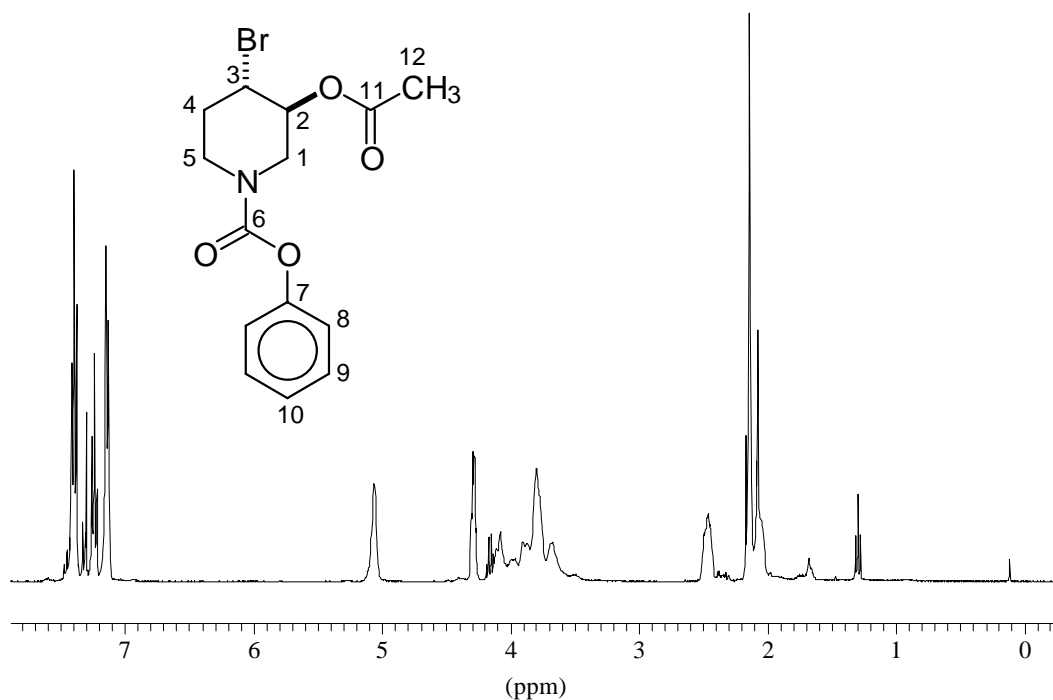


### 3-Acetoxy-4-brom-*N*-phenyloxycarbonyl-piperidin **63a**

Zu einer Lösung von 159.6 g [0.53 mol] *N*-Phenyloxycarbonyl-4-brom-3-hydroxy-piperidin, 94.0 mL [0.67 mol] Triethylamin und 100 mg 4-Dimethylaminopyridin in 900 mL Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 63.0 mL [0.67 mol] Essigsäureanhydrid getropft und für 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit je 600 mL 1N Salzsäure, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 178.7 g (98 %) braunes Öl

**DC:**  $R_f = 0.56$  [CH/EE 1/1],  $R_f = 0.40$  [CH/EE 2/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.47 - 7.13$  (m, 5H, Ph-H), 5.10 - 5.06 (m, 1H, H-2), 4.33 - 4.25 (m, 1H, H-3), 4.00 - 3.60 (m, 2H, H-1/5), 2.50 - 2.45 (m, 1H, H-4<sub>a</sub>), 2.14 (s, 3H, H-12), 2.09 - 2.06 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 169.4$  (C-11), 153.8 (C-6), 151.2 (C-7), 129.3 (C-9), 125.4 (C-10), 121.4 (C-8), 70.5 + 70.4 (C-2), 47.6 (C-3), 44.6 + 44.3, 41.1 + 41.0 (C-1/5), 30.9 (C-4), 20.8 (C-12)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2980, 2970 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1730 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600, 1500 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1425, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1100, 850, 750, 690 ( $\gamma\delta\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 343/341 (1) [ $\text{M}^+$ ], 301/299 (1) [ $\text{M}^+\text{-Ac}$ ], 250/248 (3) [ $\text{M}^+\text{-OPh}$ ], 208/206 (13) [ $\text{M}^+\text{-OPh-Ac}$ ], 112 (27), 94 (30) [ $\text{HOPh}^+$ ], 77 (40) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ], 43 (100) [ $\text{CH}_3\text{CO}^+$ ]

### 3-Acetoxy-4-brom-*N*-tosyl-piperidin **63b**

Zu einer Lösung von 12.2 g [37 mmol] *N*-Tosyl-4-brom-3-hydroxy-piperidin, 5.6 mL [40 mmol] Triethylamin und 100 mg 4-Dimethylaminopyridin in 150 mL Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 3.8 mL [40 mmol] Essigsäureanhydrid getropft und für 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit je 200 mL 1N Salzsäure, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

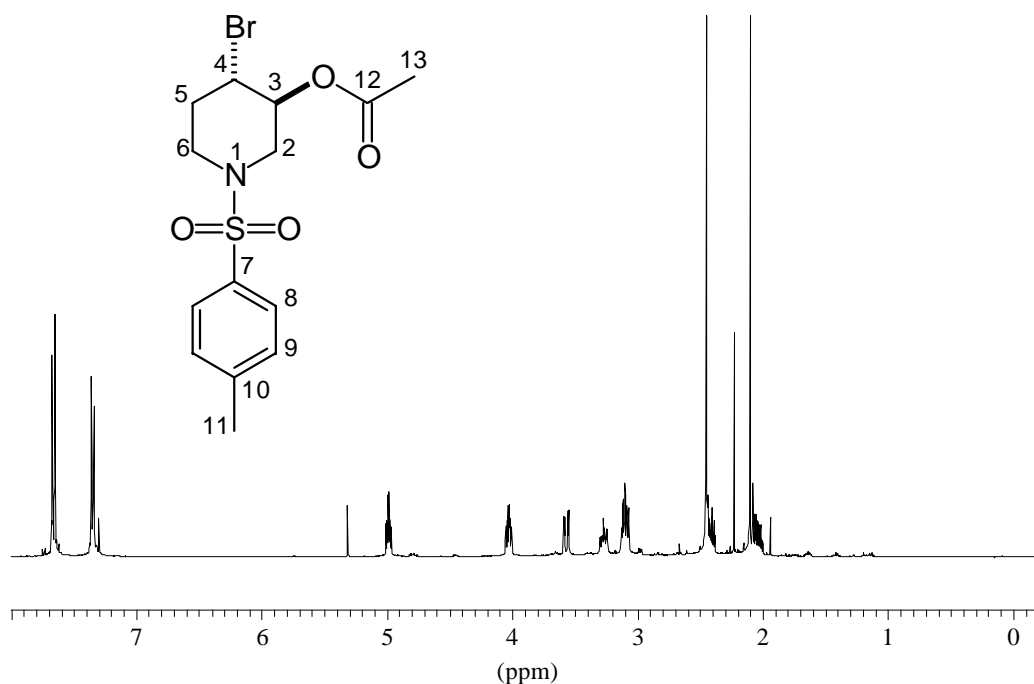
Ausbeute: 12.4 g (90 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 96 - 98 °C

**DC:**  $R_f = 0.55$  [CH/EE 1/1],  $R_f = 0.45$  [CH/MtB-Ether 1/1], Detektion: UV, Jod

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.66$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.2$  Hz), 7.35 (d, 2H, H-9,  $J = 8.2$  Hz), 4.98 (dt, 1H, H-3,  $J = 6.3, 3.4$  Hz), 4.03 (dt, 1H, H-4,  $J = 6.7, 4.1$  Hz), 3.57 (dd, 1H, H-2<sub>a</sub>,  $J = 12.4, 3.2$  Hz), 3.31 - 3.23 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>), 3.13 - 3.05 (m, 2H, H-2<sub>b</sub>/6<sub>b</sub>), 2.45 (s, 3H, H-11), 2.44 - 2.38 (m, 1H, H-5<sub>a</sub>), 2.10 (s, 3H, H-13), 2.08 - 2.02 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 169.4$  (C-12), 143.8 (C-7), 133.7 (C-10), 129.8 (C-9), 127.4 (C-8), 70.2 (C-3), 47.0 (C-4), 46.1 (C-2), 43.1 (C-6), 31.4 (C-5), 21.5 (C-11), 20.7 (C-13)



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 2920, 2870 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1730 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1330 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1140 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1090 ( $\nu\text{C-O}$ ), 950, 810 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 760, 660

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 254 (4) [ $\text{M}^+\text{-Br-COCH}_3$ ], 236 (21) [ $\text{M}^+\text{-Br-COCH}_3\text{-H}_2\text{O}$ ], 155 (14) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 91 (65) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 84 (34) [ $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ ], 65 (33) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ], 43 (100) [ $\text{COCH}_3^+$ ]

### 3-Acetoxy-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **64a**

Eine Mischung aus 178.7 g [0.52 mol] 3-Acetoxy-4-brom-*N*-phenyloxycarbonyl-piperidin und 150 mL [1.00 mol] DBU wird für 3 h bei 90 - 100 °C gerührt und anschließend mit 500 mL Essigsäureethylester und 500 mL 2 N Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird einmal mit 100 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 500 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 500 mL ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Beim Lagern im Kühlschrank bei 3 - 4 °C kristallisiert das Produkt langsam aus.

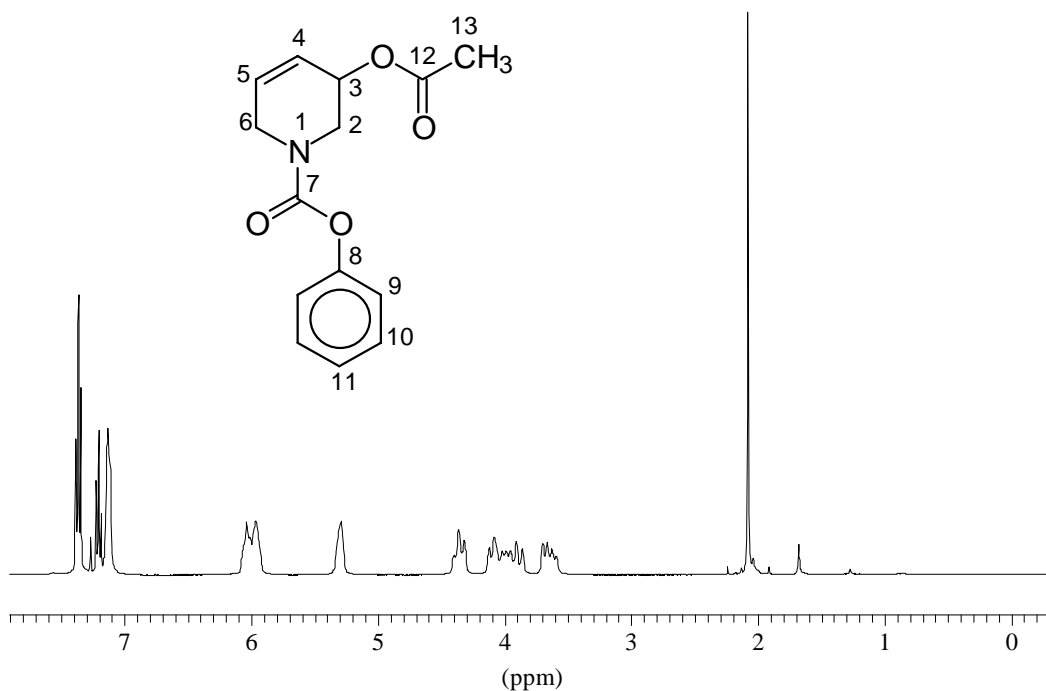
Ausbeute: 117.5 g (86 %) braunes Öl

**Smp:** 48 - 49 °C

**DC:**  $R_f = 0.47$  [CH/EE 1/1],  $R_f = 0.30$  [CH/EE 2/1], Detektion: UV, MoP

**HPLC (Chiracel OD):** [Heptan/*i*PrOH 90/10] 13.8 min und 14.3 min

**HPLC (Nucleosil):** [Heptan/*i*PrOH 90/10] 8.0 min



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.42 - 7.17$  (m, 5H, Ph-H), 6.08 - 6.00 (m, 2H, H-4/5), 5.37 - 5.29 (m, 1H, H-3), 4.40 - 3.70 (m, 4H, H-2/6), 2.11 (s, 3H, H-13)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 170.4$  (C-12), 153.8 (C-7), 151.3 (C-8), 129.3 (C-10), 130.0 + 129.0, 124.2 + 123.7 (C-4/5), 125.3 (C-11), 121.5 (C-9), 65.4 + 65.2 (C-3), 45.4 + 44.6, 43.4 (C-2/6), 21.0 (C-13)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2920, 2850 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1725 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1660, 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1220 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1020, 750, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 261 (1) [ $\text{M}^+$ ], 201 (56) [ $\text{M}^+ - \text{OAc}$ ], 126 (72) [ $\text{M}^+ - \text{OAc} - \text{OPh}$ ], 94 (28) [ $\text{HOPh}^+$ ], 82 (100), 80 (57), 43 (100) [ $\text{Ac}^+$ ]

<b>EA:</b>	$C_{14}H_{15}NO_4$				$M = 261.28 \text{ g/mol}$
berechnet:	C	64.36 %	H	5.79 %	N 5.36 %
gefunden:	C	63.90 %	H	5.90 %	N 5.25 %

### (3*R*)-3-Acetoxy-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

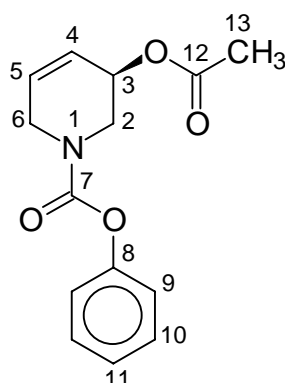
#### (–)-**64a**

4.45 g [20.3 mmol] racemisches *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol werden in 170 mL Methyl-tert.butylether gelöst und anschließend mit 9.5 mL [100 mmol] Vinylacetat und 300 mg Lipase von *Alcaligenes sp.* versetzt. Nach 4 h ist per chiraler HPLC nur noch ein Enantiomer des Alkohols nachweisbar. Die Reaktionslösung wird nach 5 h über Kieselgur filtriert, mit 50 mL Methyl-tert.-butylether nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2:1) werden 2.54 g [48 %] farbloses Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.47$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**HPLC** (Chiracel OD): [Hept/iPrOH 90/10] 14.3 min

**HPLC** (Nucleosil): [Hept/iPrOH 90/10] 8.0 min



**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -100.9$

( $c = 1.41$  in  $CHCl_3$ )

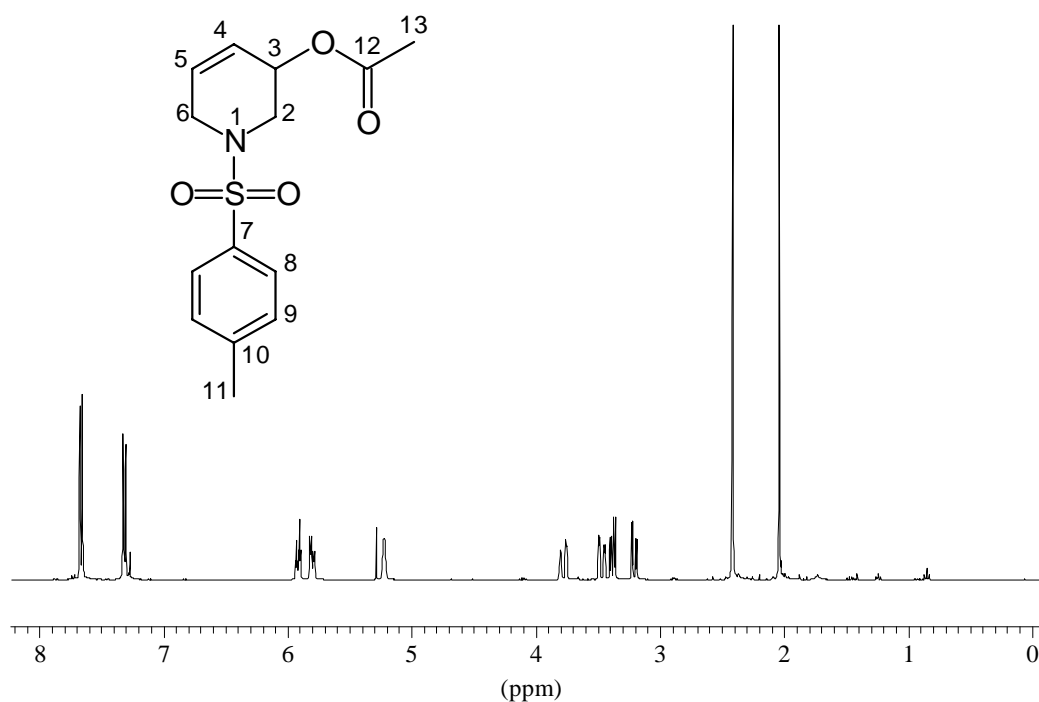
Die übrigen experimentellen Daten entsprechen den für die racemische Verbindung erhaltenen Werten.

### 3-Acetoxy-*N*-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **64b**

Eine Mischung aus 12.3 g [33 mmol] 3-Acetoxy-4-brom-*N*-tosyl-piperidin und 10 mL [65 mmol] DBU wird für 12 h bei 90 - 100 °C gerührt und anschließend mit 200 mL Dichlormethan und 200 mL 2 N Salzsäure versetzt. Die wäßrige Phase wird einmal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 150 mL Wasser und 150 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 6.5 g (67 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.50$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.69 (d, 2H, H-8, J = 8.3 Hz), 7.34 (d, 2H, H-9, J = 8.3 Hz), 5.96 - 5.92 (m, 1H, H-4/5), 5.85 - 5.81 (m, 1H, H-4/5), 5.34 - 5.28 (m, 1H, H-3), 3.79 (dm, 1H, H-6<sub>a</sub>, J = 17.1 Hz), 3.51 (dm, 1H, H-6<sub>b</sub>, J = 17.1 Hz), 3.40 (dd, 1H, H-2<sub>a</sub>, J = 12.5, 4.5 Hz), 3.24 (dd, 1H, H-2<sub>b</sub>, J = 12.8, 4.0 Hz), 2.44 (s, 3H, H-11), 2.10 (s, 3H, H-13)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 170.3 (C-12), 143.8 (C-7), 133.1 (C-10), 129.7 (C-9), 128.0 (C-4), 127.5 (C-8), 123.9 (C-5), 65.2 (C-3), 46.5 (C-2), 44.3 (C-6), 21.4 (C-11), 20.9 (C-13)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3020 ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>), 2960 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1730 ( $\nu$ C=O), 1590 ( $\nu$ C=C), 1490 ( $\nu$ C=C), 1350 ( $\nu$ Sulfonamid), 1230 ( $\nu$ C-O-C), 1160 ( $\nu$ Sulfonamid), 810 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>), 710, 650

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 235 (42) [M<sup>+</sup>-HOAc], 184 (50) [TsNHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 155 (46) [Ts<sup>+</sup>], 91 (97) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 80 (54) [M<sup>+</sup>-155-HOAc], 43 (100) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>]

## *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol **66a**

A) 5.0 g [19 mmol] 3-Acetoxy-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 200 mL dest. Methanol gelöst, anschließend 5.0 g DOWEX 80W5 (stark saurer Ionentauscher) zugegeben und für 96 h geschüttelt, bis im DC kein Edukt mehr erkennbar ist. Dann wird der Ionentauscher abfiltriert, mit 100 mL dest. Methanol nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Für analytische oder enzymatische Zwecke kann das Rohprodukt durch Säulenchromatographie weiter gereinigt werden.

Ausbeute: 4.2 g (100 %) hell-braunes Öl

B) Zu 2.6 g [10 mmol] 3-Acetoxy-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 80 mL abs. Methanol werden unter Rühren bei 0 °C langsam 0.7 mL [10 mmol] Acetylchlorid getropft. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser gequenchet, das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in 50 mL Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges.

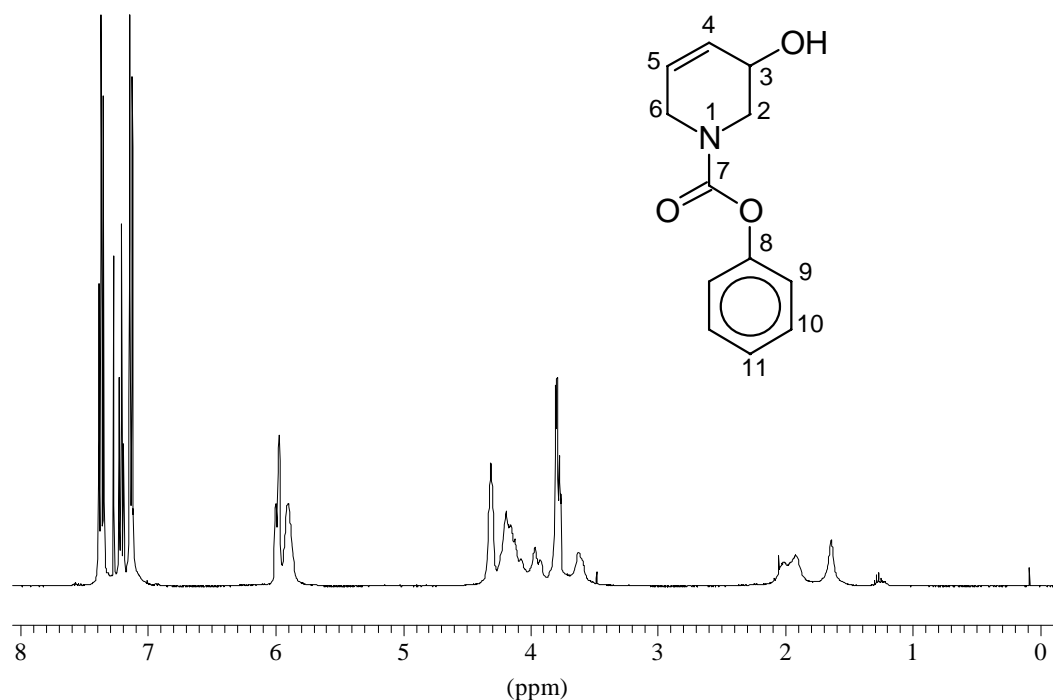
NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 2.0 g [92 %] hell-braunes Öl

**DC:**  $R_f = 0.25$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP

**HPLC** (Chiracel OD): [Heptan/*i*PrOH 90/10] 19.5 min und 24.5 min

**HPLC** (Nucleosil): [Heptan/*i*PrOH 90/10] 14.0 min



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.42 - 7.14$  (m, 5H, Ph-H),  $6.10 - 5.90$  (m, 2H, H-4/5),  $4.31 - 3.60$  (m, 5H, H-2/3/6),  $2.10 - 1.80$  (breit, OH)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 154.2$  (C-7),  $151.2$  (C-8),  $129.2$  (C-10),  $128.7+128.2$  (C-4),  $126.8+125.8$  (C-5),  $125.3$  (C-11),  $121.6$  (C-9),  $63.4$  (C-3),  $48.3+47.6$  (C-2),  $43.6$  (C-6)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $3420$  ( $\nu\text{O-H}$ ),  $3040$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ),  $2880$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ),  $1720$  ( $\nu\text{C=O}$ ),  $1660$ ,  $1600$ ,  $1500$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1430$ ,  $1220$  ( $\nu\text{C-O-C}$ ),  $1020$ ,  $755$ ,  $700$  ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) =  $219$  (5) [ $\text{M}^+$ ],  $150$  (5) [ $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2^+$ ],  $126$  (99) [ $\text{M}^+-\text{OPh}$ ],  $94$  (83) [ $\text{HOPh}$ ],  $82$  (100),  $56$  (98) [ $\text{CH}_3\text{NCO}^+$ ]



<b>EA:</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>		M = 219.24 g/mol			
berechnet:	C	65.74 %	H	5.98 %	N	6.39 %
gefunden:	C	65.20 %	H	6.10 %	N	5.88 %

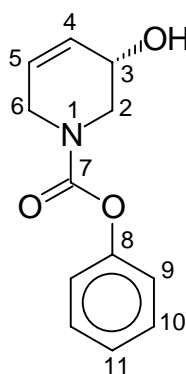
### (3*S*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol (+)-**66a**

4.45 g [20.3 mmol] *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol werden in 170 mL Methyl-tert.butylether gelöst und anschließend mit 9.5 mL [100 mmol] Vinylacetat und 300 mg Lipase QL (Meito, *Alcaligenes sp.*) versetzt. Nach 4 h ist per chiraler HPLC nur noch ein Enantiomer des Alkohols nachweisbar. Die Reaktionslösung wird nach 5 h über Kieselgur filtriert, mit 50 mL Methyl-tert.butylether nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgur (CH/EE 2:1) werden 2.00 g [45 %] farbloses Öl erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.25$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**HPLC** (Chiracel OD): [Heptan/*i*PrOH 90/10] 24.5 min

**HPLC** (Nucleosil): [Heptan/*i*PrOH 90/10] 14.0 min



**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +63$

( $c = 1.25$  in CHCl<sub>3</sub>)

Die übrigen experimentellen Daten entsprechen den für die racemische Verbindung erhaltenen Werten.

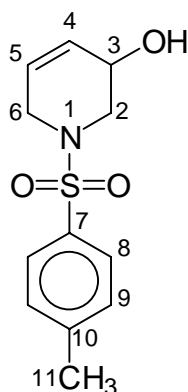
### *N*-Tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol **66b**

Zu 6.5 g [22 mmol] 3-Acetoxy-*N*-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 100 mL abs. Methanol werden unter Rühren 1.5 mL [22 mmol] Acetylchlorid getropft. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser gequenchet, das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand in 100 mL Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 4.9 g [88 %] hell-brauner Feststoff

**Smp:** 96 - 98 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.25 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 7.69 (d, 2H, H-8, J = 8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, H-9, J = 8.2 Hz), 5.92 - 5.88 (m, 1H, H-4), 5.80 (dt, 1H, H-5, J = 10.1, 3.1 Hz), 4.24 (t, 1H, H-3, J = 1.8 Hz), 3.71 (dt, 1H, H-6<sub>a</sub>, J = 16.8, 2.0 Hz), 3.41 (dd, 1H, H-6<sub>b</sub>, J = 16.8, 2.0 Hz), 3.29 (dd, 1H, H-2<sub>a</sub>, J = 12.2, 5.0 Hz), 3.15 (dd, 1H, H-2<sub>b</sub>, J = 12.2, 3.6 Hz), 2.44 (s, 3H, H-11)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 144.0 (C-7), 133.3 (C-10), 129.9 (C-9), 128.4 (C-4), 127.8 (C-8), 125.8 (C-5), 63.6 (C-3), 50.2 (C-2), 45.0 (C-6), 21.7 (C-11)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3510 ( $\nu$ O-H), 3050 ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>), 2980, 2880 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1600, 1490 ( $\nu$ C=C), 1330 ( $\nu$ Sulfonamid), 1160 ( $\nu$ Sulfonamid), 1090 ( $\nu$ C-O), 830, 810 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>), 680

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 253 (16) [M<sup>+</sup>], 184 (70) [TsNHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 155 (98) [Ts<sup>+</sup>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]

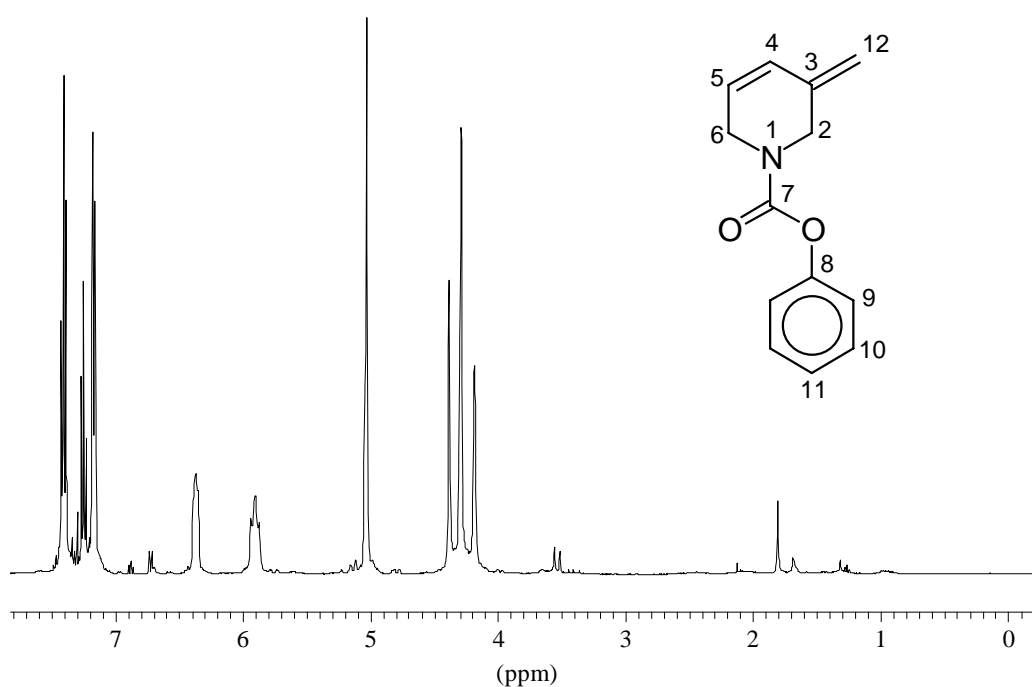
### 3-Methylen-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **73a**

4.30 g [12 mmol] Methyl-triphenylphosphoniumbromid (Fluka) werden bei -78 °C in 100 mL abs. Tetrahydrofuran suspendiert und zu der Mischung langsam 7.5 mL [12 mmol] *n*-Butyllithium-Lösung (1.6M in Hexan) zugetropft. Die Reaktionslösung färbt sich langsam gelb und wird 30 min bei -78 °C gerührt. Anschließend wird 1.97 g [9 mmol] 1-Phenyloxycarbonyl-1,6-dihydro-3-(2*H*)-pyridon gelöst in 40 mL abs. Tetrahydrofuran langsam zugetropft und 30 min bei dieser Temperatur weitergerührt. Dann wird das Kältebad entfernt, der Ansatz 60 min bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von 20 mL Wasser gequenched. Zur Phasentrennung werden weitere 50 mL ges. NaCl-Lösung zugegeben und die erhaltene Lösung dreimal mit je 50 mL Methyl-tert. Butylether extrahiert. die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel CH/EE 1/1).

Ausbeute: 490 mg (25 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f$  = 0.60 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.43 - 7.16 (m, 5H, Ph-H), 6.41 - 6.34 (m, 1H, H-4), 5.95 - 5.86 (m, 1H, H-5), 5.03 (s, 2H, H-12), 4.40 - 4.17 (m, 4H, H-6/2)



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 153.7$  (C-7), 151.1 (C-8), 137.6 + 137.3 (C-3), 129.2 (C-10), 127.4 + 127.1 (C-4), 126.3 + 125.4 (C-5), 125.2 (C-11), 121.7 (C-9), 112.3 + 111.8 (C-12), 46.8 + 45.9, 43.6 + 43.5 (C-2/6)

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2840 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1070, 890, 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 215 (100) [ $\text{M}^+$ ], 122 (74) [ $\text{M}^+ - \text{OPh}$ ], 94 (34) [ $\text{HOPh}^+$ ], 79 (84) [ $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+$ ], 77 (28) [ $\text{Ph}^+$ ]

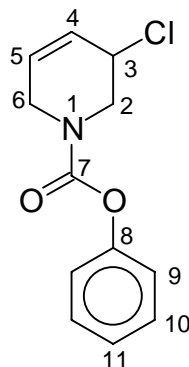
### 3-Chlor-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **77a**

440 mg [2.0 mmol] 3-Hydroxy-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 15 mL abs. Dichlormethan werden bei RT mit 460 mg [2.4 mmol] *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und 0.33 mL [2.4 mmol] Triethylamin versetzt 24 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 15 mL 1 N Salzsäure-Lösung gequenched und die wäßrige Phase zweimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 mL ges. NaCl-

Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Reinigung wird das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 120 mg (25 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.50$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.41 - 7.15$  (m, 5H, Ph-H), 6.05 - 5.83 (m, 2H, H-4/5), 4.65 - 4.58 (m, 1H, H-3), 4.40 - 3.78 (m, 4H, H-2/6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 153.6$  (C-7), 151.1 (C-8), 129.2 (C-10), 127.9 + 127.3, 126.8 + 126.6 (C-4/5), 125.4 (C-11), 121.6 (C-9), 51.3 + 50.3 (C-3), 48.4 + 47.6 (C-2), 43.4 + 43.1 (C-6)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2850 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1650, 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 237 (23) [ $\text{M}^+$ ], 202 (11) [ $\text{M}^+-\text{Cl}$ ], 144 (100) [ $\text{M}^+-\text{OPh}$ ], 128 (68), 94 (64) [ $\text{HOPh}^+$ ]

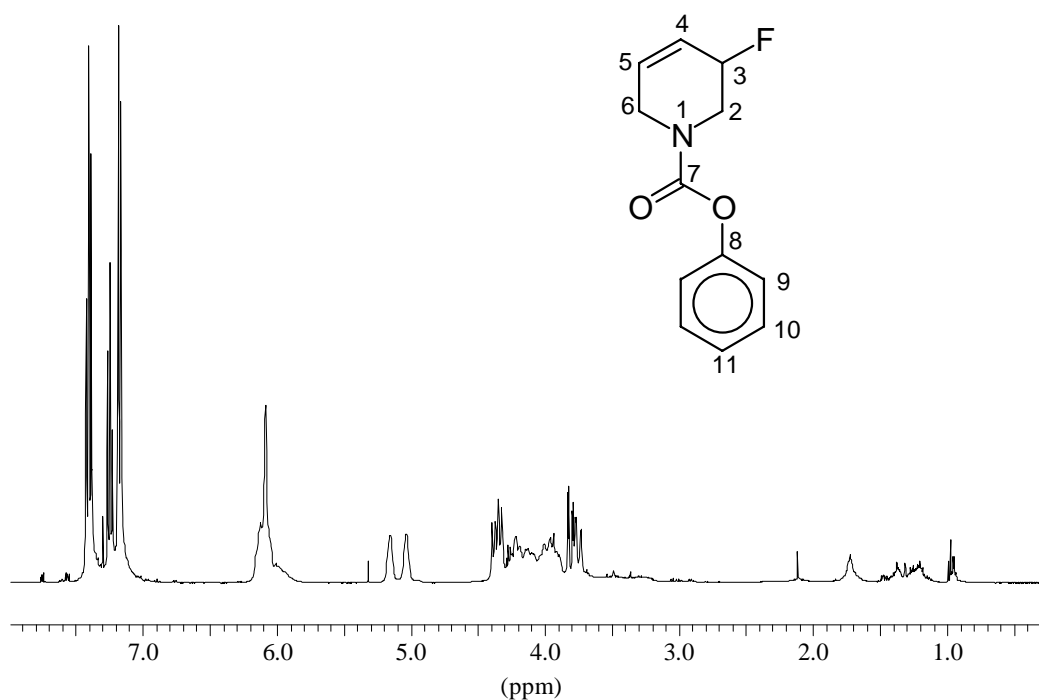
<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$				$M = 237,69$ g/mol
berechnet:	C	60.64 %	H	5.09 %	N 5.89 %
gefunden:	C	60.36 %	H	5.23 %	N 5.53 %

### 3-Fluor-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **78a**

0.29 mL [2.2 mmol] Diethylaminoschwefeltrifluorid werden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 20 mL Dichlormethan vorgelegt und 440 mg [2.0 mmol] 3-Hydroxy-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 5 mL abs. Dichlormethan langsam zugetropft. Die Lösung wird 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend durch Zugabe von 3 mL Wasser gequenched. Der Ansatz wird mit 30 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert und die wäßrige Phase zweimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Reinigung wird das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 288 mg (65 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.50$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.40 - 7.11$  (m, 5H, Ph-H),  $6.17 - 5.97$  (m, 2H, H-4/5),  $5.07$  (dm, 1H, H-3,  $J = 49.0\text{ Hz}$ ),  $4.38 - 3.69$  (m, 4H, H-2/6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 153.9$  (C-7),  $151.1$  (C-8),  $131.0 + 129.8$  (C-4),  $129.2$  (C-10),  $125.4$  (C-11),  $123.9 + 123.5$  (C-5),  $121.6$  (C-9),  $83.1 + 81.4$  (C-3),  $45.9 + 45.1$ ,  $43.3$  (C-2/6)

**$^{19}\text{F}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):**  $\delta = -173.7 + -175.0$

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3060 (νC-H<sub>ol.</sub>), 2940 (νC-H<sub>al.</sub>), 1720 ((νC=O), 1660, 1600, 1500 (νC=C), 1420, 1210, 820, 750, 690 (γC-H<sub>arom.</sub>)

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 222 (5) [M<sup>+</sup>+1], 221 (31) [M<sup>+</sup>], 128 (100) [M<sup>+</sup>-OPh], 85 (42), 56 (94) [C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NO]

### 3-Brom-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **79a**

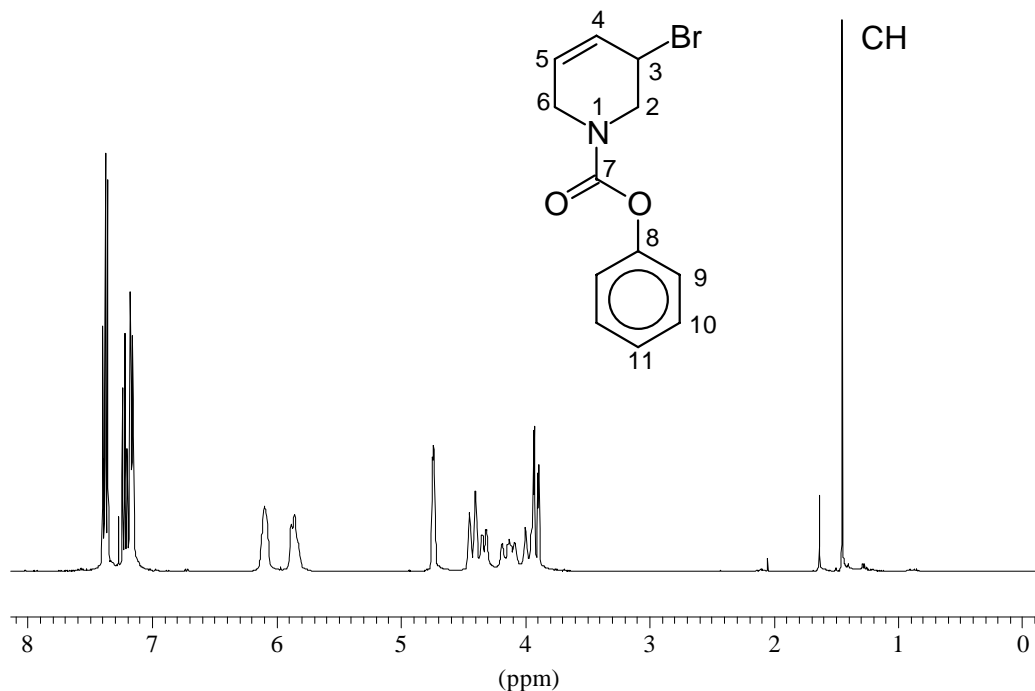
645 mg [2.9 mmol] 3-Hydroxy-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin in 30 mL abs. Dichlormethan werden bei 0 °C mit 3.3 mL [3.3 mmol] Bortribromid-Lösung (Aldrich, 1 M Lösung in Hexan) versetzt und 1 h bei 0 °C und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 30 mL 1 N Salzsäure-Lösung gequenched und die wäßrige Phase dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 30 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Aufreinigung wird das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 556 mg (67 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.50$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.45 - 7.19$  (m, 5H, Ph-H), 6.18 - 6.08 (m, 1H, H-4), 5.94 - 5.85 (m, 1H, H-5), 4.77 - 4.71 (m, 1H, H-3), 4.50 - 3.90 (m, 4H, H-2/6)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta = 153.6$  (C-7), 151.2 (C-8), 129.2 (C-10), 127.8 + 127.7, 127.3 + 126.7 (C-4/5), 125.4 (C-11), 121.7 (C-9), 48.7 + 48.0 (C-2), 43.4 + 43.1 (C-6), 42.8 + 42.2 (C-3)



**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2920, 2840 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1715 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1645, 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1230, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 735, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 281/283 (23) [ $\text{M}^+$ ], 202 (53) [ $\text{M}^+\text{-Br}$ ], 188/190 (88) [ $\text{M}^+\text{-OPh}$ ], 94 (100) [ $\text{HOPh}^+$ ], 79 (55) [ $\text{Br}^+$ ]

### 5-Brom-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4-diol **80a**

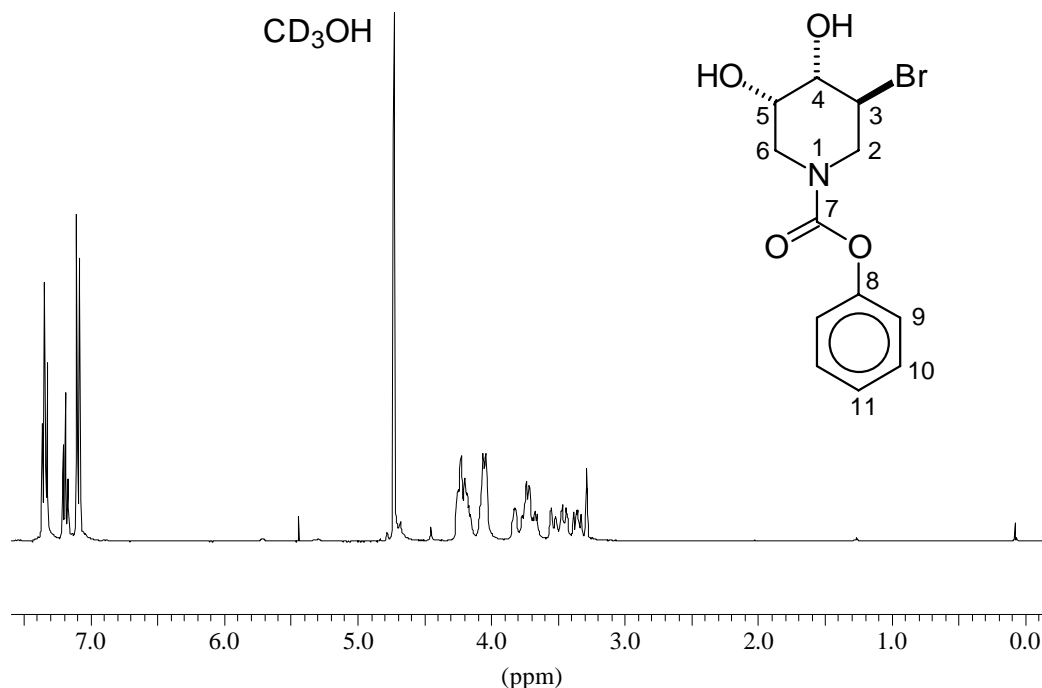
475 mg [1.7 mmol] 3-Brom-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden nach der AAV1 mit 535 mg [2.5 mmol] Natriummetaperjodat und 20 mg Rutheniumtrichlorid umgesetzt. Zur Aufreinigung wird das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 518 mg (70 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 147 -148 °C

**DC:**  $R_f$  = 0.10 [CH/EE 1/1], 0.20 [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5], Detektion: UV





**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.37 - 7.08$  (m, 5H, Ph-H), 4.27 - 4.14 (m, 1H, H-5), 4.09 - 4.02 (m, 1H, H-3), 3.80 - 3.32 (m, 5H, H-2/4/6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):**  $\delta = 156.5 + 155.8$  (C-7), 152.8 (C-8), 130.3 (C-10), 126.6 (C-11), 122.8 (C-9), 75.5 + 74.4 (C-4), 69.4 + 67.7 (C-3), 50.9 + 50.3 (C-5), 50.0 + 49.5, 49.0 + 47.8 (C-2/6)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3440 ( $\nu\text{O-H}$ ), 3060 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2920, 2880 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1680 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1440, 1240, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 980, 760, 750, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 315/317 (3) [ $\text{M}^+$ ], 222/224 (16) [ $\text{M}^+\text{-OPh}$ ], 94 (100) [ $\text{HOPh}^+$ ]

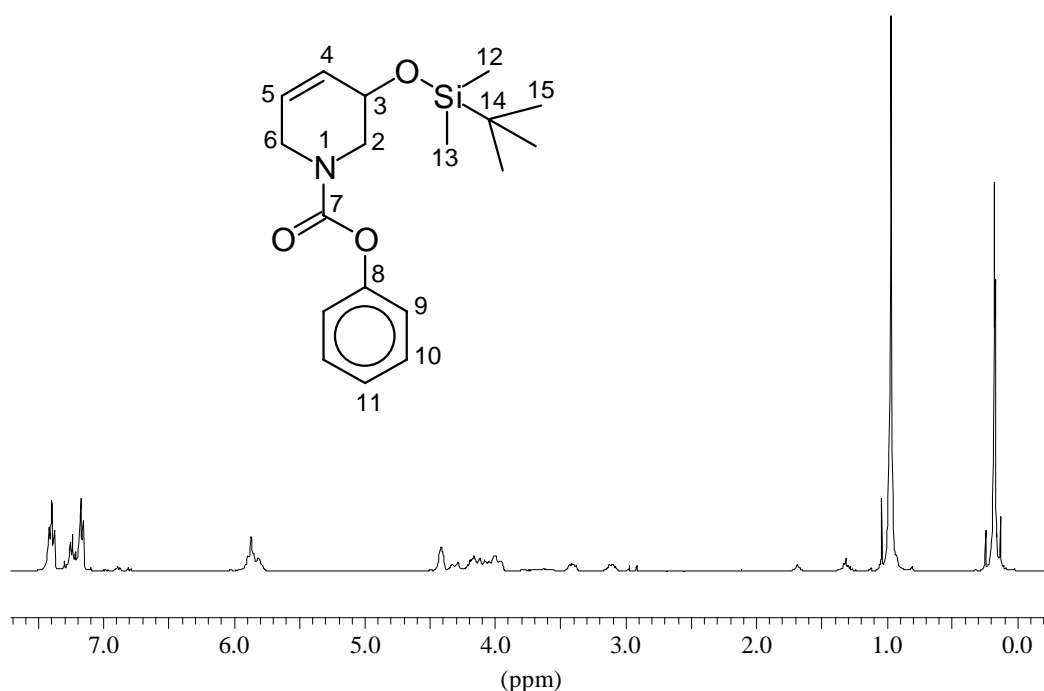
<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_4$			$M = 316,15$ g/mol		
berechnet:	C	45.59 %	H	4.46 %	N	4.43 %
gefunden:	C	45.67 %	H	4.48 %	N	4.38 %

### 3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **81a**

220 mg [1.0 mmol] *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol, 205 mg [1.4 mmol] tert.-Butyldimethylsilylchlorid und 125 mg [1.8 mmol] Imidazol werden in 5 mL abs. Dimethylformamid gelöst und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter mit 10 mL Diethylether und 5 mL Wasser gegeben und anschließend die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und 10proz. NiSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt ist in der Regel für weitere Reaktionen sauber genug, kann aber für die Analytik durch Säulenchromatographie gereinigt werden.

Ausbeute: 265 mg (80 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.25$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.42 - 7.16$  (m, 5H, Ph-H), 5.95 - 5.78 (m, 2H, H-4/5), 4.48 - 3.06 (m, 5H, H-2/3/6), 0.97 (s, 9H, H-15), 0.18 + 0.17 (2\*s, 6H, H-12/13)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 153.8$  (C-7), 151.4 (C-8), 130.8 + 129.8 (C-4), 129.2 (C-10), 125.2 (C-11), 125.4 + 124.4 (C-5), 121.6 (C-9), 64.4 + 64.3 (C-3), 48.5 + 47.6 (C-2), 43.5 (C-6), 25.8 (C-15), 18.1 (C-14), -4.7 (C-12/13)

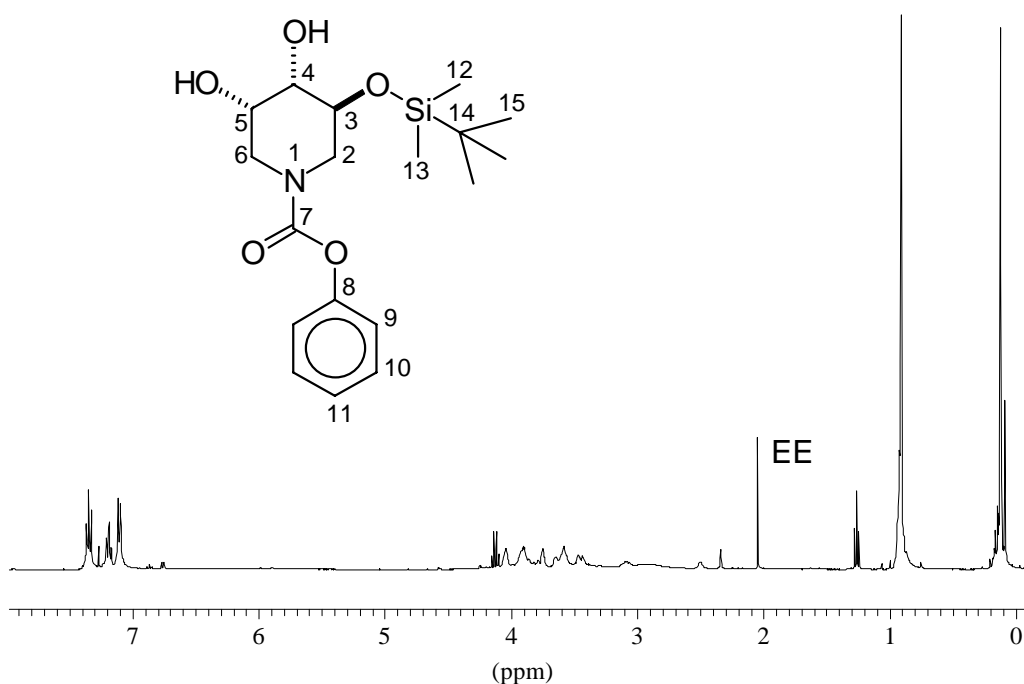
**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2940, 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1100, 1070 ( $\nu\text{C-O}$ ), 880, 830, 770, 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 318 (1) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 276 (74) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ], 182 (33), 151 (93), 127 (63), 73 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{Si}$ ]

### 3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-phenyloxycarbonyl-piperidin-4,5-diol **82a**

667 mg [2.0 mmol] 3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden analog der AAV3 umgesetzt.

Ausbeute: 384 mg (52 %) farbloses Öl



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 7.42 - 7.14 (m, 5H, Ph-H), 4.05 - 3.46 (m, 6H, H-2/3/4/5/6), 0.91 (s, 9H, H-15), 0.12 (s, 6H, H-12/13)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 154.6 (C-7), 151.4 (C-8), 129.2 (C-10), 125.2 (C-11), 121.6 (C-9), 74.3 + 73.1, 69.1 + 68.7, 67.0 + 66.3 (C-3/4/5), 47.3, 47.0 + 45.9 (C-2/6), 25.6 (C-15), 18.0 (C-14), -4.9 (C-12/13)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 ( $\nu\text{O-H}$ ), 2960, 2940 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1710 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1200, 1090 ( $\nu\text{C-O}$ ), 830, 780, 750, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 310 (7) [ $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$ ], 216 (5) [ $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9\text{-HOPh}$ ], 151 (20), 94 (70) [ $\text{HOPh}^+$ ], 75 (100) [ $\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}^+$ ], 43 (90) [ $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}^+$ ]

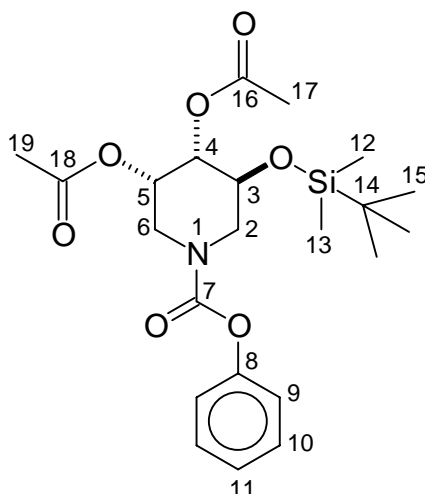
### 4,5-Diacetoxy-3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-phenyloxycarbonyl-piperidin **83a**

384 mg [1.0 mmol] 3-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-phenyloxycarbonyl-piperidin-4,5-diol werden in 5 mL Pyridin und 5 mL Essigsäureanhydrid für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (CH/EE 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 188 mg (42 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f$  = 0.55 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 7.46 - 7.08 (m, 5H, Ph-H), 5.40 - 5.32 (m, 1H, H-4), 5.05 - 4.92 (m, 1H, H-5), 4.25 - 3.08 (m, 5H, H-2/3/6), 2.11 + 2.08 (2\*s, 6H, H-17/19), 0.93 (s, 9H, H-15), 0.16 (s, 6H, H-12/13)



**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 169.9, 169.8$  (C-16/18), 154.1 (C-7), 151.8 (C-8), 129.2 (C-10), 125.4 (C-11), 121.4 (C-9), 74.0 + 73.0 (C-3), 67.8 + 67.2, 66.6 + 66.0 (C-4/5), 48.3, 45.6 + 44.6 (C-2/6), 25.5 (C-15), 20.8 (C-17/19), 17.9 (C-14), -4.9 (C-12/13)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2950, 2860 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1730 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1220 ( $\nu\text{C-O}$ ), 830, 770, 750, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

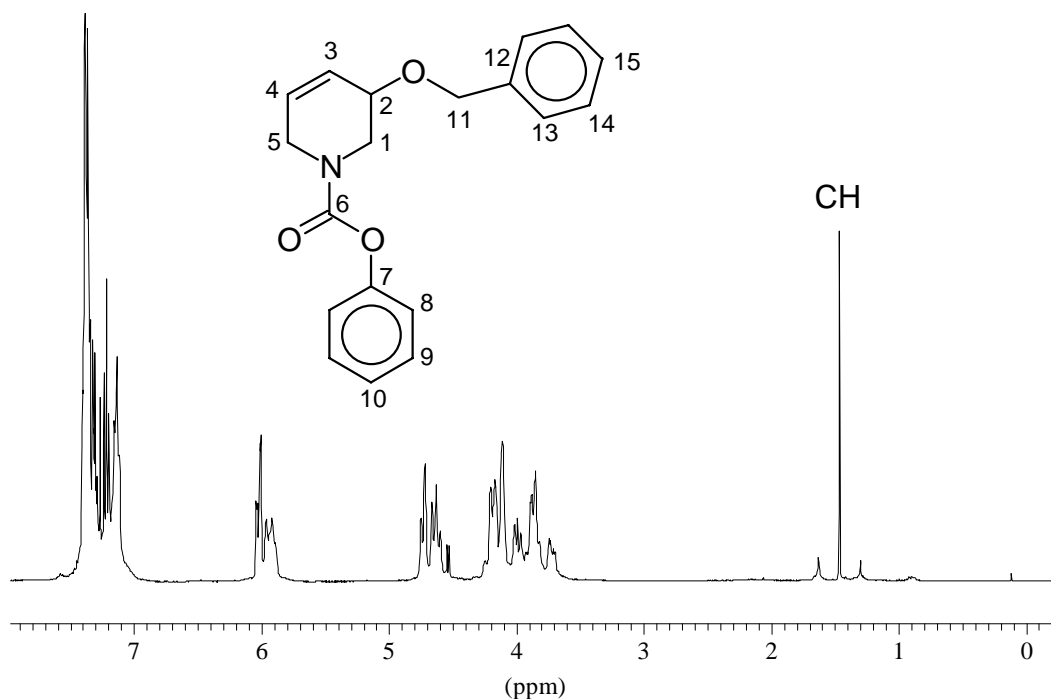
**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 395 (21) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$ ], 392 (93) [ $\text{M}^+ - \text{OAc}$ ], 292 (30), 117 (100), 94 (15) [ $\text{PhOH}^+$ ], 73 (49) [ $\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}^+$ ]

### 3-Benzyloxy-*N*-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin **89a**

230 mg [1.0 mmol] *N*-Phenyloxycarbonyl-3-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 10 mL Hexan/Dichlormethan (2:1) bei Raumtemperatur gelöst und mit 0.40 mL [2.1 mmol] Benzyltrichloracetimidat und 2 Tropfen Trifluormethansulfonsäure versetzt. Nach 12 h werden 20 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und die erhaltene Reaktionslösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 2/1).

Ausbeute: 90 mg (28 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.45$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.50 - 7.05$  (m, 10H, Ph-H),  $6.08 - 5.87$  (m, 2H, H-3/4),  $4.79 - 4.56$  (m, 2H, H-11),  $4.29 - 3.65$  (m, 4H, H-1/2/5)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 153.9$  (C-6),  $151.3$  (C-7),  $138.1$  (C-12),  $129.2$ ,  $128.4$ ,  $127.7$  (C-13/14/15/9),  $127.8 + 126.6$ ,  $126.9 + 126.2$  (C-3/4),  $125.2$  (C-10),  $121.7$  (C-8),  $71.0$  (C-11),  $70.1 + 70.0$  (C-2),  $45.2 + 44.2$ ,  $43.8 + 43.7$  (C-1/5)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $3040$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ),  $2860$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ),  $1720$  ( $\nu\text{C=O}$ ),  $1590$ ,  $1490$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1420$ ,  $1200$  ( $\nu\text{C-O-C}$ ),  $1070$ ,  $740$ ,  $690$  ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) =  $218$  (12) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ],  $216$  (20) [ $\text{M}^+ - \text{OPh}$ ],  $112$  (15),  $91$  (100),  $77$  (19) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ],  $65$  (24) [ $\text{C}_5\text{H}_5^+$ ]

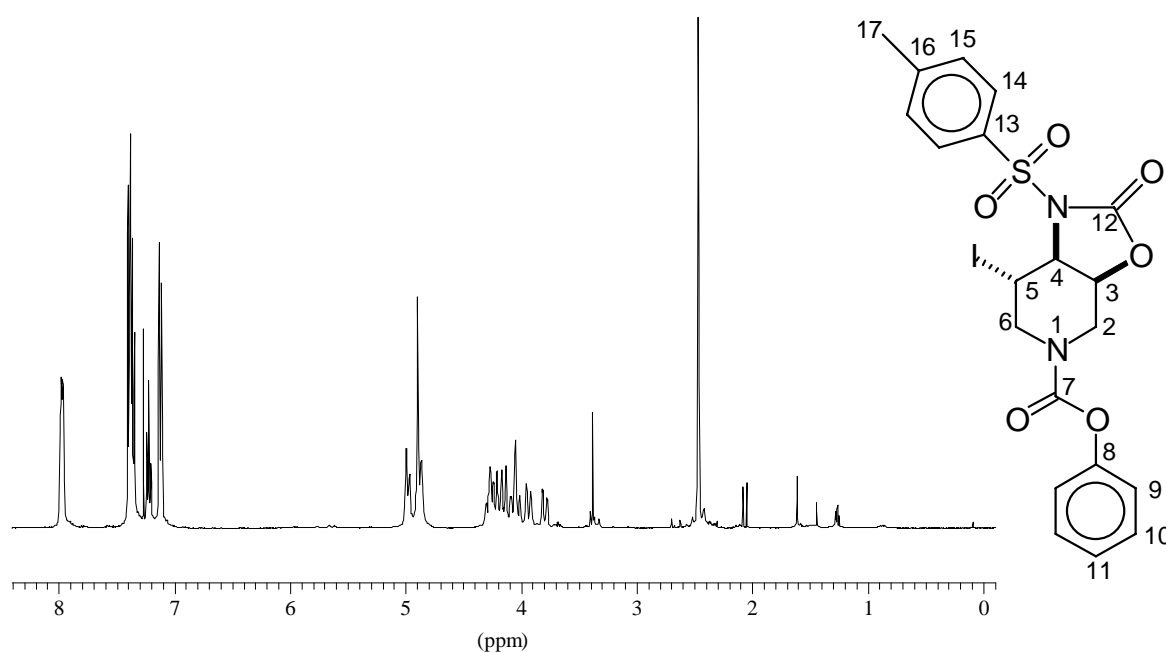
## 5-Iodo-8-oxo-3-phenyloxycarbonyl-7-tosyl-3,7-diaza-9-oxa-bicyclo[4.3.0]nonan **94a**

395 mg [1.8 mmol] 3-Hydroxy-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst, 0.30 mL [2.0 mmol] Tosylisocyanat zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 45 mL abs. Acetonitril gelöst und 954 mg [9.0 mmol] Natriumcarbonat sowie 914 mg [3.6 mmol] Jod zugegeben. Die braun-schwarze Lösung wird für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 mL 15 %iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequenched und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie am Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 601 mg (61 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 80 °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f = 0.47$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 8.01 - 7.95 (m, 2H, H-14), 7.42 - 7.10 (m, 7H, H-9/10/11/15), 5.02 - 4.84 (m, 3H, H-3/4/5), 4.33 - 3.77 (m, 4H, H-2/6), 2.47 (s, 3H, H-17)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 154.0 (C-7), 150.8 (C-12), 150.6 + 150.5 (C-8), 146.4 (C-13), 134.1 + 133.8 (C-16), 130.0 (C-15), 129.3 (C-10), 128.5 (C-14), 125.7 (C-11), 121.5 (C-9), 71.7 + 71.2 (C-3), 60.1 (C-4), 45.4 + 45.2, 41.2 + 40.8 (C-2/6), 21.7 (C-17), 19.3 + 18.7 (C-5)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2930 (νC-H<sub>al.</sub>), 1790 (νC=O), 1720 (νC=O), 1600, 1500 (νC=C), 1400, 1370, 1200, 1170 (νC-O-C), 815, 750, 690 (γC-H<sub>arom.</sub>), 660

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 543 (3) [M<sup>+</sup>+H], 542 (2) [M<sup>+</sup>], 449 (14) [M<sup>+</sup>-OPh], 416 (8) [M<sup>+</sup>+H-I], 415 (7) [M<sup>+</sup>-I], 155 (63) [CH<sub>3</sub>PhSO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 127 (16) [I<sup>+</sup>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (34) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

### 5-Iodo-8-oxo-3,7-bis(tosyl)-3,7-diaza-9-oxa-bicyclo[4.3.0]nonan **94b**

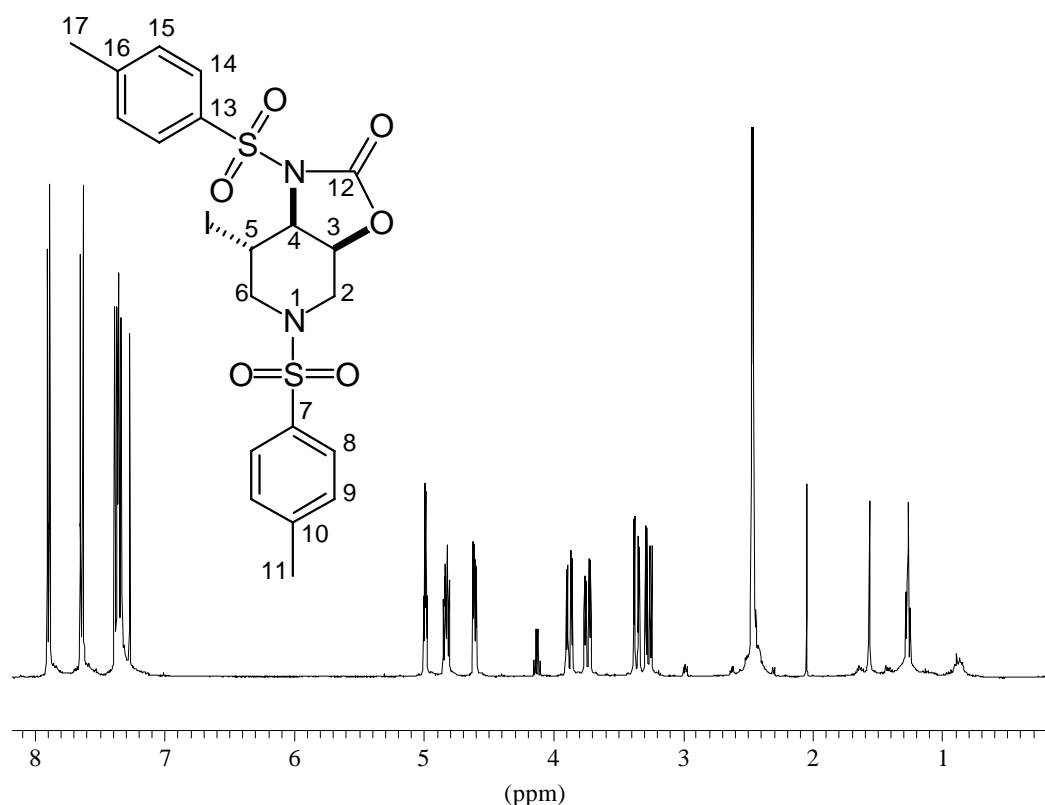
615 mg [2.4 mmol] 3-Hydroxy-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden in 10 mL abs. Dichlormethan gelöst, 0.40 mL [2.7 mmol] Tosylisocyanat zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 50 mL abs. Acetonitril gelöst und 1.27 g [12.0 mmol] Natriumcarbonat sowie 1.22 g [4.8 mmol] Jod zugegeben. Die braun-schwarze Lösung wird für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 80 mL 15 %iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gequenched und dreimal mit je 30 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 973 mg (69 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 194 °C (Zersetzung)

**DC:**  $R_f$  = 0.45 [CH/EE 1/1], Detektion: UV





**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.89 (d, 2H, H-14, J = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, H-8, J = 8.3 Hz), 7.38 (d, 2H, H-15, J = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, H-9, J = 8.3 Hz), 4.99 (dd, 1H, H-, J = 3.3, 7.3 Hz), 4.86 - 4.80 (m, 1H, H-), 4.61 (dd, 1H, H-, J = 3.1, 7.1 Hz), 3.88 (dd, 1H, H-, J = 4.5, 13.7 Hz), 3.74 (dd, 1H, H-, J = 4.4, 13.8 Hz), 3.36 (dd, 1H, H-, J = 3.1, 13.8 Hz), 3.27 (dd, 1H, H-, J = 5.6, 13.6 Hz), 2.47, 2.46 (s, 3H, H-11/17)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 151.0 (C-12), 146.5, 144.6 (C-7/13), 133.6, 133.3 (C-10/16), 130.1 (C-9/15), 128.6, 127.4 (C-8/14), 70.8 (C-3), 61.0 (C-4), 47.7 (C-2), 44.0 (C-6), 21.7, 21.6 (C-11/17), 18.8 (C-5)

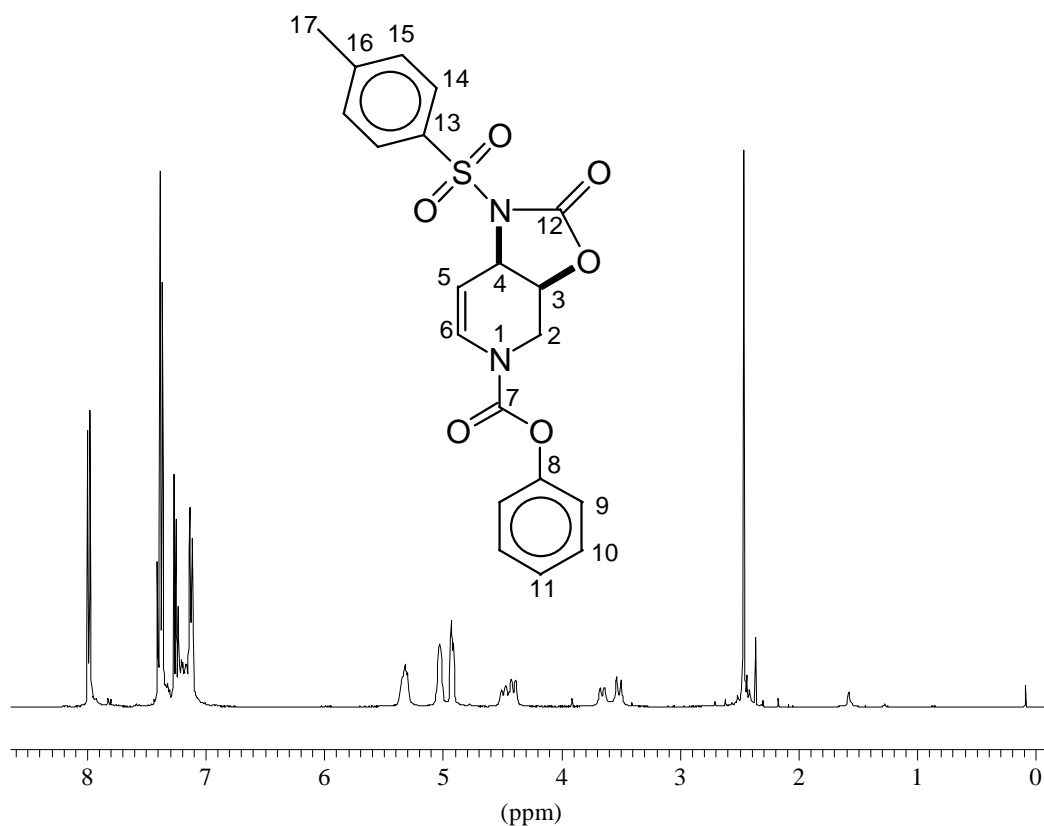
**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 450 (30) [M<sup>+</sup>+H-I], 449 (85) [M<sup>+</sup>-I], 252 (29) [M<sup>+</sup>-I-TsNCO], 155 (57) [CH<sub>3</sub>PhSO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (16) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

## 8-Oxo-3-phenyloxycarbonyl-7-tosyl-3,7-diaza-9-oxa-bicyclo[4.3.0]non-4-en **95a**

273 mg [0.5 mmol] Edukt werden in 5 mL abs. Toluol gelöst und mit 0.09 mL [0.6 mmol] DBU versetzt. Die erhaltene Lösung wird für 12 h bei RT gerührt. Anschließend werden 5 mL 1 N Salzsäure und 5 mL ges. NaCl-Lösung zugegeben und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Umlösen aus Aceton gereinigt.

Ausbeute: 165 mg (80 %) farbloser Feststoff

**DC:**  $R_f = 0.47$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.96$  (d, 2H, H-14,  $J = 8.3$  Hz), 7.39 - 7.09 (m, 8H, H-6/9/10/11/15), 5.36 - 5.25 (m, 1H, H-5), 5.06 - 4.98 (m, 1H, H-4), 4.96 - 4.89 (m, 1H, H-3), 4.53 - 4.38 (m, 1H, H-2<sub>a</sub>), 3.70 - 3.49 (m, 1H, H-2<sub>b</sub>), 2.44 (s, 3H, H-17)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 151.4 (C-7), 150.7 + 150.6 (C-12), 150.6 + 150.5 (C-8), 145.8 (C-13), 135.0 (C-16), 129.8 (C-15), 129.6 + 129.1 (C-6), 129.4 (C-10), 128.5 (C-14), 126.0 (C-11), 121.3 (C-9), 102.7 + 102.2 (C-5), 71.8 (C-3), 52.2 (C-4), 42.6 + 42.0 (C-2), 21.7 (C-17)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3020 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol.}}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1780 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1660 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1410, 1370, 1340, 1200 ( $\nu\text{C-O}$ ), 1170, 815, 750, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 665

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 414 (33) [ $\text{M}^+$ ], 350 (10), 259 (27) [ $\text{M}^+-155$ ], 155 (56) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]

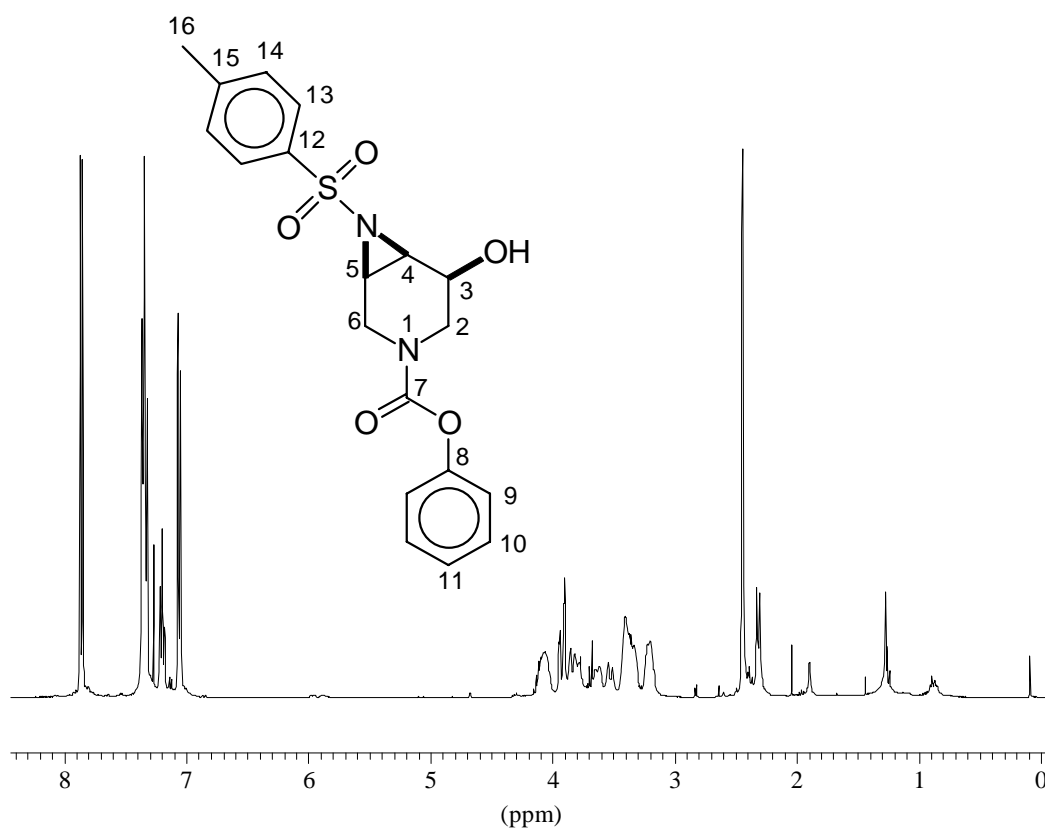
<b>EA:</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$				$M = 414.44$ g/mol		
	berechnet:	C	57.96 %	H	4.38 %	N	6.76 %
	gefunden:	C	57.97 %	H	4.48 %	N	6.66 %

### 5-Hydroxy-3-(phenyloxycarbonyl)-7-tosyl-3,7-diaza-bicyclo[4.1.0]-heptan **96a**

550 mg [1.0 mmol] Edukt und 650 mg [5.0 mmol] Kaliumcarbonat werden in 20 mL Dichlormethan und 10 mL Methanol gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 1 N Salzsäure neutral gestellt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulechromatographie gereinigt.

Ausbeute: 180 mg (48 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.47$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  = 7.86 (d, 2H, H-13,  $J$  = 8.3 Hz), 7.37 - 7.05 (m, 7H, H-9/10/11/14), 4.15 - 4.00 (m, 1H, H-3), 3.98 - 3.15 (m, 6H, H-2/4/5/6), 2.45 (s, 3H, H-17), 2.32 (d, 1H, OH,  $J$  = 5.1 Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  = 154.3 (C-7), 150.9 (C-8), 145.0 (C-12), 134.4 (C-15), 129.9 (C-14), 127.9 (C-10), 128.5 (C-13), 125.5 (C-11), 121.5 (C-9), 62.3 (C-3), 45.3 (C-2/6), 42.9 + 42.6 (C-4/5), 41.5 + 40.8 (C-2/6), 40.5 + 39.9 (C-4/5), 21.6 (C-16)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3460 ( $\nu\text{O-H}$ ), 3080 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600, 1500 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1320, 1200, 1140 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 740, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ .)

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 388 (2) [ $\text{M}^+$ ], 295 (13) [ $\text{M}^+ - \text{OPh}$ ], 155 (24) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 98 (44), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]

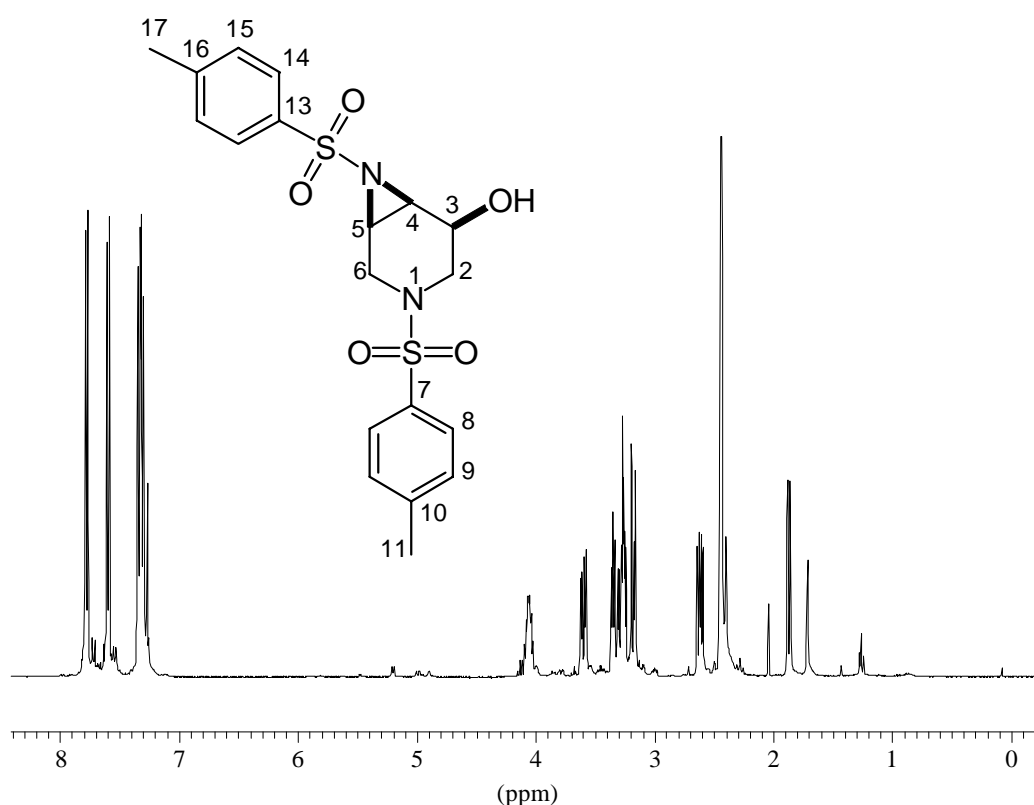
<b>EA:</b>	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$					$M = 388.44 \text{ g/mol}$
berechnet:	C	58.75 %	H	5.19 %	N	7.21 %
gefunden:	C	58.87 %	H	5.45 %	N	6.56 %

## 5-Hydroxy-3,7-bis(tosyl)-3,7-diaza-bicyclo[4.1.0]heptan **96b**

650 mg [1.1 mmol] Edukt und 760 mg [5.5 mmol] Kaliumcarbonat werden in 10 mL Dichlormethan und 5 mL Methanol gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 1 N Salzsäure neutral gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

Ausbeute: 304 mg (64 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.25$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta = 7.78$  (d, 2H, H-14,  $J = 8.2$  Hz),  $7.60$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.3$  Hz),  $7.34$ ,  $7.31$  (d, 2H, H-9/15,  $J = 8.3$  Hz),  $4.09 - 4.01$  (m, 1H, H-3),  $3.60$  (dd, 1H, H-,  $J = 4.9, 13.3$  Hz),  $3.37 - 3.16$  (m, 4 H, H-),  $2.62$  (dd, 1H, H-,  $J = 7.4, 12.4$  Hz),  $2.45, 2.44$  (s, 3H, H-11/17),  $1.87$  (d, 1H, OH,  $J = 10.0$  Hz)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 146.0$  145.2 (C-7/13), 134.0, 133.9 (C-10/16), 129.9 (C-9/15), 127.9, 127.4 (C-8/14), 62.5 (C-3), 46.8 (C-2), 42.7 (C-6), 42.4, 39.7 (C-4/5), 21.6, 21.5 (C-11/17)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3500 ( $\nu\text{O-H}$ ), 3060 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1730 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1330 ( $\nu\text{SO}_2\text{NR}_2$ ), 1160 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1090, 810 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 670

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 267 (100) [ $\text{M}^+ - 155$ ], 249 (12) [ $\text{M}^+ - 155 - \text{H}_2\text{O}$ ], 155 (51) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ], 91 (93) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]

### *N*-Phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4,5-triol **97a**

1.00 g [4.6 mmol] *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol werden analog der AAV3 umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10).

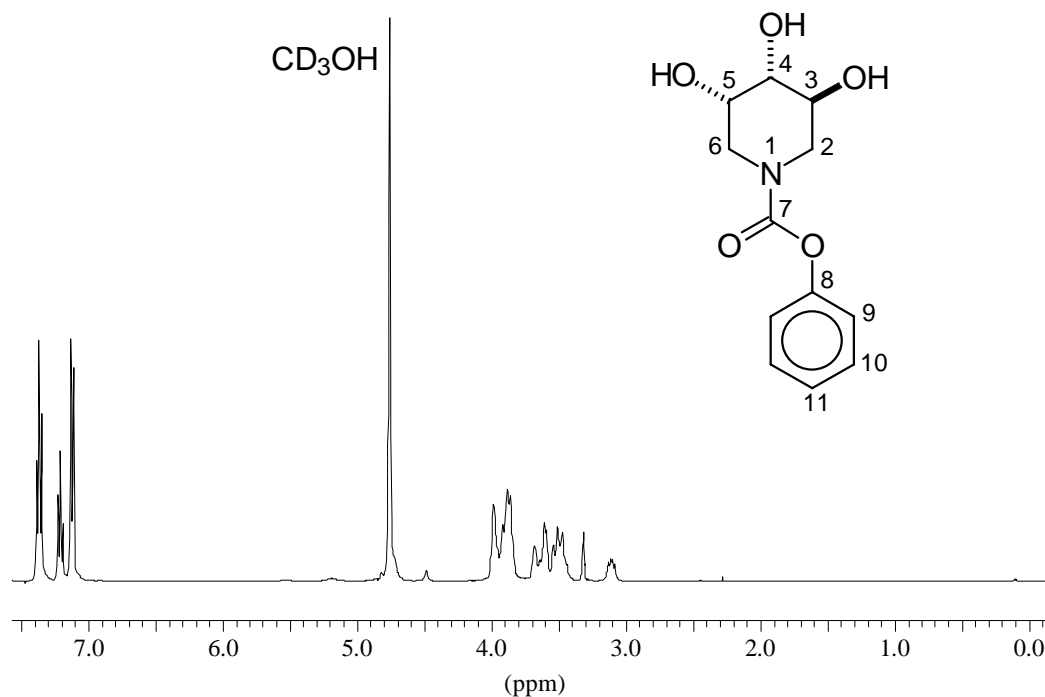
Ausbeute: 0.59 g (51 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 115 - 117 °C

**DC:**  $R_f = 0.25$  [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10], Detektion: UV, MoP

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.39 - 7.11$  (m, 5H, Ph-H), 4.00 - 3.81 (m, 3H, H-3/4/5), 3.71 - 3.01 (m, 4H, H-2/6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):**  $\delta = 156.6 + 156.5$  (C-7), 152.9 (C-9), 130.3 (C-10), 126.4 (C-11), 122.8 (C-9), 74.8 + 73.9, 69.3 + 68.7, 68.5 + 67.6 (C-3/4/5), 48.7 + 48.3, 48.1 + 47.5 (C-2/6)



**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3400 ( $\nu\text{O-H}$ ), 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1680, 1440, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1080 ( $\delta\text{C-H}$ ), 740, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 253 (3) [ $\text{M}^+$ ], 220 (5), 172 (24), 160 (49) [ $\text{M}^+\text{-OPh}$ ], 94 (100) [ $\text{HOPh}^+$ ], 73 (30)

<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	$M = 253.25 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	56.91 %	H	5.97 %	N	5.53 %
gefunden:	C	56.62 %	H	5.74 %	N	5.41 %

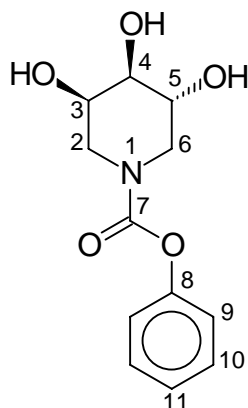
### *N*-Phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4,5-triol (–)-**97a**

304 mg [1.4 mmol] (3*R*)-*N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol werden analog der AAV1 umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10).

Ausbeute: 141 mg (40 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 115 - 117 °C

**DC:**  $R_f = 0.25$  [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10], Detektion: UV, MoP



**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -20$

( $c = 1.45$  in MeOH)

Die übrigen experimentellen Daten entsprechen den für die racemische Verbindung erhaltenen Werten.

### *N*-Tosyl-piperidin-3,4,5-triol **97b**

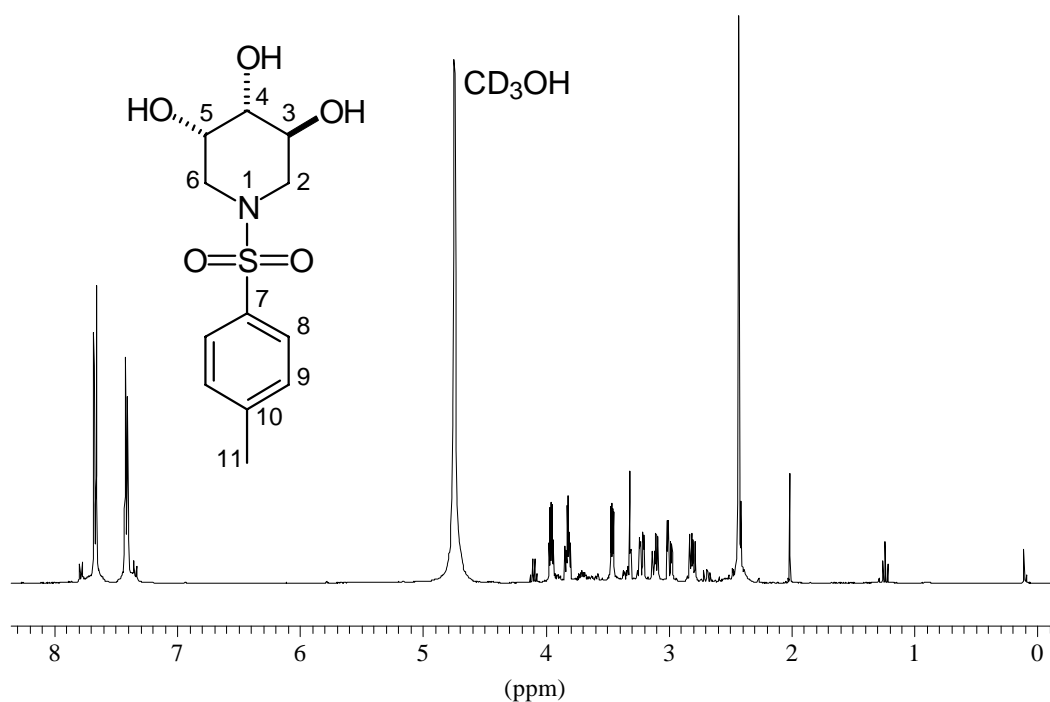
283 mg [1.1 mmol] *N*-Tosyl-1,2,3,6-tetrahydropiperidin-3-ol werden nach der AAV1 umgesetzt.

Ausbeute: 221 mg (69 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 145 - 146 °C

**DC:**  $R_f = 0.20$  [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10], Detektion: UV, MoP





**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.67$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.3$  Hz),  $7.41$  (d, 2H, H-9,  $J = 8.3$  Hz),  $3.97 - 3.94$  (m, 1H, H-3/5),  $3.82$  (dt, 1H, H-3/5,  $J = 6.5, 3.6$  Hz),  $3.46$  (dd, 1H, H-4,  $J = 3.2, 6.5$  Hz),  $3.22$  (dd, 1H, H-2/6,  $2.7, 11.7$  Hz),  $3.11$  (dd, 1H, H-2/6,  $J = 7.1, 11.7$  Hz),  $3.00$  (dd, 1H, H-2/6,  $J = 3.4, 11.6$  Hz),  $2.81$  (dd, 1H, H-2/6,  $J = 6.5, 11.7$  Hz),  $2.43$  (s, 3H, H-11)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):**  $\delta = 145.3$  (C-7),  $134.7$  (C-10),  $130.8$  (C-9),  $128.7$  (C-8),  $73.3, 68.9, 67.6$  (C-3/4/5),  $49.6, 49.3$  (C-2/6),  $21.4$  (C-11)

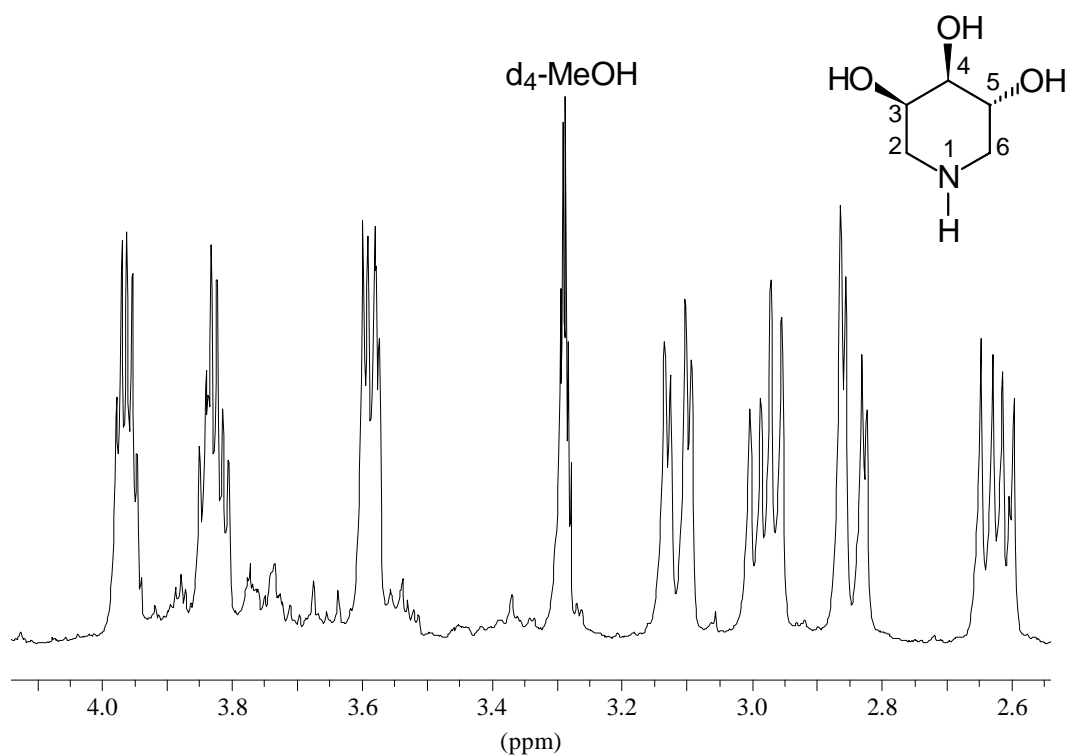
**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $3600 - 3100$  ( $\nu\text{O-H}$ ),  $2920$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ),  $1600$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1500$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1340$  ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ),  $1150$  ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ),  $1090, 960, 810$  ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) =  $287$  (10) [ $\text{M}^+$ ],  $184$  (26) [ $\text{TsNHCH}_2^+$ ],  $155$  (36),  $\text{Ts}^+$ ,  $132$  (83) [ $\text{M}^+ - \text{Ts}$ ],  $91$  (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]

## Piperidin-3,4,5-triol (–)-**99**

Eine Lösung aus 340 mg [1.3 mmol] 1-Phenylloxycarbonyl-piperidin-3,4,5-triol und 5 mL Hydrazin-Monohydrat wird für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in 5 mL tridest. Wasser aufgenommen und auf eine Ionentauscher-Säule (DOWEX 80W5) aufgetragen. Nachdem der Ionentauscher mit abs. Methanol/tridest. Wasser (1/1) von organischen Rückständen befreit wurde, wird mit 50 mL tridest. Wasser bis zur Neutralität nachgewaschen. Anschließend wird mit 5proz. Ammoniak-Lösung das Produkt eluiert und die basischen Fraktionen vom Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 160 mg (89 %) farbloser, hygroskopischer Feststoff



**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):**  $\delta$  = 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, J = 7.0, 2.9 Hz), 3.12 (dd, 1H, J = 12.9, 3.5 Hz), 2.98 (dd, 1H, J = 13.0, 6.6 Hz), 2.84 (dd, 1H, J = 13.0, 3.0 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 13.0, 7.2 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz):**  $\delta$  = 72.9, 67.1, 66.9 (C-3/4/5), 48.3, 47.7 (C-2/6)

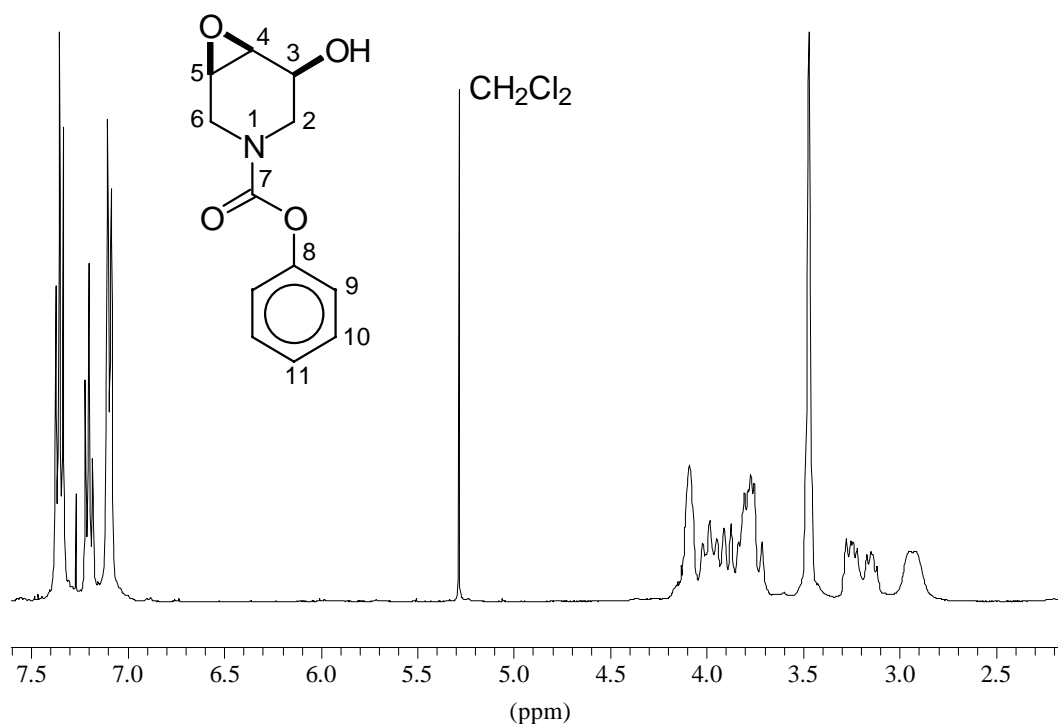
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -41$  (c = 0.9 in H<sub>2</sub>O)

### 4,5-Epoxy-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3-ol **100a**

1.09 g [5.0 mmol] *N*-Phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-ol werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und 1.50 g [ca. 6.0 mmol] *m*-Chlorperbenzoesäure (Arcos, 70-75 %) zugegeben. Die Lösung wird für 24 h bei RT gerührt, in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit je 50 mL einer 1:1 Mischung aus ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub>-Lösung getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine analysenreine Probe kann durch Säulenchromatographie (CH/EE 1/1) erhalten werden.

Ausbeute: 1.07 g (91 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.15$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, Jod, MoP



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.37 - 7.07 (m, 5H, Ph-H), 4.15 - 4.06 (m, 1H, H-3), 4.03 - 3.72 (m, 3H, H-2<sub>a</sub>/6<sub>a</sub>/OH), 3.54 - 3.42 (m, 2H, H-3/4), 3.30 - 3.10 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 2.90 - 2.76 (m, 1H, H-2<sub>b</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 154.1 (C-7), 151.0 (C-8), 129.2 (C-10), 125.5 (C-11), 121.6 (C-9), 64.7 (C-3), 53.9 + 53.8, 53.2 + 52.8 (C-4/5), 44.8 + 44.2 (C-2), 41.9 + 41.6 (C-6)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3420 (νO-H), 3010 (νC-H<sub>arom.</sub>), 2920 (νC-H<sub>al.</sub>), 1710 (νC=O), 1590, 1490 (νC=C), 1420, 1200 (νC-O-C), 1060, 850, 740, 690 (γC-H<sub>arom.</sub>)

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 235 (28) [M<sup>+</sup>], 142 (100) [M<sup>+</sup>-OPh], 94 (100) [HOPh<sup>+</sup>], 77 (43) [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]

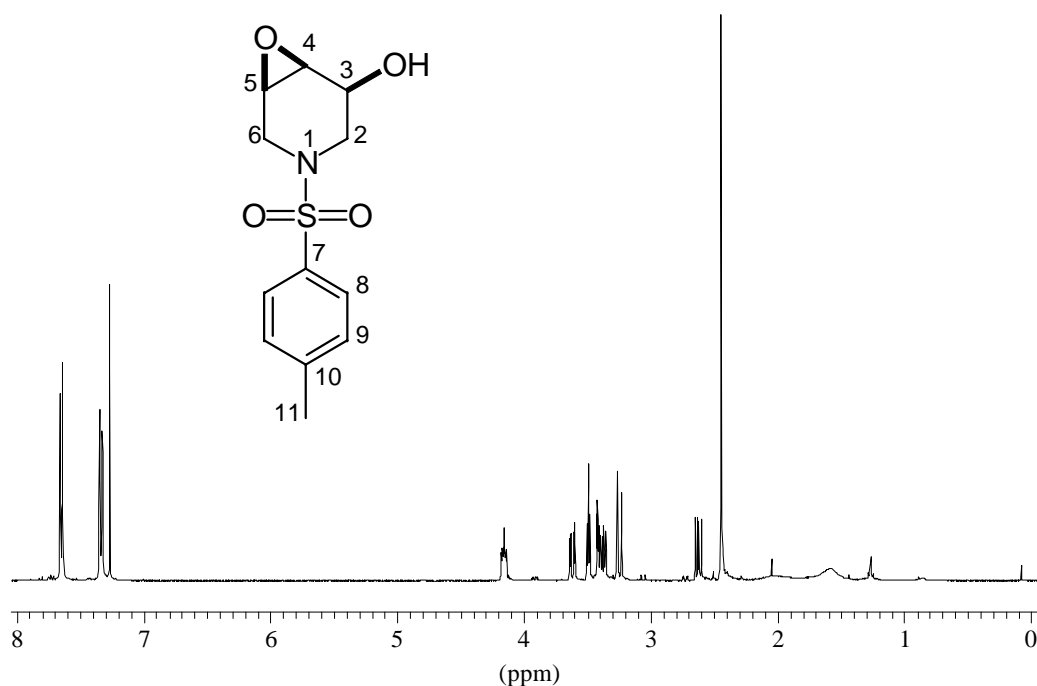
### 4,5-Epoxy-1-tosyl-piperidin-3-ol **100b**

0.50 g [2.0 mmol] *N*-Tosyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-3-ol werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und 0.70 g [ca. 3.0 mmol] *m*-Chlorperbenzoesäure (Arcos, 70-75 %) zugegeben. Die Lösung wird für 24 h bei RT gerührt, in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit je 20 mL einer 1:1 Mischung aus ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub>-Lösung getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine analysenreine Probe kann durch Säulenchromatographie (CH/EE 1/1) erhalten werden.

Ausbeute: 0.48 g (90 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 123 - 124 °C

**DC:**  $R_f$  = 0.15 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.66$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.2$  Hz),  $7.35$  (d, 2H, H-9,  $J = 8.2$  Hz),  $4.19 - 4.15$  (m, 1H, H-3),  $3.64$  (ddd, 1H, H-6<sub>a</sub>,  $J = 1.2, 3.9, 13.5$  Hz),  $3.50$  (t, 1H, H-5,  $J = 3.9$  Hz),  $3.45 - 3.41$  (m, 1H, H-3),  $3.40$  (ddd, 1H, H-2<sub>a</sub>,  $J = 0.9, 5.4, 13.0$  Hz),  $3.23$  (d, 1H, H-6<sub>b</sub>),  $2.62$  (dd, 1H, H-2<sub>b</sub>,  $J = 8.0, 12.0$  Hz),  $2.46$  (s, 3H, H-11)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 144.0$  (C-7),  $133.4$  (C-10),  $129.8$  (C-9),  $127.5$  (C-8),  $65.1$  (C-3),  $53.6, 52.7$  (C-4/5),  $46.0$  (C-2),  $43.2$  (C-6),  $21.4$  (C-11)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $3500$  ( $\nu\text{O-H}$ ),  $3000$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ),  $2880$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ),  $1600$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1450, 1330$  ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ),  $1160$  ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ),  $1080$  ( $\nu\text{C-O}$ ),  $950, 840, 810$  ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ),  $670$

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) =  $269$  (6) [ $\text{M}^+$ ],  $197$  (11),  $155$  (18) [ $\text{CH}_3\text{PhSO}_2^+$ ],  $91$  (45) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ],  $42$  (100)

<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$	$M = 269,32$ g/mol				
berechnet:	C	53.52 %	H	5.61 %	N	5.20 %
gefunden:	C	53.09 %	H	5.36 %	N	4.72 %

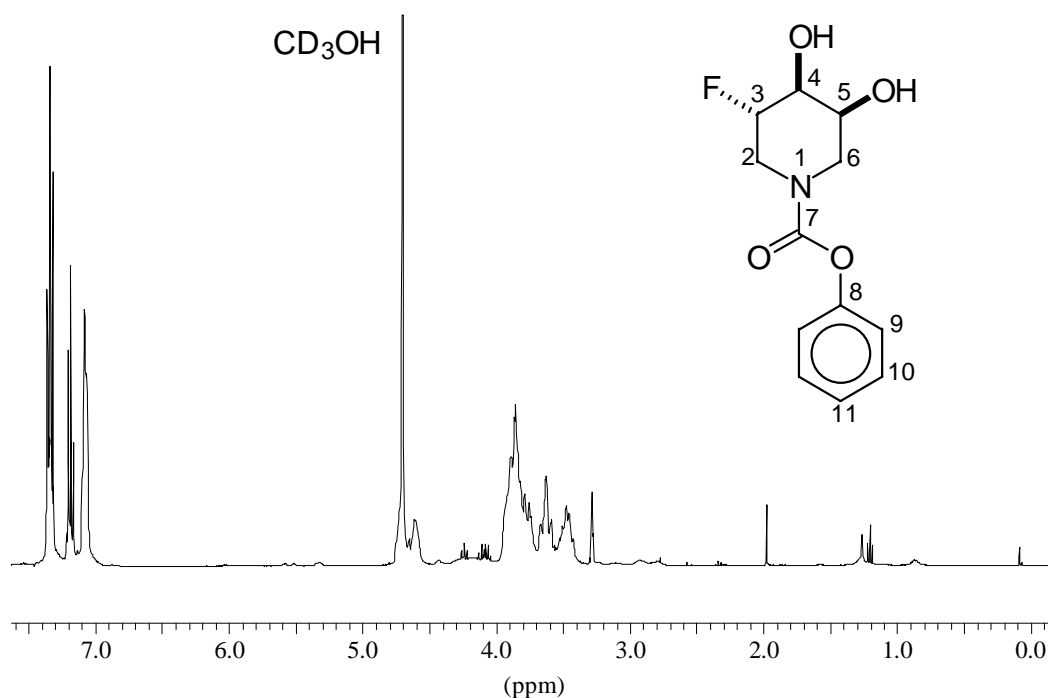
### 3-Fluor-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-4,5-diol **101a**

In einem Polyethylen-Gefäß werden 1.07 g [4.6 mmol] Epoxid in 5.0 mL [30 mmol] Triethylamin-tris-hydrofluorid gelöst und für 5 Tage bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 1 N Salzsäure und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 0.62 g (53 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 126 - 128 °C

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.10 [CH/EE 1/1], Detektion: UV



**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):** δ = 7.37 - 7.07 (m, 5H, Ph-H), 4.80 - 4.60 (m, 1H, H-3), 3.95 - 3.51 (m, 6H, H-2/4/5/6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):**  $\delta = 156.4 + 156.2$  (C-7), 152.7 (C-8), 130.3 (C-10), 126.5 (C-11), 122.7 (C-9), 90.9 + 90.6 / 89.2 + 88.8 (C-3), 71.9 + 71.7 / 70.9 + 70.6 (C-4), 68.3 + 67.3 (C-5), 47.9 + 46.6, 45.6 + 45.4 (C-2/6)

**$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):**  $\delta = -193.1, -194.1$

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3440 ( $\nu\text{O-H}$ ), 2980, 2880 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1690 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1440, 1250 ( $\nu\text{C-F}$ ), 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1050, 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 255 (6) [ $\text{M}^+$ ], 162 (82) [ $\text{M}^+\text{-OPh}$ ], 144 (19) [ $\text{M}^+\text{-OPh-H}_2\text{O}$ ], 94 (100) [ $\text{HOPh}^+$ ]

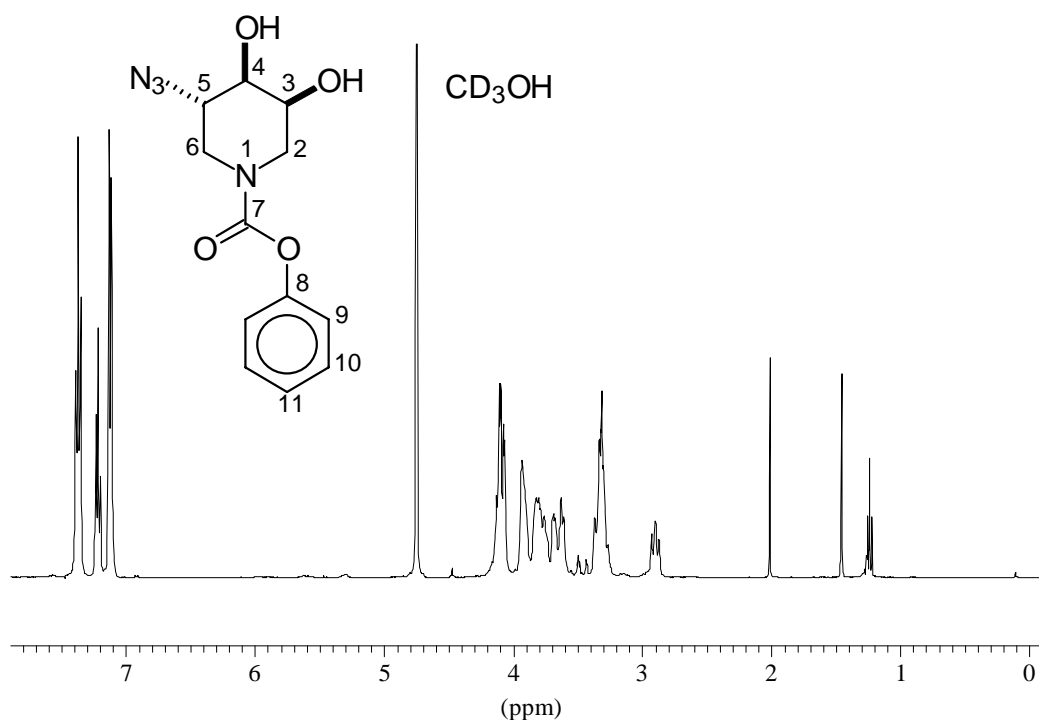
<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$				$M = 255,24$ g/mol	
berechnet:	C	56.47 %	H	5.53 %	N	5.49 %
gefunden:	C	57.06 %	H	5.69 %	N	5.44 %

## 5-Azido-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4-diol **102a**

0.98 g [4.0 mmol] Epoxid, 1.60 g [24.6 mmol] Natriumazid und 0.50 g [9.0 mmol] Ammoniumchlorid werden in 45 mL Methanol/Wasser (8:1) gelöst und für 5 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt hat meist eine Reinheit größer 90 %. Eine analysenreine Probe kann durch Säulenchromatographie erhalten werden.

Ausbeute: 0.98 g (84 %) hellgelbes, zähes Öl

**DC:**  $R_f = 0.15$  [ $\text{CH/EE}$  1/1], 0.25 [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.40 - 7.07$  (m, 5H, Ph-H), 4.16 - 4.04 (m, 2H, H-2/6), 3.95 - 3.57 (m, 3H, H-3/4/5), 3.39 - 3.25 (m, 1.5 H, H-2/6), 2.97 - 2.87 (m, 0.5H, H-2/6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz):**  $\delta = 156.7 + 156.0$  (C-7), 152.8 (C-8), 130.3 (C-10), 126.5 (C-11), 122.8 (C-9), 74.6 + 73.6 (C-3), 69.0 + 68.1 (C-4), 61.0 + 60.3 (C-5), 49.5 + 48.1, 46.6 + 46.1 (C-2/6)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 ( $\nu\text{O-H}$ ), 3080 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2940 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 2120 ( $\nu\text{N}_3$ ), 1710 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600, 1500 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1435, 1210 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 750, 695 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 278 (31) [ $\text{M}^+$ ], 185 (100) [ $\text{M}^+-\text{OPh}$ ], 142 (24) [ $\text{M}^+-\text{OPh-HN}_3$ ], 93 (100) [ $\text{OPh}^+$ ], 77 (92) [ $\text{Ph}^+$ ]

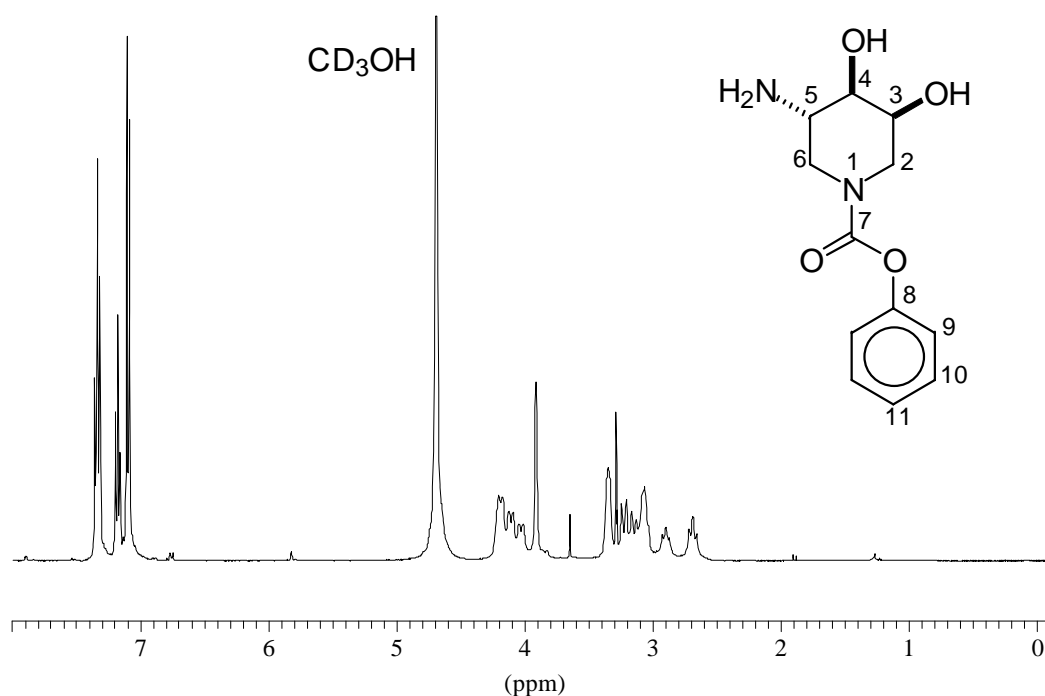
<b>EA:</b>	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$				$M = 278,27$ g/mol	
berechnet:	C	51.80 %	H	5.07 %	N	20.13 %
gefunden:	C	52.20 %	H	5.26 %	N	17.56 %



## 5-Amino-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4-diol **103a**

650 mg [2.3 mmol] 5-Azido-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4-diol werden in 20 mL abs. Ethanol gelöst, mit 220 mg Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 %, Wassergehalt 50 %) versetzt und bei 1 atm H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Nach 48 h ist die Reaktion beendet, der Katalysator abfiltriert und mit 10 mL Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird einrotiert. Das auf diese Weise gewonnene Produkt bedarf keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 485 mg [82 %] farbloser, glasiger Feststoff



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.36 - 7.09 (m, 5H, Ph-H), 4.25 - 3.98 (m, 2H, H-5/6<sub>a</sub>), 3.94 - 3.89 (m, 1H, H-4), 3.40 - 3.32 (m, 1H, H-3), 3.30 - 2.65 (m, 3H, H-2/6<sub>b</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 156.7 + 156.1 (C-7), 152.9 (C-8), 130.3 (C-10), 126.4 (C-11), 122.9 (C-9), 76.4 + 76.2 (C-3), 69.0 + 68.7 (C-4), 50.2 + 49.7 (C-5), 50.1, 49.3 (C-2/6)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3500 (breit,  $\nu$ O-H + N-H), 3040 ( $\nu$ C-H<sub>ol.</sub>), 2960 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1720 ( $\nu$ C=O), 1600, 1500 ( $\nu$ C=C), 1430, 1200 ( $\nu$ C-O-C), 750, 690 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>)

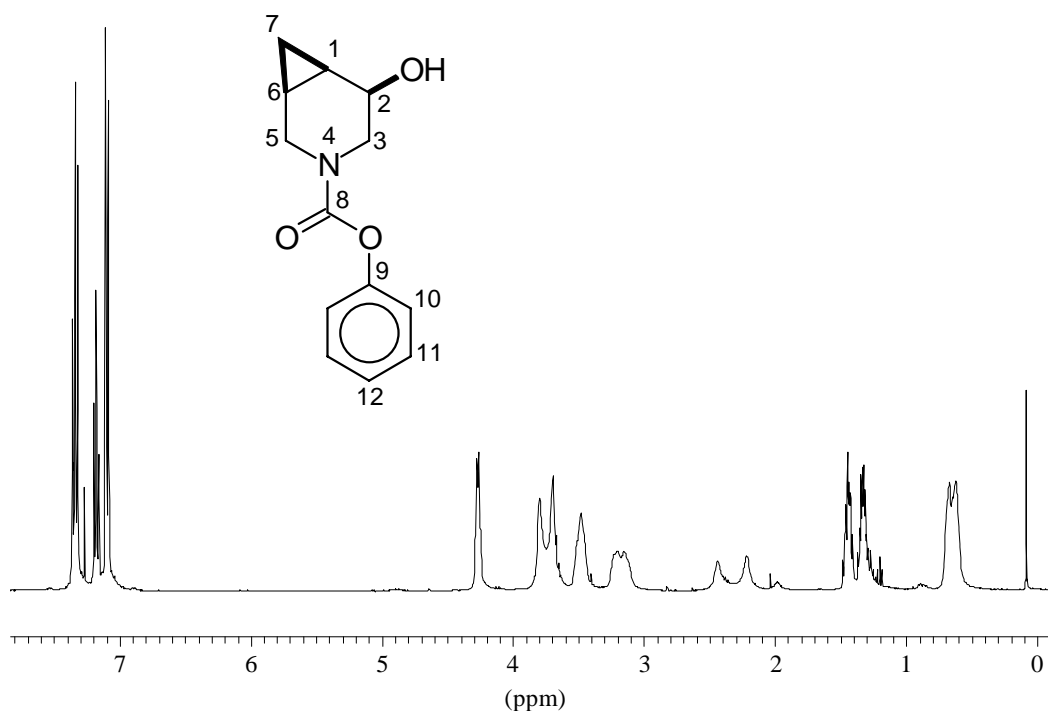
**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 254 (2) [ $M^+ + 2H$ ], 253 (1) [ $M^+ + H$ ], 235 (7) [ $M^+ - OH$ ], 161 (49) [ $(M^+ + H) - OPh$ ], 160 (50) [ $M^+ - OPh$ ], 94 (100) [ $HOPh^+$ ], 66 (51)

## 2-Hydroxy-4-phenyloxycarbonyl-4-aza-bicyclo[4.1.0]-heptan **106a**

Zu einer Lösung von 1.10 g [5.0 mmol] und 1.60 mL [20.0 mmol] Dijodmethan in 30 mL abs. 1,2-Dichlorethan werden bei 0 °C langsam 10 mL [10.0 mmol] Diethylzink-Lösung (Aldrich, 1 N Lösung in Hexan) getropft und für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung 2 h bei RT nachgerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 mL ges.  $NH_4Cl$ -Lösung gequenched. Anschließend werden 20 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $NaCl$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

Ausbeute: 0.95 g (81 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.20$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.36 - 7.04 (m, 5H, Ph-H), 4.28 - 4.24 (m, 1H, H-2), 3.86 - 3.65 (m, 2H, H-3), 3.45 - 3.40 (m, 1H, H-5<sub>a</sub>), 3.27 - 3.08 (m, 1H, H-5<sub>b</sub>), 2.50 - 2.16 (m, 1H, OH), 1.48 - 1.41 (m, 1H, H-1), 1.36 - 1.29 (m, 1H, H-6), 0.74 - 0.57 (m, 2H, H-7)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 154.0 (C-8), 151.3 (C-9), 129.1 (C-11), 125.2 (C-12), 121.6 (C-10), 63.3 (C-2), 47.1 + 46.8, 42.3 + 42.0 (C-2/6), 15.8 (C-1), 11.7 (C-6), 5.0 (C-7)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3440 (νO-H), 3010 (νC-H<sub>arom.</sub>), 2900 (νC-H<sub>al.</sub>), 1720 (νC=O), 1600, 1500 (νC=C), 1430, 1200 (νC-O-C), 1050 (δC-H), 750, 690 (γC-H<sub>arom.</sub>)

## 5-Acetoxy-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4-diol **115a**

5.22 g [20 mmol] 3-Acetoxy-1-phenyloxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden analog der AAV3 mit 20 mL OsO<sub>4</sub>-Lösung und 4.05 g [30 mmol] 4-Methyl-morpholin-4-oxid Monohydrat umgesetzt. Die Reinigung des analysenreinen Produkts erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

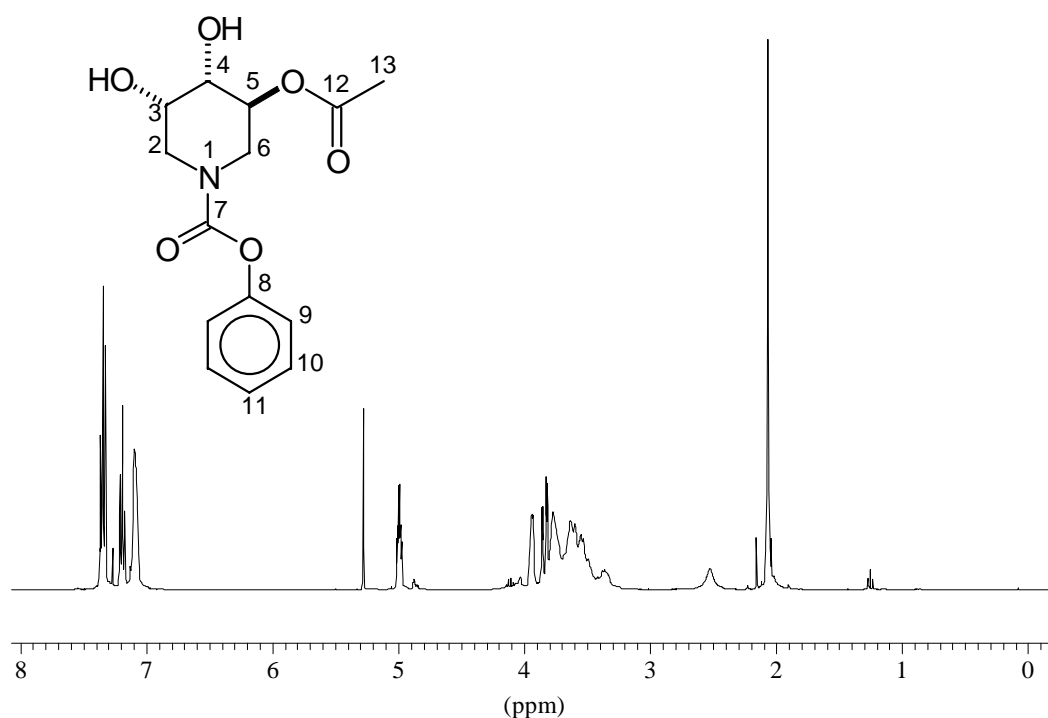
Ausbeute: 5.45 g (92 %) farbloses, zähes Öl

**DC:**  $R_f$  = 0.05 [CH/EE 1/1], 0.15 [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5], Detektion: UV, MoP

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.37 - 7.05 (m, 5H, PhH), 5.02 - 4.97 (m, 1H, H-5), 4.00 - 3.35 (m, 6H, H-2/3/4/6), 2.07 (s, 3H, H-13)

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 170.9 + 170.4 (C-12), 154.5 (C-7), 151.1 (C-8), 129.2 (C-10), 125.4 (C-11), 121.5 (C-9), 70.8 + 70.3, 70.1 + 69.9, 66.9 + 66.2 (C-3/4/5), 46.6 + 45.8, 43.9 (C-2/6), 20.9 (C-13)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3440 (νO-H), 3060 (νC-H<sub>ol.</sub>), 2930 (νC-H<sub>al.</sub>), 1720 (νC=O), 1590, 1490 (νC=C), 1420, 1190 (νC-O-C), 1040 (δC-H), 750, 690 (γC-H<sub>arom.</sub>)



**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 295 (12) [ $M^+$ ], 233 (66) [ $M^+ - H_2O - AcOH$ ], 202 (72) [ $M^+ - OPh$ ], 160 (49) [ $M^+ - OPh - C_2H_4O$ ], 94 (100) [HOPh], 77 (47) [ $Ph^+$ ], 55 (40) [ $C_3H_3O^+$ ]

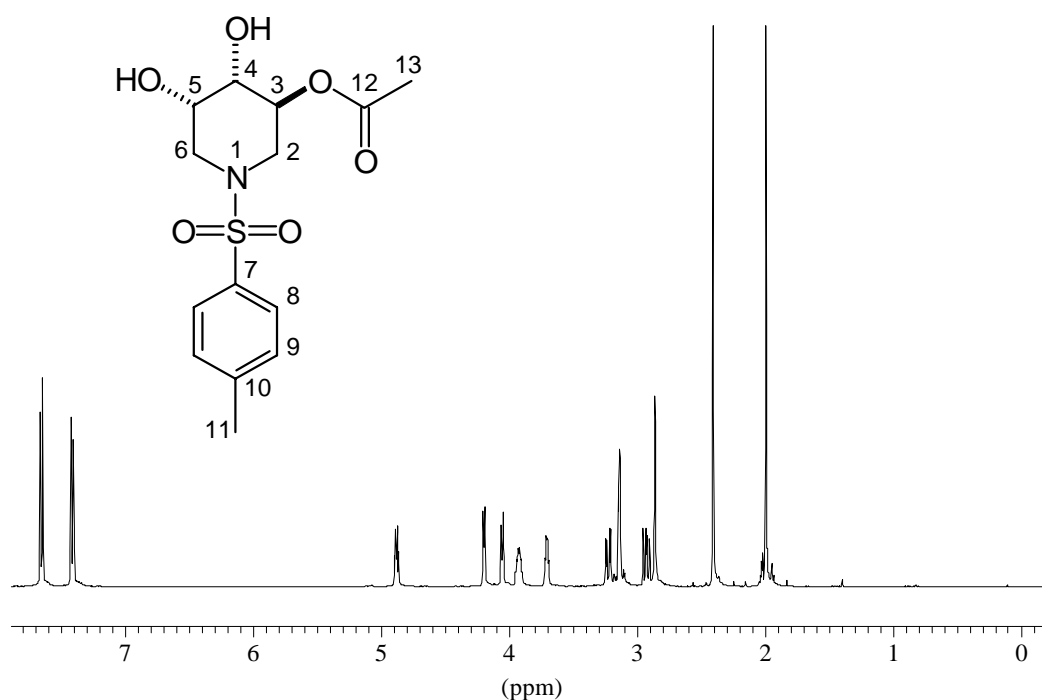
### 5-Acetoxy-1-tosyl-piperidin-3,4-diol **115b**

1.48 g [5.0 mmol] 3-Acetoxy-1-tosyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin werden analog der AAV3 mit 5 mL  $OsO_4$ -Lösung und 0.84 g [6.2 mmol] 4-Methyl-morpholin-4-oxid Monohydrat umgesetzt.

Ausbeute: 1.45 g (84 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 152 - 154 °C

**DC:**  $R_f$  = 0.06 [CH/EE 1/1], 0.15 [ $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5], Detektion: UV, MoP



**<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-Aceton, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.66 (d, 2H, H-8, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 2H, H-9, J = 8.1 Hz), 5.00 (dt, 1H, H-3, J = 6.3, 3.5 Hz), 4.09 - 4.03 (m, 1H, H- ), 3.69 (dd, 1H, H-, J = 6.3, 3.2 Hz), 3.36 (dd, 1H, H-, J = 12.1, 3.0 Hz), 3.25 - 3.12 (m, 2H, H-), 3.02 (dd, 1H, H-, J = 12.2, 6.3 Hz), 2.44 (s, 3H, H-11), 2.09 (s, 3H, H-13)

**<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-Aceton, 100 MHz):**  $\delta$  = 170.6 (C-12), 143.9 (C-7), 133.8 (C-10), 129.8 (C-9), 127.5 (C-8), 70.1, 69.9, 66.6 (C-3/4/5), 47.6, 45.4 (C-2/6), 21.5 (C-11), 21.0 (C-13)

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3680 - 3140 ( $\nu$ O-H), 2890 ( $\nu$ C-H<sub>al.</sub>), 1720 ( $\nu$ C=O), 1600 ( $\nu$ C=C), 1500 ( $\nu$ C=C), 1340 ( $\nu$ Sulfonamid), 1250, 1160 ( $\nu$ Sulfonamid), 1050, 960, 810 ( $\gamma$ C-H<sub>arom.</sub>), 720, 660

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 330 (1) [M<sup>+</sup>+H], 311 (2) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 293 (8) [M<sup>+</sup>-2\*H<sub>2</sub>O], 269 (50) [M<sup>+</sup>-AcOH], 226 (83), 155 (94) [Ts<sup>+</sup>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 43 (97) [COCH<sub>3</sub><sup>+</sup>]

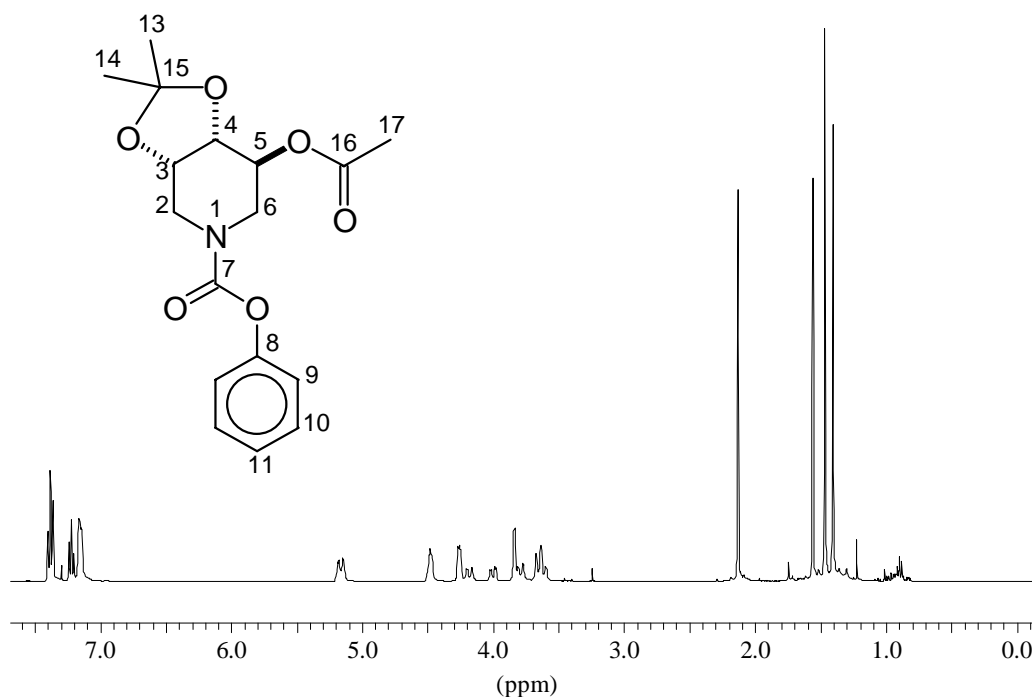
## 5-Acetoxy-3,4-(isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin

### 117a

5.23 g [18 mmol] 5-Acetoxy-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3,4-diol werden in 10 mL 2,2-Dimethoxypropan und 30 mL abs. Aceton gelöst, mit 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL Essigsäureethylester aufgenommen, mit je 100 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 5.73 g (96 %) farbloses Öl

DC:  $R_f = 0.40$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 7.40 - 7.15$  (m, 5H, Ph-H), 5.21 - 5.12 (m, 1H, H-5), 4.51 - 4.44 (m, 1H, H-3), 4.29 - 4.22 (m, 1H, H-3), 4.21 - 3.58 (m, 4H, H-2/6), 2.13 (s, 3H, H-16), 1.56 (s, 3H, H-13), 1.41 (s, 3H, H-14)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):**  $\delta$  = 169.5 + 169.3 (C-16), 154.4 (C-7), 151.2 (C-8), 129.2 (C-10), 125.3 (C-11), 121.6 (C-9), 109.6 (C-15), 72.3, 71.6 + 71.3 (C-3/4), 68.5 + 68.3 (C-5), 42.9 + 42.6, 42.3 + 42.2 (C-2/6), 26.9, 24.7 (C-13/14), 20.9 (C-17)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3000 (νC-H<sub>arom.</sub>), 2920 (νC-H<sub>al.</sub>), 1730 (νC=O), 1600 (νC=C), 1500 (νC=C), 1410, 1220, 1060 (νC-O), 850 750, 690 (γC-H<sub>arom.</sub>)

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 320 (9) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 275 (58) [M<sup>+</sup>-HOAc], 184 (32) [TsNHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>], 140 (25), 98 (86), 80 (55), 43 (100) [CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>]

## 5-Acetoxy-3,4-(isopropylidendioxy)-1-tosyl-piperidin **117b**

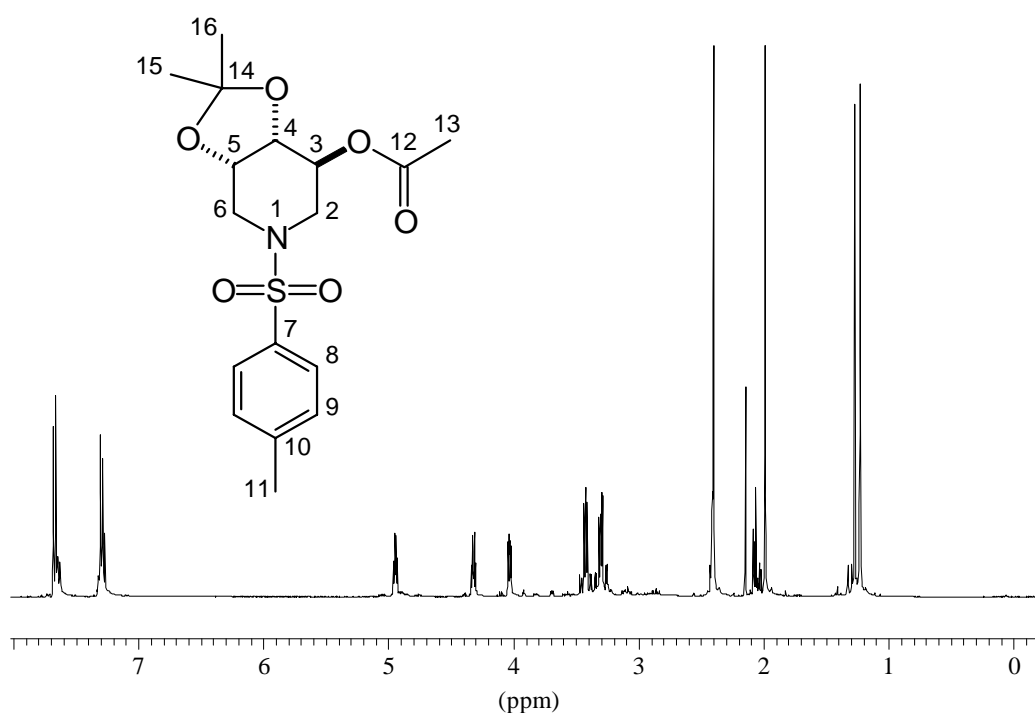
4.10 g [12.5 mmol] 5-Acetoxy-1-tosyl-piperidin-3,4-diol werden in 20 mL 2,2-Dimethoxypropan und 30 mL abs. Aceton gelöst, mit 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL Essigsäureethylester aufgenommen, mit je 100 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 3.94 g (85 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 99 - 100 °C

**DC:**  $R_f$  = 0.42 [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  = 7.67 (d, 2H, H-8, J = 8.2 Hz), 7.30 (d, 2H, H-9, J = 8.2 Hz), 4.95 (q, 1H, H-3, J = 3.7), 4.34 - 4.30 (m, 1H, H-5), 4.03 (dd, 1H, H-4, J = 4.0, 5.9 Hz), 3.45 - 3.40 (m, 2H, H-2/6), 3.33 - 3.28 (m, 2H, H-2/6), 2.40 (s, 3H, H-11), 1.99 (s, 3H, H-13), 1.27 (s, 3H, H-13), 1.23 (s, 3H, H-14)



**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 169.6$  (C-12), 143.5 (C-7), 134.9 (C-10), 129.6 (C-9), 127.4 (C-8), 109.5 (C-14), 72.9, 71.3 68.3 (C-3/4/5), 44.8, 43.7 (C-2/6), 27.1, 25.2 (C-15/16), 21.4 (C-11), 20.8 (C-12)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2980 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 2940 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1740 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1340, 1230 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1160, 810 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 720, 660

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 354 (3) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], 309 (28) [ $\text{M}^+-\text{HOAc}$ ], 294 (7) [ $\text{M}^+-\text{HOAc-CH}_3$ ], 155 (28) [ $\text{Ts}^+$ ], 91 (50) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 43 (100) [ $\text{CH}_3\text{CO}^+$ ]

**EA:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$

$M = 369.44$  g/mol

berechnet:	C	55.27 %	H	6.28 %	N	3.79 %
gefunden:	C	54.73 %	H	6.15 %	N	4.21 %



### 3,4-(Isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-5-ol **118a**

A) 5.73 g [17 mmol] 5-Acetoxy-3,4-(Isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin werden in 200 mL abs. Methanol gelöst, mit 0.24 g [1.7 mmol]  $K_2CO_3$  versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL Essigsäureethylester aufgenommen, mit je 100 mL Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

Ausbeute: 4.72 g (94 %) farbloses Öl

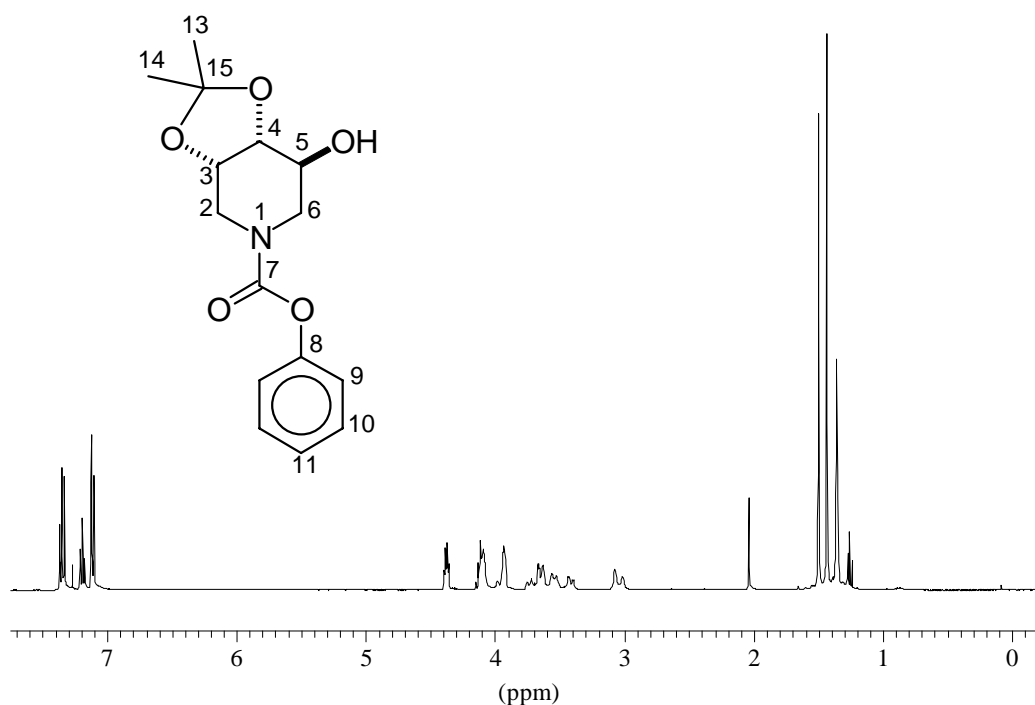
B) 400 mg [1.7 mmol] 4,5-Epoxy-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-3-ol werden in 5 mL abs. Aceton gelöst und bei 0 °C mit 0.2 mL [mmol] Bortrifluorid Etherat-Lösung versetzt. Nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von 10 mL ges.  $NaHCO_3$ -Lösung gequenched und das erhaltene Gemisch dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 402 mg (81 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.17$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.41 - 7.13$  (m, 5H, Ph-H), 4.44 - 4.40 (m, 1H, H-4), 4.16 - 4.12 (m, 1H, H-3), 4.00 - 3.97 (m, 1H, H-5), 3.77 - 3.35 (m, 4H, H-2/6), 1.50 (s, 3H, H-13), 1.36 (s, 3H, H-14)

**$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 155.1 + 154.9$  (C-7), 151.2 (C-8), 129.2 (C-10), 125.3 (C-11), 121.7 (C-9), 109.2 (C-15), 74.8, 71.8 (C-3/4), 67.0 (C-5), 44.7, 42.9 + 42.3 (C-2/6), 27.1, 24.8 + 24.7 (C-13/14)



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 ( $\nu\text{O-H}$ ), 3040 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2960, 2900 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1700 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1580, 1480 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1410, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1080 ( $\delta\text{C-H}$ ), 740, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 293 (5) [ $\text{M}^+$ ], 278 (6) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], 218 (6) [ $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2^+$ ], 200 (49) [ $\text{M}^+-\text{OPh}$ ], 142 (14), 98 (100), 94 (22) [ $\text{HOPh}^+$ ], 69 (60) [ $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}^+$ ]

**EA:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  M = 293.31 g/mol

berechnet:	C	61.42 %	H	6.53 %	N	4.78 %
gefunden:	C	61.87 %	H	6.81 %	N	4.49 %

### 3,4-(Isopropylidendioxy)-1-tosyl-piperidin-5-ol **118b**

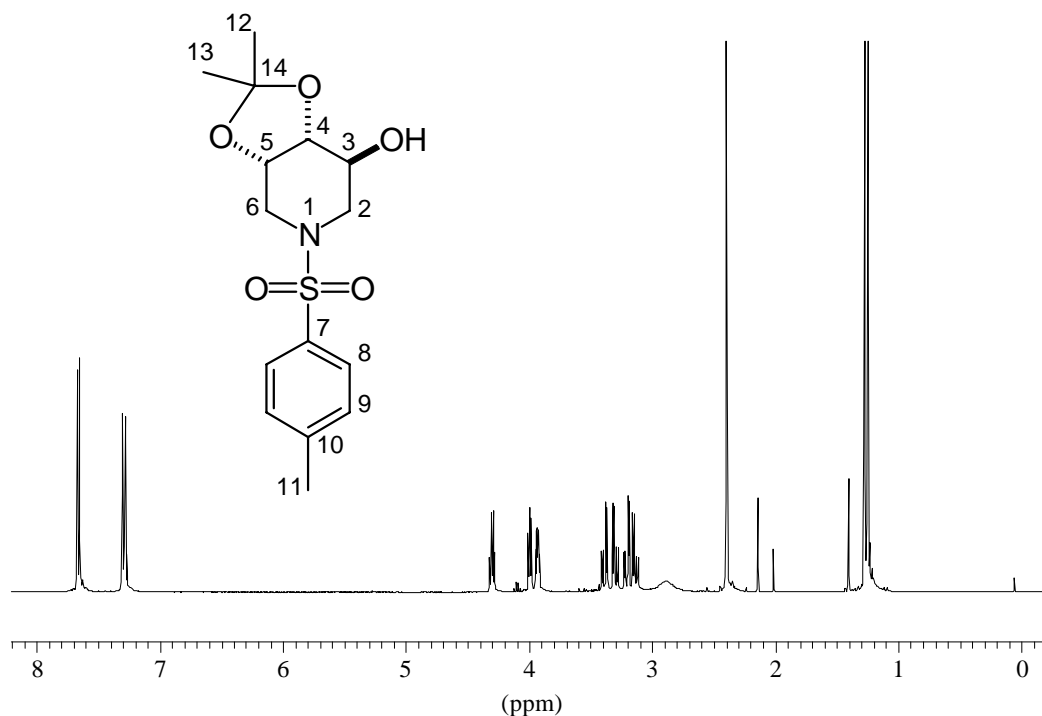
3.20 g [8.7 mmol] 5-Acetoxy-3,4-(Isopropylidendioxy)-1-tosyl-piperidin werden in 100 mL abs. Methanol gelöst, mit 0.24 g [1.7 mmol]  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL Essigsäureethylester aufgenommen, mit je 100 mL Wasser und ges.

NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 2.52 g (88 %) farbloser Feststoff

**Smp:** 134 °C

**DC:**  $R_f = 0.24$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.66$  (d, 2H, H-8,  $J = 8.3$  Hz),  $7.30$  (d, 2H, H-9,  $J = 8.2$  Hz),  $4.32 - 4.28$  (m, 1H, H-4),  $4.02 - 3.98$  (m, 1H, H-3/5),  $3.96 - 3.91$  (m, 1H, H-3/5),  $3.42 - 3.11$  (m, 4H, H-2/6),  $2.40$  (s, 3H, H-11),  $1.28$  (s, 3H, H-12),  $1.25$  (s, 3H, H-13)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 143.6$  (C-7),  $134.2$  (C-10),  $129.6$  (C-9),  $127.5$  (C-8),  $109.3$  (C-14),  $75.7$ ,  $71.3$ ,  $67.0$  (C-3/4/5),  $46.9$ ,  $45.5$  (C-2/6),  $27.4$ ,  $25.4$  (C-13/14),  $21.4$  (C-11)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] =  $3480$  ( $\nu\text{O-H}$ ),  $3000$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ),  $2940$ ,  $2900$  ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ),  $1600$  ( $\nu\text{C=C}$ ),  $1450$ ,  $1340$  ( $\nu\text{Sulfoamid}$ ),  $1160$  ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ),  $810$  ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom.}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) =  $327$  (8) [ $\text{M}^+$ ],  $312$  (11) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ],  $172$  (100) [ $\text{M}^+ - \text{Ts}$ ],  $155$  (31) [ $\text{Ts}^+$ ],  $114$  (72) [ $\text{M}^+ - \text{Ts} - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ],  $91$  (60) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ]

---

<b>EA:</b>	$C_{15}H_{21}NO_5S$					$M = 327.40 \text{ g/mol}$	
	berechnet:	C	55.03 %	H	6.46 %	N	4.28 %
	gefunden:	C	55.37 %	H	6.51 %	N	4.19 %

## 1-tert.-Butyloxycarbonyl-3,4-(isopropylidendioxy)-piperidin-5-ol

### 118c

1.0 g [3.4 mmol] 3,4-(Isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-5-ol werden in 10 mL Hydrazin-Monohydrat gelöst und 6 h bei 110 °C. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt. Der Rückstand wird in 15 mL Methanol aufgenommen, mit 1.0 mL [7.2 mmol] Triethylamin und 1.0 mL [ mmol]  $(Boc)_2O$  versetzt und für 12 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

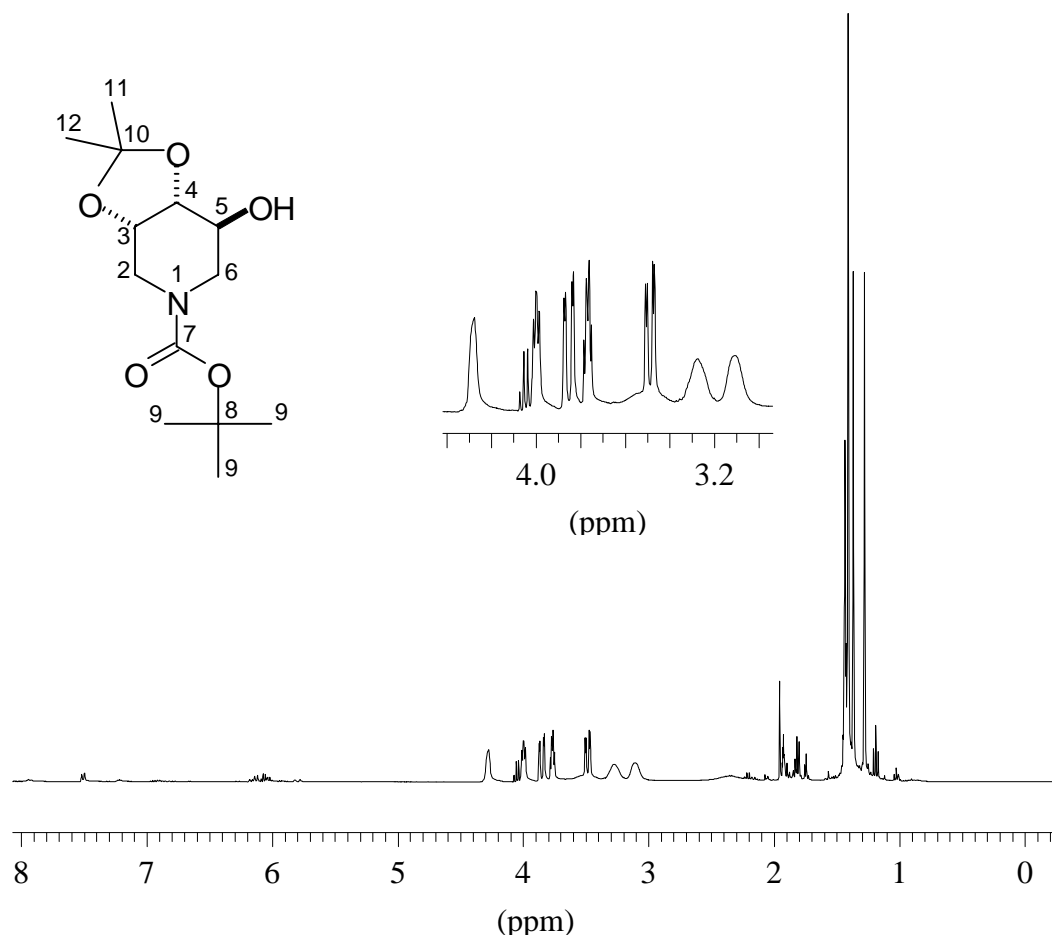
Ausbeute: 0.11 g (12 %) farbloses Öl

**GC:**  $R_f = 8.3 \text{ min}$  [120/0/10/300/5]

**DC:**  $R_f = 0.20$  [CH/EE 1/1], Detektion: MoP

**$^1H$ -NMR ( $CD_3CN$ , 400 MHz):**  $\delta = 4.30 - 4.26$  (m, 1H, H-4), 4.04 - 3.05 (m, 6H, H-2/3/5/6), 1.41 (s, 3H, H-9), 1.37 (s, 3H, H-11), 1.28 (s, 3H, H-12)

**$^{13}C$ -NMR ( $CD_3CN$ , 100 MHz):**  $\delta = 156.3$  (C-7), 109.3 (C-10), 79.9 (C-8), 76.3, 73.1 (C-3/4), 67.8 (C-5), 45.7 + 45.0, 43.4 + 42.2 (C-2/6), 28.5 (C-9), 27.4, 25.1 (C-11/12)



**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3420 ( $\nu_{\text{O-H}}$ ), 2980 + 2920 ( $\nu_{\text{C-H}_{\text{al.}}}$ ), 1680 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1530, 1410 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1140 ( $\nu_{\text{C-O}}$ ), 1050, 860

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 273 (6) [ $\text{M}^+$ ], 258 (4) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 202 (15) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_8$ ], 98 (25), 57 (100) [ $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ]

### 3,4-(Isopropylidendioxy)-5-oxy-1-phenyloxycarbonyl-piperidin **119a**

4.72 g [16.1 mmol] 3,4-(Isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-5-ol werden in 200 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 10.66 g [24.0 mmol] Dess-Martin-Periodinan versetzt. Das Eisbad wird anschließend entfernt und die erhaltene Suspension solange bei Raumtemperatur gerührt, bis im DC kein Edukt mehr zu erkennen ist (2-3 h). Die

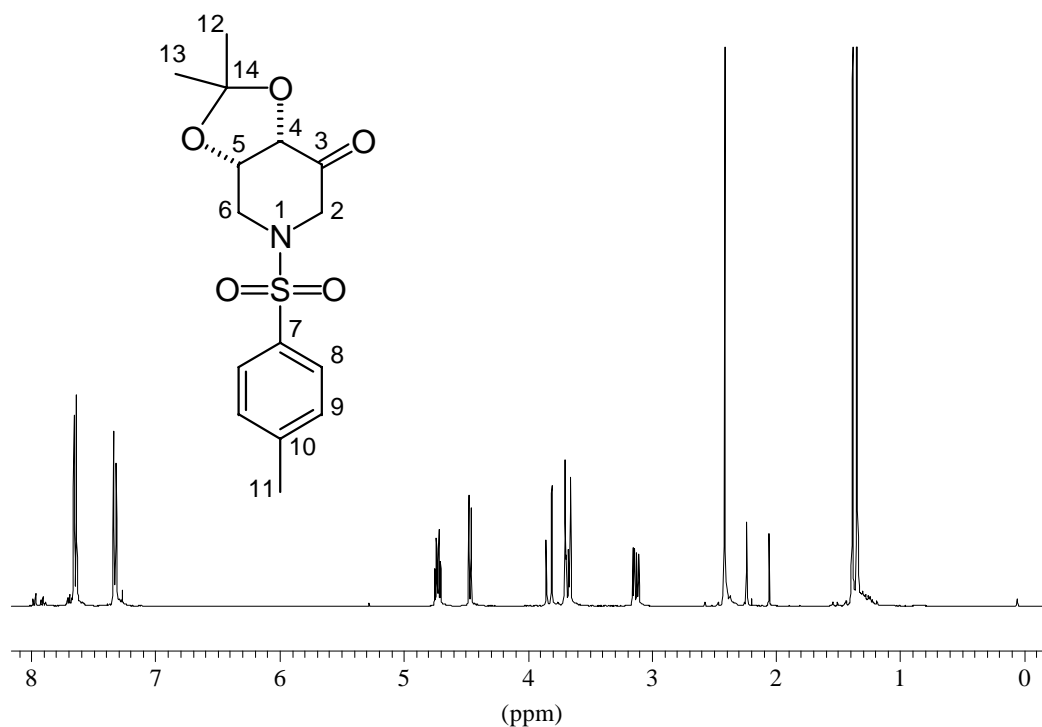


## 4,5-(Isopropylidendioxy)-3-oxy-1-tosyl-piperidin **119b**

260 mg [0.8 mmol] 3,4-(Isopropylidendioxy)-1-tosyl-piperidin-5-ol werden in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 500 mg [1.1 mmol] Dess-Martin-Periodinan versetzt. Das Eisbad wird anschließend entfernt und die erhaltene Suspension solange bei Raumtemperatur gerührt, bis im DC kein Edukt mehr zu erkennen ist (2-3 h). Die Reaktionslösung wird zweimal mit einer 1:1 Mischung aus 15proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 250 mg (97 %) farbloser Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ = 7.66 (d, 2H, H-8, J = 8.3 Hz), 7.34 (d, 2H, H-9, J = 8.2 Hz), 4.75 (dt, 1H, H-5, J = 5.7, 7.3 Hz), 4.48 (d, 1H, H-4, J = 7.3 Hz), 3.85 (dd, 1H, H-2<sub>a</sub>, J = 0.9, 17.0 Hz), 3.70 (ddd, 1H, H-6<sub>a</sub>, J = 1.1, 5.5, 13.3 Hz), 3.68 (d, 1H, H-2<sub>b</sub>, J = 17.2 Hz), 3.12 (dd, 1H, H-6<sub>b</sub>, J = 6.0, 13.3 Hz), 2.43 (s, 3H, H-11), 1.40 (s, 3H, H-12), 1.36 (s, 3H, H-13)



**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 200.9$  (C-5), 144.4 (C-7), 133.1 (C-10), 130.2 (C-9), 127.7 (C-8), 112.0 (C-14), 77.9 (C-4), 73.9 (C-5), 54.9 (C-2), 48.2 (C-6), 26.9, 25.5 (C-12/13), 21.7 (C-11)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3000 ( $\nu\text{C-H}_{\text{arom.}}$ ), 2940, 2900 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al.}}$ ), 1740 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1340 ( $\nu\text{Sulfonamid}$ ), 1150 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1080 ( $\delta\text{C-H}$ ), 975, 920, 840, 820, 710, 680

## 1-tert.-Butyloxycarbonyl-3,4-(isopropylidendioxy)-5-oxy-piperidin

### 119c

78 mg [0.3 mmol] 1-tert-Butyloxycarbonyl-3,4-(isopropylidendioxy)-piperidin-5-ol werden in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 440 mg [1.0 mmol] Dess-Martin-Periodinan versetzt. Das Eisbad wird anschließend entfernt und die erhaltene Suspension solange bei Raumtemperatur gerührt, bis im DC kein Edukt mehr zu erkennen ist (2-3 h). Die Reaktionslösung wird zweimal mit einer 1:1 Mischung aus 15proz.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden einmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend einmal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 60 mg (77 %) farbloser Feststoff

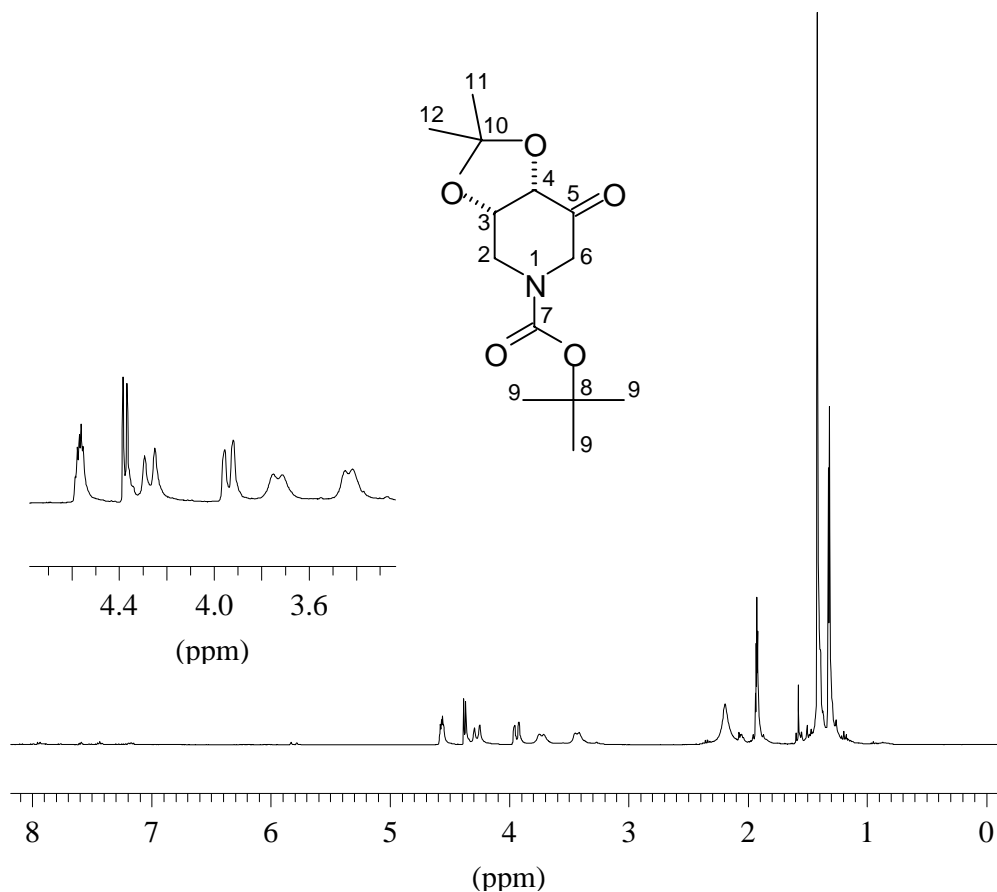
**GC:**  $R_t = 7.6$  min [120/0/10/300/5]

**DC:**  $R_f = 0.10$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

Die erhaltenen experimentellen Daten entsprechen den angegebenen Literaturwerten.<sup>154</sup>

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz):**  $\delta = 4.59 - 4.52$  (m, 1H, H-5), 4.39 - 4.35 (m, 1H, H-4,  $J = 6.7$  Hz), 4.31 - 4.21 (m, 1H, H-6<sub>a</sub>), 3.97 - 3.89 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 3.78 - 3.67 (m, 1H, H-2<sub>a</sub>), 3.48 - 3.38 (m, 1H, H-2<sub>b</sub>), 1.42 (s, 9H, H-9), 1.33 (s, 3H, H-11), 1.32 (s, 3H, H-12)





$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz):  $\delta$  = 203.9 (C-5), 154.4 (C-7), 111.6 (C-10), 81.0 (C-8), 78.3 (C-4), 76.3 (C-3), 53.8 + 53.2 (C-6), 45.9 + 44.7 (C-2), 28.5 (C-9), 27.3 (C-11), 25.6 (C-12)

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2960, 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ , Keton), 1690 ( $\nu\text{C=O}$ , Carbat), 1420, 1240 ( $\nu\text{C-O}$ ), 1150 ( $\nu\text{C-O}$ ), 1080

MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 271 (28) [ $\text{M}^+$ ], 276 (46) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 198 (32) [ $\text{M}^+ - \text{OC}_4\text{H}_9$ ], 128 (34), 85 (38), 57 (98) [ $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ], 43 (100) [ $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ ]

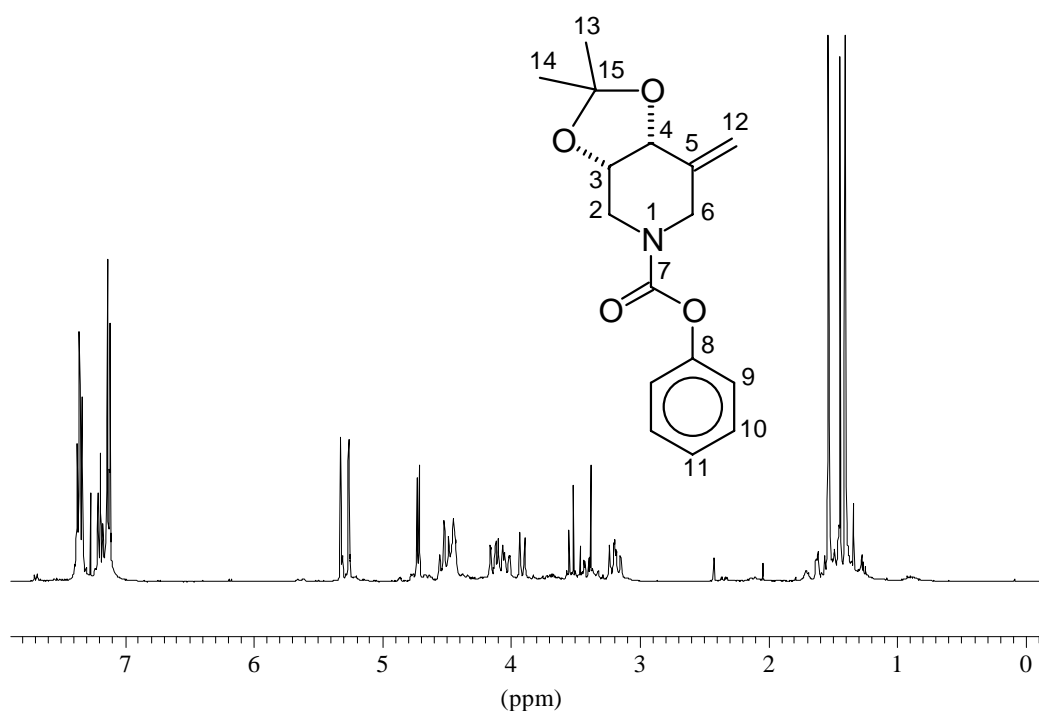
### 3,4-(Isopropylidendioxy)-5-methylen-1-phenyloxycarbonyl-piperidin 120a

3.93 g [11.0 mmol] Methyl-triphenylphosphoniumbromid werden in 100 mL abs. Tetrahydrofuran unter Argon suspendiert und bei  $-79^\circ\text{C}$  mit 6.90 mL [11.0 mmol] *n*-Butyllithium-

Lösung (1.6 M, in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  werden langsam 3.29 g [11.3 mmol] 3,4-(Isopropylidendioxy)-5-oxy-1-phenyloxycarbonyl-piperidin in 50 mL abs. Tetrahydrofuran zugetropft und die Lösung weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Kältebad entfernt und 60 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenched. Die Reaktionslösung wird zu 50 mL ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gegeben und dreimal mit je 50 mL Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 1.08 g (33 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.48$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.39 - 7.11$  (m, 5H, Ph-H), 5.32 (s, 1H, H-12<sub>a</sub>), 5.26 (s, 1H, H-12<sub>b</sub>), 4.72 (d, 1H, H-4,  $J = 7.2$  Hz), 4.57 - 4.42 (m, 2H, H-3/6<sub>a</sub>), 4.16 - 3.14 (m, 3H, H-2/6<sub>b</sub>), 1.54 (s, 3H, H-13), 1.44 + 1.41 (2\*s, 3H, H-14)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 154.4 + 154.3$  (C-7), 151.4 (C-8), 139.1 (C-5), 129.1 (C-10), 125.1 (C-11), 121.7 + 121.6 (C-9), 117.2 + 116.9 (C-12), 109.7 (C-15), 76.2 + 76.1, 74.6 + 74.4 (C-3/4), 46.7, 44.7 + 44.0 (C-2/6), 26.9 + 26.6, 24.5 (C-13/14)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3060 ( $\nu\text{C-H}_{\text{ol}}$ ), 2980, 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1400, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1040 ( $\delta\text{C-H}$ ), 920, 750, 680 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 289 (2) [ $\text{M}^+$ ], 274 (1) [ $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ], 196 (4) [ $\text{M}^+-\text{OPh}$ ], 172 (11), 94 (26) [ $\text{HOPh}^+$ ], 44 (100) [ $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$ ]

### 5-Hydroxymethyl-3,4-(isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin-5-ol **122a**

290 mg [1.0 mmol] 3,4-(Isopropylidendioxy)-5-methylen-1-phenyloxycarbonyl-piperidin werden nach der AAV3 umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (CH/EE 1/1).

Ausbeute: 184 mg (57 %) farbloser Feststoff

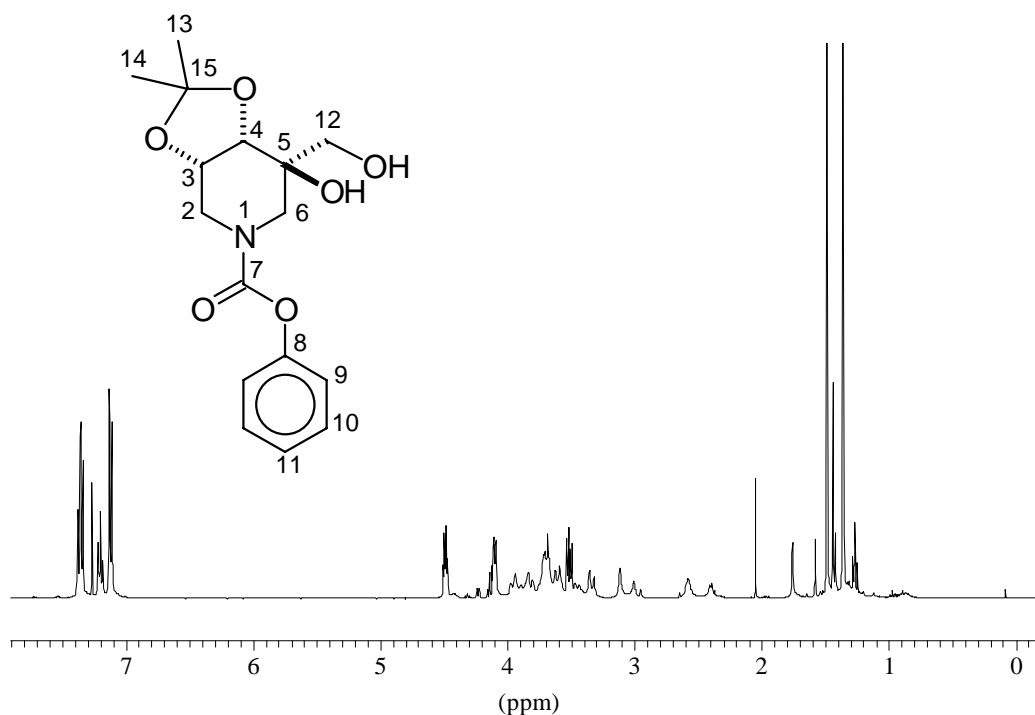
**Smp:** 135 - 136 °C

**DC:**  $R_f = 0.09$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.38 - 7.11$  (m, 5H, Ph-H), 4.51 - 4.47 (m, 1H, H-3), 4.10 (d, 1H, H-4,  $J = 6.8$  Hz), 3.94 - 3.00 (m, 6H, H-2/6/12), 1.49 (s, 3H, H-13), 1.36 (s, 3H, H-14)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 155.2$  (C-7), 151.3 (C-8), 129.2 (C-10), 125.4 (C-11), 121.7 (C-9), 109.3 (C-15), 74.0, 72.0 (C-3/4), 71.6 (C-5), 65.5 (C-12), 45.4, 43.3 + 42.7 (C-2/6), 27.0, 24.5 (C-13/14)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3430 ( $\nu\text{O-H}$ ), 2990, 2930 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1700 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1590, 1490 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1420, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1060 ( $\delta\text{C-H}$ ), 740, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )



**MS** (70 eV):  $m/z$  (%) = 323 (3) [ $M^+$ ], 308 (8) [ $M^+ - CH_3$ ], 230 (79) [ $M^+ - OPh$ ], 186 (8), 128 (48), 94 (49) [ $HOPh^+$ ], 43 (100) [ $CH_3CO^+$ ]

<b>EA:</b>	$C_{16}H_{21}NO_6$	$M = 323.35 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	59.43 %	H	6.55 %	N	4.33 %
gefunden:	C	59.11 %	H	6.69 %	N	3.98 %

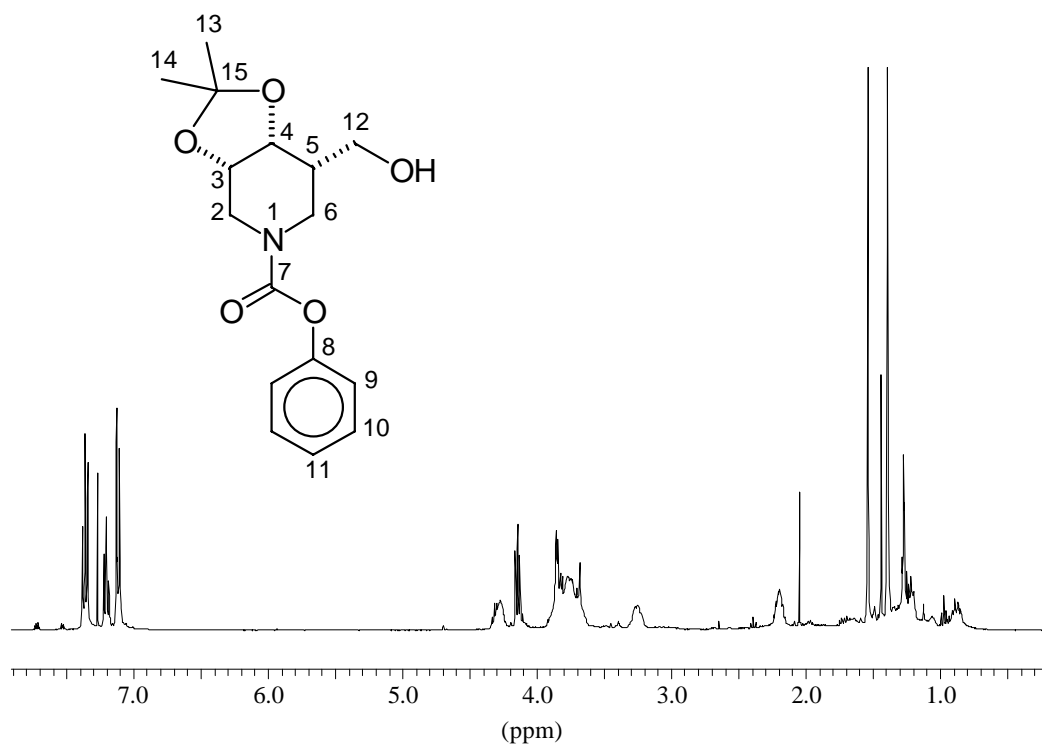
### 5-Hydroxymethyl-3,4-(isopropylidendioxy)-1-phenyloxycarbonyl-piperidin **123a**

Zu einer Lösung von 270 mg [0.9 mmol] 3,4-(Isopropylidendioxy)-5-methylen-1-phenyloxycarbonyl-piperidin in 10 mL abs. Tetrahydrofuran werden unter Argon bei 0°C langsam 1.5 mL [1.5 mmol] Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (Fluka, 1 M Lösung in THF) getropft. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann 2 mL Wasser, 5 mL 1 N NaOH-Lösung und 5 mL 30proz.  $H_2O_2$ -Lösung zugegeben. Der Ansatz wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 N NaOH-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 17 mg (6 %) farbloses Öl

**DC:**  $R_f = 0.11$  [CH/EE 1/1], Detektion: UV, MoP



**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta = 7.38 - 7.10$  (m, 5H, Ph-H), 4.31 - 4.24 (m, 1H, H-4), 3.88 - 3.62 (m, 6H, H-2/3/6<sub>a</sub>/12), 3.27 - 3.18 (m, 1H, H-5), 2.20 - 2.11 (m, 1H, H-6<sub>b</sub>), 1.54 (s, 3H, H-13/14), 1.39 (s, 3H, H-13/14)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta = 154.2$  (C-7), 151.3 (C-8), 129.3 (C-10), 125.4 (C-11), 121.6 (C-9), 109.3 (C-15), 74.3, 71.3 (C-3/4), 62.3 (C-12), 45.3 + 44.3, 42.7 (C-2/6), 40.4 (C-5), 28.1, 25.9 + 25.6 (C-13/14)

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3460 ( $\nu\text{O-H}$ ), 2980, 2920 ( $\nu\text{C-H}_{\text{al}}$ ), 1720 ( $\nu\text{C=O}$ ), 1600, 1500 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1430, 1200 ( $\nu\text{C-O-C}$ ), 1060 ( $\delta\text{C-H}$ ), 750, 690 ( $\gamma\text{C-H}_{\text{arom}}$ )

**MS (70 eV):**  $m/z$  (%) = 307 (4) [ $\text{M}^+$ ], 292 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 214 (81) [ $\text{M}^+ - \text{OPh}$ ], 156 (69) [ $\text{M}^+ - \text{OPh} - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ], 112 (81), 94 (31) [ $\text{HOPh}^+$ ], 77 (36) [ $\text{C}_6\text{H}_5^+$ ]

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Eine gute Übersicht bieten die folgenden Lehrbücher der Biochemie:
  - a) L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**
  - b) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1992**
  - c) A. L. Lehninger, *Prinzipien der Biochemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **1987**
- 2 J. Lehmann, *Kohlenhydrate: Chemie und Biologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**
- 3 a) T. Feizi, *Nature* **1985**, 314, 53  
b) H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 851
- 4 P. Sears, C.-H. Wong, *Chem. Commun.* **1998**, 1161
- 5 a) R. A. Gruters, J. J. Neefjes, M. Tersmette, R. E. Y. de Goede, A. Tulp, H. G. Huisman, F. Miedema, H. L. Ploegh, *Nature* **1989**, 330, 77  
b) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683
- 6 a) H.-J. Gabius, K. Kayser, S. Gabius, *Naturwissenschaften* **1995**, 82, 533  
b) M. Fukuda, *Bioorg. & Med. Chem.* **1995**, 3, 207
- 7 P. Nuhn, *Pharm. uns. Zeit* **1998**, 27, 12 und vorhergehende Teile
- 8 D. E. Koshland, *Biol. Rev.* **1953**, 28, 416
- 9 a) C. C. F. Blake, G. A. Mair, A. C. T. North, D. C. Phillips, V. R. Sarma, *Proc. R. Soc. London B* **1967**, 167, 365  
b) C. C. F. Blake, L. N. Johnson, G. A. Mair, A. C. T. North, D. C. Phillips, V. R. Sarma, *Proc. R. Soc. London B* **1967**, 167, 378
- 10 G. Davies, B. Henrissat, *Structure (London)* **1995**, 3, 853
- 11 A. E. Stütz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2054
- 12 a) G. Papandreou, M. K. Tong, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11682  
b) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340
- 13 a) G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 319  
b) G. Legler, *Naturwissenschaften* **1993**, 80, 397
- 14 M. L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171
- 15 a) S. G. Withers, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1673  
b) S. G. Withers, *Bio. & Med. Chem.* **1996**, 4, 1929
- 16 Y.-K. Li, L. D. Byers, *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, 999, 227

- 
- 17 S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Niida, *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288
- 18 Y. Chapleur, *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**
- 19 L. Pauling, *Chem. Eng. News* **1946**, *24*, 1375
- 20 a) J. V. Schloss, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 348  
b) D. J. Murphy, *Biochemistry* **1995**, *34*, 4507
- 21 T. D. Heightman, A. T. Vasella, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 795
- 22 M. Bols, *Carbohydrate Building Blocks*,
- 23 R. C. Bernotas, G. Papandreou, J. Urbach, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3393
- 24 a) L. Sun, P. Li, D. W. Landry, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1547  
b) L. Sun, P. Li, N. Amankulor, W. Tang, D. W. Landry, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6472
- 25 O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1
- 26 F. Effenberger, A. Straub, P. Fischer, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3926
- 27 a) T. Kajimoto, K. K.-C. Liu, R. L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco Jr., C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187  
b) H. J. M. Gijzen, L. Qiao, W. Fitz, C.-H. Wong, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 443  
c) M. Hendrix, C.-H. Wong, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2081
- 28 D.-K. Kim, G. Kim, Y.-W. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 803
- 29 a) H.-J. Altenbach, K. Himmeldirk *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 1077  
b) K. Himmeldirk, Dissertation, Wuppertal, **199X**
- 30 a) H.-J. Altenbach, R. Wischnat *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4983  
b) R. Wischnat, Dissertation, Wuppertal, **1996**
- 31 G. Blanda, Dissertation, Wuppertal, **1999**
- 32 a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974  
b) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *100*, 5765  
c) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, Pergamon, New York, **1991**, S. 389-436
- 33 a) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801  
b) E. N. Jacobsen in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, **1993**, S. 159-202

- c) T. Linker, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2150
- 34 Asymmetrische Dihydroxylierung:  
a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483  
Asymmetrische Aminohydroxylierung:  
b) P. O'Brien, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 339;  
c) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1406
- 35 F. Zymalkowski, P. Messinger, *Arch. Pharm.* **1967**, *300*, 91
- 36 F. E. Ziegler, G. B. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7458
- 37 Es sind mehrere Synthesen bekannt, die zum *N*-Benzylglycinethylester führen:  
a) E. Hardegger, F. Szabo, P. Liechti, C. Rostetter, W. Zankowska-Jasinska, *Helv. Chim. Acta*, **1968**, *51*, 78  
b) A. J. Speziale, E. G. Jaworski, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 728  
c) G. Grethe, H. L. Lee, M. Uskokovic, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 494
- 38 L.-C. Chen, E.-C. Wang, J.-H. Lin, S.-S. Wu, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2769
- 39 G. F. Merhof, Dissertation, Wuppertal, **1996**
- 40 a) T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons INC., New York, **1991**  
b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Ed. D. Enders, R. Noyori, B. Trost, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1994**
- 41 M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis - Procedures and Commentary*, John Wiley & Sons, New York, **1978**
- 42 a) B. D. Gray, P. W. Jeffs, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1329  
b) S. Ram, R. E. Ehrenkaufner, *Synthesis* **1986**, 133
- 43 Q. Wang, N. A. Sasaki, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5755
- 44 a) J. D. Hobson, J. G. McCluskey, *J. Chem. Soc.* **1967**, 2015  
b) A. I. Meyers, T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 872
- 45 N. Matzanke, R. J. Gregg, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1920
- 46 S. M. Weinreb, D. M. Demko, T. A. Lessen, J. P. Demers, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2099
- 47 X.-P. Gu, N. Nishida, I. Ikeda, M. Okahara, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3192
- 48 M. S. P. Matthäus, Dissertation, Wuppertal, **1999** und darin angegebene Literatur



- 49 O. Achmatowicz Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973
- 50 Y. Lefebvre, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 133
- 51 J. C. P. Hopman, E. van den Berg, L. O. Ollero, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4315
- 52 a) Y.-M. Xu, W.-S. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 741  
b) Y.-M. Xu, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1461  
c) W.-S. Zhou, W.-G. Xie, Z.-H. Lu, X.-F. Pan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1291  
d) Z.-H. Lu, W.-S. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 593  
e) W.-S. Zhou, Z.-H. Lu, Z.-M. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1467
- 53 M. A. Ciufolini, C. Y. W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Synlett* **1998**, 105
- 54 T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373
- 55 a) T. Honda, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1997**, 19, 463  
b) T. Taniguchi, H. Ohnishi, K. Ogasawara, *Chem. Commun.* **1996**, 1477  
c) K. A. Marshall, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9135 und darin zitierte Literatur
- 56 S. F. Martin, P. W. Zinke, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6600
- 57 M. P. Georgiadis, E. A. Couladouros, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2725
- 58 a) M. S. Anson, J. G. Montana, *Synlett* **1994**, 219  
b) I. E. Markó, A. Mekhalfia, W. D. Ollis, *Synlett* **1990**, 345
- 59 T. Imanishi, I. Imanishi, T. Momose, *Synth. Commun.* **1978**, 8, 99
- 60 T. Imanishi, H. Shin, M. Hanaoka, T. Momose, I. Imanishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 38, 3617
- 61 Aldrich-Katalog 1999/2000
- 62 H. Oediger, N. Joop, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 764, 21
- 63 C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2426
- 64 J. D. Hobson, J. G. McCluskey, *J. Chem. Soc.* **1967**, 2015
- 65 P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, 1015
- 66 Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1991**

- 67 Bei dem Versuch eine kleinere Menge der Verbindung zu destillieren, konnte bis 280 °C Badtemperatur ( $p \leq 0.05$  mbar) kein Produkt erhalten werden.
- 68 a) M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, Nr. 186, American Chemical Society, Washington, **1990**  
b) A. H. Haines, *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, Academic Press, New York, **1988**  
c) J. Fuhrhop, G. Penzlin, *Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1994**
- 69 Die Herstellung des eingesetzten Braunsteins erfolgte nach H. B. Henbest, E. R. H. Jones, T. C. Owen, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4909
- 70 a) H. Firouzabadi, E. Ghaderi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 839  
b) K. S. Kim, S. Chung, I. H. Cho, C. S. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2559
- 71 Die PCC-Oxidation wurde analog einer Vorschrift von M. Tsubuki, K. Kanai, K. Keino, N. Kakinuma, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2930 durchgeführt.
- 72 a) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2480  
b) A. Hassner, C. Stumer, *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*, Pergamon, Oxford, **1994** und darin zitierte Literatur
- 73 a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155  
b) P. J. Stevenson, A. B. Treacy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 589
- 74 a) O. Goj, G. Haufe, *Liebigs Ann.* **1996**, 1289  
b) D. R. Dalton, V. P. Dutta, D. C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5498  
c) L. B. Barkley, M. W. Farrar, W. S. Knowles, H. Raffelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5017
- 75 J. R. Gilmore, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc.* **1971**, 2355
- 76 K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697
- 77 Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Ed. E. Müller, Band 4.2, S. 509 ff, Thieme-Verlag, Stuttgart, **1955**
- 78 a) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**  
b) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1994**
- 79 J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1859

- 80 P. Somfai, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2849
- 81 Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765
- 82 a) M. Kawasaki, Y. Susuki, S. Terashima, *Chem Lett.* **1984**, 239  
b) M. Kawasaki, Y. Susuki, S. Terashima, *Chem Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 52
- 83 Review: V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605
- 84 a) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2093  
b) S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asym.* **1992**, *3*, 1475  
c) B. B. Lohray, V. Bhusham, *Angew. Chem.* **1992**, *102*, 740
- 85 Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, F. Kurashima, F. Kurashima, J. Anzai, T. Osa, J. M. Bobbitt, *Chem. Commun.* **1996**, 2745
- 86 H. Sakagami, K. Samizu, T. Kamikubo, K. Ogasawara, *Synlett* **1996**, 163
- 87 C.-H. Wong, J.-M. Fang, *Synlett* **1994**, 393
- 88 a) M Cygler, P. Grochulski, R. J. Kazlauskas, J. D. Schrag, F. Bouthillier, B. Rubin, A. N. Serreqi, A. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3180  
b) A. N. E. Weissfloch, R. J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6959  
c) K. Lemke, M. Lemke, F. Theil, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6268
- 89 a) T. Imanishi, H. Shin, N. Yagi, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3285  
b) T. Imanishi, N. Yagi, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 667
- 90 a) H. Takahashi, T. Iimori, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6939  
b) A. Pelter, L. Williams, J. W. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 627
- 91 P. J. Cox, S. M. S. V. Doidge-Harrison, R. A. Howie, I. W. Nowell, O. J. Taylor, J. L. Wardell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2017
- 92 a) W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481  
b) M. Shiozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 528
- 93 N. Meyer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290
- 94 J. D. White, T. C. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4424
- 95 a) P. Smid, D. Noort, H. J. G. Broxterman, N. C. R. van Straten, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 524  
b) L. H. Sommer, I. R. Gold, G. M. Goldberg, A. S. Marans, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1509
- 96 M. Goesbeek, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 303

- 97 D. Bien, Dissertation, Wuppertal, **1995**
- 98 a) K. Smith, A. Pelter, *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 8, S. 703 ff, Ed. B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**  
b) R. O. Hutchins, F. Cistone, *Org. Prep. Proc. Int.* **1984**, *16*, 335, R. O. Hutchins, F. Cistone, *Org. Prep. Proc. Int.* **1981**, *13*, 225  
c) H. C. Brown, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4512
- 99 H. Takayanagi, C. Nishino, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 2877
- 100 a) J. Mulzer, R. Becker, E. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7500  
b) Y. LeMerrer, L. Poitout, J.-C. Depezay, I. Dosbaa, S. Geoffroy, M.-J. Foglietti, *Bioorg. & Med. Chem.* **1997**, *5*, 519
- 101 R. M. Magid, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1901
- 102 Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183
- 103 L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1995**
- 104 a) J. A. Wilkinson, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 505  
b) W. R. Dolbier, A. C. Alty, O. Phanstiel IV, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3046  
c) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574
- 105 J. D. Pelletier, D. Poirier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1051
- 106 S. G. Levine, B. Gopalakrishnan, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 699
- 107 T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W.-F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Eur. Chem. J.* **1996**, *2*, 50
- 108 Erst kürzlich ist es gelungen eine *syn*-Dihydroxylierung bei cyclischen, allylischen Trichloracetimidaten zu erreichen: T. J. Donohue, K. Blades, M. Helliwell, P. R. Moore, J. J. G. Winter, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2980
- 109 a) L. Pingli, M. Vandervalle, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7061  
b) E. R. Lee, I. Lakomy, P. Bigler, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 146
- 110 a) Y. Landais, *Chimia* **1998**, *52*, 104  
b) R. Angelaud, Y. Landais, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1407
- 111 a) U. Widmer, *Synthesis* **1987**, 568  
b) P. Barbier, F. Schneider, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1218  
c) P. Barbier, F. Schneider, U. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1412
- 112 M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 187

- 113 a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218  
b) S. M. Sherif, A. W. Erian, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1083  
c) K. Ritter in *Houben-Weyl, Stereoselective Synthesis E21*, Vol. 9, Eds. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart, **1996**
- 114 T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, M. Isobe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188
- 115 a) G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1489  
b) A. Bongini, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, C. Tomasini, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3801
- 116 H. Sugimura, M. Miura, N. Yamada, *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 4089
- 117 weitere Literaturstellen, in der diese Reaktionsfolge genauer beschrieben wird, sind:  
a) M. Hirama, M. Iwashita, Y. Yamazaki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4963  
b) S. Nakajima, K. Yoshida, M. Mori, Y. Ban, M. Shibasaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 468
- 118 a) I. Fleming, J. Franckenpohl, H. Ila, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1229  
b) I. Fleming, R. Henning, D. C. Parker, H. E. Plant, P. E. J. Sanderson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317
- 119 a) S. Matsubara, T. Kodama, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6379  
b) H. Ohno, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1993**, 975
- 120 M. Meguro, Y. Yamamoto, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2473
- 121 W.-H. Leung, M.-T. Yu, M.-C. Wu, L.-L. Yeung, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 891
- 122 D. Tanner, A. Almario, T. Högberg, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6061
- 123 a) J. K. Cha, W. J. Christ, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943  
b) W. J. Christ, J. K. Cha, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947
- 124 B. Thavonekham, *Synthesis* **1997**, 1189
- 125 a) G. R. Brown, A. J. Foubister, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 553  
b) M. E. Landgrebe, E. Leete, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2521  
c) D. B. Judd, D. S. Brown, J. E. Lloyd, A. B. McElroy, D. I. C. Scopes, P. J. Birch, A. G. Hayes, M. J. Sheehan, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 48
- 126 D. E. Bays, D. S. Brown, J. E. Lloyd, A. B. McElroy, D. I. C. Scopes, P. J. Birch, A. G. Hayes, M. J. Sheehan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1187
- 127 D. L. Commins, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2506
- 128 a) H. H. Ong, J. A. Profitt, V. B. Anderson, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 74

- b) K. E. Schulte, V. von Weissenborn, B. Loesevitz, *Arch. Pharm.* **1980**, 313, 229
- c) A. Coop, K. C. Rice, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8933
- 129 R. C. Bernotas, G. Papandreou, J. Urbach, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3393
- 130 D. A. Evans, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307
- 131 a) A. Fürst, P. A. Plattner, *Abstracts of Papers, 12<sup>th</sup> International Congress of Pure and Applied Chemistry* **1951**, S. 409
- b) D. N. Kirk, *Chemistry and Industry* **1973**, 109
- 132 Diethylaluminiumcyanid als Reagenz zur Öffnung von Epoxiden:
- a) T. B. Grindley, G. J. Reimer, J. Kralovec, R. G. Brown, M. Anderson, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1065
- b) A. Mubarak, B. Frazer-Reid, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4265
- c) A. Knierzinger, A. Vasella, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 9
- d) R. C. Newbold, T. L. Shih, H. Mrozik, M. H. Fisher, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3825
- 133 F. Benedetti, F. Berti, S. Norbedo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1041
- 134 J. L. G. Ruano, A. M. M. Castro, J. H. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 533
- 135 S. E. Denmark, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6974
- 136 J. Cossy, S. Bouzbouz, C. Mouza, *Synlett* **1998**, 621
- 137 a) siehe Literatur 41b, Seite 26
- b) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574
- 138 W. T. Brady, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2949
- 139 R. B. Woodward, Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797
- 140 Beispiele für derartige Funktionalisierungen sind zu finden in:
- a) A. E. Greene, M.-J. Luche, J.-P. Depres, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2435
- b) A. E. Greene, J.-P. Depres, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 30, 7065
- c) D. A. Bak, W. T. Brady, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 107
- 141 J. Bange, A. F. Haughan, J. R. Knight, J. Sweeney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 1039
- 142 a) K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 177
- b) E. Herranz, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2544
- 143 Übersichten über die asymmetrische Aminhydroxylierung und ihre Einsatzmöglichkeiten:

- 
- a) O. Reiser, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1406
- b) P. O'Brien, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 339
- c) H. Han, C.-W. Cho, K. D. Janda, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1565
- 144 M. L. Bushey, M. H. Haukaas, G. A. O'Doherty, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2984
- 145 O. Sellier, P. Van de Weghe, D. Le Nouen, C. Strehler, J. Eustache, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 853
- 146 a) G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2995  
b) M. J. Mintz, C. Walling, *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1983**, 183
- 147 B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035
- 148 D. A. Tomalia, J. C. Falk, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 891
- 149 A. Defoin, H. Sarazin, J. Streith, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 560
- 150 K. B. Sharpless, Y. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538
- 151 a) K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 517  
b) L. He, H.-S. Byun, R. Bittman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2071
- 152 H.-S. Byun, J. A. Sadlofsky, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2560
- 153 S. Katsumura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 41
- 154 Y. Ishikawa, Y. Igarashi, M. Ichikawa, Y. Suhara, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3007
- 155 Autorenkollektiv, *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 19. Auflage, **1993**, 659 ff.