

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Erste asymmetrische Totalsynthese  
des Allosecurinins**

**Peter Gebauer**

**aus  
Bonn  
2007**



Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, 09.01.2007



Peter Gebauer

Dissertation eingereicht am 09.01.2007

1. Gutachter: Prof. Dr. Klaus. T. Wanner
2. Gutachter: Prof. Dr. Eberhard Reimann

Mündliche Prüfung am 09.02.2007



Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2000 bis Januar 2007  
Am Department Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der Ludwig-  
Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner

Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner danke ich für die vorzügliche Betreuung und  
Förderung dieser Arbeit sowie für die hervorragenden Forschungsbedingungen sehr  
herzlich.

Herrn Prof. Dr. Eberhard Reimann danke ich herzlich für die Übernahme des  
Korreferats.

Mein besonderer Dank gilt Tanja Franz, die durch ihre engagierte Mitarbeit im Labor und die Förderung der freundschaftlichen Atmosphäre einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen studentischen Hilfskräften Eva Schremmer und Michael Sollfrank für die fleißige Mitarbeit im Labor.

Mein Dank gilt auch den zahlreichen Mitarbeitern des Arbeitskreises die mich die letzten Jahre begleitet haben:

Dr. Lars Allmendinger, Gabriele Appel, Gerd Bauschke, Dr. Markus Betz, Dr. Jan Bräckow, Silke Duensing-Kropp, Dr. Markus Ege, Michael Felkel, Ljiljana Galogaza, Larissa Georgieva, Petra Gerteis, Klaus Görler, Silke Hack, Dr. Anetta Halajewska-Wosik, Roland Hermann, Dr. Georg Höfner, Dr. Cornelia Hösl, Dr. Rainer Kammler, Anne Kärtner, Marion Kestel, Patricia Klemann, Dr. Claus-Jürgen Koch, Dr. Andrea Kragler, Susanne Maison, Dr. Markus Maurus, Sarah Menke, Dr. Marcel Metz, Dr. Marc Marull, Birgitt Mitterreiter, Karin Niessen, Dr. Jörg Pabel, Herrn Prof. Dr. Franz Paintner, Dr. Cornelia Prehn, Cornelia Schmaunz, Eva Schremmer, Frederike Schwarzer, Monika Simon, Dr. Ingolf Sitka, Christian Sperger, Dr. Thomas Wein, Dr. Babette Wörlein, Christine Zepperitz, Dr. Xueqing Zhao, Elisabeth Zoller.

Meinen Laborkollegen Dr. Mark Faust, Dr. Andreas Müller, Tobias Steffan, Tobias Deml, Roland Schmid, meiner lieben WAP-Raum-Kollegin Soňa Šimonyiová und den Kollegen aus dem AK Bracher Dr. Cornelia Hahn-Graßhoff und Matthias Lotter danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, ihren fachlichen Rat und die freundschaftliche Atmosphäre.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen L. Allmendinger, W. Bogatsch, C. Glas, U. Groß und Dr. H. Lerche danke ich für die zuverlässige Aufnahme von NMR- und Massenspektren.

Für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren und die Anfertigung der Elementaranalysen bedanke ich mich bei D. Ewald und Dr. G. Fischer sowie G. Käser und H. Schulz.

Dr. P. Mayer danke ich herzlich für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Kathrin Lutz für Ihre moralische Unterstützung und das Einbringen der Glückskatze.

Bei meinem langjährigen Freund und Heilpraktiker Klaus van Eyken bedanke ich mich für viele aufbauende Worte und so manche homöopathische Behandlung.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich in schwierigen Zeiten immer unterstützt hat.

*Meinen Eltern*





<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung und Synthesekonzept</b> .....	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Allgemeiner Teil</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Darstellung von 42a und 43a über eine asymmetrische elektrophile <math>\alpha</math>-Amidoalkylierung metallorganischer Verbindungen</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Darstellung von 42a und 43a ausgehend vom OBO-Orthoester 36a</b> .....	<b>17</b>
3.1.1.1	Darstellung von <b>42a</b> und <b>43a</b> über die $\alpha$ -Amidoalkylierung..... des Diorganocuprats <b>54a</b> .....	18
3.1.1.2	Darstellung von <b>42a</b> und <b>43a</b> über die $\alpha$ -Amidoalkylierung der Grignard-Verbindung <b>54b</b> .....	20
3.1.1.3	Darstellung von <b>42a</b> und <b>43a</b> über die $\alpha$ -Amidoalkylierung..... des Zinkorganyls <b>54c</b> .....	24
<b>3.1.2</b>	<b>Darstellung von 42a ausgehend vom TIPS-geschützten Alkohol 36b</b> .....	<b>26</b>
3.1.2.1	Darstellung von <b>42b</b> und <b>43b</b> über die $\alpha$ -Amidoalkylierung ..... der Grignard-Verbindung <b>62a</b> .....	26
3.1.2.2	Weiterführende Syntheseschritte zur Darstellung von <b>42a</b> ..... ausgehend vom Isomerengemisch <b>42b/43b</b> .....	28
<b>3.1.3</b>	<b>Darstellung von 42a ausgehend vom Acetal 36c</b> .....	<b>30</b>
3.1.3.1	$\alpha$ -Amidoalkylierung der Diorganozink-Verbindung <b>68a</b> .....	31
3.1.3.2	$\alpha$ -Amidoalkylierung des Lithiumdiorganocuprats <b>68b</b> .....	32
3.1.3.3	$\alpha$ -Amidoalkylierung der Grignard-Verbindung <b>68c</b> .....	33
3.1.3.4	Weiterführende Syntheseschritte zur Darstellung von <b>42a</b> ..... aus dem Hauptisomer <b>42c</b> .....	35
<b>3.2</b>	<b>Abspaltung des chiralen Auxiliars</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe von Orthoester 42a</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe von Acetal 42c</b> .....	<b>37</b>
<b>3.3</b>	<b>Birch-Reduktion</b> .....	<b>39</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Birch-Reduktion von 44</b> .....	<b>39</b>

<b>3.3.2</b>	<b>Birch-Reduktion von 70</b> .....	<b>41</b>
<b>3.4</b>	<b>Darstellung der N-geschützten Cyclohexadienylaminosäuren</b> .....	
	<b>84 und 87 als potentielle Cyclisierungsvorstufen</b> .....	<b>44</b>
<b>3.4.1</b>	<b>Darstellung der N-MOC-geschützten Aminosäure 84</b> .....	<b>44</b>
3.4.1.1	Schutz der sekundären Aminfunktion.....	44
3.4.1.2	Acetalhydrolyse.....	45
3.4.1.3	Versuche zur Oxidation des Aldehyds <b>81</b> .....	46
<b>3.4.2</b>	<b>Darstellung der Trifluoracetamid-geschützten Aminosäure 87</b> ....	<b>49</b>
3.4.2.1	Schutz der sekundären Aminfunktion.....	49
3.4.2.2	Acetalhydrolyse.....	49
3.4.2.3	Oxidation zu Carbonsäure <b>87</b> .....	50
<b>3.5</b>	<b>Stereoselektiver Aufbau des <math>\gamma</math>-Butenolidrings</b> .....	<b>51</b>
<b>3.5.1</b>	<b>Untersuchungen an der Modellverbindung 88</b> .....	<b>51</b>
3.5.1.1	Herstellung von <b>88</b> .....	51
3.5.1.2	Untersuchungen zur stereoselektiven Diepoxidierung .....	52
3.5.1.3	Untersuchungen zur regioselektiven Monoepoxidierung.....	57
3.5.1.3.1	Epoxidierung der höher substituierten Position .....	57
3.5.1.3.2	Epoxidierung der niedriger substituierten Position .....	58
3.5.1.4	Untersuchungen zur Lactonisierung der Modellverbindung <b>88</b> .....	
	und ihrer Derivate.....	59
3.5.1.4.1	Versuche zur Hydroxylactonisierung des <i>trans</i> -Diepoxids ( $\pm$ ) <b>-90</b> .....	60
3.5.1.4.2	Hydroxylactonisierung des Monoepoxids ( $\pm$ ) <b>-101</b> .....	61
3.5.1.4.3	Hydroxylactonisierung in einem Schritt ausgehend von <b>88</b> .....	62
3.5.1.5	Umwandlung von ( $\pm$ ) <b>-108</b> in das $\gamma$ -Butenolid ( $\pm$ ) <b>-109</b> .....	64
<b>3.5.2</b>	<b>Untersuchungen zur Lactonisierung der</b> .....	
	<b>Cyclisierungsvorstufe 87</b> .....	<b>65</b>
3.5.2.1	Versuche zur MTO-katalysierten Hydroxylactonisierung von <b>87</b> .....	65
3.5.2.2	Versuche zur Hydroxylactonisierung nach der Epoxidierung von <b>87</b> ..	67
3.5.2.2.1	Epoxidierung von <b>87</b> mit MCPBA .....	67
3.5.2.2.2	Epoxidierung von <b>87</b> mit MMPP .....	68
3.5.2.3	Versuche zur Selenolactonisierung von <b>87</b> .....	69
3.5.2.4	Versuche zur Halolactonisierung von <b>87</b> .....	70
3.5.2.4.1	Iodlactonisierung von <b>87</b> .....	70

3.5.2.4.2	Bromlactonisierung von <b>87</b> .....	71
<b>3.5.3</b>	<b>Lactonisierungsversuche mit neuen</b> .....	
	<b>Cyclisierungsvorstufen dargestellt aus 87</b> .....	<b>72</b>
3.5.3.1	Untersuchungen mit dem Acetal <b>125</b> .....	72
3.5.3.1.1	Darstellung von <b>121</b> und <b>122</b> .....	73
3.5.3.1.2	Versuche zur Hydroxylactonisierung von <b>125</b> unter MTO-Katalyse ....	76
3.5.3.1.3	Epoxidierung von <b>125</b> und anschließende Lactonisierungsversuche..	78
3.5.3.1.3.1	Epoxidierung mit MCPBA.....	78
3.5.3.1.3.2	Lactonisierungsversuch mit Trifluoressigsäure .....	80
3.5.3.1.3.3	Epoxidierung mit Trifluorperessigsäure .....	81
3.5.3.1.3.4	Lactonisierung mit Camphersulfonsäure .....	83
3.5.3.1.4	Versuche zur Iodlactonisierung von <b>125</b> .....	83
3.5.3.1.4.1	Iodlactonisierungsversuch unter Zusatz von AgBF <sub>4</sub> .....	84
3.5.3.1.4.2	Iodlactonisierungsversuch mit IBr .....	86
3.5.3.1.5	Versuche zur Selenolactonisierung von <b>125</b> .....	86
3.5.3.1.5.1	Lactonisierungsversuche unter Verwendung von .....	
	Phenylselenylchlorid .....	86
3.5.3.1.5.2	Lactonisierungsversuche unter Verwendung von Phenylselenyltriflat.	87
3.5.3.1.6	Versuch zur Entschützung der sekundären Aminfunktion von <b>125</b> ....	88
3.5.3.2	Untersuchungen mit der freien Aminosäure <b>145</b> .....	
	und deren Hydrotrifluoracetat <b>146</b> .....	90
3.5.3.2.1	Darstellung von <b>145</b> und <b>146</b> .....	90
3.5.3.2.1.1	Versuche zur Entschützung der Aminofunktion von <b>87</b> .....	
	unter sauren Bedingungen.....	90
3.5.3.2.1.2	Versuche zur Entschützung von <b>87</b> unter basischen Bedingungen ....	94
3.5.3.2.2	Versuche zur Hydroxylactonisierung von <b>145</b> unter MTO-Katalyse ...	103
3.5.3.2.3	Versuch zur Iodlactonisierung von <b>145</b> .....	105
3.5.3.3	Untersuchungen mit dem Aminosäure-Epoxid <b>161</b> .....	106
3.5.3.3.1	Darstellung von <b>161</b> .....	108
3.5.3.3.2	Bestimmung der relativen Konfiguration von <b>161</b> .....	110
3.5.3.3.3	Versuche zur Lactonisierung des Aminosäure-Epoxids <b>161</b> .....	111
3.5.3.3.3.1	Lactonisierungsversuch unter basischen Bedingungen .....	111
3.5.3.3.3.2	Lactonisierungsversuche unter sauren Bedingungen .....	111
<b>3.5.4</b>	<b>Umsetzung von 163/164 zu isolierbaren <math>\gamma</math>-Butenoliden</b> .....	<b>119</b>

3.5.4.1	Umsetzung <b>163/164</b> mit konz. Schwefelsäure .....	119
3.5.4.2	Umsetzung von <b>163/164</b> mit Essigsäureanhydrid .....	120
3.5.4.3	Umsetzung von <b>163/164</b> mit Trifluoressigsäureanhydrid .....	121
3.5.4.4	Umsetzungen mit Boc <sub>2</sub> O und <i>tert</i> -Butylaminocarbonat .....	123
3.5.4.5	Umsetzung mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester .....	128
<b>3.6</b>	<b>Abschließende Cyclisierung über den Piperidin-Stickstoff .....</b>	<b>130</b>
<b>3.6.1</b>	<b>Versuche mit dem Hydroxylacton 164 .....</b>	<b>130</b>
3.6.1.1	Bromierung von <b>164</b> .....	130
3.6.1.2	Cyclisierungsversuch unter basischen Bedingungen .....	132
<b>3.6.2</b>	<b>Versuche mit dem Trifluoracetamid 176 .....</b>	<b>134</b>
3.6.2.1	Versuch zur Entschützung von <b>176</b> .....	134
3.6.2.2	Bromierung von <b>176</b> .....	135
3.6.2.3	Cyclisierungsversuche mit <b>189</b> .....	136
<b>3.6.3</b>	<b>Versuche mit dem N-BOC-geschützten <math>\gamma</math>-Butenolid 177 .....</b>	<b>138</b>
3.6.3.1	Entschützung von <b>177</b> .....	138
3.6.3.2	Bromierung des Ammonium-Trifluoracetatsalzes <b>195</b> .....	139
3.6.3.3	Cyclisierung zu Allosecurinin (-)- <b>1</b> .....	140
<b>4.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>147</b>
<b>5.</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>159</b>
<b>5.1</b>	<b>Allgemeine Angaben zum experimentellen Teil .....</b>	<b>159</b>
<b>5.2</b>	<b>Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen ..</b>	<b>162</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>225</b>
<b>6.1</b>	<b>Röntgenstruktur von (S)-7a-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)-</b> <b>piperidin-2-yl]-7,7a-dihydro-4H-benzofuran-2-on (176) .....</b>	<b>225</b>
<b>6.2</b>	<b>Röntgenstruktur von (1S,9S,10R)-15-oxa-4-aza[8.4.1.0<sup>4,9</sup>]-</b> <b>pentadec-12-en-3-on (162) .....</b>	<b>228</b>
<b>6.3</b>	<b>Röntgenstruktur von (5S,6S,7aS)-5,6-Dibrom-7a-</b> <b>[(S)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-</b> <b>5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-2-on (189) .....</b>	<b>232</b>
<b>6.4</b>	<b>Röntgenstruktur von {(1SR,3RS,5SR,7SR)-7-Methyl-</b> <b>4,8-dioxa-tricyclo[5.1.0.0*3,5*]oct-1-yl}essigsäure ((<math>\pm</math>)-<b>90)</b> .....</b>	<b>239</b>

6.5	{(3a <i>R</i> ,7a <i>S</i> )-2,2-Dimethyl-6-[( <i>S</i> )-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-3a,4,7,7a-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-5-yl}-essigsäure (126) .....	242
6.6	Röntgenstruktur von (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5,8,8-Trimethyl-1-[( <i>S</i> )-2-[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-ylmethyl)phenyl]-piperidin-1-carbonyl]-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (42a) .....	246
7.	Formelverzeichnis .....	253
8.	Abkürzungsverzeichnis .....	259
9.	Literaturverzeichnis .....	263



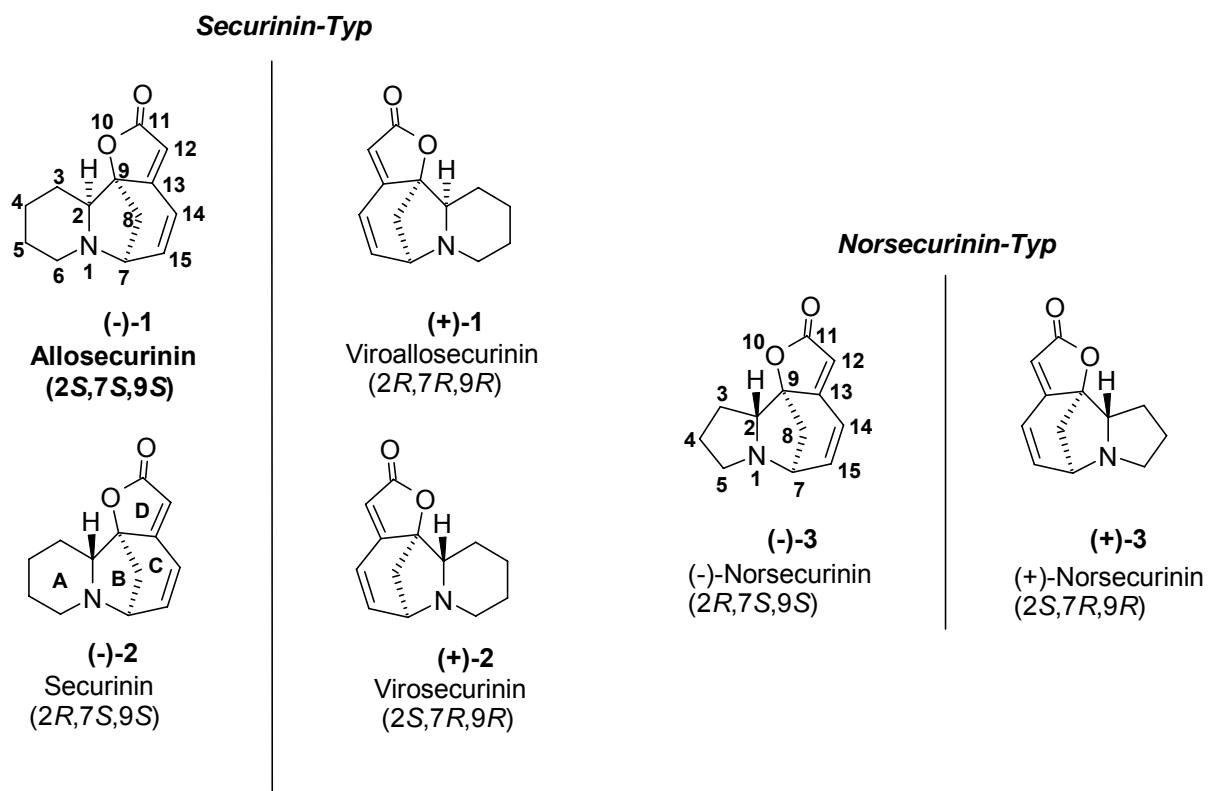






# 1. Einleitung

Allosecurinin ((-)-1) zählt zur Familie der *Securinega*-Alkaloide. Diese sind in den zu den Wolfsmilchgewächsen (Euphorbiaceae) gehörenden Gattungen *Securinega*, *Phyllanthus*, *Margaritaria* und *Breynia* zu finden. Die Mehrzahl der Vertreter dieser Stoffgruppe lassen sich dem *Securinin*- oder dem *Norsecurinin*-Typ zuordnen. In **Schema 1** sind die wichtigsten Vertreter dieser Alkaloidklasse zusammengestellt.



Schema 1<sup>a</sup>

Auffälligstes gemeinsames Merkmal der *Securinega*-Alkaloide ist ein tetracyclisches Ringsystem, das im Falle der Verbindungen vom *Securinin*-Typ einen Piperidinring miteinschließt, wohingegen bei den Verbindungen vom *Norsecurinin*-Typ ein Pyrrolidinring vorliegt. Beide Verbindungsklassen enthalten dabei die gleiche Azabicyclo[3.2.1]octan-Struktureinheit (Ringe B und C) sowie einen daran anellierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\gamma$ -Lactonring (D). Die Vertreter beider Gruppen besitzen jeweils

<sup>a</sup> Die Bezifferung des Norsecuriningerüsts entspricht der des Securiningerüsts

drei Stereozentren und können entsprechend ihrer Molekülgeometrie in vier stereoisomeren Formen vorkommen.

Das namensgebende Alkaloid für den *Securinin-Typ*, das Securinin ((-)-**2**), wurde 1956 aus dem Strauch *Securinega suffruticosa* Rehd. Isoliert.<sup>1</sup> Das dazu epimere Allosecurinin ((-)-**1**) wurde erstmals 1962 in geringer Menge als Nebenalkaloid aus demselben Strauch erhalten.<sup>2</sup> Die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Securinins als (2*S*,7*S*,9*S*) gelang wenig später Nakano *et al.*<sup>3</sup> Die Spiegelbildisomere der erwähnten Alkaloide (-)-**1** und (-)-**2**, das Viroallosecurinin ((+)-**1**) und das Virosecurinin ((+)-**2**) wurden in etwa zur selben Zeit von Nakano *et al.*<sup>3</sup> und Saito *et al.*<sup>4</sup> aus *Securinega virosa* erhalten. Desweiteren wurden später mehrere Securinin-, Viroallosecurinin- und Allosecurinin-Abkömmlinge mit Hydroxy- bzw. Methoxyfunktionen in den Positionen 4, 14 und 15 sowie Di- und Tetrahydroderivate des Securinins ((-)-**2**) isoliert.<sup>5,6,10</sup>

Von den *Norsecurinin-Typ*-Alkaloiden sind neben den beiden Enantiomeren (+)- und (-)-Norsecurinin, ((+)-**3** und (-)-**3**), welche ebenfalls als Nebenalkaloide aus *Securinega virosa* und *Phyllanthus niruri*<sup>7,8</sup> isoliert wurden, auch einige Dihydro- und Methoxy-Derivate wie z.B. das Phyllanthin bekannt<sup>9</sup>.

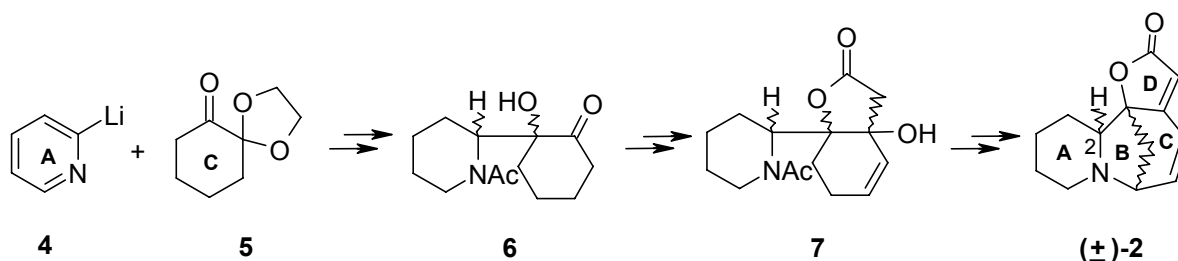
Einige *Securinega*-Alkaloide zeigen eine beeindruckende Breite biologischer Aktivitäten. So wird das Securinin ((-)-**2**) seit 1968 als ZNS-Stimulans eingesetzt. Darüber hinaus besitzt es antibakterielle Eigenschaften und ist wirksam bei Malaria und auch bei Leukämie. Das eigentliche Interesse an dieser Stoffgruppe stieg aber erst, als Mitte der 80er Jahre durch Beutler und Brubaker<sup>10</sup> die analeptische Wirkung des Securinins ((-)-**2**) auf einen kompetitiven GABA<sub>A</sub>-Antagonismus zurückgeführt werden konnte. In **Tabelle 1** sind die IC<sub>50</sub>-Werte für die Bindung an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor einiger der untersuchten *Securinin*-Alkaloide zusammengestellt.

Tabelle 1<sup>10</sup>

Alkaloid	GABA <sub>A</sub> -Bindung (IC <sub>50</sub> , μM)
Securinin ((-)-2)	57
14,15-Dihydrosecurinin	49
Tetrahydrosecurinin	>700
Allosecurinin ((-)-1)	>1000
Virosecurinin ((+)-2)	>1000

Bis zum Ende des letzten Jahrhunderts waren nur wenige Partial- und Totalsynthesen für *Securinega*-Alkaloide vom *Securinin*-Typ sowie dem ringkleineren *Norsecurinin*-Typ bekannt, die alle racemisch durchgeführt wurden.

So wurde die erste Totalsynthese racemischen Securinins ((±)-2) bereits 1967 von *Horii et al.*<sup>11</sup> veröffentlicht. Die Synthese (**Schema 2**), die grob in 3 Hauptabschnitte gegliedert werden kann, bestand aus 13 Stufen und lieferte (±)-2 in einer Gesamtausbeute von 0.4%.



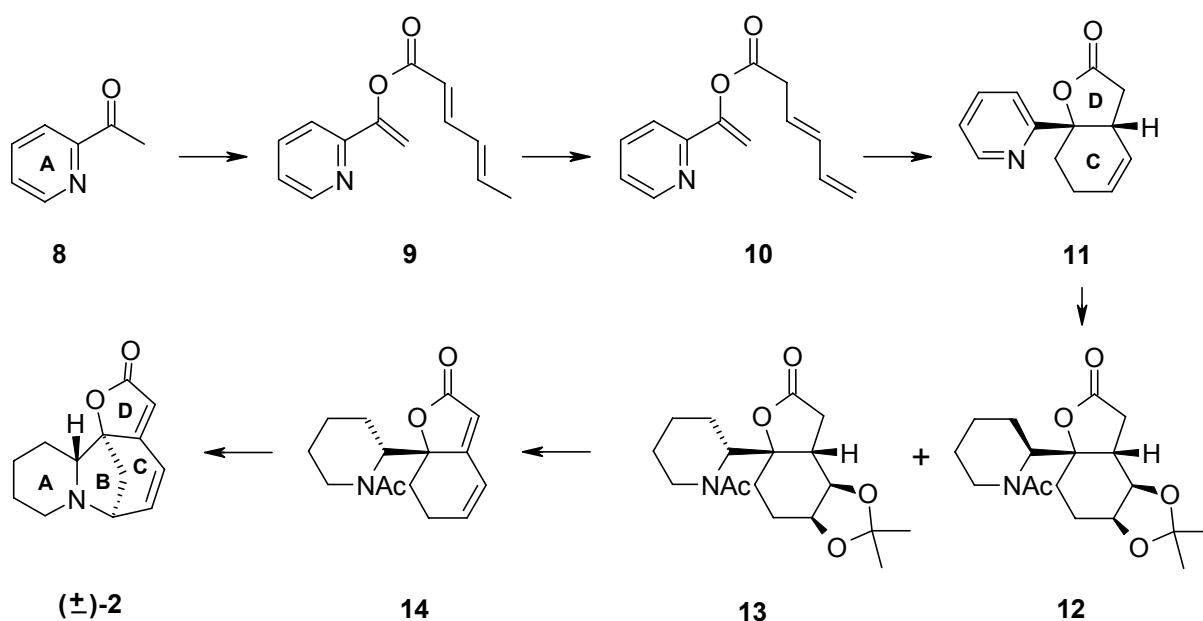
Schema 2

Bei der Synthese wurden die Ringe A und C des Grundgerüsts über eine Addition von Pyridyllithium **4** an das Acetal **5** miteinander verknüpft. Das aus dem primären Additionsprodukt über wenige Syntheseschritte zugängliche  $\alpha$ -Hydroxyketon **6** wurde mit Lithiumethoxyacetylid zum Hydroxylacton **7** umgesetzt. Dieses konnte nach Eliminierung der OH-Funktion mit Ac<sub>2</sub>O in das entsprechende  $\gamma$ -Butenolid überführt und schließlich in mehreren Schritten, u.a. nach Bromierung in Allylstellung, zum Racemat (±)-2 cyclisiert werden.

Daneben sind noch die ersten racemischen Totalsynthesen des Norsecurinins ((±)-**3**) durch *Heathcock et al.*<sup>12</sup> sowie *Magnus et al.*<sup>13</sup> in den Jahren 1987 und 1992 erwähnenswert.

Durch die Einführung neuer Cyclisierungskonzepte konnten besonders in den letzten 6 Jahren entscheidende Erfolge beim Aufbau des Gerüsts von Alkaloiden des *Securinin*- und des *Norsecurinin*-Typs erzielt werden.

Ein Beispiel dafür ist die von *Honda et al.*<sup>14</sup> im Jahr 2000 veröffentlichte, racemische Totalsynthese des Securinins ((±)-**2**), welche als Schlüsselschritt den synchronen Aufbau der Gerüstringe C und D mittels einer Diels-Alder-Reaktion beinhaltete (**Schema 3**).

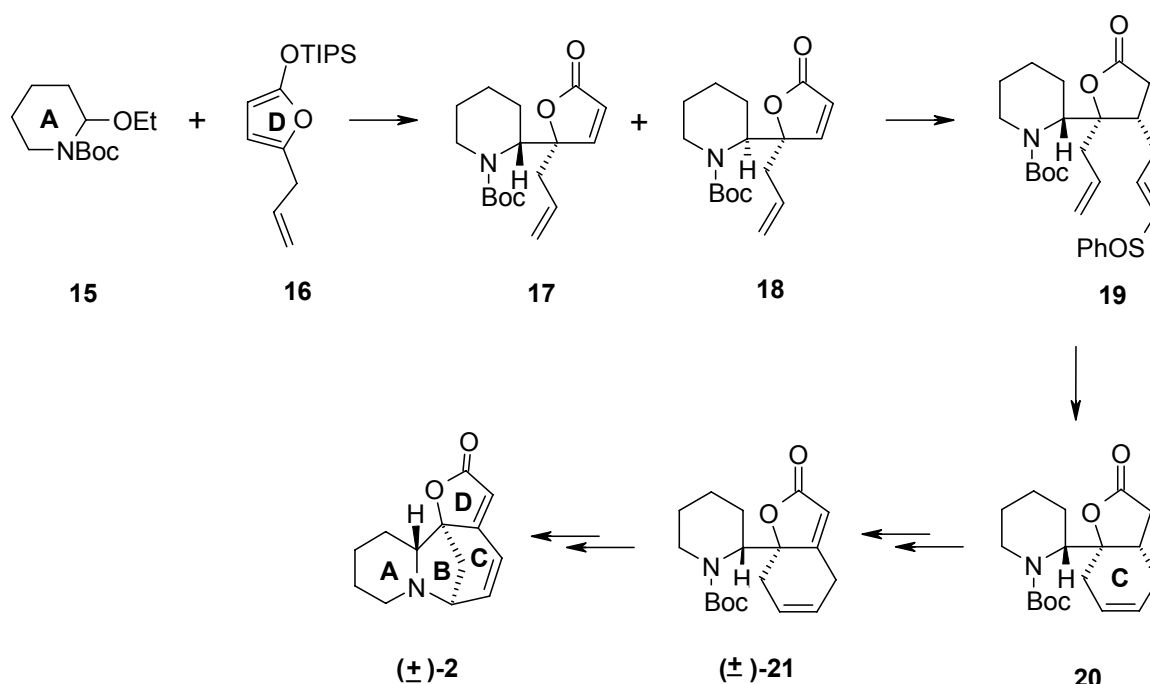


**Schema 3**

Ausgangspunkt dieser Synthese war 2-Acetylpyridin (**8**), das mit Sorbinsäureanhydrid zu dem Enolester **9**, und weiter zum dekonjugierten System **10** umgesetzt wurde. Bei der nachfolgenden Diels-Alder-Cyclisierung entstand als Hauptprodukt das *cis*-konfigurierte Lacton **11**. Nach dem Schutz der Doppelbindung durch Hydroxylierung und Acetonidbildung, wurde durch Hydrierung des Pyridinringes und Schutz der Aminfunktion das Diastereomeregemisch **12/13** im Verhältnis 2:3

erhalten. Ausgehend von **13** führten mehrere Stufen zum  $\gamma$ -Butenolid **14**, welches schon *Horii et al.*<sup>11</sup> zum racemischen Securinin (( $\pm$ )-**2**) cyclisiert hatten.

Eine weitere racemische Totalsynthese des Securinins (( $\pm$ )-**2**) aus neuerer Zeit stammt von *Liras et al.*<sup>15</sup> In diesem Fall wurde der Aufbau des an den  $\gamma$ -Butenolidring anellierten Ringes C durch eine Olefinmetathesereaktion erreicht (**Schema 4**).



**Schema 4**

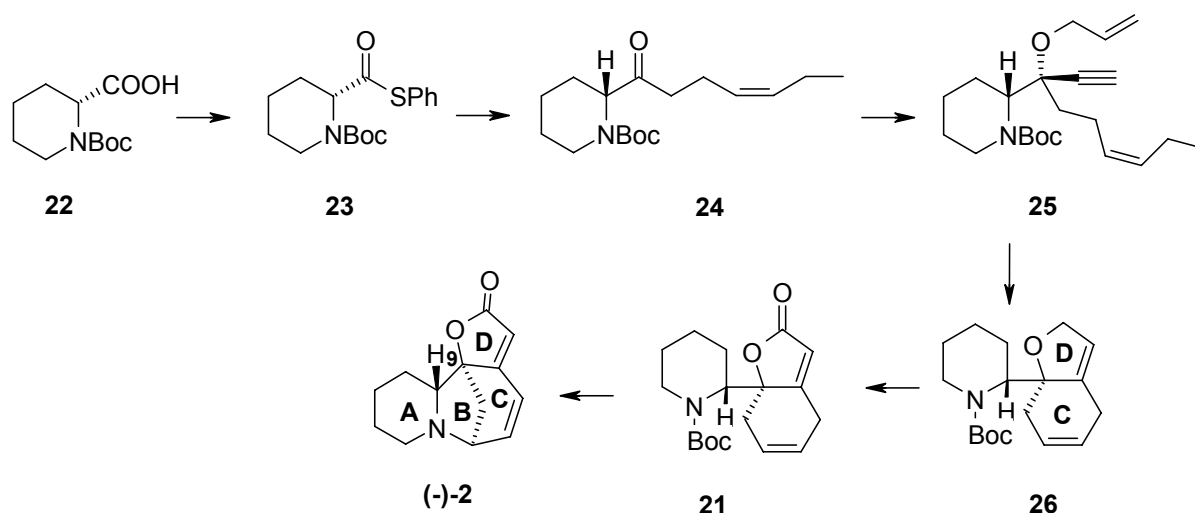
Bei dieser Synthese wurde zunächst Piperidinring A mit einem Lactonring versehen. Dies gelang mit einer von *Martin et al.*<sup>16</sup> entwickelten Methode, in dem das aus **15** durch Zusatz einer Lewisäure *in situ* generierte *N*-Acyliminiumion mit dem Silyloxyfuran **16** unter Bildung der beiden möglichen Diastereomere **17/18** (ds = 80:20, **17/18**) abgefangen wurde. Bei der anschließenden Addition von Allylphenylsulfoxid, als Anion, an **17** wurde das Dien **19** erhalten. Als Schlüsselschritt folgte dann eine Olefin-Metathese-Reaktion mit Hilfe eines Grubbs-Katalysators zum Aufbau von Ring C. In mehreren Syntheseschritten wurde anschließend aus **20** das  $\gamma$ -Butenolid **( $\pm$ )-21** gebildet, welches nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe und Bromierung der Doppelbindung zum Razemat **( $\pm$ )-2** cyclisierte.

Totalsynthesen von Alkaloiden des *Securinin-Typs*, die als asymmetrische Synthesen einzustufen wären, d.h. bei denen jeweils das erste der drei zu generierenden Stereozentren von prochiralen Vorstufen in stereoselektiver Weise aufgebaut wird, sind dagegen bis heute nicht bekannt. Allein von (-)-Norsecurinin ((-)-**3**), dem namensgebenden Vertreter des ringkleineren *Norsecurinin-Typs* wurde bisher eine dementsprechende Totalsynthese<sup>17</sup> beschrieben.

Für die Vertreter beider *Securinega*-Alkaloid-Typen existieren jedoch einige *chiral pool-Synthesen*, bei denen ein Stereozentrum, nämlich das in 2-Position durch Einsatz enantiomerenreiner Piperidin- bzw. Pyrrolidinderivate eingebracht wurde.

So gelang beispielsweise 1989 *Jacobi et al.*<sup>18</sup>, ausgehend von D- bzw. L-Prolin, die Herstellung des (+)- und des (-)-Norsecurinins ((+)-**3** bzw. (-)-**3**).

Unter Anwendung der selben Strategie entwickelten *Honda et al.*<sup>19</sup> eine weitere Securinin-Synthese, ausgehend von *N*-Boc-geschützter (+)-Pipicolinsäure (**22**), die zudem in Fortführung des Synthesekonzeptes von *Liras* (**Schema 4**) eine Methode aufzeigte, die Ringe C und D des Alkaloidgerüsts über zwei aufeinanderfolgende Olefinmetathesereaktionen aufzubauen. (**Schema 5**).

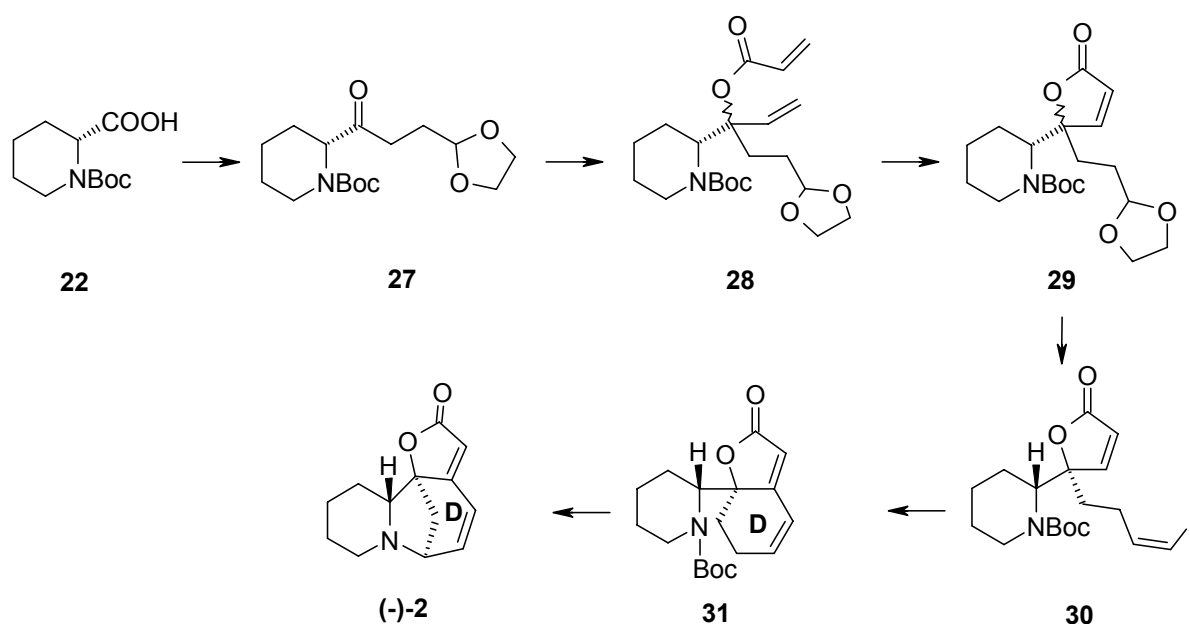


**Schema 5**

Im ersten Abschnitt dieser Synthese wurde das Keton **24** durch Addition von (Z)-3-Hexenylmagnesiumbromid an den aus **22** leicht zugänglichen Thioester **23**

dargestellt. Die anschließende Addition einer Trimethylsilylethynylgruppe durch Reaktion mit Lithiumtrimethylsilylacetylenid lieferte ausschließlich einen der beiden möglichen diastereomeren Alkohole, welcher nach Desilylierung der Acetyleneinheit in den Allylether **25** überführt wurde. Durch Einsatz einer stöchiometrischen Menge eines Grubbs-Katalysators gelang dann, ausgehend von **25**, der gleichzeitige Aufbau der Gerüstringe C und D über eine zweistufige Olefinmetathesereaktion. Nach Oxidation des resultierenden Diens **26** zum  $\gamma$ -Butenolid **21** konnte dieses nach der von *Liras et al.* beschriebenen Methode zum Securinin ((-)-**2**) cyclisiert werden.

Erwähnenswert scheint auch noch eine von *Alibes et al.*<sup>20</sup> vorgestellte Variante, bei der der Gerüstring D, abweichend vom *Honda*-Synthesekonzept, durch eine intramolekulare Heck-Reaktion aufgebaut wurde (**Schema 6**). Dazu wurde zunächst das Dien **28** ausgehend von **22** nach einer von *Honda et al.* beschriebenen Methode dargestellt. Nach Aufbau des  $\gamma$ -Lactons **29** über eine Olefinmetathese-Reaktion und der Hydrolyse des Acetals konnte der resultierende Aldehyd dann über eine Wittig-Reaktion zum Iodalken **30** umgesetzt werden. Es folgte der Aufbau des Gerüstringes D durch eine Heck-Reaktion. Nach Bromierung der Allylposition konnte **31** abschließend über den Stickstoff zu Securinin ((-)-**2**) cyclisiert werden.



Schema 6



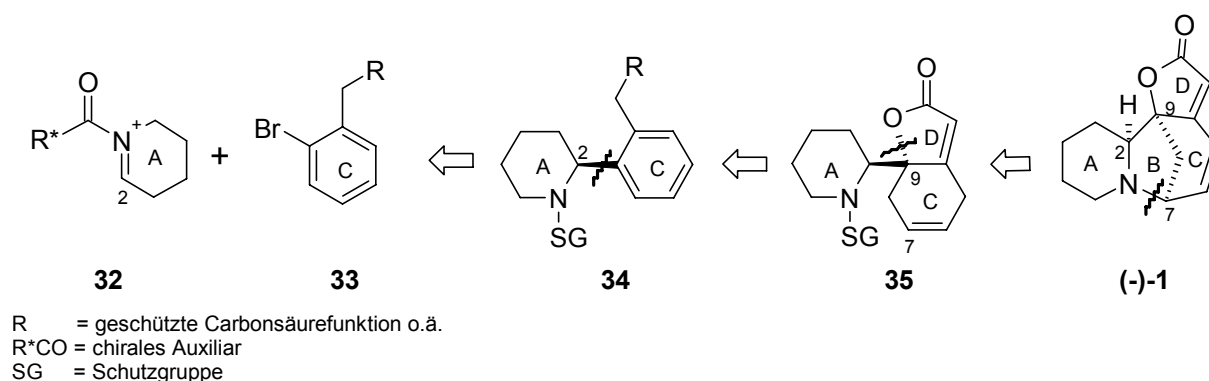


## 2. Zielsetzung und Synthesekonzept

Ziel meiner Arbeit war es, eine asymmetrische Synthese für die Darstellung eines *Securinega*-Alkaloids vom *Securinin*-Typ zu entwickeln.

Bei allen bisher bekannten Totalsynthesen dieser Alkaloidklasse, die zu enantiomerenreinen Produkten führten, wurde das Chiralitätszentrum in der 2-Position mit einem enantiomerenreinen Baustein in das Molekül eingebracht. Im Gegensatz dazu sollte nun erstmals auch dieses stereogene Zentrum, ausgehend von achiralem Startmaterial, stereoselektiv aufgebaut werden.

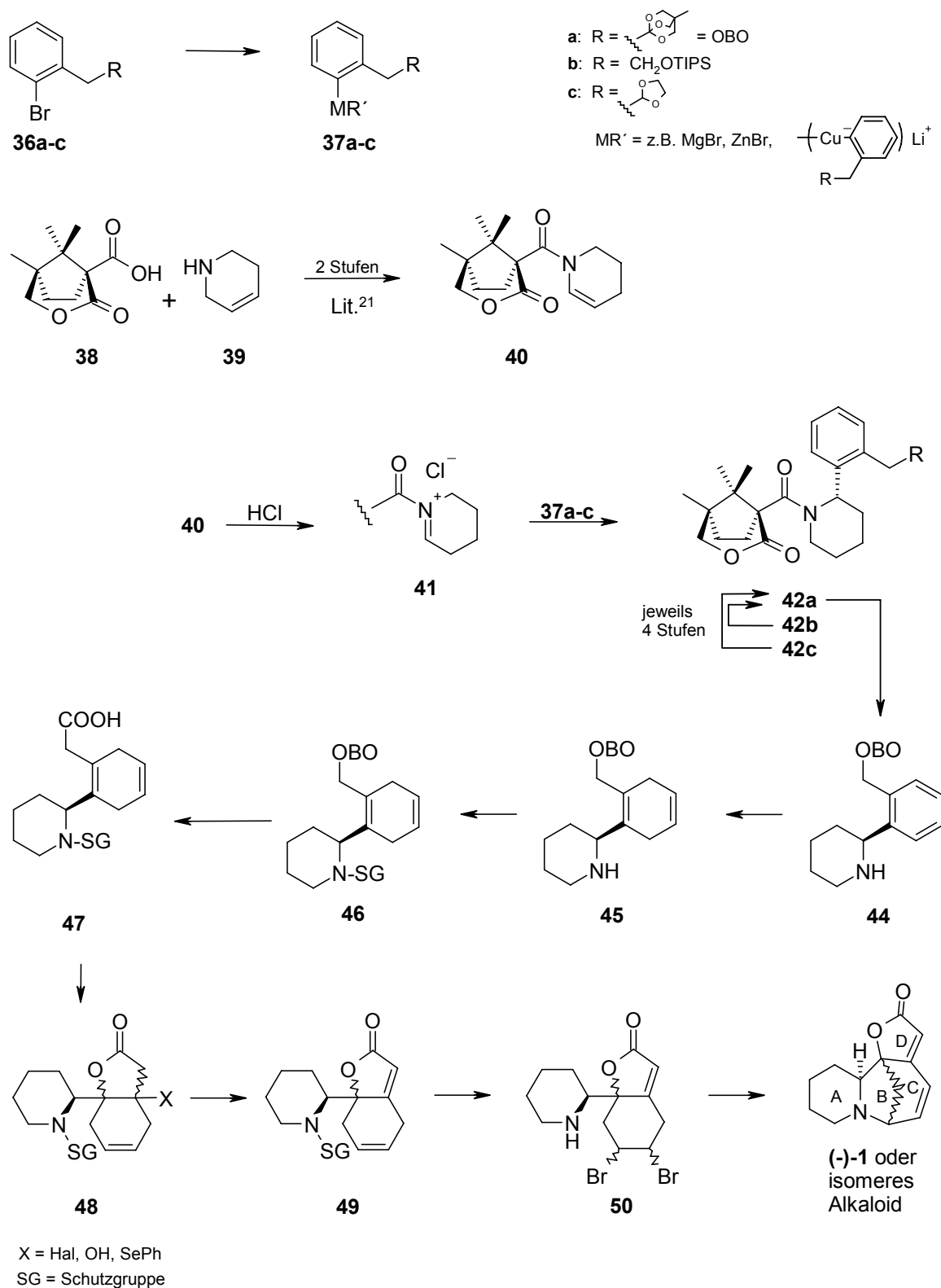
Die dazu von mir entwickelte Synthesestrategie lässt sich in drei Hauptabschnitte gliedern, was beispielhaft durch die in **Schema 7** dargestellte retrosynthetische Analyse von Allosecurinin ((-)-**1**) verdeutlicht werden soll.



**Schema 7**

Im ersten Schritt sollte Piperidin in Form des *N*-Acyliminiumions **32**, mit einem als chiralem Auxiliar fungierenden *N*-Acylrest, asymmetrisch über die 2-Position mit einer den Cyclus C repräsentierenden Struktureinheit **33** verknüpft werden. (Der Rest R entspricht dabei einer geschützten Carbonsäurefunktion bzw. einer dazu derivatisierbaren Gruppe). Daran anschließend war der Aufbau des Lactonringes D unter Bildung des Chiralitätszentrums in Position 9 vorgesehen (**34** → **35**). Bei der abschließenden Verknüpfung der Ringe A und C über das Stickstoffatom sollte schließlich das letzte, in Position 7 befindliche Chiralitätszentrum unter Aufbau des B-

Ringes entstehen. Die geplante Vorgehensweise ist in **Schema 8** detailliert dargestellt, wobei die einzelnen Schritte im Anschluss erläutert werden.



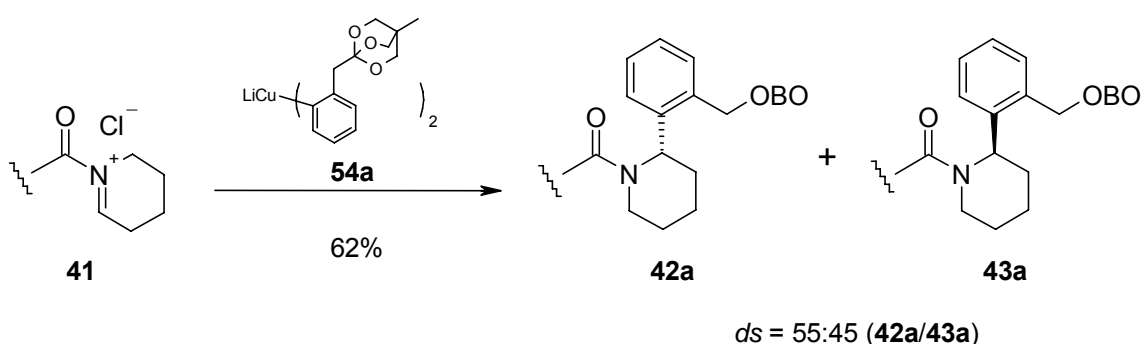
Schema 8

## Asymmetrischer Aufbau des ersten Chiralitätszentrums

Als Ausgangsverbindung für die Synthese sollte das Enamid **40** dienen, das in zwei Schritten aus 1,2,3,6-Tetrahydropyridin (**39**) und der Lactoncarbonsäure **38**, als chiralem Auxiliär, zugänglich ist<sup>21</sup> (**Schema 8**).

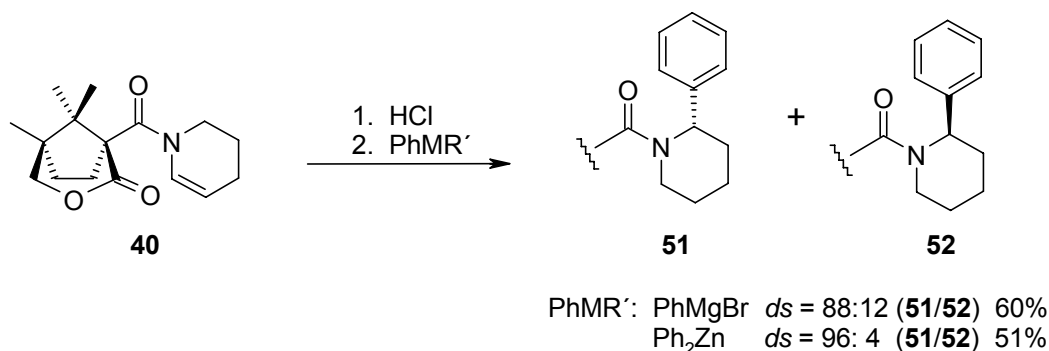
Mit dem Enamid **40** sollte es nun möglich sein, das Chiralitätszentrum in 2-Position der Piperidinteilstruktur durch eine elektrophile asymmetrische  $\alpha$ -Amidoalkylierungsreaktion aufzubauen<sup>21</sup>. Dazu sollten zunächst aus dem bromierten Benzolderivat **36a** geeignete Metallorganyle **37a** hergestellt und an das *in situ* aus dem chiralen Enamid **40** generierte *N*-Acyliminiumion **41** addiert werden. Ziel war es, die Reaktion so zu optimieren, dass dies mit möglichst hoher Diastereoselektivität geschieht, wobei aufgrund der bevorzugten Induktionsrichtung des in unserer Arbeitsgruppe entwickelten chiralen Auxiliars mit einem Überschuss des entsprechend (*S*)-konfigurierten Produktes **42a** zu rechnen war.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit war es mir bereits gelungen, aus **36a** das entsprechende Lithiumdiorganocuprat **54a** herzustellen und dieses an das *N*-Acyliminiumion **41** zu addieren (**Schema 9**). Diese Addition zeigte jedoch keine nennenswerte Diastereoselektivität.



**Schema 9**

Im Gegensatz dazu hatten frühere Versuche<sup>22</sup> zum asymmetrischen Aufbau diverser 2-substituierter Piperidine unter Einsatz von Magnesium- und *in situ* generierten Zinkorganyle mit dem chiralen Enamid **40** meist zu befriedigenden bis sehr guten Überschüssen an (*S*)-konfiguriertem Additionsprodukt geführt (**Schema 10**).



Schema 10

Deswegen sollte mein Interesse, neben der Optimierung der Selektivität der Cuprat-Addition insbesondere auch der Herstellung von Magnesium- bzw. Zinkorganylen aus dem OBO-Orthoester **36a** und ihrer Verwendung bei  $\alpha$ -Amidoalkylierungsreaktionen gelten.

Sollte es nicht gelingen, auf diesem Wege die Selektivität der Addition zu erhöhen, bot sich alternativ der Einsatz des TIPS-geschützten Alkohols **36b** oder des Acetals **36c** an (vgl. **Schema 8**). Diese Varianten hätten aber den Nachteil, dass die Additionsprodukte **42b** und **42c** noch in die OBO-Orthoester-geschützte Carbonsäure **42a** umgewandelt werden müssten, wozu weitere Syntheseschritte erforderlich wären. Sinnvollerweise würde man diese jedoch nicht mit dem bei der Addition anfallenden Gemisch sondern mit dem reinen Hauptisomer durchführen.

### Abspaltung des chiralen Auxiliars

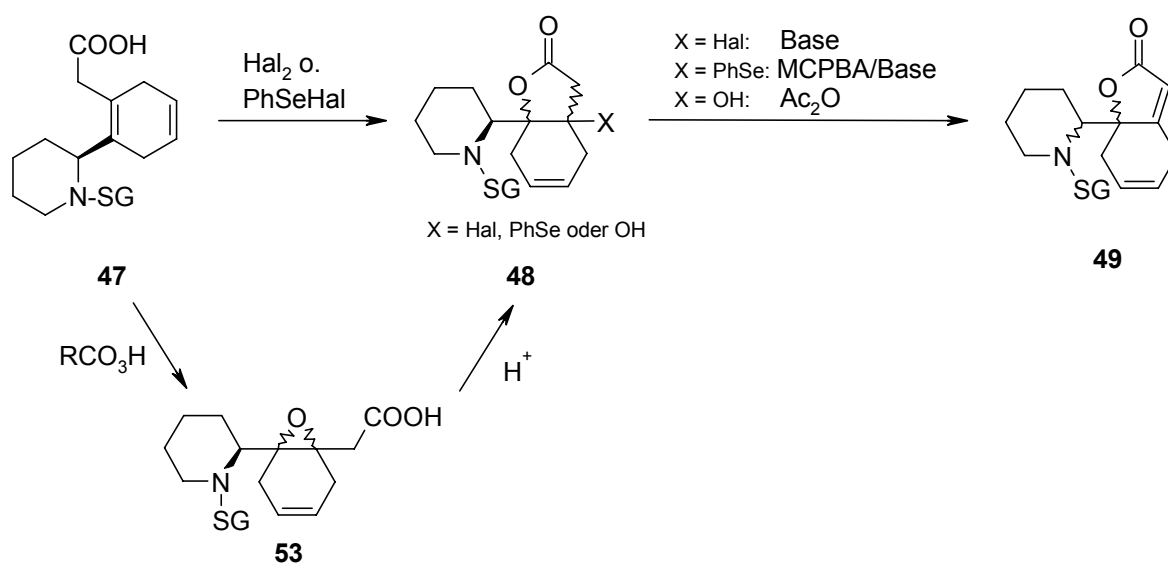
Im Hinblick auf die Säurelabilität der Orthoester-Schutzgruppe und der vergleichsweise geringen Neigung der Amidbindung zur basenkatalysierten Hydrolyse, sollte das chirale Auxiliar durch reduktive Spaltung der Amidfunktion entfernt werden. Bei früheren Versuchen mit dieser Hilfsgruppe hatten sich hierfür komplexe Metallhydride wie LiAlH<sub>4</sub> bewährt.

## Darstellung der Cyclisierungsvorstufe 47

Das so zu erhaltende aromatische Amin **44** sollte anschließend einer Birch-Reduktion unterzogen werden. Aufgrund der beiden Donor-Substituenten am Aromaten sollte dabei regioselektiv das gewünschte 1,2-disubstituierte Cyclohexa-1,4-dien **45** entstehen. Nach Schutz der sekundären Aminfunktion sollte eine anschließende Hydrolyse der OBO-Orthoesterfunktion zur Carbonsäure **47** führen. Die Carbonsäure **47** wurde dabei als zentrales Intermediat angesehen. Denn ausgehend von dieser Verbindung sollten zwei Cyclisierungsreaktionen unter Beteiligung je einer der beiden Doppelbindungen der 1,4-Cyclohexadieneinheit genügen, um das tetracyclische Ringsystem der Securininalkaloide zu erzeugen (**47** → (-)-**1**).

## Aufbau des Lactonringes

Im ersten der beiden mit **47** durchzuführenden Cyclisierungsschritte war geplant, den  $\gamma$ -Lactonring aufzubauen. Hierzu wurden die in **Schema 11** dargestellten Möglichkeiten ins Auge gefasst.



Schema 11

Besonders aussichtsreich erschien die Möglichkeit, eine  $\gamma$ -Lactonisierung von **47** durch Behandeln mit  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$  oder auch  $\text{PhSeCl}$  zu bewirken. Dabei sollte naturgemäß bevorzugt die höher substituierte Doppelbindung des Cyclohexadienringes reagieren. Dies würde zu Produkten mit der erforderlichen Orientierung des Lactonringes führen. Sollte die genannte Cyclisierung so nicht zu erreichen sein, käme als Alternative auch eine Epoxidierung von **47** mit einer Persäure in Betracht. Das gebildete Epoxid **53** müsste sich anschließend mit Hilfe von Lewis- oder Brønstedtsäuren zum Hydroxylacton **48** ( $\text{X} = \text{OH}$ ) cyclisieren lassen.

Die vorrangige Aufgabe bei diesen Syntheseschritten bestand nun darin, den Angriff des elektrophilen Reagenzes an die Doppelbindung so zu gestalten, dass das in  $\gamma$ -Position zu etablierende Stereozentrum möglichst diastereoselektiv gebildet wird. Dies schien angesichts der von den benachbarten stereogenen Zentren ausgehenden Induktion möglich zu sein.

Die abschließende Darstellung des  $\gamma$ -Butenolids **49** sollte durch Eliminierung des Halogensubstituenten bzw. des Phenylselenylrestes unter basischen Bedingungen erfolgen. Letzterer müsste dazu zuvor oxidiert werden. Im Falle des Hydroxylactons **48** ( $\text{X} = \text{OH}$ ) sollte sich die OH-Funktion, wie von *Horii* et al. beschrieben, mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  eliminieren lassen.

### **Abschließende Cyclisierung über den Piperidin-Stickstoff**

Durch den zweiten und letzten Cyclisierungsschritt sollte schließlich Ring B des tetracyclischen Systems gebildet und die Naturstoffsynthese als solche vollendet werden (vgl. **Schema 8**). Dazu war zunächst die Abspaltung der Amin-Schutzgruppe, gefolgt von der Bromierung der im Cyclohexanring verbliebenen Doppelbindung vorgesehen. Das so gebildete Dibromderivat **50** sollte dann unter basischen Bedingungen eine intramolekulare Cyclisierung über die Aminfunktion eingehen. Durch eine sich daran anschließende Eliminierung des zweiten Bromatoms sollte man schließlich zum gewünschten Alkaloid gelangen.



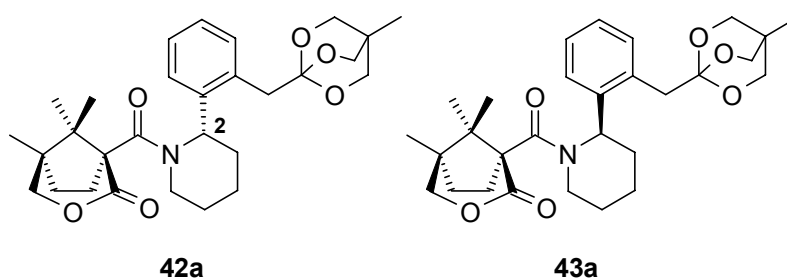




### 3. Allgemeiner Teil

#### 3.1 Darstellung von 42a und 43a über eine asymmetrische elektrophile $\alpha$ -Amidoalkylierung metallorganischer Verbindungen

Die gesamte asymmetrische Synthesestrategie basierte auf dem erfolgreichen Aufbau des ersten Stereozentrums in Position 2 der Piperidinteilstruktur. Dies sollte durch eine asymmetrische elektrophile  $\alpha$ -Amidoalkylierung metallorganischer Verbindungen mit chiralen *N*-Acyliminiumionen unter Bildung der Verbindungen **42a** und **43a** (Schema 12) gelingen.



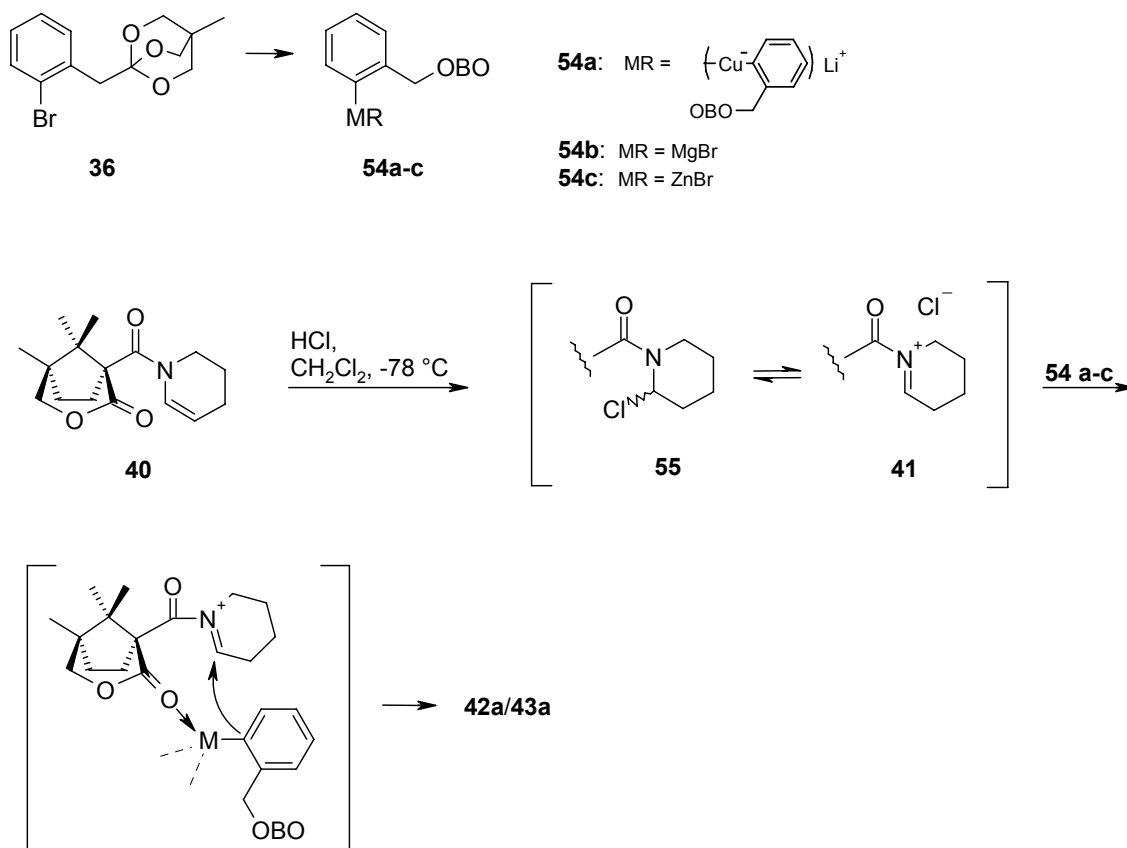
Schema 12

##### 3.1.1 Darstellung von 42a und 43a ausgehend vom OBO-Orthoester 36a

Mit Blick auf das Synthesekonzept wurde zunächst die kürzeste Variante zur Darstellung der diastereomeren Verbindungen **42a** und **43a** versucht. Dabei sollte die Carbonsäurefunktion, welche im weiteren Verlauf der Synthese zum Aufbau des Lactonringes benötigt wurde, bereits als OBO-Orthoester geschützt in das Molekül eingebracht werden.

Dazu mussten zunächst geeignete Metallorganyle **54a-c** aus dem Orthoester **36a** generiert werden, um diese dann an *in situ* aus **40** generierte chirale *N*-Acyliminiumionen **41**, die vmtl. im Gleichgewicht mit dem wesentlich unreaktiveren  $\alpha$ -

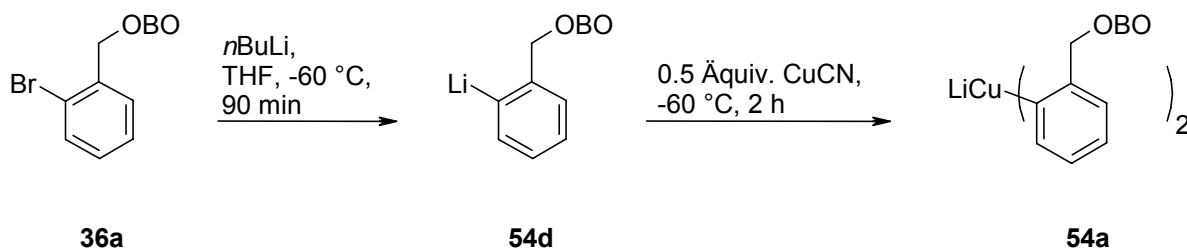
Chloramid **55** vorliegen, zu addieren. Dabei kommt es, so die Annahme, zu einer Präkomplexierung des Lewis-sauren Metallorganyls mit der Lactoneinheit des chiralen Auxiliars, was zu einem Diastereomerenüberschuss an **42a** oder **43a** führen sollte (**Schema 13**).



**Schema 13**

### 3.1.1.1 Darstellung von **42a** und **43a** über die $\alpha$ -Amidoalkylierung des Diorganocuprats **54a**

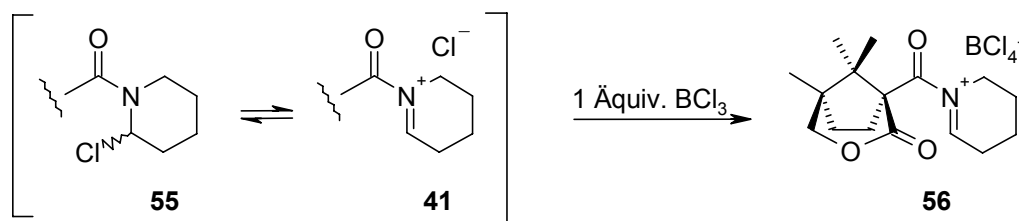
Das Diorganocuprat **54a** konnte bereits in früheren Versuchen<sup>23</sup> durch Ummetallierung des aus **36a** zugänglichen Lithiumorganyls **54d** generiert werden (**Schema 14**).



Schema 14

Die bereits in **Schema 9** beschriebene, schlechte Selektivit\u00e4t bei der  $\alpha$ -Amidoalkylierung dieses Cuprats durch *N*-Acyliminiumionen **41** (vgl. **Schema 9**) ist verst\u00e4ndlich, da die Stereodifferenzierung bei der Addition im Wesentlichen auf der Vorkomplexierung des Metallorganyls beruht, Cuprate in der Regel aber kaum Lewis-saure Eigenschaften besitzen.

Trotzdem wurden mehrere Versuche unternommen, die Diastereoselektivit\u00e4t sowie die Ausbeute dieser Reaktion zu steigern. Allerdings gelang dies weder durch Einsatz eines gr\u00f6\u00dferen Metallorganyl\u00fcberschusses noch durch tiefere Reaktions-temperaturen im Verein mit l\u00e4ngeren Reaktionszeiten. Bei einigen Versuchen wurde auch  $\text{BCl}_3$  zugesetzt, um eine quantitative Bildung der reaktiven Tetrachloroborat-Spezies **56** zu bewirken<sup>22</sup> (**Schema 15**). Ein alternativer Angriff des Cuprats **54a** an das vermutlich als Stereoisomerengemisch vorliegende  $\alpha$ -Chloramid **55** sollte so ausgeschlossen werden. Damit sollte vermieden werden, dass am Ende der Isomeren\u00fcberschuss des  $\alpha$ -Chloramids **55** die Stereoselektivit\u00e4t der Abfangreaktion bestimmt.



Schema 15

Obwohl der  $\text{BCl}_3$ -Zusatz bei vergleichbaren Additionsreaktionen zumindest eine deutliche Steigerung der Ausbeute bewirkt hatte<sup>22</sup>, war diese hier jedoch deutlich geringer als ohne Zugabe der Lewis-s\u00e4ure. Zudem erh\u00e4rteten mehrere

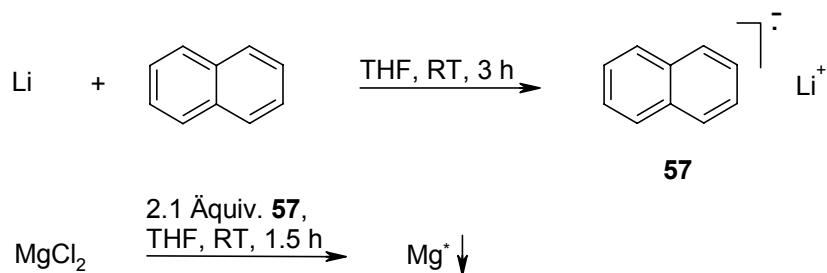
dünnschichtchromatographisch nachgewiesene, polare Nebenprodukte den Verdacht, dass es durch die Lewisäure  $\text{BCl}_3$  während der Reaktion zu einer teilweisen Zersetzung der OBO-Orthoesterfunktion gekommen war. Zudem hatte sich auch die Stereoselektivität der Abfangreaktion nicht nennenswert verändert (**42a/43a** = 51:49).

### 3.1.1.2 Darstellung von **42a** und **43a** über die $\alpha$ -Amidoalkylierung der Grignard-Verbindung **54b**

Es war anzunehmen, dass eine aus **36a** generierte Grignard-Verbindung aufgrund ihrer ausgeprägteren Lewis-Acidität größere Chancen als das Cuprat **54a** für eine diastereoselektive Addition an das *N*-Acyliminiumion **41** bietet.

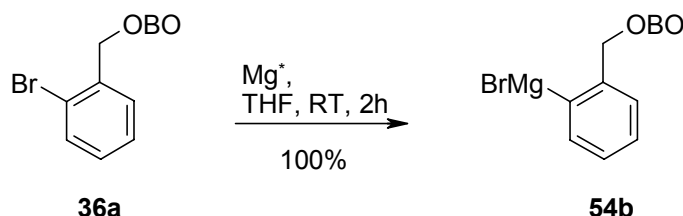
Bereits *Paintner*<sup>21</sup> hatte zahlreiche Versuche unternommen, aus dem Orthoester **36a** das entsprechende Grignard-Reagenz **54b** herzustellen. Ansätze bei denen **36a** mit Magnesium in  $\text{Et}_2\text{O}$  oder THF zur Reaktion gebracht werden sollten, blieben aber ohne Erfolg, trotz Versuche, das Magnesium mit  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{EtBr}$  oder  $\text{EtMgBr}$  zu aktivieren.

Aus diesem Anlass sollte die Darstellung der Grignard-Verbindung unter Verwendung von *Rieke*-Magnesium ( $\text{Mg}^*$ ) versucht werden, das eine besonders reaktive Form metallischen Magnesiums darstellt. Dieses wurde in der üblichen Weise durch Behandeln einer  $\text{MgCl}_2/\text{THF}$ -Suspension mit *in situ* hergestelltem Li-Naphthalid (**57**) erzeugt<sup>24</sup> (**Schema 16**).



**Schema 16**

Durch Einsatz frisch hergestellten Rieke-Magnesiums gelang dann tatsächlich die Darstellung des gewünschten Grignard-Reagenzes **54b**, auch ohne weitere aktivierende Hilfszusätze (**Schema 17**). Die quantitative Metallierung von **36a** ließ sich durch Hydrolyseversuche belegen.



**Schema 17**

Nach erfolgreicher Herstellung des Magnesiumorganyls **54b** wurde dieses nun für  $\alpha$ -Amidoalkylierungsversuche zur diastereoselektiven Synthese von **42a** und **43a** eingesetzt. Entsprechend wurde *in situ* hergestelltes *N*-Acyliminiumion **41/55** mit unterschiedlichen Mengen an Grignard-Verbindung abgefangen. Als elektrophile Komponente kam dabei neben der *N*-Acyliminium-Verbindung **41/55** auch die durch  $\text{BCl}_3$ -Zusatz generierte Tetrachloroborat-Spezies **56** zum Einsatz. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in **Tabelle 2** zusammengestellt.

**Tabelle 2**

Nr.	Äquiv. <b>54b</b> <sup>a)</sup>	Elektrophil	Reaktionsbedingungen	Ausbeute / <i>ds</i> <sup>b)</sup>
1	1	<b>41</b>	THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -60 °C, 72 h	–
2 <sup>c)</sup>	1	<b>41</b>	THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C $\rightarrow$ 0 °C, 21 h	–
3	1	<b>41</b>	DME/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -50 °C, 72 h	–
4	1	<b>56</b> <sup>d)</sup>	THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -65 °C, 72 h	–
5	3	<b>41</b>	THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C $\rightarrow$ -40 °C, 72 h	4% / 49:51
6	3	<b>56</b> <sup>d)</sup>	THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C $\rightarrow$ -40 °C, 72 h	–
7 <sup>e)</sup>	3	<b>56</b> <sup>d)</sup>	THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C, 17 h; -40 °C, 10 h	–

a) Bezogen auf die Menge an eingesetztem Elektrophil

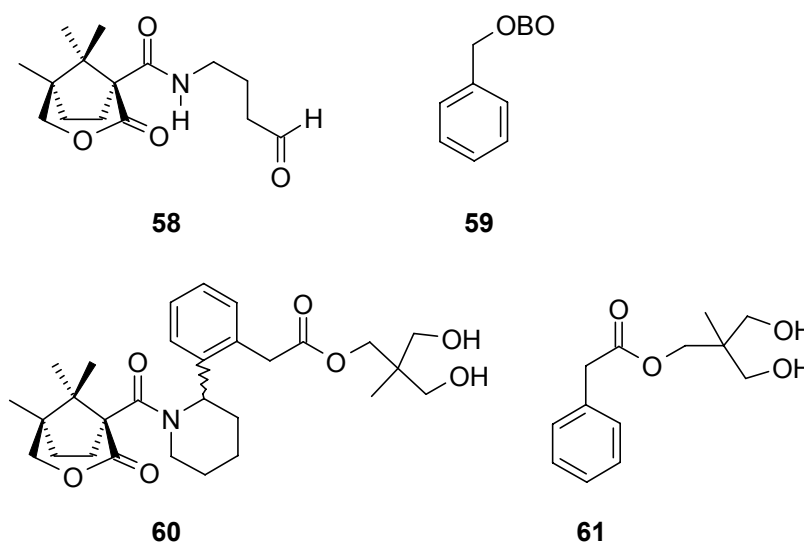
b) Ausbeute (**42a+43a**) nach SC Reinigung; *ds* (**42a/43a**) über analytische HPLC aus dem Rohprodukt bestimmt

c) Zugabe von  $\text{NEt}_3$  vor der wässrigen Aufarbeitung

d) Zur Erzeugung der Tetraborat-Spezies **56** wurde der elektrophilen Komponente vor Zugabe des Metallorganyls  $\text{BF}_3$  zugesetzt

e) Zusatz von 1 Äquiv. TMEDA

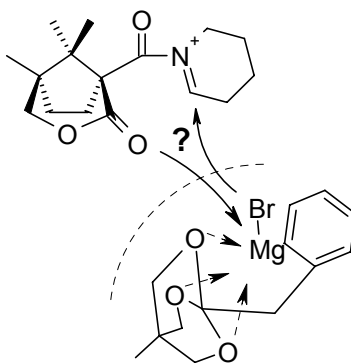
In einem ersten Versuch wurden *N*-Acyliminiumverbindung **41/55** und das Grignard-Reagenz **54b**, die unter den zuvor beschriebenen Standardbedingungen hergestellt worden waren, bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt (**Tabelle 2**, Nr. 1). Das nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt enthielt aber nur das unveränderte Enamid **40** sowie **58** und **59**, die Hydrolyseprodukte der eingesetzten Reaktanden (**Schema 18**). Allerdings ließen massenspektroskopische Untersuchungen des erhaltenen Stoffgemisches die Bildung von Spuren des Diols **60** vermuten, was auf eine geglückte Addition, gefolgt von einer unerwünschten Hydrolyse der Orthoester-Schutzgruppe hinwies.



**Schema 18**

Um die vermeintliche Orthoesterhydrolyse zu unterbinden wurde vor der wässrigen Aufarbeitung  $\text{NEt}_3$  zugegeben, gleichzeitig sollte der Stoffumsatz durch Erwärmen des Ansatzes erhöht werden. Aber wiederum konnten nur Spuren des Diols **60** isoliert werden (**Tabelle 2**, Nr.2).

Die beobachteten, außergewöhnlich niedrigen Stoffumsätze legten die Vermutung nahe, dass die Grignard-Verbindung **54b** einen intramolekularen Komplex zwischen dem Metall und den Sauerstoffatomen der Orthoester-Schutzgruppe ausbildet. Die damit einhergehende sterische Abschirmung dürfte die Vorkomplexierung mit der Lactoneinheit sowie die Übertragung des Organylrestes stark beeinträchtigen (**Schema 19**).



Schema 19

Eine Möglichkeit, derartige Komplexe aufzubrechen, besteht im Zusatz von DME. Allerdings führte die Umsetzung der Grignard-Verbindung, welche dazu zuvor direkt in diesem Lösungsmittel generiert worden war, zu keinerlei Reaktion (**Tabelle 2**, Nr. 3).

Alternative Ansätze mit Zusatz von  $\text{BCl}_3$  zur elektrophilen Komponente führten ebenfalls nicht zum Erfolg (**Tabelle 2**, Nr. 4). Vermutlich kam es durch die Anwesenheit der Lewis-Säure zu einer Zersetzung der OBO-Orthoesterfunktion, was zur Bildung des bereits zuvor nachgewiesenen Diols **61** führte (**Schema 18**).

Erst der Einsatz eines Überschusses an Grignard-Reagens, sowie die Änderung der Aufarbeitungsprozedur, bei der nun der kalte Rohansatz vor der Hydrolyse in tiefgekühltes  $\text{NEt}_3$  gespritzt wurde, führte – bei geringem Stoffumsatz – zu einer kleinen Menge des gewünschten Diastereomerenmischungs **42a/43a** (Nr. 5). Untersuchungen des Rohgemisches über analytische HPLC zeigten jedoch, dass die beiden Diastereomere nahezu im Verhältnis 1:1 vorlagen, was ebenfalls auf die fehlende Fähigkeit des Metallorganyls zur Präkomplexierung mit dem chiralen Auxiliar hindeutete.

Diesbezügliche Optimierungsversuche unter Einsatz von  $\text{BCl}_3$  führten, bei ansonsten gleicher Vorgehensweise, ebenso wenig zu höheren Stoffumsätzen wie der Zusatz von TMEDA, das ein Aufbrechen intramolekularer Komplexe bewirken und damit zur Aktivierung der Metallorganylkomponente beitragen sollte (**Tabelle 2**, Nr. 6 und 7).

### 3.1.1.3 Darstellung von **42a** und **43a** über die $\alpha$ -Amidoalkylierung des Zinkorganyls **54c**

Mit Blick auf die mit dem Grignard-Reagenz **54b** sowie dem Cuprat **54a** aufgetretenen Probleme war die Herstellung des Zinkorganyls **54c** von Interesse, da dieses Metallorganyl bezüglich seiner Lewis-Acidität eine Zwischenstellung einnehmen dürfte (vgl. **Schema 13**). So war bei diesem Reagenz einerseits mit einer geringeren Tendenz zur Ausbildung intramolekularer Sauerstoff/Metall-Komplexe zu rechnen, andererseits sollten die Lewis-aciden Eigenschaften aber noch für eine Vororientierung am chiralen Auxiliar ausreichen.

Zur Darstellung der zinkorganischen Verbindung **54c** wurde das bromierte Benzolderivat **36a** mit Zink umgesetzt. Wie die in **Tabelle 3** zusammengestellten Metallierungsgrade verschiedener diesbezüglicher Versuche belegen, erwies sich das jedoch wesentlich schwieriger als die entsprechende Umsetzung mit Magnesium.

**Tabelle 3**

Nr.	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Metallierungsgrad <sup>a)</sup>
1 <sup>b)</sup>	THF	RT	24h	0%
2 <sup>c)</sup>	THF	RT	48 h	30%
3 <sup>c)</sup>	THF	50 °C	2 h	26%
4 <sup>c)</sup>	THF	50 °C	19 h	76%
5 <sup>c)</sup>	THF	60 °C	25 h	63%
6 <sup>c)</sup>	THF	RF	19 h	44%
7 <sup>c)</sup>	DME	RT	35 h	62%
8 <sup>c)</sup>	DME	50 °C	24 h	55%

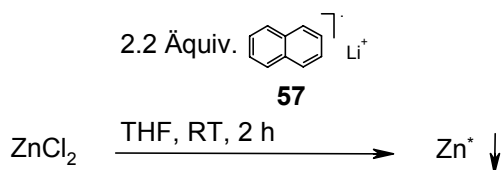
a) Metallierungsgrad nach Hydrolse des entstandenen Metallorganyls über <sup>1</sup>H NMR bestimmt

b) Versuch zur Darstellung von **54c** unter Verwendung von handelsüblichem Zinkpulver

c) Versuche zur Darstellung von **54c** unter Verwendung von Rieke-Zink

Da bei Verwendung von handelsüblichem Zinkstaub, jegliche Reaktion mit **36a** ausblieb (**Tabelle 3**, Nr. 1), wurde für die folgenden Versuche (**Tabelle 3**, Nr. 2-8) das reaktivere Rieke-Zink verwendet. Dessen Herstellung erfolgte nach der gleichen Methode, die schon zur Darstellung von Rieke-Magnesium angewendet worden war. (**Schema 20**).





Schema 20

Die Isolierung des Rieke-Zinks erwies sich jedoch nicht als so trivial, da das Metall wegen seiner besonders feinen Struktur nicht filtriert werden konnte, sondern unter Inertgasbedingungen abzentrifugiert werden musste.

Bei ersten Versuchen, Zinkorganyl **54c** durch Umsetzen des reaktiven Metalls mit **36a** bei Raumtemperatur zu erhalten, reagierte allerdings nur ein kleiner Teil des Ausgangsmaterials (**Tabelle 3**, Nr. 2). Der Metallierungsgrad konnte aber durch Erwärmen sowie längere Reaktionszeiten bis auf 76% gesteigert werden (**Tabelle 3**, Nr. 3 und 4). Bei höheren Temperaturen sank dieser Wert jedoch wieder deutlich (**Tabelle 3**, Nr. 5 und 6). Auch die Verwendung von DME statt THF lieferte ähnliche Ergebnisse (**Tabelle 3**, Nr. 7 und 8). Dies ließ auf eine zunehmende Inaktivierung des Rieke-Zinks bei höheren Temperaturen schließen. Ähnliches wurde auch beobachtet, wenn das fein verteilte Metall zur Reinigung mit Ultraschall behandelt oder zu lange abzentrifugiert wurde.

Da trotz vielfacher Bemühungen keine quantitative Umsetzung erreicht werden konnte, wurde Zinkorganyl **54c** unter den Reaktionsbedingungen von Versuch Nr.4 (**Tabelle 3**) hergestellt und so für die folgenden  $\alpha$ -Amidoalkylierungs-Experimente eingesetzt.

Dazu wurde **54c** unter denselben Bedingungen mit dem *N*-Acyliminiumion **41** zur Reaktion gebracht, die auch schon bei Verwendung der Grignard-Verbindung zu einer erfolgreichen Addition geführt hatten (vgl. **Tabelle 2**, Nr. 5). Allerdings wurden so nur große Mengen des Diols **61**, dem Zersetzungsprodukt des eingesetzten Orthoesters **36a**, neben Spuren des hydrolysierten Additionsproduktes **60** erhalten (**Schema 18**). Die gewünschten Diastereomere **42a** und **43a** konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

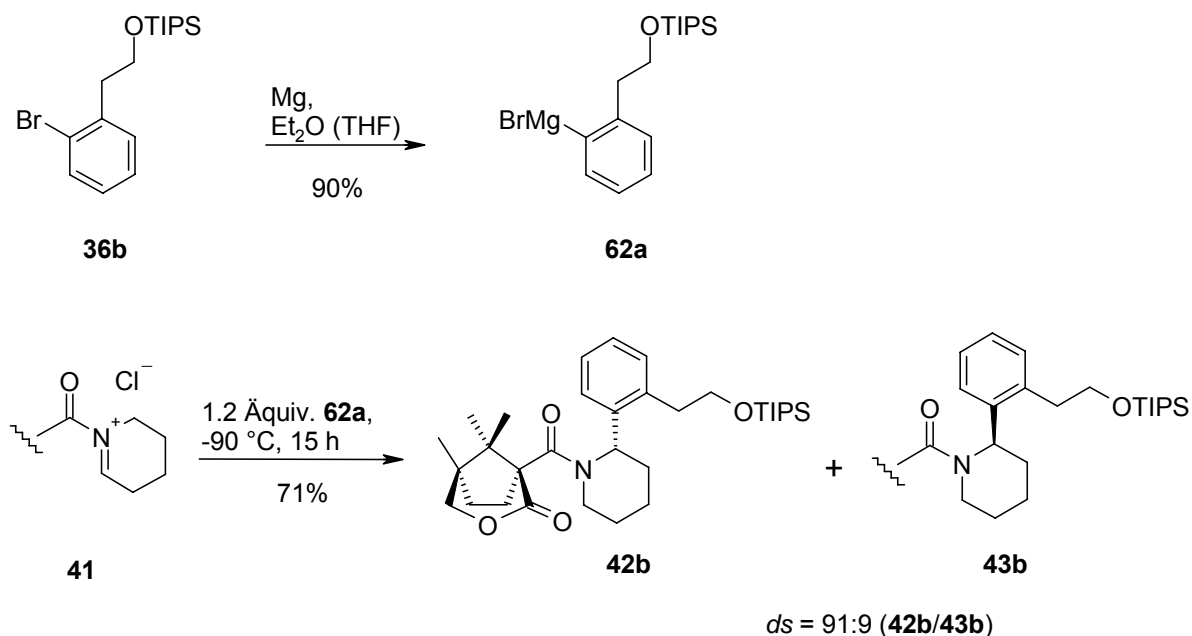
All dies deutete auf ähnliche Probleme hin, die auch für den Misserfolg beim Einsatz des Grignard-Reagenzes **54b** verantwortlich waren, wobei die Hydrolyse der Orthoesterfunktion trotz basischer Aufarbeitung in besonders großem Ausmaß stattfand.

Aufgrund dieser ernüchternden Ergebnisse erschien es sinnvoll, einen alternativen Weg mit einer metallorganischen Komponente ohne Orthoesterfunktion zu gehen.

### 3.1.2 Darstellung von **42a** ausgehend vom TIPS-geschützten Alkohol **36b**

#### 3.1.2.1 Darstellung von **42b** und **43b** über die $\alpha$ -Amidoalkylierung der Grignard-Verbindung **62a**

Als alternatives Ausgangsprodukt bot sich der TIPS-geschützte Alkohol **36b** an. Das entsprechende Grignard-Reagenz **62a** hatte bereits *Paintner*<sup>21</sup> hergestellt und erfolgreich an das *N*-Acyliminiumion **41** unter Bildung des Isomerengemisches **42b/43b** addiert (**Schema 21**).

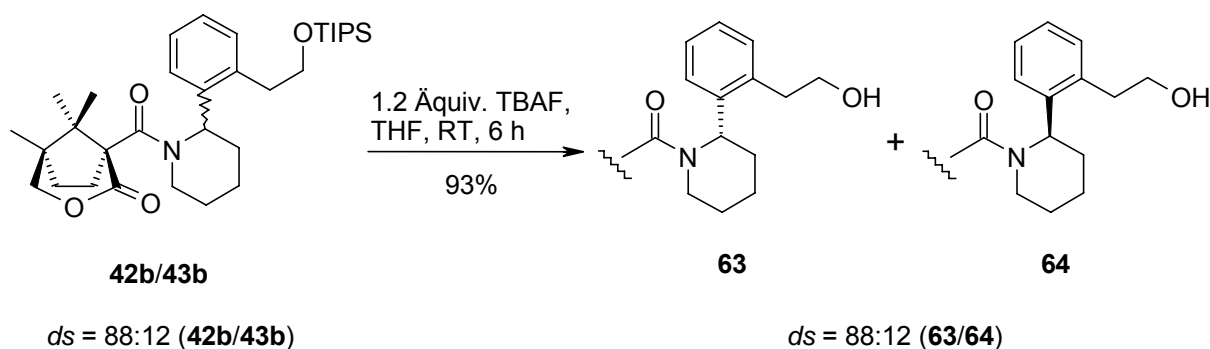


Schema 21



### 3.1.2.2 Weiterführende Syntheseschritte zur Darstellung von **42a** ausgehend vom Isomerengemisch **42b/43b**

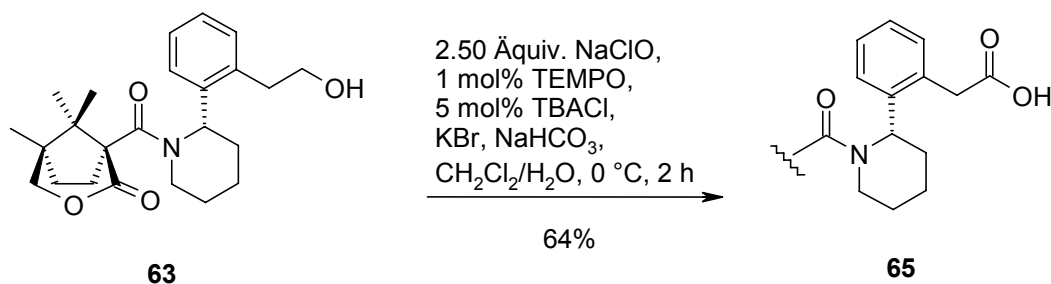
Da sich die Diastereomere **42b** und **43b** durch einfache SC nicht trennen ließen, musste zunächst die Silylschutzfunktion entfernt werden. Dies gelang in Anlehnung an eine entsprechende Versuchsvorschrift von *Paintner*<sup>21</sup> durch Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF). Dabei konnte das Gemisch der diastereomeren Alkohole **63** und **64** in hervorragender Ausbeute erhalten werden (**Schema 24**), das dann SC in die Komponenten getrennt wurde.



**Schema 24**

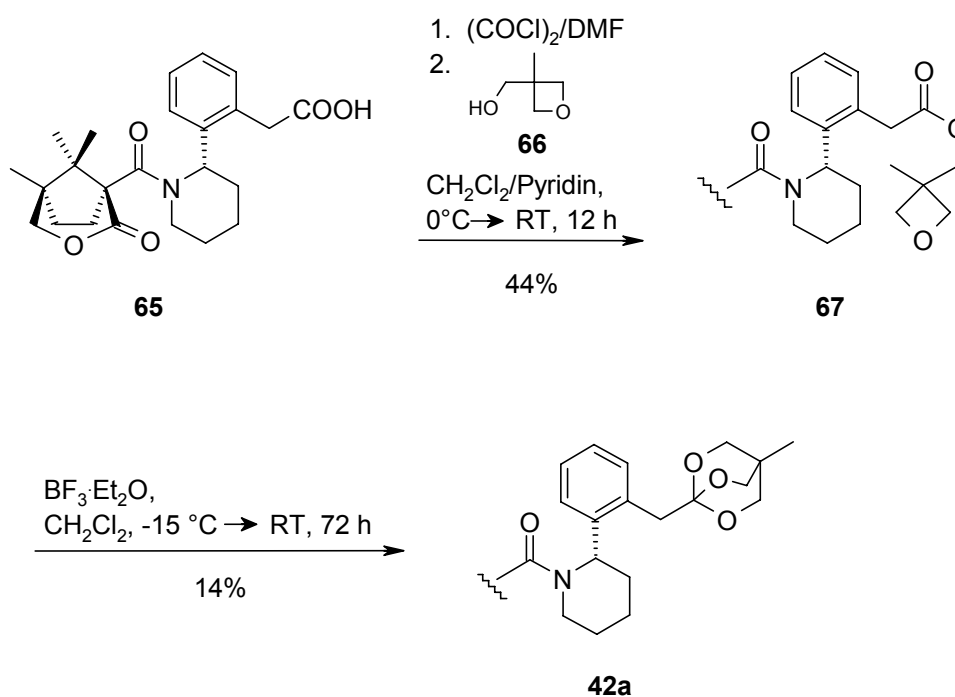
Im nächsten Schritt war die Oxidation des so erhaltenen, (*S*)-konfigurierten Alkohols **63** vorgesehen. Dazu bot sich eine von *Anelli et al.*<sup>25</sup> entwickelte Methode an, die auf TEMPO als Katalysator beruht und NaClO als Oxidationsmittel verwendet sowie für gesättigte Alkyl- und Arylverbindungen geeignet ist.

Die Oxidation des primären Alkohols **63** verlief damit unter Zugabe von Tetrabutylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator glatt bis zu Carbonsäure **65**, die in mittlerer Ausbeute isoliert werden konnte (**Schema 25**).



**Schema 25**

Die Carbonsäurefunktion wurde anschließend nach Literaturmethoden<sup>26</sup> über zwei Stufen als OBO-Orthoester geschützt (**Schema 26**). Dazu wurde diese zunächst mit Oxetan **66** verestert und darauf unter Lewis-Säure-Katalyse zum OBO-Orthoester cyclisiert. Bei beiden Schritten kam es jedoch trotz vielfacher Optimierungsversuche zur Bildung mehrerer, nicht näher charakterisierter Nebenprodukte, die nur über mehrfache SC Reinigung abgetrennt werden konnten. Dies führte insbesondere bei der Isolierung von **42a** zu großen Substanzverlusten.



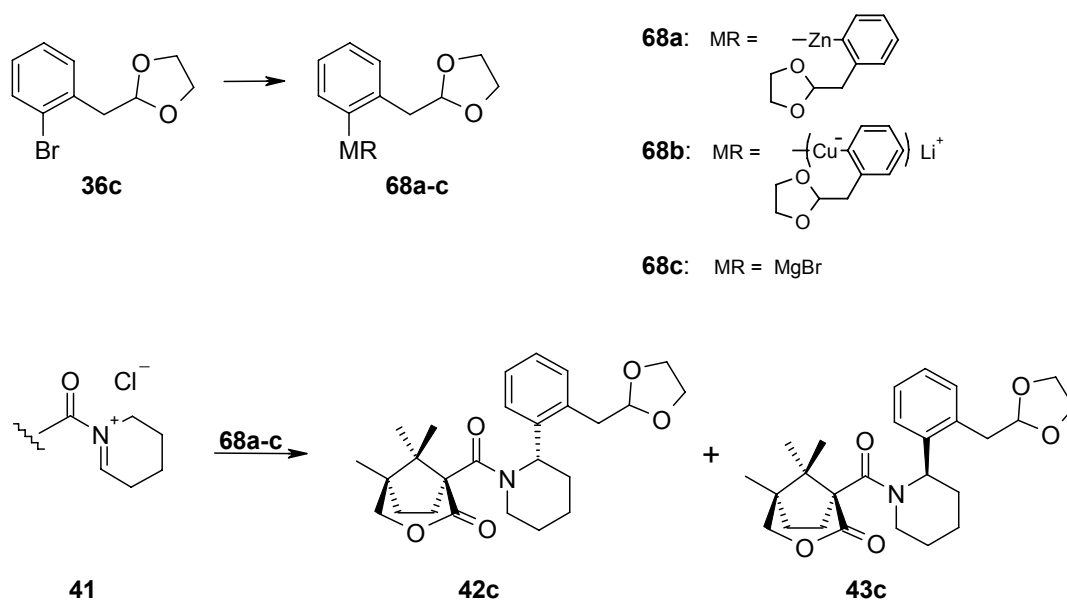
Schema 26

Trotz der schlechten Ausbeuten war somit zumindest ein Zugang zum Zwischenprodukt **42a** geschaffen, wenngleich dieser noch optimiert werden musste. Zuvor galt es aber noch, die Selektivität beim  $\alpha$ -Amidoalkylierungsschritt zu verbessern.

### 3.1.3 Darstellung von 42a ausgehend vom Acetal 36c

Um die Stereoselektivität der  $\alpha$ -Amidoalkylierung weiter zu optimieren und gleichzeitig den Einfluss intramolekularer Komplexe zwischen Schutzgruppe und Metallatom auf den Additionsschritt genauer zu beleuchten, war es von besonderem Interesse, auch Metallorganyle einzusetzen, die eine als 1,3-Dioxolan geschützte Aldehydfunktion tragen. Entsprechende Komplexe zwischen der Acetal-Schutzgruppe und dem Metallatom sind bei verwandten Grignard-Verbindungen schon längere Zeit bekannt<sup>27</sup>. Bei entsprechenden Metallorganylen, abgeleitet von Acetal **36c** (vgl. **Schema 8**), sollte die Abschirmung des zentralen Metallatoms schon aufgrund der Größe der Schutzgruppe kleiner ausfallen als beim OBO-Orthoester und somit durchaus noch eine Präkomplexierung mit der Lactoneinheit des chiralen Auxiliars möglich sein.

Dementsprechend wurden nun verschiedene Metallorganyle **68a-c**, ausgehend von Acetal **36c** dargestellt, um diese anschließend mit dem *N*-Acyliminiumion **41** unter Bildung der Diastereomere **42c** und **43c** umzusetzen (**Schema 27**).

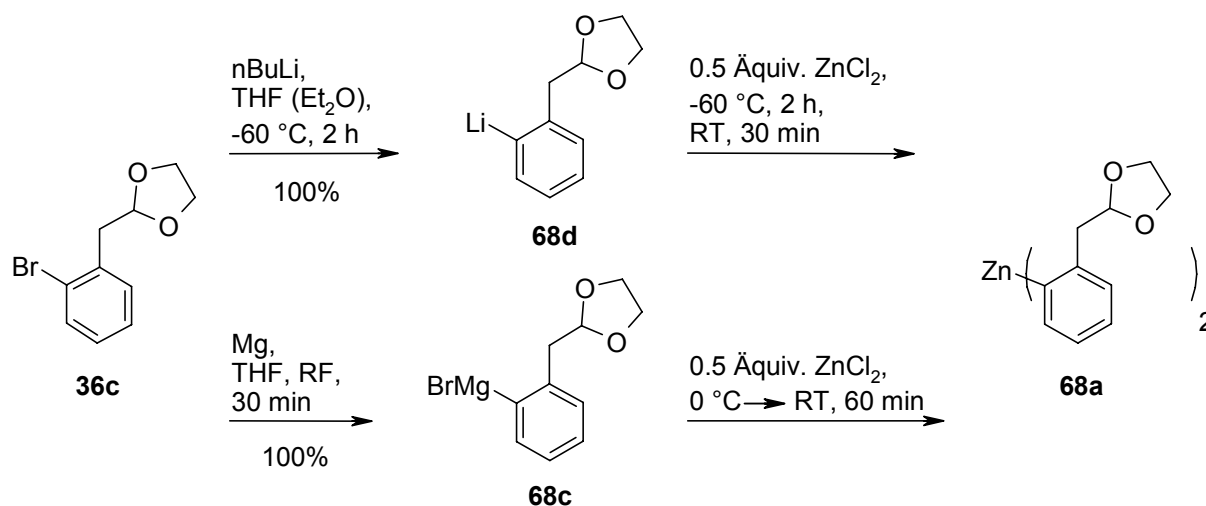


Schema 27

3.1.3.1  $\alpha$ -Amidoalkylierung der Diorganozink-Verbindung **68a**

Da es bis jetzt nur mit mäßigem Erfolg gelungen war, entsprechende Organozinkhalogenide durch Umsetzen von bromierten Benzolderivaten mit Rieke-Zink zu erzeugen, sollte diesmal die von **36c** abgeleitete Diorganozink-Verbindung **68a** zum Einsatz kommen.

Dazu wurden zunächst das Lithiumorganyl **68d** als auch das Grignard-Reagenz **68c** über eine Metallierung von **36c** dargestellt (**Schema 28**). Wie Hydrolyseversuche belegten, gelang dies in beiden Fällen mit einem Metallierungsgrad von 100%. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden Menge  $\text{ZnCl}_2$  die Diorganozink-Verbindung **68a** generiert, wobei größere Mengen der entsprechenden Lithium- bzw. Magnesiumsalze ausfielen.



Schema 28

Das so *in situ* hergestellte Metallorganyl sollte dann ohne Abtrennung der Salze für die  $\alpha$ -Amidoalkylierungsreaktion eingesetzt werden. Ein solches Vorgehen hatte bei früheren Additionsversuchen verschiedener, weniger stark funktionalisierter Diorganozink-Reagenzien an das *N*-Acyliminiumion **41** zu teilweise sehr guten Diastereoselektivitäten geführt (vgl. **Schema 10**). Die dabei erhaltenen Diastereomerenüberschüsse fielen deutlich höher aus als bei Verwendung der entsprechenden salzfreien Diorganozinkverbindungen.

Damit vergleichbar, wurden nun in mehreren Ansätzen jeweils 2 Äquivalente des ausgehend von **68d** oder **68c** *in situ* hergestellten Zinkorganyl/Salz-Gemisches mit dem *N*-Acyliminiumion **41** bei -70 bis -60 °C umgesetzt. Dabei konnte aber trotz Reaktionszeiten bis zu 48 h kein Umsatz festgestellt werden. Auch längeres Erwärmen auf RT führte zu keiner Reaktion.

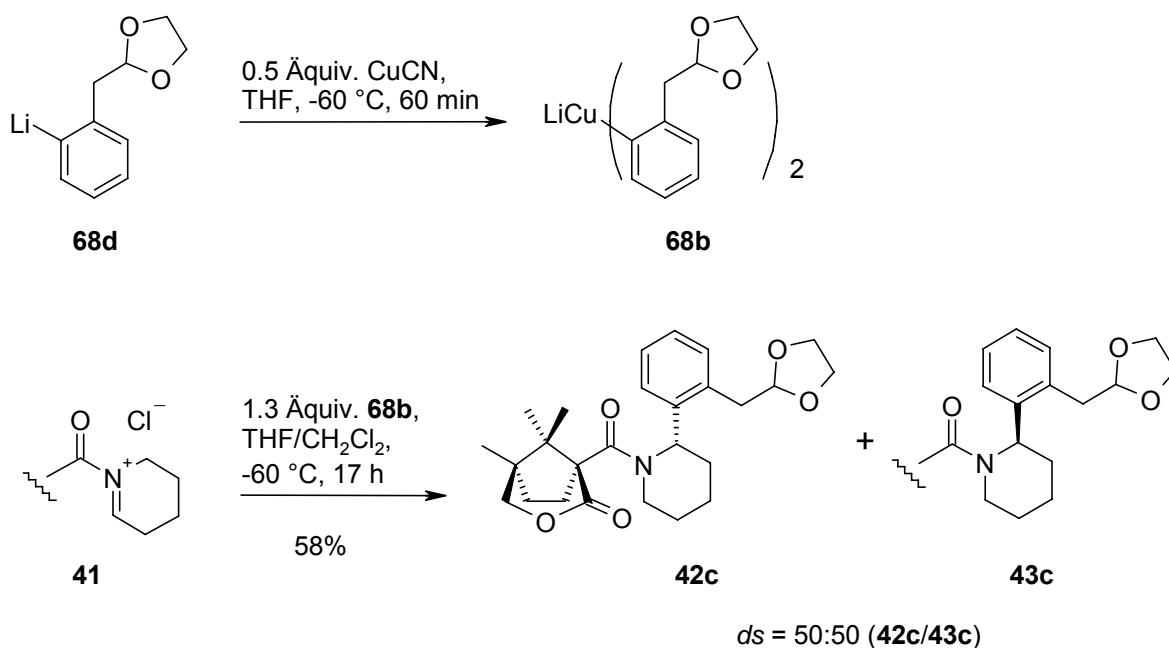
Eine mögliche Erklärung für die verminderte Reaktivität des generierten Zinkorganyls könnte auch hier wieder im Auftreten von intramolekularen Sauerstoff/Metall-Komplexen liegen, zumal das Diorganozink-Reagenz **68a** sogar zwei dazu befähigte 1,3-Dioxolanguuppen aufweist.

### 3.1.3.2 $\alpha$ -Amidoalkylierung des Lithiumdiorganocuprats **68b**

Um zumindest einmal die Darstellung von **42c** und **43c** (ohne Anspruch auf einen hohen Diastereomerenüberschuss) zu realisieren, sollte Cuprat **68b** zum Einsatz kommen. Da dieses Metallorganyl keine nennenswerten Lewis-sauren Eigenschaften besitzen dürfte, war mit einem Wegfall intramolekularer Komplexe, ähnlich wie bei Cuprat **54a**, und somit mit einer unverminderten Reaktivität zu rechnen.

Cuprat **68b** wurde durch Umsetzen von 2 Äquivalenten des Lithiumorganyls **68d** mit einem Äquivalent CuCN in THF *in situ* generiert. Die anschließende Addition an das *N*-Acyliminiumion **41** führte zu den erhofften diastereomeren Acetalen **42c** und **43c**, die in mittlerer Gesamtausbeute isoliert werden konnten (**Schema 29**). Allerdings verlief die Reaktion, wie schon vermutet, völlig unselektiv.



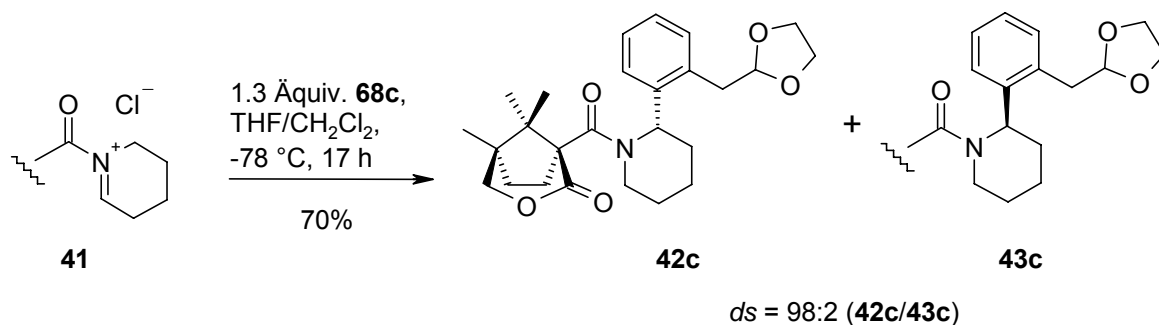


Schema 29

### 3.1.3.3 $\alpha$ -Amidoalkylierung der Grignard-Verbindung **68c**

Das Grignard-Reagenz **68c**, welches schon zur Generierung der Diorganozinkverbindung dargestellt worden war (vgl. **Schema 28**), besitzt nur eine 1,3-Dioxolangruppe und weist zudem eine ausreichende Lewis-Acidität auf, um an die Lactoneinheit des chiralen Auxiliars komplexieren zu können. Damit bot der direkte Einsatz dieses Metallorganyls vermutlich bessere Aussichten eine diastereoselektive Addition an das *N*-Acyliminiumion **41** zu erreichen als die zuletzt verwendeten Diorganometallorganyle **68a** und **68b**.

Dies wurde bei der Umsetzung des *N*-Acyliminiums **41** mit 1.3 Äquivalenten des Grignard-Reagenzes **68c** bestätigt, wobei die  $\alpha$ -Amidoalkylierungsprodukte **42c** und **43c** in guter Ausbeute und mit einer hervorragenden Diastereoselektivität von 98:2 (**42c**/**43c**) erhalten wurden (**Schema 30**).

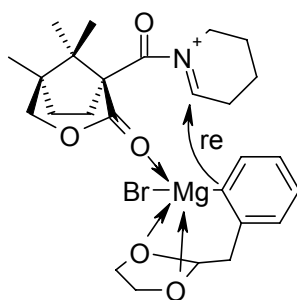


Schema 30

Die Durchführung der  $\alpha$ -Amidoalkylierung bei noch tieferen Temperaturen oder die Zugabe von BCl<sub>3</sub> zum Elektrophil **41/55** hatten hingegen keinen Einfluss auf den Diastereomerenüberschuss. Insbesondere führte die Anwesenheit der Lewis-Säure zum Entstehen mehrerer nicht näher charakterisierter Nebenprodukte, was die Ausbeute schmälerte.

Der größte Teil des (S)-konfigurierten Hauptprodukts **42c** konnte durch einfache Säulenchromatographie abgetrennt und für die nachfolgenden Syntheseschritte verwendet werden.

Die exzellente Diastereoselektivität der Addition der Grignard-Verbindung **68c** an das chirale *N*-Acyliminiumion **41** beruht vermutlich auf der Kombination zweier Effekte: Einerseits erlaubt die Anwesenheit der (im Vergleich zum Orthoester kleineren) Acetalschutzgruppe trotz intramolekularer Sauerstoff-Metall-Komplexe noch eine Präkomplexierung an das chirale Auxiliar, andererseits führt die selbe Vorkomplexierung der Acetalschutzgruppe wohl zu einem sterisch besonders anspruchsvollen Reagenz, dass dann wegen einer genauer definierten Vororientierung mit höherer Stereoselektivität angreift (**Schema 31**).

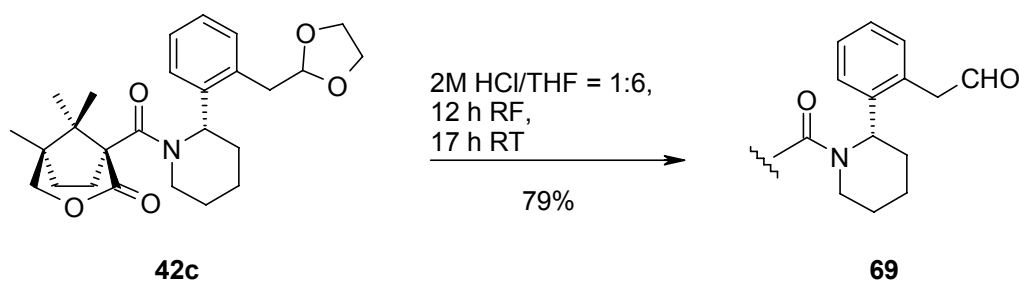


Schema 31

### 3.1.3.4 Weiterführende Syntheseschritte zur Darstellung von **42a** aus dem Hauptisomer **42c**

Entsprechend dem Synthesepfad waren nun mehrere Schritte erforderlich, um aus dem (*S*)-konfigurierten Hauptisomer **42c** zum OBO-Orthoester **42a** zu gelangen.

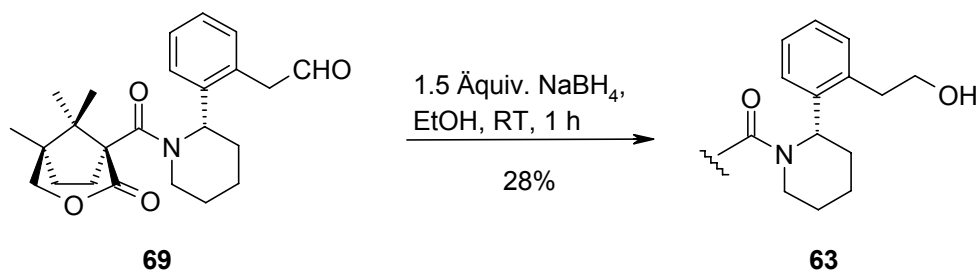
So musste zunächst die Acetal-Schutzgruppe entfernt werden. Die dazu durchgeführte Hydrolyse von **42c** in einem Gemisch aus THF und wässriger HCl lieferte unter Rückflussbedingungen den Aldehyd **69** in guter Ausbeute (**Schema 32**).



**Schema 32**

Mit dessen Hilfe ließ sich zudem im Nachhinein die absolute Konfiguration des bei der  $\alpha$ -Amidoalkylierung angefallenen Hauptisomers **42c** aufklären.

Dazu wurde **69** mit Natriumborhydrid in EtOH zu Alkohol **63** reduziert (**Schema 33**).

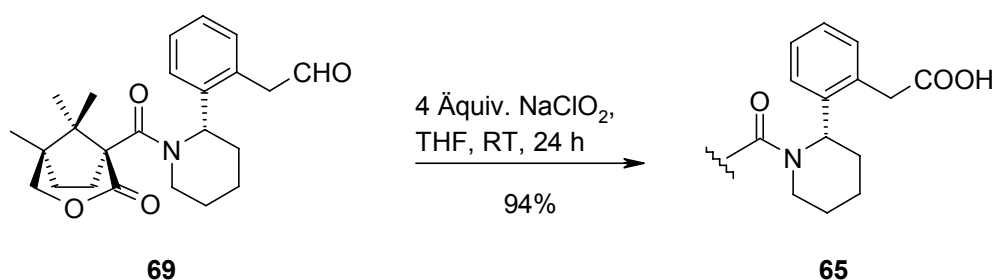


**Schema 33**

Dessen  $^1\text{H}$  NMR-Daten und seine spezifische Drehung stimmten mit den von *Paintner*<sup>21</sup> angegebenen Werten für eine identische Verbindung zweifelsfrei überein, weshalb es sich bei **63** um das in 2-Position (*S*)-konfigurierte Isomer handeln muss.

Daraus ergab sich zwangsläufig auch für das Hauptisomer **42c** die Konfiguration in der 2-Position.

Im letzten Schritt musste der Aldehyd **69** zu Carbonsäure **65** oxidiert werden. Dies gelang durch Reaktion mit einem Überschuss Natriumchlorit, wonach die gewünschte Verbindung **65** schließlich nahezu quantitativ isoliert werden konnte (**Schema 34**).



**Schema 34**

Die abschließende Umsetzung der bereits bekannten Carbonsäure **65** (vgl. **Schema 25**) zum Orthoester **42a** erfolgte auf dem in **Schema 26** dargestellten Weg.

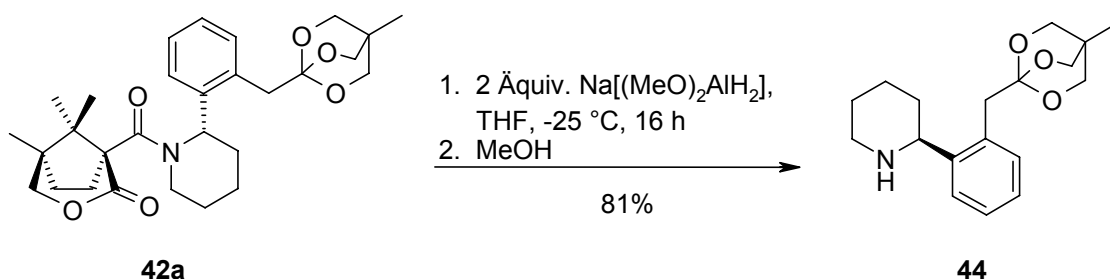
Somit war es gelungen, die Carbonsäure **65** über drei Stufen mit hoher Diastereoselektivität und in guter Gesamtausbeute darzustellen. Dies stellte eine deutliche Verbesserung zur Synthesevariante, ausgehend vom TIPS-geschützten Alkohol **36b** dar.

## 3.2 Abspaltung des chiralen Auxiliars

### 3.2.1 Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe von Orthoester 42a

Nach dem erfolgreichen Aufbau der ersten Stereozentrums mit Hilfe des chiralen Lactoncarbonsäure als chiralem Auxiliar musste dieses nun wieder entfernt werden. Als verlässlichste Methode hatte sich dazu in der Vergangenheit die reduktive Spaltung der Amidbindung herausgestellt<sup>23</sup>.

So konnten das sekundäre Amin **44** und sein Enantiomer bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit durch Umsetzen eines 1:1-Gemisches der Isomere **42a** und **43a** mit  $\text{Na}[(\text{MeO})_2\text{AlH}_2]$ , welches *in situ* aus käuflicher  $\text{NaAlH}_4$ -Lösung in THF durch Zugabe von MeOH generiert wurde, in einer Gesamtausbeute von 73% erhalten werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es diesen Wert, diesmal ausgehend von der diastereomerenreinen Verbindung **42a**, noch weiter auf 81 % zu steigern (**Schema 35**).

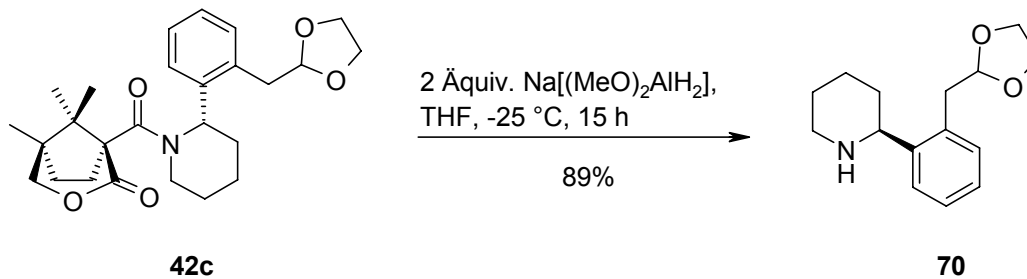


Schema 35

### 3.2.2 Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe von Acetal 42c

Obwohl im ursprünglichen Synthesekonzept nicht vorgesehen, wurden zudem Versuche durchgeführt, die chirale Hilfsgruppe bereits vom Acetal-geschützten  $\alpha$ -Amidoalkylierungsprodukt **42c** abzuspalten. Dies gelang analog zur Darstellung von **44**, wobei die Verwendung von festem  $\text{NaAlH}_4$  zur Generierung des

Reduktionsreagenzes  $\text{Na}[(\text{MeO})_2\text{AlH}_2]$  zu besonders hohen Ausbeuten verhalf (**Schema 36**).



**Schema 36**

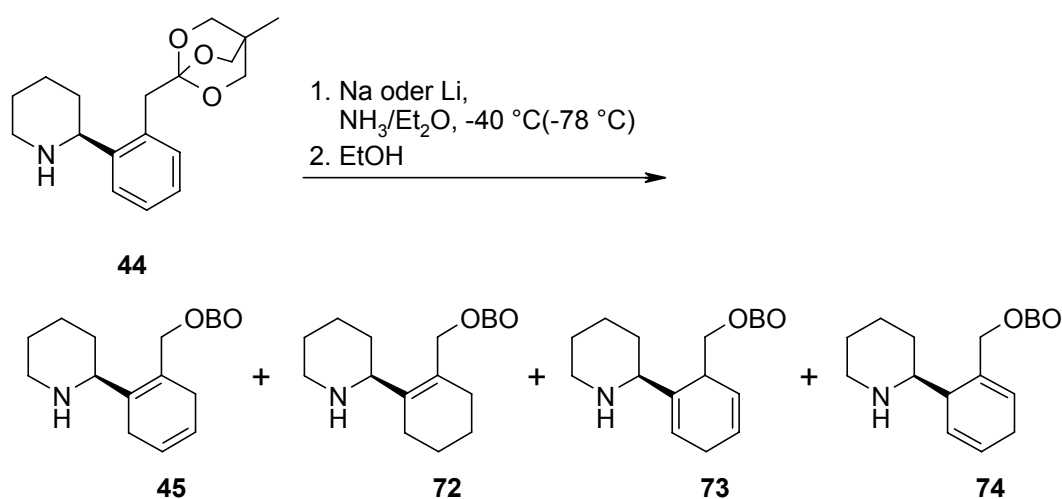
Das resultierende Amin **70** sollte, so die Überlegung, bei Bedarf als Ausgangspunkt für einen alternativen Weg zur Darstellung N-geschützter Cyclohexadienyl-aminosäuren **47** (vgl. **Schema 8**), den Schlüsselverbindungen des für die Darstellung von Allosecurinin entwickelten Synthesekonzepts, dienen.

### 3.3 Birch-Reduktion

Als Nächstes galt es, den im Amin **44** enthaltenen Benzolring in ein 1,4-Cyclohexadien und die Verbindung damit in das Derivat **45** zu überführen. Dies sollte durch Birch-Reduktion des Aromaten mit Alkalimetallen in flüssigem Ammoniak in Gegenwart eines Alkohols erreichbar sein. Ausgehend von 1,2-Donor-substituierten Aromaten erhält man dabei im Allgemeinen die 1,2-disubstituierten Cyclohexa-1,4-dienderivate.

#### 3.3.1 Birch-Reduktion von **44**

Amin **44** wurde dazu in einen Et<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>-Gemisch gelöst und mit unterschiedlichen Mengen Natrium oder Lithium umgesetzt (**Schema 37**). Nach abschließender Zugabe von Alkohol wurde das jeweils nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch untersucht. Dabei konnte regelmäßig neben dem gewünschten Cyclohexa-1,4-dien **45** auch noch das Olefin **72** nachgewiesen werden, welches offensichtlich durch Überreduktion des Ausgangsmaterials entstand. Außerdem fanden sich die Signale weiterer olefinischer Nebenprodukte, wobei es sich u.a. um die regioisomeren Cyclohexa-1,4-dien-Derivate **73** und **74** handeln dürfte. Zudem war eine basenkatalysierte Isomerisierung dieser Produkte zu den konjugierten Cyclohexa-1,3-dienen denkbar.



Schema 37

Mit Hilfe der durchgeführten Versuchsreihe, deren Ergebnisse in **Tabelle 4** zusammengefasst sind, sollten Reduktionsbedingungen gefunden werden, die zu einem möglichst hohen Anteil an **45** führen.

**Tabelle 4**

Nr.	Äquiv. Metall <sup>a)</sup>	Konz. Edukt <sup>b)</sup>	Reaktionsbedingungen	Anteile (%) der Reaktionsprodukte			
				<b>44</b>	<b>73+74<sup>c)</sup></b>	<b>72</b>	<b>45</b>
1	68 Na	0.02 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (92:8), -40 °C, 45 min	13	18	21	48
2	20 Na	0,02 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (85:15), -78 °C, 30 min -40 °C, 40 min	83	1	7	9
3	107 Na	0,02 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (87:13), -40 °C, 30 min	–	16	28	56
4	20 Li	0,04 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (80:20), -40 °C, 210 min	37	14	17	31
5	36 Na	0,03 M	NH <sub>3</sub> /EtOH (94:6), -40 °C, 90 min	62	5	9	24
6	116 Na	0,02 M	NH <sub>3</sub> /EtOH (82:18), -40 °C, 60 min	–	20	25	55

a) Äquiv. Alkalimetall bzgl. der eingesetzten Menge Edukt **44**

b) Eduktkonzentration zu Beginn des Versuchs

c) Gesamtanteil der durch <sup>1</sup>H NMR detektierten (zu **45** isomeren) Verbindungen **73** und **74**

Da der Anteil an Überreduktionsprodukt **72** sowie der zu **45** isomeren Verbindungen **73** und **74** bei Einsatz eines größeren Natrium-Überschusses zunächst recht groß war (**Tabelle 4**, Nr. 1), sollte dieser durch eine kleinere Natriummenge sowie eine tiefere Reaktionstemperatur verringert werden (**Tabelle 4**, Nr. 2). Dies führte aber nur dazu, dass der Anteil an Edukt massiv zunahm (83%), zugleich aber noch immer die im vorigen Beispiel genannten Nebenprodukte gebildet wurden. Es bedurfte schon eines extremen Alkalimetall-Überschusses, um das Edukt komplett umzusetzen, wobei aber auch hier wieder beträchtliche Mengen der unerwünschten Nebenprodukte entstanden (**Tabelle 4**, Nr. 3). Auch die Verwendung von Lithium kombiniert mit extrem langsamer Zugabe von EtOH (über 3 h) führte zu vergleichbaren Ergebnissen (**Tabelle 4**, Nr. 4). Selbst der Versuch, die Reduktion durch einen permanenten Alkoholüberschuss zu beschleunigen, indem der Aromat bereits in Alkohol vorgelegt und das Alkalimetall anschließend langsam zuzugeben wurde, konnte das Produktverhältnis (unabhängig von der eingesetzten Natriummenge) nicht weiter zugunsten des Cyclohexadiens **45** verschieben (**Tabelle 4**, Nr. 5 und 6).

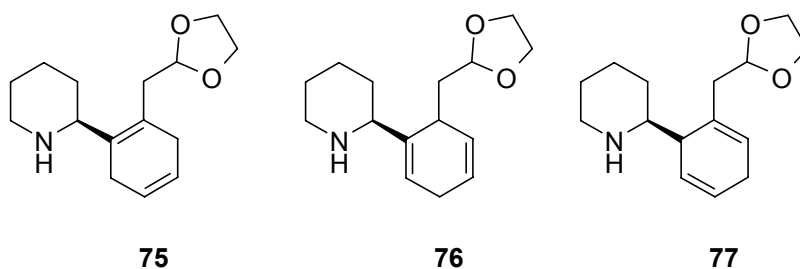


Insgesamt betrachtet, waren die bis dahin erhaltenen Ergebnisse nicht zufriedenstellend, zumal **45** säulenchromatographisch nicht von den in großer Menge angefallenen Nebenprodukten abtrennbar war. Da vermutet wurde, dass die OBO-Orthoester-Schutzgruppe am Entstehen dieser Verbindungen mitverantwortlich war, wurde als Alternative die Birch-Reduktion auch mit Acetal **70** versucht.

### 3.3.2 Birch-Reduktion von **70**

Die Darstellung des Cyclohexa-1,4-diens **75** durch Birch-Reduktion von **70** sollte ebenfalls durch eine Versuchsreihe optimiert werden. Der Aromat **70** wurde dazu standardmäßig in flüssigen Ammoniak unter Zusatz verschiedener Lösungsmittel (Et<sub>2</sub>O, THF, DME) und Verwendung unterschiedlicher Mengen Lithium bei -40 °C der Birch-Reduktion unterworfen. Die Rohprodukt-Zusammensetzung wurde auch hier wieder <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch untersucht.

Dabei wurden neben dem Cyclohexa-1,4-dien **75** weitere olefinische Nebenprodukte detektiert, deren Signale der Struktur der regioisomeren Cyclohexa-1,4-diene **76** und **77** zugeordnet werden konnten (**Schema 38**). Jedoch gab es diesmal keine eindeutigen Hinweise auf ein Überreduktionsprodukt.



**Schema 38**

Die Anteile der bei den Optimierungsversuchen im Rohprodukt vorgefundenen Verbindungen sind in **Tabelle 5** zusammengestellt.

Tabelle 5

Nr.	Äquiv. Lithium <sup>a)</sup>	Konz. Edukt <sup>b)</sup>	Reaktionsbedingungen	Anteile (%) der Reaktionsprodukte		
				70	76+77 <sup>c)</sup>	75
1	21	0,04 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (80:20), -40 °C, 80 min	7	31	62
2	20	0,08 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (82:12), -40 °C, 2.5 h	–	31	69
3	8	0,08 M	NH <sub>3</sub> /Et <sub>2</sub> O (82:12), -40 °C, 1.5 h	50	15	35
4	20	0,08 M	NH <sub>3</sub> /THF (82:12), -40 °C, 1 h	–	31	69
5	20	0,08 M	NH <sub>3</sub> /DME (63:37), -40 °C, 1 h	–	28	72
6	5	0,08 M	NH <sub>3</sub> /DME (63:37), -60 °C, 1.5 h	–	28	72
7	3	0,08 M	NH <sub>3</sub> /DME (65:35), -78 °C, 7 min	50	12	38

a) Äquiv. Lithium bzgl. der eingesetzten Menge Edukt **70**

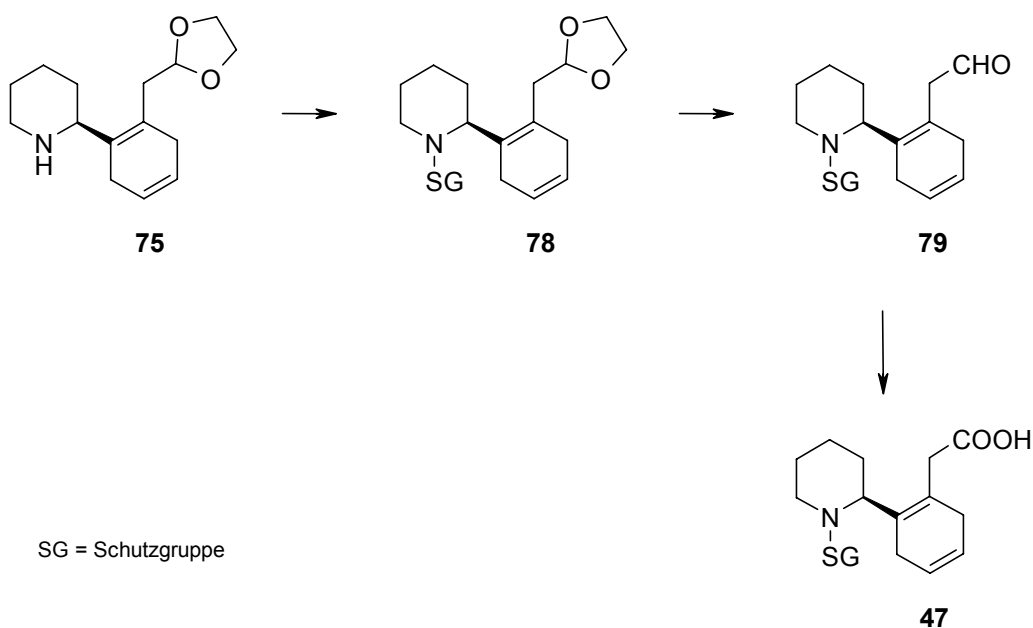
b) Eduktkonzentration zu Beginn des Versuchs

c) Gesamtanteil der durch <sup>1</sup>H NMR detektierten (zu **75** isomeren) Verbindungen **76** und **77**

Durch den Einsatz von 21 Äquivalenten Lithium gelang es zunächst nicht, den Aromaten **70** in einem Et<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>- Gemisch vollständig umzusetzen (**Tabelle 5**, Nr. 1). Dies wurde aber schließlich durch eine Verdopplung der Stoffkonzentration und verlangsamte EtOH-Zugabe erreicht (**Tabelle 5**, Nr. 2). Der Anteil der dabei entstandenen isomeren Nebenprodukte war mit knapp über 30% deutlich kleiner als bei entsprechenden Umsetzungen des Orthoesters **44**. Wurden nur 8 Äquivalente Lithium eingesetzt, führte dies allerdings nicht zu einem kleineren Isomeren-Anteil sondern lediglich zu einem unvollständigen Stoffumsatz (**Tabelle 5**, Nr. 3). Der Einsatz von THF statt Et<sub>2</sub>O hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Nebenproduktmenge (**Tabelle 5**, Nr.4). Durch den Übergang auf DME ließ sich das Produktverhältnis schließlich noch einmal etwas zugunsten der gewünschten Verbindung **75** verschieben (**Tabelle 5**, Nr. 5). Auffällig bei der Verwendung dieses Lösungsmittels war die deutliche Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit, was durch den vollständigen Stoffumsatz bei Zusatz von nur 5 Äquivalenten Lithium bei einer Reaktionstemperatur von -60 °C deutlich wurde (vgl. **Tabelle 5** Nr. 6 mit Nr. 3). Die dadurch ermöglichten, kurzen Reaktionszeiten ließen sich aber nicht zu einer weiteren Verkleinerung des Nebenproduktanteils ausnützen. Testansätze mit extrem kurzen Reaktionszeiten bei noch tieferen Temperaturen verdeutlichten dies (**Tabelle 5**, Nr. 7).

Zusammenfassend betrachtet ließ sich das Acetal **70** wesentlich selektiver in das entsprechende 1,2-disubstituierte 1,4-Dihydro-Derivat überführen als der OBO-Orthoester **44**. Aus diesem Grund wurde eine neue, vom ursprünglichen Konzept (vgl. **Schema 8**) abweichende Synthesestrategie entwickelt.

Diese Strategie sollte einen direkten Weg zu N-geschützten Cyclohexadienyl-aminosäuren **47** ausgehend von **75** eröffnen (**Schema 39**). Sie beinhaltete zunächst den Schutz der sekundären Aminfunktion gefolgt von der Hydrolyse der Acetaleinheit (**75** → **79**). Der kritische Schritt dieses neuen Konzepts lag allerdings in der notwendigen Oxidation der Aldehyd- zu einer Carbonsäurefunktion, bei der die anwesende oxidationsempfindliche 1,4-Cyclohexadienteilstruktur unversehrt bleiben musste (**79** → **47**).



Schema 39

### 3.4 Darstellung der N-geschützten Cyclohexadienylaminosäuren **84** und **87** als potentielle Cyclisierungsvorstufen

Da sich **75** weder durch einfache Säulenchromatographie, noch durch präparative HPLC von den bei der Birch-Reduktion mit entstandenen isomeren Nebenprodukten abtrennen ließ, schien es sinnvoll die sekundäre Aminfunktion zu schützen, da sich die entsprechenden N-geschützten Verbindungen erfahrungsgemäß viel leichter als die freien Amine reinigen ließen.

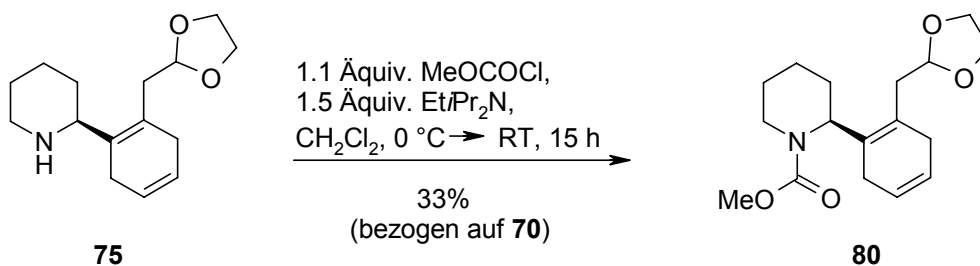
#### 3.4.1 Darstellung der N-MOC-geschützten Aminosäure **84**

##### 3.4.1.1 Schutz der sekundären Aminfunktion

Wegen der nach dem geänderten Synthesekonzept geplanten Schritte, der sauren Acetalhydrolyse sowie der Oxidation des resultierenden Aldehyds (vgl. **Schema 39**), war die Auswahl an geeigneten Schutzgruppen stark eingeschränkt.

Die Wahl fiel zunächst auf die MOC-Schutzgruppe, da Methylcarbamate im Allgemeinen saure Bedingungen bis pH 1 tolerieren sowie gegen die gängigen Oxidationsmittel inert sind<sup>28</sup>.

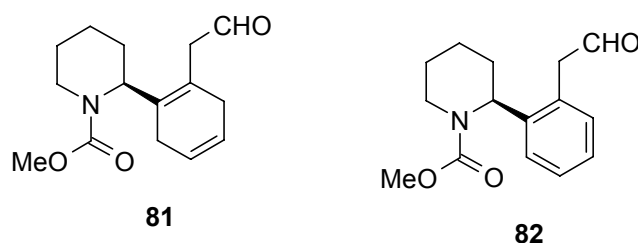
Dementsprechend wurde das bei der Birch-Reduktion nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Stoffgemisch mit Methylchloroformat (1.1 Äquiv. bzgl. der zur Birch-Reduktion eingesetzten Menge des Aromaten **70**) unter Zusatz von Hünig-Base umgesetzt. Das gewünschte 1,2-disubstituierte Cyclohexa-1,4-dien **80** konnte allerdings nur über mehrere SC-Reinigungsschritte und anschließende präparative HPLC aus dem resultierenden Gemisch der isomeren Carbamate isoliert werden, was die Ausbeute auf 33% verringerte (über 2 Schritte, ausgehend vom Aromaten **70**) (**Schema 40**).



Schema 40

### 3.4.1.2 Acetalhydrolyse

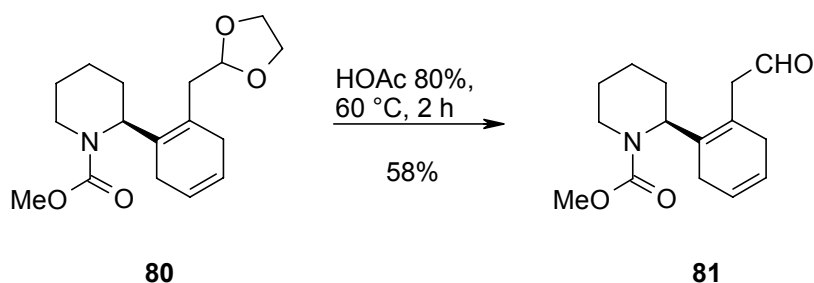
Im nächsten Schritt sollte **80** durch saure Hydrolyse in den Aldehyd **81** überführt werden. Dies wurde zunächst in einem 1:1-Gemisch aus THF und 0.2 M HCl bei einem pH  $\approx$  1 versucht. Unter diesen Bedingungen war mit einer effektiven Hydrolyse des Acetals ohne Abspaltung der MOC-Schutzgruppe zu rechnen<sup>28</sup>. Allerdings hatte sich nach 48 h bei RT nur ein geringer Teil des Edukts umgesetzt. Zudem ließen sich <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch neben **81** mindestens zwei weitere olefinische Produkte nachweisen, wobei es sich wahrscheinlich um konjugierte Derivate von **81** mit Cyclohexa-1,3-dienstruktur handelte, die durch säurekatalysierte Isomerisierung entstanden sein dürften. Desweiteren wies eine beträchtliche Menge an aromatischen Nebenprodukten auf eine säurekatalysierte Oxidation der Cyclohexa-1,4-dienstruktur hin. So fand sich u.a. ein entsprechender Massenpeak für den aromatischen Aldehyd **82** (Schema 41) im Massenspektrum des Rohprodukts.



Schema 41

Beim Versuch, die Reaktion durch Erwärmen auf 50 °C zu beschleunigen, stieg der Anteil der erwähnten Nebenprodukte jedoch rasch an. Alternative Hydrolyseversuche

unter noch acideren Bedingungen führten schon bei RT zu einer merklichen Spaltung des Methylcarbamats. Wurde statt Salzsäure Pyridiniumparatoluolsulfonat (PPTS) in wässrigem Aceton eingesetzt, blieb jegliche Reaktion aus. Mehr Erfolg hatte schließlich die Hydrolyse in wässriger Essigsäure, bei der es schließlich durch Erwärmen zu vollständigem Stoffumsatz kam und die Bildung der erwähnten Nebenprodukte weitgehend unterblieb (**Schema 42**). Da sich der oxidationsempfindliche Aldehyd **81** zu instabil für eine Isolierung über herkömmliche SC erwies, wurde dieser mittels präparativer HPLC unter Verwendung von RP-Kieselgel gereinigt. Er konnte so in einer Ausbeute von 58% erhalten werden.

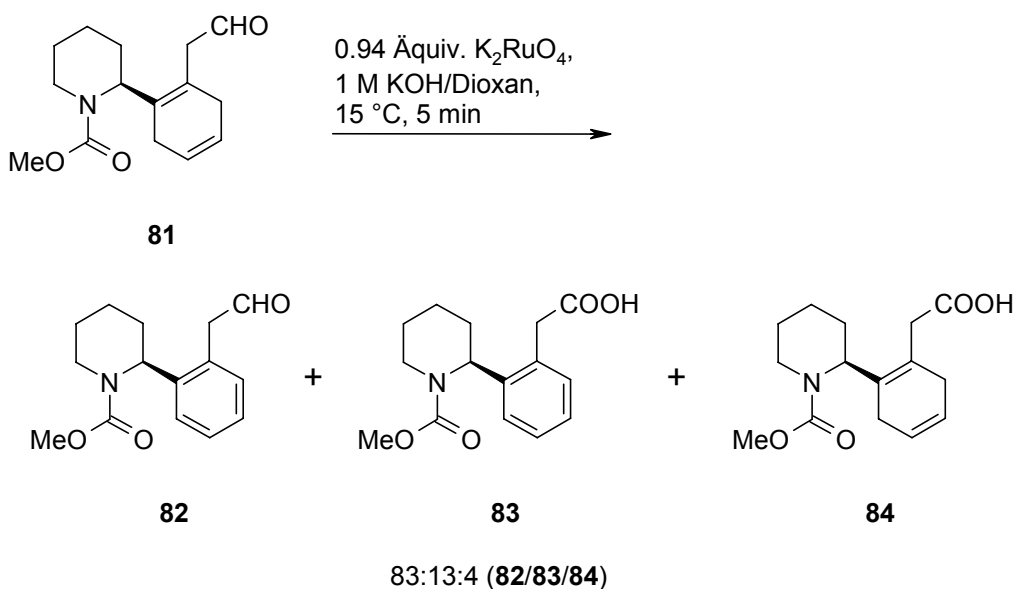


**Schema 42**

#### 3.4.1.3 Versuche zur Oxidation des Aldehyds **81**

Nun galt es eine brauchbare Methode zur Umwandlung der Aldehydfunktion in **81** in eine Carbonsäurefunktion (**84**) zu finden, die mit der anwesenden, oxidationsempfindlichen 1,4-Cyclohexadienstruktur kompatibel war. Es waren bereits mehrere Versuche zur Oxidation der Aldehyd- oder Alkoholfunktion an verwandten Cyclohexa-1,4-dien-Derivaten mit Pyridiniumdichromat,  $\text{CrO}_3$  oder  $\text{AgO}$  bekannt.<sup>21</sup> Die gewünschten olefinischen Carbonsäuren konnten aufgrund der Überoxidation zu aromatischen Verbindungen dabei allerdings nur in äußerst geringen Ausbeuten isoliert werden. Verbesserte Ergebnisse wurden erst durch eine Ruthenium-katalysierte Oxidationsmethode mit Kaliumperoxodisulfat in homogener Phase erreicht<sup>21</sup>.

Dementsprechend wurde auch der Aldehyd **81** in Dioxan, mit einem leichten Unterschuss einer Perruthenat-Oxidationslösung umgesetzt (*in situ* aus  $K_2S_2O_8$  und  $RuCl_3$  in wässriger KOH hergestellt) (**Schema 43**). Bereits nach 5 min war die Reaktion beendet, wie an der Entfärbung des orangen Oxidationsreagenzes erkennbar war. Die  $^1H$  NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab, dass das Startmaterial zwar vollständig verbraucht worden war, als Hauptprodukt hatte sich jedoch der aromatische Aldehyd **82** neben einer kleinen Menge der aromatischen Carbonsäure **83** gebildet. Die gewünschte Carbonsäure **84** war dagegen nur in Spuren nachweisbar.

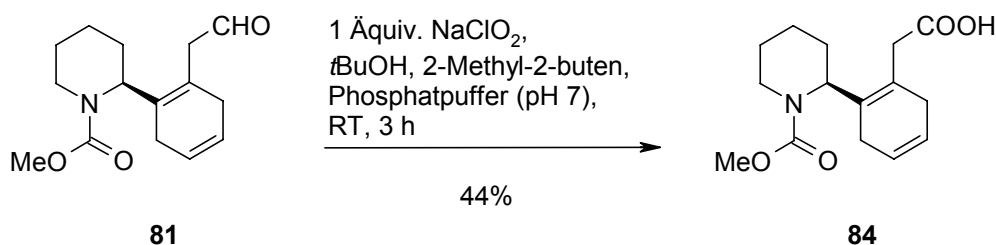


**Schema 43**

Die Perruthenat-Oxidation war somit nicht zur Darstellung von **84** geeignet, da die Aromatisierung der Cyclohexa-1,4-dienteilstruktur offensichtlich noch schneller verlief als die Oxidation der Aldehydfunktion.

Das schon zur Darstellung von **65** eingesetzte Natriumchlorit ist ebenfalls wiederholt zur Oxidation von ungesättigten Aldehyden zu den entsprechenden Carbonsäuren beschrieben worden<sup>29,30</sup>. Im Gegensatz zur Oxidation von gesättigten wird bei der von ungesättigten Aldehyden meist 2-Methyl-2-buten als „Chlorfänger“ zugesetzt, um unerwünschte Nebenreaktionen mit Doppelbindungen zu vermeiden.<sup>31,32</sup>

Entsprechend wurde auch **81** in einem Gemisch aus 2-Methyl-2-buten und *t*BuOH gelöst und anschließend mit Phosphatpuffer (1 M in H<sub>2</sub>O, pH 7) im Gemisch mit NaClO<sub>2</sub> als Oxidationsmittel versetzt. Nach 3 h bei RT hatte sich unter vollständigem Verbrauch des Edukts hauptsächlich die gewünschte Cyclohexa-1,4-dienylcarbonsäure **84** gebildet (**Schema 44**). Das Verhältnis der Gesamtmenge der aromatischen Nebenprodukte, die bereits von der Perruthenat-Oxidation bekannt waren, zu **84** betrug dabei nur noch etwa 13:87. Die Isolierung von **84** gestaltete sich jedoch schwieriger als erwartet und gelang in größerem Maßstab schließlich nur über mehrfache säulenchromatographische Reinigung, was zu einer mittelmäßigen Ausbeute führte.



**Schema 44**

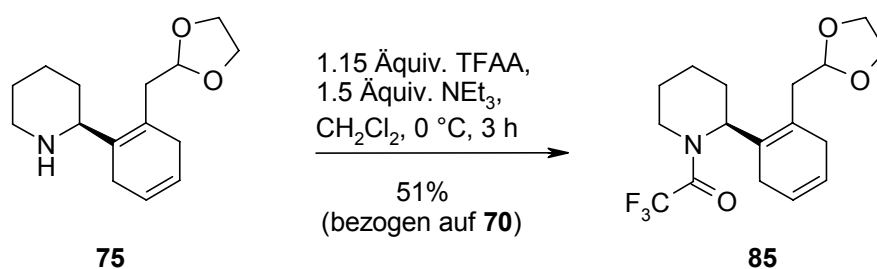
Die entwickelten Synthesemethoden vom aromatischen Amin **70** bis zur Carbonsäure **84** schienen recht brauchbar zu sein. Lediglich die Abtrennung der jeweiligen Zielverbindungen von den Nebenprodukten mit ähnlicher Polarität bereitete größere Probleme und führte regelmäßig zu schlechten Gesamtausbeuten. Abhilfe konnte hier eventuell eine andere Aminschutzgruppe schaffen. Deshalb wurden Versuche unternommen, die soweit durchgeführte Synthesesequenz unter Verwendung der Trifluoracetylgruppe als Schutzgruppe für die in den Verbindungen vorhandene sekundäre Aminfunktion zu etablieren. Die Anwendung der Verfahren, die zur Darstellung von **84** entwickelt worden waren, insbesondere die Oxidationsmethode mit NaClO<sub>2</sub>, sollten schließlich analog mit den *N*-Trifluoracetylgeschützten Verbindungen möglich sein.



### 3.4.2 Darstellung der Trifluoracetamid-geschützten Aminosäure **87**

#### 3.4.2.1 Schutz der sekundären Aminfunktion

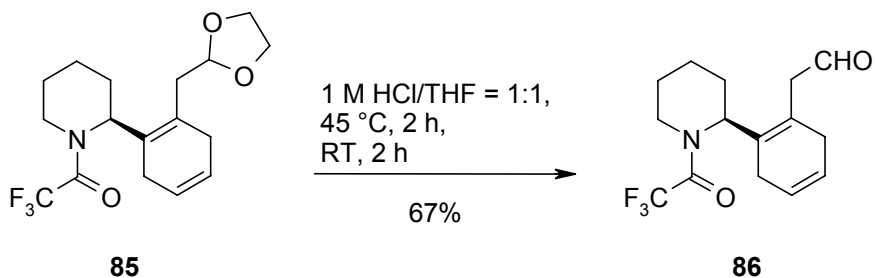
Entsprechend dem Vorgehen zur Darstellung des Carbamats **80** wurde das nach der Birch-Reduktion erhaltene Stoffgemisch in Anlehnung an Literaturmethoden<sup>33</sup> mit Trifluoressigsäureanhydrid unter Zusatz der Hilfsbase  $\text{NEt}_3$  umgesetzt (1.15 Äquiv. bzgl. der zur Birch-Reduktion eingesetzten Menge **70**) (**Schema 45**). Dabei erwies sich die Isolierung des Trifluoracetamids **85** über SC und anschließende präparative HPLC wesentlich einfacher als die Abtrennung des entsprechenden Methylcarbamats **80**. Dies machte sich in einer deutlich verbesserten Ausbeute von 51% (ausgehend von **70**) bemerkbar.



**Schema 45**

#### 3.4.2.2 Acetalhydrolyse

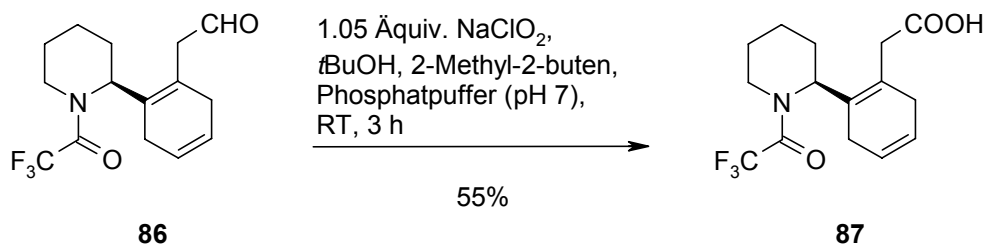
Da die Trifluoracetyl-Schutzgruppe wesentlich acidere Bedingungen toleriert als Methylcarbamate<sup>28</sup>, konnte zur Acetalhydrolyse ein 1:1-Gemisch aus 1M HCl/THF eingesetzt werden. Bereits nach 2 h bei 45 °C und weiteren 2 h bei RT hatte sich das gesamte Startmaterial zum Aldehyd **86** umgesetzt. Gleichzeitig waren nur Spuren aromatischer Nebenprodukte entstanden. Die Reinigung der oxidationsempfindlichen Verbindung erfolgte nach säulenchromatographischer Vorreinigung über präparative HPLC unter Verwendung von RP 18 Kieselgel, wonach **86** in 67% Ausbeute erhalten wurde (**Schema 46**).



Schema 46

3.4.2.3 Oxidation zu Carbonsäure **87**

Für die Oxidation des Aldehyds **86** wurde wieder wie geplant die „NaClO<sub>2</sub>-Methode“ verwendet. Erfreulicherweise ließ sich der Aldehyd **86** damit glatt zu Carbonsäure **87** oxidieren (Schema 47). Die Bildung geringer Spuren aromatischer Nebenprodukte wurde auf die Oxidation durch Luftsauerstoff zurückgeführt. Folgeversuche mit entgasten Lösungsmitteln führten dann in der Tat zu verbesserten Ergebnissen. Auch die leichtere Abtrennbarkeit der entstandenen Nebenprodukte (im Vergleich zur Isolierung des Carbamat-Analogons **84**) trug zu einer zufriedenstellenden Ausbeute bei (55% **87**)



Schema 47

Mit der N-geschützten Aminosäure **87** war somit erstmals eine potentielle Cyclisierungsvorstufe in brauchbarer Ausbeute (19% über 3 Stufen, ausgehend von **75** berechnet) darstellbar.

### 3.5 Stereoselektiver Aufbau des $\gamma$ -Butenolidrings

Nach der erfolgreichen Synthese der Cyclisierungsvorstufe **87** konnte nun mit dem nächsten Hauptabschnitt der Synthese, dem stereoselektiven Aufbau der Lactoneinheit begonnen werden.

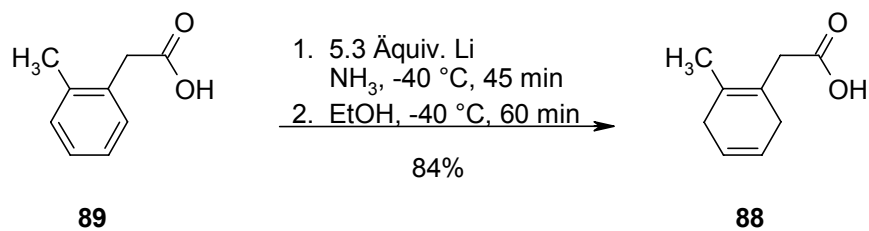
Dies sollte durch Cyclisierung der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Carbonsäureteilstruktur von **87** erfolgen. Um den Ringschluss über die Carbonsäurefunktion zu ermöglichen, musste zunächst ein Weg gefunden werden, die tetrasubstituierte Doppelbindung des 1,4-Cyclohexadienringes durch Angriff eines elektrophilen Reagenzes zu aktivieren. Allerdings war zu befürchten, dass es dabei wegen der Anwesenheit der zweiten Doppelbindung zu Regioselektivitätsproblemen kommt.

Aus diesem Grund sollte die Entwicklung geeigneter Lactonisierungsmethoden zunächst anhand einer leicht herzustellenden Modellverbindung erfolgen, zumal die Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **87** mit hohem Zeit- und Kostenaufwand verbunden war.

#### 3.5.1 Untersuchungen an der Modellverbindung **88**

##### 3.5.1.1 Herstellung von **88**

Als Modellverbindung, an der die für die Cyclisierung von **87** geeigneten Bedingungen ermittelt werden sollten, bot sich die strukturverwandte Verbindung (2-Methylcyclohexa-1,4-dienyl)essigsäure (**88**) an. Diese ließ sich leicht durch Birch-Reduktion aus käuflicher *o*-Tolyessigsäure (**89**) herstellen. Die Reaktion verlief glatt und ohne die Bildung isomerer 1,4- oder 1,3-Cyclohexadiene. Für die Reinigung war eine einfache Säulenchromatographie ausreichend, nach der **88** in sehr guter Ausbeute (84%) erhalten wurde (**Schema 48**).



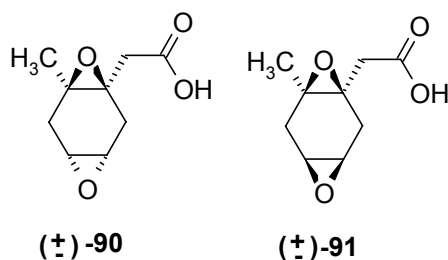
Schema 48

### 3.5.1.2 Untersuchungen zur stereoselektiven Diepoxidierung

Als Methode, um **87** zu lactonisieren, bot sich die gezielte Epoxidierung der tetrasubstituierten Doppelbindung der 1,4-Cyclohexadieneinheit an. Dies sollte eine anschließende Cyclisierung über die Carbonsäurefunktion ermöglichen. Um den befürchteten Regioselektivitätsproblemen bei der Aktivierung der betreffenden Doppelbindung zu entgehen, sollte mit Hilfe der Modellverbindung **88** zunächst ein Synthesekonzept untersucht werden, das von der Diepoxidierung des zweifach ungesättigten Sechsrings ausgeht. Die auf diesem Wege bewirkte zusätzliche Aktivierung der niedriger substituierten Doppelbindung sollte im Falle der eigentlichen Cyclisierungsvorstufe **87** – so die Überlegung – für den abschließenden Ringschluss über das Stickstoffatom genutzt werden.

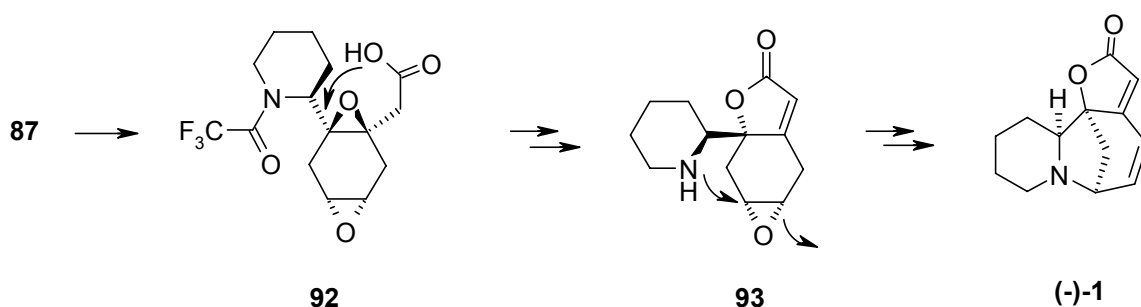
Die Stereoselektivität des Diepoxidierungsschrittes war in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da anzunehmen war, dass die Chiralitätsinformation der resultierenden Verbindung die Stereochemie der noch aufzubauenden Stereozentren des Alkaloidgerüsts bestimmt. Bei den Versuchen mit der achiralen Modellverbindung **88** sollten nun Erkenntnisse über die relative Konfiguration der dabei entstehenden Diepoxide gewonnen werden.

Bei der Diepoxidierung von **88** war prinzipiell die Bildung der racemischen *cis*- und *trans*-isomeren Verbindungen ( $\pm$ )-**90** oder ( $\pm$ )-**91** (dem „*trans*- bzw. *cis*-Diepoxid“) denkbar (Schema 49).



Schema 49

Im Hinblick auf die eigentliche Cyclisierungsvorstufe **87** war nur eine selektive *trans*-Diepoxidierung der 1,4-Cyclohexadieneinheit wünschenswert. In **Schema 50** wird dieser Sachverhalt am Beispiel eines der beiden möglichen *trans*-Diepoxide von **87** (**92**) verdeutlicht. Nimmt man, was wahrscheinlich ist, einen „S<sub>n</sub>2-artigen“ Mechanismus für den Lactonisierungsschritt an, so steht nur beim *trans*-Isomeren **92** der Piperidinring nach der Lactonisierung (**92** → **93**) *trans* zur verbleibenden Epoxid-Einheit und damit passend für eine Cyclisierung über das Stickstoffatom (**93** → **(-)-1**).



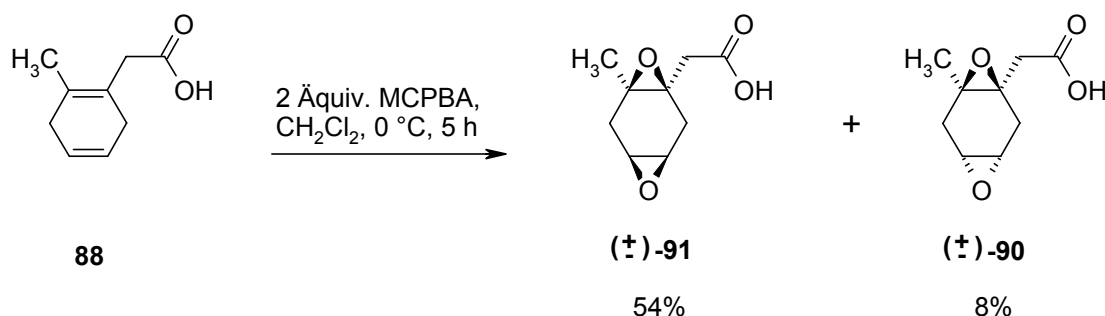
Schema 50

Es galt nun, mit Hilfe der Modellverbindung **88** nach geeigneten Methoden für eine selektive *trans*-Diepoxidierung der 1,4-Cyclohexadieneinheit in **87** zu suchen.

In der Literatur sind mehrere Verfahren zur Diepoxidierung von Verbindungen mit Cyclohexa-1,4-dienteilstruktur beschrieben worden. Bei Verwendung klassischer Epoxidierungsreagenzien wie z.B. MCPBA oder anderer Persäuren entstehen danach meist nur die entsprechenden *cis*-Diepoxide.<sup>34,35</sup>

So entstand auch bei der Reaktion der Modellverbindung **88** mit 2 Äquivalenten MCPBA überwiegend das *cis*-konfigurierte Produkt neben wenig *trans*-Isomeren

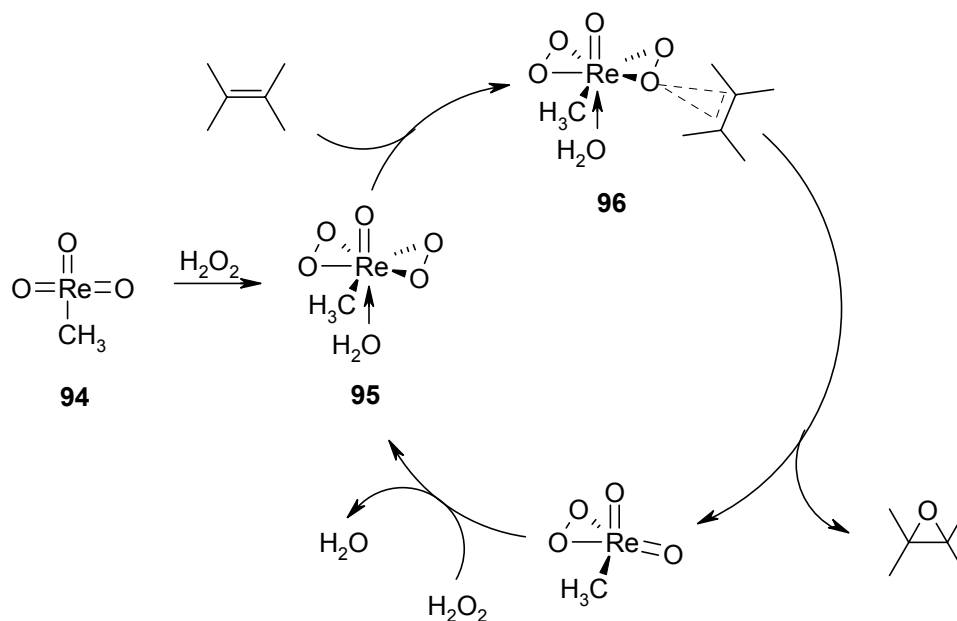
((±)-**91**/((±)-**90** ≈ 5:1) (**Schema 51**). Die beiden Diepoxide konnten durch einfache säulenchromatographische Reinigung mit einer Ausbeute von 54% ((±)-**91**) bzw. 8% ((±)-**90**) isoliert werden. Die relative Konfiguration der Verbindungen ergab sich dabei wie angegeben aus der Röntgenstrukturanalyse des Nebenisomeres ((±)-**90**).



**Schema 51**

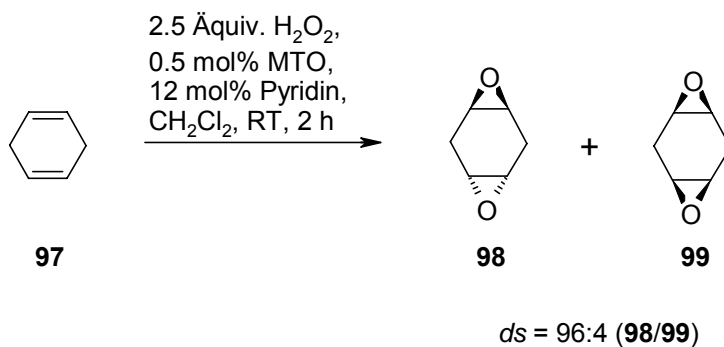
Die bevorzugte *cis*-Konfiguration bei der Diepoxidierung mit MCPBA ist offensichtlich auf Wasserstoffbrückenbildung zwischen dem Epoxid-Sauerstoffatom und der Persäure zurückzuführen, wodurch der Angriff an der zweiten Doppelbindung von der gleichen Seite stattfindet.<sup>35</sup>

Größere Chancen für eine erfolgreiche *trans*-Diepoxidierung bot eine von *W. A. Herrmann et al*<sup>36</sup> entwickelte katalytische Epoxidierungsmethode. Dabei werden Olefine mit Wasserstoffperoxid unter Zusatz katalytischer Mengen Methyltrioxorhenium(VII) (MTO) (**94**) umgesetzt. Als oxidierende Spezies dient der als reaktives Intermediat gebildete Rhenium-Bisperoxokomplex **95**, welcher dann ein Sauerstoffatom (vmtl. über den Spiro-Übergangszustand **96**) auf das möglichst elektronenreiche Olefin überträgt (**Schema 52**)<sup>37</sup>.



In der Literatur finden sich verschiedene Beispiele für Diepoxidierungen cyclischer Diene mit Wasserstoffperoxid unter MTO-Katalyse. Diese führten, im Gegensatz zu Reaktionen mit Persäuren, überwiegend zu den entsprechend *trans*-konfigurierten Produkten, was sich vermutlich dadurch erklären lässt, dass die oxidierende Katalysatorspezies **95** nach der Epoxidierung der ersten Doppelbindung bevorzugt von der sterisch anspruchsloseren Seite angreift.

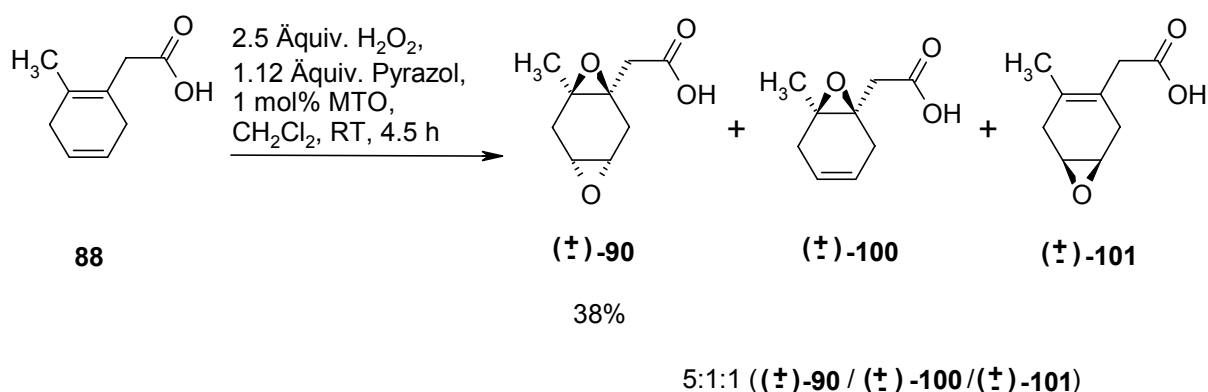
Ein typisches Beispiel hierfür ist die MTO-katalysierte Diepoxidierung von Cyclohexa-1,4-dien (**97**), bei der fast ausschließlich das *trans*-Diepoxid **98** erhalten wurde (**Schema 53**).<sup>38</sup>



**Schema 53**

Bei MTO-katalysierten Epoxidierungsreaktionen hatte es sich außerdem als vorteilhaft erwiesen, aromatische Stickstoff-Basen (wie z.B. Pyridin oder Pyrazol, siehe auch **Schema 53**) zuzusetzen. Dies wirkt in der Regel reaktionsbeschleunigend und hilft säurekatalysierte Epoxidöffnungen zu unterbinden. Die genaue Rolle dieser Verbindungen, die vermutlich an die apicale Position des Katalysators gebunden werden, ist aber noch immer Gegenstand der Forschung.<sup>39</sup>

In Anbetracht der Literaturergebnisse wurde auch Modellverbindung **88** unter MTO-Katalyse mit Wasserstoffperoxid und Zusatz eines Überschusses Pyrazol umgesetzt, wobei diese erwartungsgemäß zum *trans*-Diepoxid ( $\pm$ )-**90** reagierte. Die gewünschte Verbindung konnte nach säulenchromatographischer Reinigung allerdings nur in einer Ausbeute von 38% erhalten werden, was unter anderem wohl auch auf den unvollständigen Ablauf der Reaktion zurückzuführen war (**Schema 54**).



**Schema 54**

So enthielt das Rohprodukt neben dem Diepoxid ( $\pm$ )-**90** noch beträchtliche Mengen der beiden möglichen Vorläuferverbindungen ( $\pm$ )-**100** sowie ( $\pm$ )-**101**. Die <sup>1</sup>H NMR-spektroskopische Auswertung des Rohgemisches ergab ein Produktverhältnis von etwa 5:1:1 ((±)-**90**/(±)-**100**/(±)-**101**). Das entsprechend *cis*-konfigurierte Diepoxid ( $\pm$ )-**91** war hingegen nur in Spuren nachweisbar, was die *trans*-Selektivität dieser Methode unterstrich.



Die unvollständige Reaktion, trotz eines Überschusses von 2.5 Äquivalenten Wasserstoffperoxid, ist vermutlich die Folge einer säurekatalysierten Zersetzung der primär gebildeten Diperoxospezies des Katalysators **95** (z.B. durch den Zerfall von MTO in die starke Perrheniumsäure<sup>40</sup>). So ließen sich die Ausbeuten weder durch längere Reaktionszeiten noch drastisch erhöhte Katalysatormengen merklich vergrößern.

### 3.5.1.3 Untersuchungen zur regioselektiven Monoepoxidierung

#### 3.5.1.3.1 Epoxidierung der höher substituierten Position

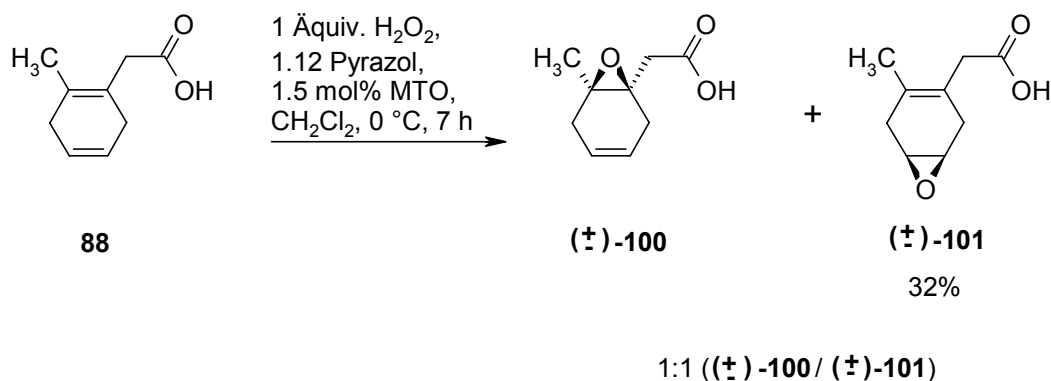
Bei einer Diepoxidierung der Cyclisierungsvorstufe **87**, wie mit Modellverbindung **88** durchgeführt, würde es frühzeitig zu einer Aktivierung der niedriger substituierten Cyclohexadien-Doppelbindung kommen. Diese Position sollte aber erst zum Abschluss der Synthese durch das Piperidin-Stickstoffatom angegriffen werden, um dann den letzten Ringschluss zu vollziehen. Folglich barg die Verwendung des Diepoxids die Gefahr, dass es bis dahin zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen könnte.

Aus diesem Grund war die Entwicklung einer weiteren Aktivierungsmethode vorgesehen, die es erlaubt, zielgerichtet nur die für die Lactonisierung benötigte Doppelbindung der Cyclisierungsvorstufe **87** zu epoxidieren. Dies sollte mit Blick auf die naturgemäß höhere Elektronendichte der betreffenden Position durch den Einsatz selektiver Epoxidierungsreagenzien erreichbar sein. Entsprechende Versuche wurden zunächst wieder mit der Modellverbindung **88** durchgeführt.

Die selektivste Monoepoxidierung von Modellverbindung **88** gelang schließlich durch das Umsetzen mit einer äquimolaren Menge MCPBA bei 0 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, wobei das Epoxidierungsreagenz sehr langsam (über 100 min) zugegeben wurde (**Schema 55**). Aus einer <sup>1</sup>H NMR-spektroskopischen Untersuchung des Rohproduktes ging hervor, dass die Reaktion vollständig verlaufen war und neben dem gewünschten Monoepoxid (**±**)-**100** nur eine kleinere Menge des *cis*-Diepoxids (**±**)-**91** entstanden



Monoepoxide ( $\pm$ )-**100** und ( $\pm$ )-**101**, aus dem letzteres mit einer Ausbeute von 32% isoliert werden konnte (**Schema 56**).



**Schema 56**

Die Verschiebung des Produktverhältnisses zu Gunsten von Verbindung ( $\pm$ )-**101** im Vergleich zum entsprechenden Persäure-Ansatz (vgl. **Schema 55**) war hier wohl auf den höheren sterischen Anspruch der oxidierenden Katalysatorspezies zurückzuführen. Eine selektive Epoxidierung der gewünschten Doppelbindung gelang jedoch nicht. Allerdings sollten diese sterischen Effekte bei einem entsprechenden Epoxidierungsversuch mit der eigentlichen Cyclisierungsvorstufe **87** aufgrund des N-geschützten Piperidylrestes eventuell stärker zum Tragen kommen.

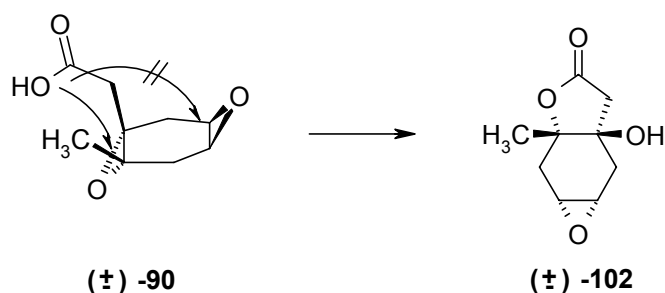
#### 3.5.1.4 Untersuchungen zur Lactonisierung der Modellverbindung **88** und ihrer Derivate

Mit den verschiedenen, anhand der Modellverbindung **88** entwickelten Methoden zur regioselektiven Monoepoxidierung sowie der selektiven *trans*-Diepoxidierung standen nun mehrere Verfahren zur Verfügung, die eine gezielte Aktivierung der 1,4-Cyclohexadienteilstruktur von **87** für die anschließenden Cyclisierungsschritte ermöglichen sollten.

Im letzten Abschnitt der Untersuchungen mit der Modellverbindung sollten nun geeignete Verfahren für den eigentlichen Lactonisierungsschritt ausgehend von den verschiedenen aus **88** erhaltenen Epoxiden gefunden werden.

#### 3.5.1.4.1 Versuche zur Hydroxylactonisierung des *trans*-Diepoxids ( $\pm$ )-**90**

Das *trans*-Diepoxid ( $\pm$ )-**90** sollte sich durch Zugabe von geeigneten Brønsted- oder Lewisäuren zum Hydroxylacton ( $\pm$ )-**102** cyclisieren lassen. Ein entsprechender Angriff der Carbonsäuregruppe an der zweiten Epoxidfunktion war aufgrund der relativen *cis*-Stellung der betreffenden Gruppen nicht zu erwarten (**Schema 57**).



**Schema 57**

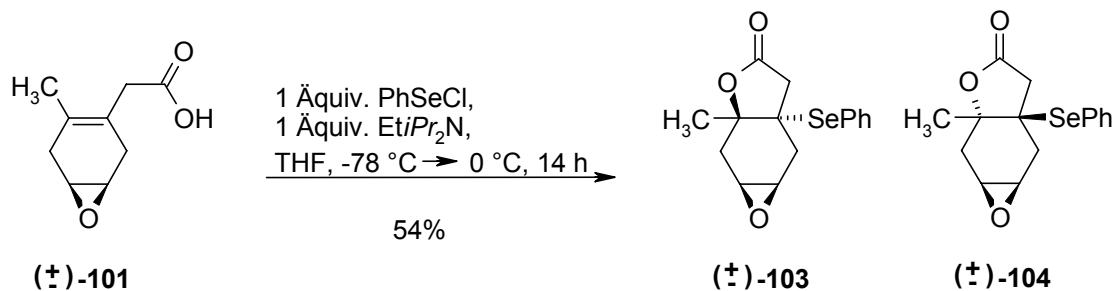
Die entsprechenden Versuche mit ( $\pm$ )-**90** verliefen allerdings nicht so problemlos wie erhofft. So kam es bei der Reaktion des *trans*-Diepoxids mit 0.25 Äquivalenten  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (THF, 0 °C, 2.5 h) oder bei der Umsetzung in einem 1:2-Gemisch aus Trifluoressigsäure und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (RT, 21 h) nur zur Bildung einer Vielzahl nicht näher charakterisierbarer, stark polarer Substanzen. Da die IR-Spektren der erhaltenen Stoffgemische zwischen  $1740\text{-}1775\text{ cm}^{-1}$  keine Banden aufwiesen, konnte das Entstehen von Verbindungen mit einer gesättigten bzw. ungesättigten 5-Ring-Lactonfunktion ausgeschlossen werden. Zudem sprach auch die hohe Polarität der entstanden Substanzen, die im Dünnschichtchromatogramm ( $\text{SiO}_2$ ) nur mit Essigsäurezusatz liefen, gegen eine erfolgreiche Lactonisierung. Die Vielzahl der Zersetzungsprodukte ließ vermuten, dass es aufgrund der Anwesenheit der zweiten Epoxidfunktion zu mehreren unerwünschten Nebeneaktionen gekommen war.

Dagegen führten alternative Lactonisierungsversuche unter Zusatz äquimolarer Mengen Trimethylsilyltriflat oder Triflourmethansulfonsäure ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT  $\rightarrow$  40 °C, 5 h) zu überhaupt keinem Stoffumsatz.

#### 3.5.1.4.2 Hydroxylactonisierung des Monoepoxids ( $\pm$ )-**101**

In Verbindung ( $\pm$ )-**101** ist die niedriger substituierte Doppelbindung als Epoxid „geschützt“. Dies schränkt die möglichen Lactonisierungsverfahren für eine Reaktion mit der verbliebenen  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Carbonsäurestruktureinheit auf Methoden ein, die unter neutralen bis basischen Bedingungen arbeiten. Dazu zählen einige klassische Lactonisierungsmethoden wie z.B. die Selenolactonisierung.<sup>41,42</sup>

Folglich wurde ( $\pm$ )-**101** in Anlehnung an gängige Selenolactonisierungsmethoden mit Phenylselenylchlorid unter Zusatz einer äquimolaren Menge Hünig-Base in THF zur Reaktion gebracht, wobei ein unpolareres Produkt entstand, das anschließend durch Säulenchromatographie isoliert wurde. Hierbei handelte es sich zweifelsfrei um eines der beiden möglichen diastereomeren Selenolactone ( $\pm$ )-**103** oder ( $\pm$ )-**104** (**Schema 58**). So wies das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) der betreffenden Substanz neben den aromatischen Signalen für den Phenylselenylrest ( $\delta = 7.33\text{--}7.66$  ppm, 4 H) u.a. auch zwei deutlich hochfeldverschobene Dubletts ( $\delta = 2.52$  und  $2.59$  ppm, 2 H) für die geminalen Wasserstoffatome im Lactonring gegenüber den entsprechenden Signalen des Edukts ( $\delta = 2.92$  und  $3.16$  ppm) auf. Zudem bestätigte eine entsprechende IR-Bande bei  $1777\text{ cm}^{-1}$  das Vorliegen eines gesättigten 5-Ring-Lactons. Die relative Konfiguration der erhaltenen Verbindung wurde nicht zugeordnet.



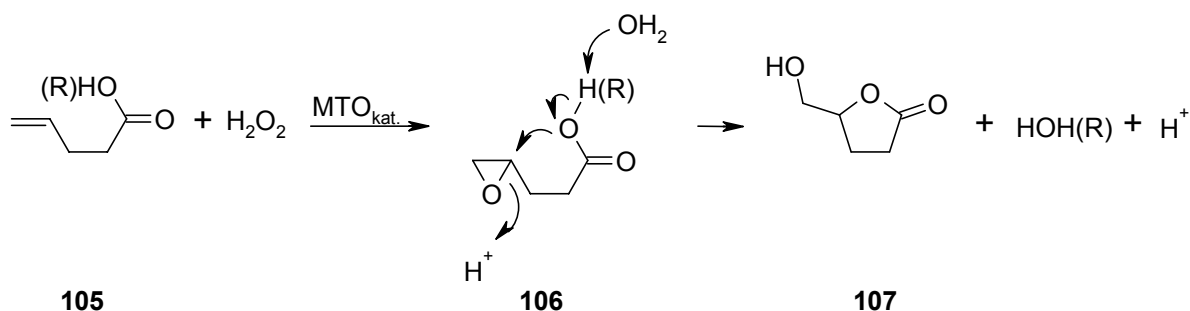
Schema 58

Die Eliminierung des Selenylrestes zum entsprechenden  $\gamma$ -Butenolid wurde nicht mehr versucht. Diese sollte aber durch die Anwendung literaturbekannter Verfahren, wie beispielsweise durch Umsetzen mit MCPBA oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, problemlos möglich sein.<sup>42</sup>

#### 3.5.1.4.3 Hydroxylactonisierung in einem Schritt ausgehend von **88**

Bei allen bisher untersuchten Lactonisierungsmethoden musste zuerst mindestens eine der beiden Doppelbindungen des ungesättigten Sechsrings derivatisiert werden. Durch die Anwendung geeigneter Verfahren sollte es jedoch möglich sein, den Lactonring direkt aus der Cyclisierungsvorstufe in einem Schritt aufzubauen.

So hatten Untersuchungen von *H. Tan et al.*<sup>43</sup> gezeigt, dass bei der Oxidation  $\gamma,\delta$ -ungesättigter Carbonsäuren oder Ester (z.B. **105**) mit Wasserstoffperoxid unter MTO-Katalyse nicht die Epoxycarbonsäuren bzw. -ester (z.B. **106**), sondern sogleich die entsprechenden Hydroxylactone (z.B. **107**) erhalten werden (**Schema 59**). Da in diesem Fall keine Hilfsbase zugegeben worden war, konnte die Lactonisierung der nach dem Katalysecyclus (vgl. **Schema 52**) primär entstandenen Epoxide (z.B. **106**) durch im Gemisch vorhandene Protonen eingeleitet werden. Diese stammten vermutlich aus der ungesättigten Carbonsäure selbst oder aus der Zersetzung des MTO zu Perrheniumsäure.

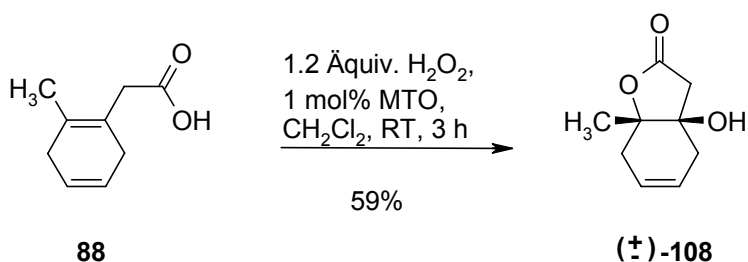


Schema 59

Allerdings waren derartige Versuche bisher weder mit  $\beta,\gamma$ - noch mit mehrfach ungesättigten Carbonsäuren durchgeführt worden.

Bei den MTO-katalysierten Monoepoxidierungsversuchen der Modellverbindung **88** unter Zusatz von Pyrazol waren beide Doppelbindungen des ungesättigten Sechsrings gleichermaßen epoxidiert worden (vgl. **Schema 56**), weswegen auch bei der abgewandelten Methode ohne Basenzusatz mit ähnlichen Regioselektivitätsproblemen zu rechnen war.

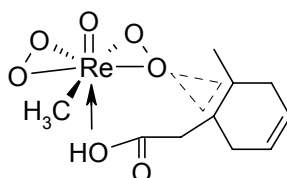
Erfreulicherweise bestätigten sich diese Befürchtungen aber nicht. So wurde bei der Reaktion von **88** mit 1.2 Äquivalenten Wasserstoffperoxid unter Zusatz einer katalytischen Menge MTO als einziges Produkt das Hydroxylacton ( $\pm$ )-**108** gebildet (**Schema 60**), welches säulenchromatographisch mit einer Ausbeute von 59% isoliert werden konnte.



Schema 60

Die unerwartet gute Regioselektivität beim Angriff auf die tetrasubstituierte Doppelbindung in **88** geht vermutlich auf die Bindung des Rhenium-Katalysators durch die Carbonsäurefunktion des Substrats zurück. Es ist anzunehmen, dass die Carbonsäurefunktion die apicale Position des Katalysators besetzt, welche

ansonsten vermutlich durch die zugesetzte Hilfsbase eingenommen wird (**Schema 61**). Dies dürfte das Katalysatorzentrum in Richtung der höher substituierten Seite der Cyclohexadieneinheit dirigieren. Als Folge einer Oxidation der betreffenden Position und anschließender Lactonisierungsreaktion würde sich so das beobachtete Produkt ( $\pm$ )-**108** ergeben.



**Schema 61**

Damit schien nun eine brauchbare Methode gefunden zu sein, die es erlaubt, den Lactonring in einem Schritt aufzubauen, ohne zuerst regioselektiv die tetrasubstituierte Doppelbindung epoxidieren zu müssen. Cyclisierungsversuche mit dem höher substituierten Monoepoxid ( $\pm$ )-**100** wurden aus diesem Grund nicht mehr durchgeführt.

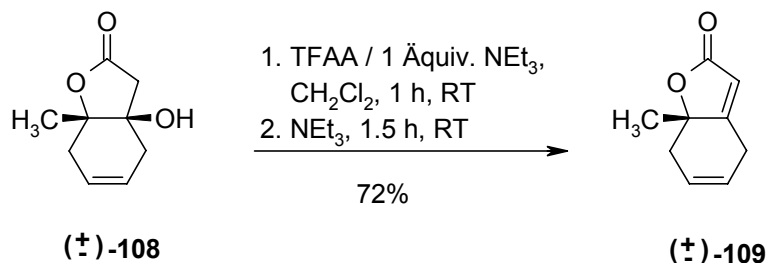
#### 3.5.1.5 Umwandlung von ( $\pm$ )-**108** in das $\gamma$ -Butenolid ( $\pm$ )-**109**

Die Eliminierungsreaktion von  $\text{H}_2\text{O}$  aus ( $\pm$ )-**108** unter Bildung des  $\gamma$ -Butenolids ( $\pm$ )-**109** bildete den Abschluss der Synthesesequenz mit Modellverbindung **88**. Dazu war vorgesehen, die Alkoholfunktion nach dessen Überführung in eine gute Abgangsgruppe auf basischem Wege zu eliminieren. Dies sollte keine Probleme bereiten, da die  $\text{CH}_2$ -Gruppe in  $\alpha$ -Position zur Lactoneinheit sowohl bei Modellverbindung **88** als auch bei der Cyclisierungsvorstufe **87** die acideste Position im Molekül darstellt.

Entsprechend glatt ließ sich das Hydroxylacton ( $\pm$ )-**108** dann in der Tat zum  $\gamma$ -Butenolid ( $\pm$ )-**109** umsetzen, wobei die Alkoholfunktion zunächst mit



Trifluoressigsäureanhydrid derivatisiert und anschließend auf basischem Wege eliminiert wurde (**Schema 62**).



**Schema 62**

### 3.5.2 Untersuchungen zur Lactonisierung der Cyclisierungsvorstufe **87**

#### 3.5.2.1 Versuche zur MTO-katalysierten Hydroxylactonisierung von **87**

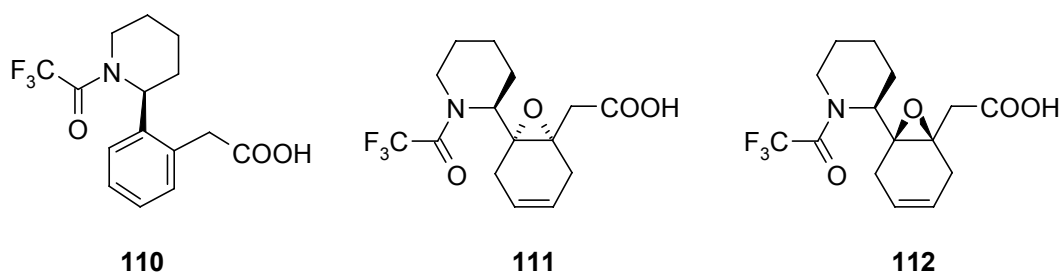
Die Versuche mit Modellverbindung **88** ließen vermuten, dass sich der Aufbau des Hydroxylactonrings auch bei der eigentlichen Cyclisierungsvorstufe **87** am schnellsten durch die MTO-katalysierte Methode ohne Zusatz einer Hilfsbase erreichen lässt.

Entsprechend wurde **87** mit einer äquimolaren Menge Wasserstoffperoxid unter Zusatz von 5 mol% MTO umgesetzt. In der Anfangsphase der Reaktion (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 4 h) konnte dünnschichtchromatographisch das Entstehen zweier Produkte beobachtet werden, welche sich jedoch im weiteren Verlauf (RT, 17 h) vollständig zersetzten.

Das IR-Spektrum des so erhaltenen Stoffgemisches ergab keinen Hinweis auf die Bildung eines 5-Ring-Lactons, da eine entsprechende Bande bei ~1775 cm<sup>-1</sup> fehlte. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) zeigte allerdings die Bildung mehrerer aromatischer sowie aliphatischer Produkte an. So sprachen beispielsweise ein im Vergleich mit dem Ausgangsprodukt (δ = 4.92 ppm) deutlich tieffeldverschobenes dd-Muster für das NCH-Wasserstoffatom (δ = 5.68 ppm, 1 H) sowie die entsprechend

tiefelfeldverschobenen Dubletts der beiden geminalen  $\text{ArCH}_2$ -Protonen ( $\delta = 3.67$  bzw.  $3.87$  ppm, 2 H) für die Bildung des Aromaten **110** (Schema 63).

Dies legte zunächst die Vermutung nahe, dass es sich bei den beiden eingangs detektierten Verbindungen zwar um die gewünschten Monoepoxide **111** und **112** gehandelt hatte, die dann aber durch säurekatalysierte Epoxid-Hydrolyse unter anderem in die entsprechenden Dirole überführt wurden, worauf sich die Aromatisierung zu **110** anschloss. Die vermeintliche Bevorzugung der Epoxidhydrolyse vor der Lactonisierung ließe sich beispielsweise mit einem von der Trifluoracetyl-Schutzgruppe ausgehenden Nachbargruppeneffekt erklären.



Schema 63

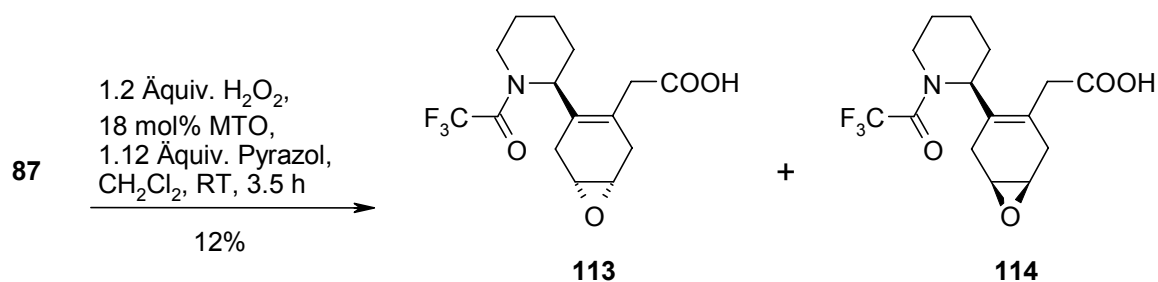
Um die vermuteten Vorgänge genauer zu untersuchen, wurde der Versuch noch einmal unter Zusatz von Pyrazol wiederholt. Bei Zusatz einer Hilfsbase war bei dieser Methode (wie schon oben erläutert) zu erwarten, dass eine direkte Lactonisierung ausbleibt. Die Anwesenheit einer Stickstoffbase sollte die Öffnung eines primär gebildeten Epoxids durch Säure unterbinden, und damit die Isolierung und Charakterisierung der Zwischenprodukte **111** und **112** erlauben.

Bei der entsprechenden Umsetzung der Cyclisierungsvorstufe **87** wurden im DC die gleichen zwei Verbindungen detektiert wie zu Beginn der zuletzt beschriebenen Reaktion. Diesmal wurde die Reaktion nach Auftreten der beiden Verbindungen sofort abgebrochen und das Rohprodukt im unmittelbaren Anschluss säulenchromatographisch gereinigt. So gelang es, zumindest die unpolare der beiden Substanzen, wenngleich mit niedriger Ausbeute, zu isolieren.

Das Massenspektrum dieser Verbindung zeigte zwar einen passenden Molpeak (CI) bei  $m/z = 334$ , der auf die Bildung von **111** oder **112** hinwies, allerdings ließ das

Ausbleiben der erwarteten olefinischen  $^1\text{H}$  NMR-Signale schnell erkennen, dass es sich bei der erhaltenen Verbindung um eines der beiden diastereomeren, niedriger substituierten Epoxide **113** oder **114** handeln musste (**Schema 64**). Die relative Konfiguration der isolierten Verbindung wurde nicht zugeordnet.

Bei der zweiten, nicht isolierten Verbindung handelte es sich sehr wahrscheinlich um das dazu diastereomere Epoxid. Vergleichende Dünnschichtchromatogramme mit dem später auf anderem Wege zugänglichen Epoxidgemisch **113/114** bestätigten dies.



**Schema 64**

### 3.5.2.2 Versuche zur Hydroxylactonisierung nach der Epoxidierung von **87**

Die beobachtete, selektive Epoxidierung der niedriger substituierten Doppelbindung von **87** beim MTO-katalysierten Verfahren (sowohl mit als auch ohne Basenzusatz) entsprach nicht den Erfahrungen mit dem Modellsystem **88**. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der höhere sterische Anspruch des N-geschützten Piperidinyln-Restes in **87**, der den Zugang des Katalysators zur tetrasubstituierten Doppelbindung behindert. Die Hydroxylactonisierung von **87** war deshalb vermutlich nicht in einem Schritt erreichbar.

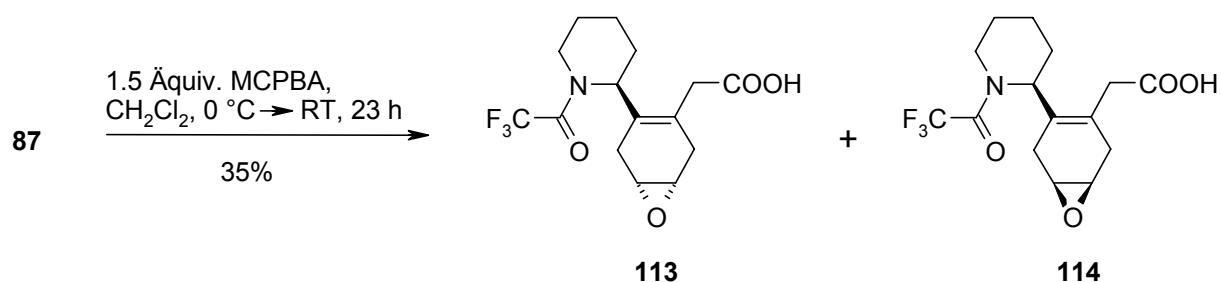
#### 3.5.2.2.1 Epoxidierung von **87** mit MCPBA

Eine Alternative zur direkten Hydroxylactonisierung bestand darin, zunächst die Darstellung der höher substituierten Epoxide **111** und **112** durch Umsetzen von **87**

mit MCPBA zu versuchen. Immerhin hatte die Reaktion der Modellverbindung **88** mit MCPBA zur selektiven Epoxidierung der entsprechenden Doppelbindung geführt (vgl. **Schema 55**).

Diesbezügliche Versuche mit handelsüblicher MCPBA (~30% H<sub>2</sub>O) führten zunächst zur Bildung zweier Verbindungen, die sich aber im Verlauf der Reaktion zersetzten. Da auch hier wieder von einer wässrigsauren Hydrolyse primär entstandener Epoxide ausgegangen werden musste, wurde auf die Verwendung von „wasserfreier“ MCPBA übergegangen. Dazu wurde die käufliche Persäure mit Phosphatpuffer (pH 7) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.<sup>44</sup>

Bei einem entsprechenden Versuch mit der so gewonnenen, reinen MCPBA entstanden jedoch, wie schon bei den MTO-katalysierten Lactonisierungsversuchen, nur die niedriger substituierten Epoxide **113** und **114**, die diesmal jedoch beide isoliert und zweifelsfrei identifiziert werden konnten (**Schema 65**). Die schlechte Ausbeute der beiden Diastereomere (20% bzw. 15%, ohne Zuordnung der relativen Konfiguration) war dabei offensichtlich auf den unvollständigen Umsatz des Ausgangsmaterials zurückzuführen, da eine Bildung von Nebenprodukten nicht festgestellt werden konnte.



**Schema 65**

#### 3.5.2.2.2 Epoxidierung von **87** mit MMPP

Mit Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP)<sup>45</sup> stand ein weiteres Epoxidierungsreagenz zur Verfügung, welches jedoch typischerweise in Wasser oder Alkoholen als

Lösungsmittel zum Einsatz kommt. Zudem hatte die Verwendung von MMPP bereits an verwandten 1,4-Cyclohexadienen zur hoch selektiven Oxidation der tetrasubstituierten Doppelbindung geführt.<sup>46</sup>

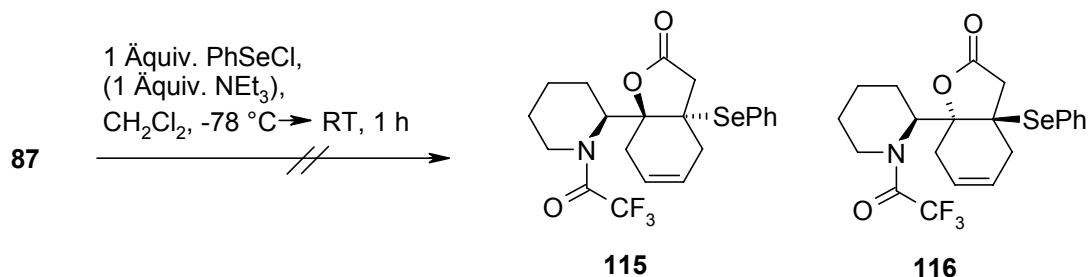
In Anlehnung an einschlägige Literaturvorschriften<sup>46</sup> wurde auch **87** mit 0.85 Äq MMPP in 95%igem EtOH zur Reaktion gebracht (RT, 18.5 h). Dabei konnte dünnschichtchromatographisch trotz äußerst geringem Stoffumsatz neben Spuren der unerwünschten Monoepoxide **113** und **114** eine bislang unbekannt Verbindung detektiert werden. Das dünnschichtchromatographische Laufverhalten der erhaltenen Substanz, die wesentlich polarer als die Ausgangsverbindung war und zudem nur bei Zusatz von Essigsäure lief, deutete zwar auf das gewünschte Epoxid **111** oder **112** hin, die entstandene Stoffmenge reichte jedoch für eine Isolierung und Identifizierung nicht aus.

Um der neu entstandenen Verbindung habhaft zu werden, wurde der Versuch noch einmal mit dem Natrium-Salz von **87**, welches *in situ* durch Zugabe von NaOH hergestellt wurde, wiederholt. Die Salzbildung sollte den -I-Effekt der Carboxyfunktion verringern und so die Elektronendichte der gewünschten Doppelbindung erhöhen wie auch den anschließenden Cyclisierungsschritt erleichtern. Allerdings gelang es auch durch diese Vorgehensweise nicht, die vermeintlich elektronenreichere Doppelbindung in nennenswerter Weise zu epoxidieren, oder auch nur den Stoffumsatz zu erhöhen.

### 3.5.2.3 Versuche zur Selenolactonisierung von **87**

Alternativ wurde die Selenolactonisierung von **87** versucht (**Schema 66**). Dazu wurde die Verbindung zunächst ohne den Zusatz einer Base mit einer äquimolaren Menge Phenylselenenylchlorid zur Reaktion gebracht. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohprodukts belegte zwar den kompletten Umsatz der Ausgangsverbindung, allerdings wies es keine olefinischen Signale mehr auf, was auf einen selektiven Angriff des elektrophilen Reagenzes an der disubstituierten anstatt der tetrasubstituierten Doppelbindung schließen ließ.

Bei einer analogen Reaktion unter Zusatz einer äquimolaren Menge  $\text{NEt}_3$  kam es trotz vergleichbarer Reaktionsbedingungen nur zu einer teilweisen Umsetzung des Startmaterials. Die weitere  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Auswertung des Rohprodukts ließ allerdings, wie beim vorigen Versuch, nur auf einen selektiven Angriff des Selenreagenzes an der disubstituierten Doppelbindung – das heißt mit falscher Regioselektivität – schließen.



**Schema 66**

#### 3.5.2.4 Versuche zur Halolactonisierung von **87**

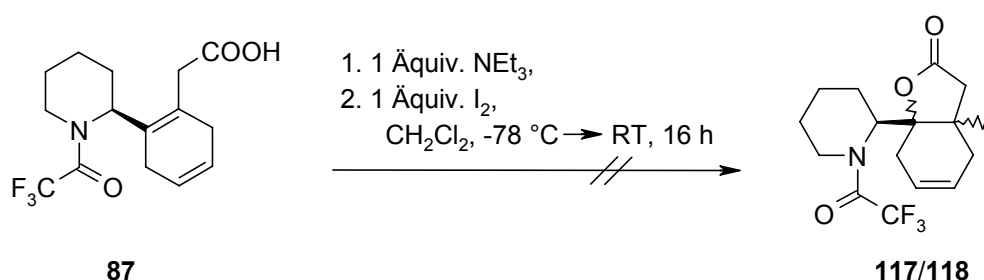
Als eine weitere Methode um **87** in ein geeignetes Lactonderivat zu überführen, bot sich eine Halolactonisierungsreaktion an. Dabei sollte die Cyclisierungsvorstufe **87** unter Zusatz von Basen mit einem Äquivalent Brom oder Iod umgesetzt werden und so die entsprechenden  $\beta$ -halogenierten  $\gamma$ -Lactonderivate ergeben.

##### 3.5.2.4.1 Iodlactonisierung von **87**

Zunächst wurde die Iodlactonisierung von **87** versucht. Da Iod im Vergleich zu Brom das unreaktivere elektrophile Reagenz darstellt, sollte dieses Halogen vermutlich auch selektiver mit der elektronenreicheren Doppelbindung der Cyclisierungsvorstufe reagieren.

Für die gewünschte Cyclisierung wurde **87** nach Zusatz von 1 Äquivalent  $\text{NEt}_3$  mit einer äquimolaren Menge Iod in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zur Reaktion gebracht (**Schema 67**). Dabei wurde die Reaktionstemperatur beginnend von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  über 16 h bis auf RT erhöht. Am Ende der Reaktion konnte jedoch keinerlei Verbrauch des eingesetzten Edukts festgestellt werden. Auch das Erwärmen des Ansatzes bis auf  $40\text{ }^\circ\text{C}$  führte zu keinem Umsatz.

Somit schien die Reaktivität von Iod für einen effektiven Angriff an eine der beiden Cyclohexen-Doppelbindungen in **87** nicht auszureichen.



**Schema 67**

#### 3.5.2.4.2 Bromlactonisierung von **87**

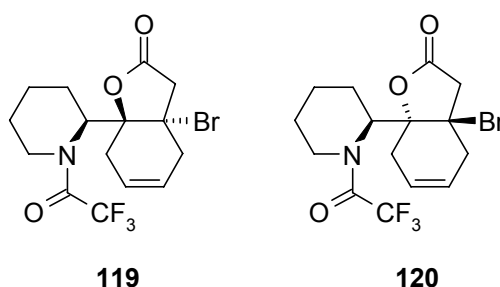
Wegen seiner höheren Elektrophilie sollte eine Reaktion mit Brom in jedem Fall zu einem Angriff an einer der beiden Doppelbindungen von **87** führen.

Für die Cyclisierung wurde **87** analog zum Vorgehen beim Iodlactonisierungsversuch mit einer äquimolaren Menge Brom unter Zusatz von 1 Äquivalent  $\text{NEt}_3$  umgesetzt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 16 h). Beim Erwärmen von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  auf RT entfärbte sich der Ansatz, im Gegensatz zum entsprechenden Iodlactonisierungsversuch, komplett, was den vollständigen Verbrauch des Broms anzeigte.

Allerdings zeigte das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des erhaltenen Stoffgemischs, dass tatsächlich nur ein kleiner Teil des Edukts umgesetzt worden war. Eine eindeutige Zuordnung der entsprechenden Signale war jedoch nicht möglich.

Im IR-Spektrum des Rohproduktes, war eine kleine Bande bei  $1789\text{ cm}^{-1}$  auffällig, die auf die Bildung einer Verbindung mit einer Bromlactoneinheit wie die Diastereomere

**119** oder **120** hindeutete (**Schema 68**). Diese Vermutung wurde noch durch zwei im Massenspektrum vorhandene, wenngleich intensitätsärmere Massenpeaks (CI) bei  $m/z = 396$  und  $398$ , gestützt, die mit der Struktur der Verbindungen **119** bzw. **120** (mit Isotopenmuster) im Einklang waren. Allerdings war es aufgrund der äußerst geringen Stoffmengen nicht möglich, eines der beiden mutmaßlichen Bromlactone **119** bzw. **120** zu isolieren.



**Schema 68**

### 3.5.3 Lactonisierungsversuche mit neuen Cyclisierungsvorstufen dargestellt aus **87**

Die wenig erfolgreichen Lactonisierungsversuche von **87** beruhten offensichtlich auf der Schwierigkeit, die höher substituierte Cyclohexadien-Doppelbindung in **87** durch elektrophile Reagenzien anzugreifen. Dieses Erkenntnis führte zu der Überlegung, die zunächst als Cyclisierungsvorstufe vorgesehene N-geschützte Aminosäure **87** in geeigneter Weise zu derivatisieren, um so eine bessere Reaktivität hinsichtlich der betreffenden Doppelbindung zu erreichen.

#### 3.5.3.1 Untersuchungen mit dem Acetal **125**

Eine Möglichkeit, die aufgetretenen Regioselektivitätsprobleme bei der Aktivierung der 1,4-Cyclohexadienteilstruktur zu umgehen, bestand darin, die niedriger substituierte Doppelbindung so zu funktionalisieren, dass sie vor dem Angriff elektrophiler Reagenzien geschützt ist. Dies würde auch die Anwendung



drastischeren Reaktionsbedingungen zur Aktivierung der verbliebenen Doppelbindung ermöglichen.

Zum Schutz der betreffenden Doppelbindung erschien es u.a. sinnvoll, diese zunächst einer *cis*-Hydroxylierung zu unterziehen und das resultierende 1,2-Diol anschließend zum Schutz in ein Acetal zu überführen.

#### 3.5.3.1.1 Darstellung von **121** und **122**

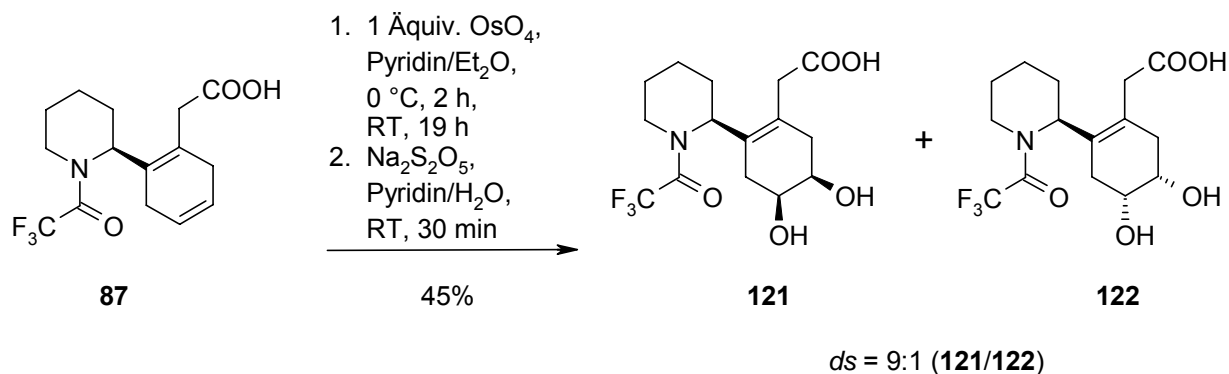
Zur gezielten *cis*-Hydroxylierung der disubstituierten Doppelbindung von **87** sollte OsO<sub>4</sub> eingesetzt werden, da anzunehmen war, dass der Angriff des Metalloxids aus sterischen Gründen an der gewünschten Position erfolgt.<sup>47</sup> Das resultierende 1,2-Diol sollte anschließend in Form eines Acetals geschützt werden. Besonders vorteilhaft erschien hierbei die Überführung in ein Acetonid, da sich die ursprüngliche Doppelbindung aus diesem Acetal unter milden Bedingungen regenerieren lassen sollte<sup>48</sup>. Die übliche Vorgehensweise hierfür besteht in der Hydrolyse des Acetals, der anschließenden Überführung des resultierenden Diols in ein cyclisches Thiocarbonat und der abschließenden Eliminierungsreaktion zum Olefin durch Umsetzen mit Ni(COD)<sub>2</sub>.

Zur *cis*-Hydroxylierung von Olefinen können stöchiometrische oder katalytische Mengen OsO<sub>4</sub> eingesetzt werden. Beim katalytischen Prozess wird eine äquimolare Menge eines Cooxidans (z.B. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>49</sup>, *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid<sup>50</sup>, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub><sup>51</sup>) zugesetzt, welches die Aufgabe hat, den intermediär gebildeten Osmat(VI)ester oxidativ unter Regeneration von OsO<sub>4</sub> zu spalten.

Werden chirale Verbindungen einer *cis*-Hydroxylierung unter Verwendung stöchiometrischer Mengen OsO<sub>4</sub> unterzogen, fällt der Diastereomenüberschuss der Produkte erfahrungsgemäß deutlich größer aus als beim katalytischen Prozess<sup>52</sup>.

Auch bei der *cis*-Hydroxylierung von **87** war eine hohe Diastereoselektivität von Interesse, da neben dem Stereozentrum des Piperidinringes auch die Stereochemie der Acetal-geschützten 1,2-Diol-Einheit Einfluss auf den stereoselektiven Verlauf des anschließend geplanten Lactonisierungsschrittes haben sollte.

Dementsprechend wurde **87** zunächst mit einer stöchiometrischen Menge  $\text{OsO}_4$  umgesetzt. Bei der Reaktion wurde nur etwa 60% des eingesetzten Startmaterials verbraucht. Nach reduktiver Spaltung des Osmat(VI)esters wurde aber das gewünschte Produkt als ein 9:1-Gemisch der beiden diastereomeren Diole **121** und **122** erhalten. Die anschließende säulenchromatographische Reinigung lieferte ein Gemisch aus **121** und **122** in einer Gesamtausbeute von 45% (**Schema 69**).

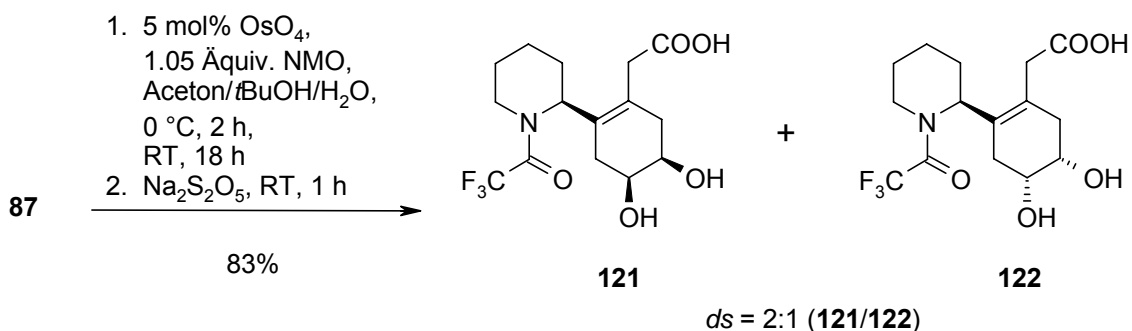


**Schema 69**

Die relativen Konfigurationen der beiden Verbindungen **121** und **122** ergaben sich aus der Röntgenstrukturanalyse des aus **122** erhaltenen Acetals **126** (vgl. **Schema 72**).

Angesichts der schleppenden Umsetzung, sowie der durch den stöchiometrischen Einsatz von  $\text{OsO}_4$  resultierenden Kosten wurde trotz der zu befürchtenden schlechteren Diastereoselektivitäten auf die katalytische Variante der *cis*-Hydroxylierung übergegangen.

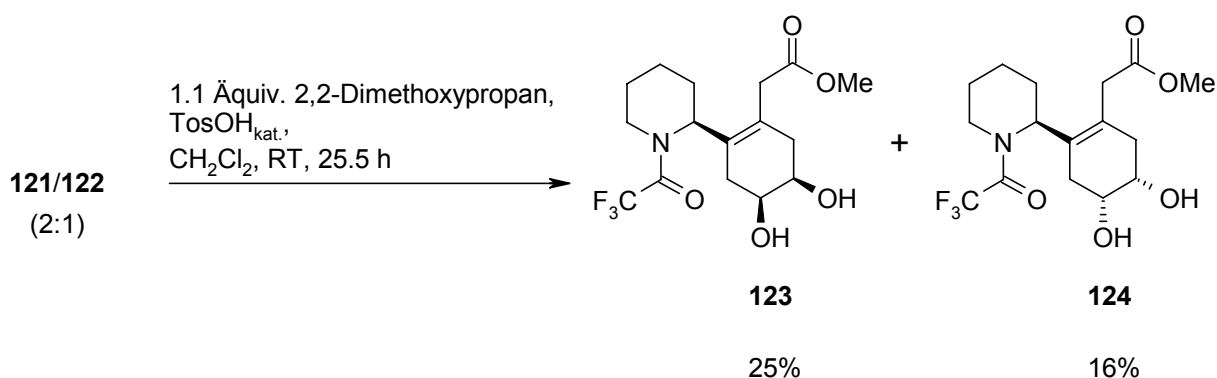
So wurde **87** in Anlehnung an entsprechende Literaturvorschriften<sup>50</sup> mit 5 mol%  $\text{OsO}_4$  umgesetzt. Als Cooxidans diente eine stöchiometrische Menge N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO). Dabei wurde das Startmaterial vollständig in die beiden diastereomeren Diole **121** und **122** überführt, die in einem Verhältnis von 2:1 (**121/122**) anfielen. Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte das Gemisch **121/122** schließlich in einer hervorragenden Gesamtausbeute von 83% isoliert werden (**Schema 70**).



Schema 70

Da eine Trennung der beiden diastereomeren Diole **121** und **121** durch einfache Säulenchromatographie nicht möglich war, wurde für den nächsten Reaktionsschritt, die Überführung in die entsprechenden Acetale, das Gemisch aus **121** und **122** verwendet, da angenommen werden konnte, dass sich die so derivatisierten Verbindungen dann besser trennen ließen.

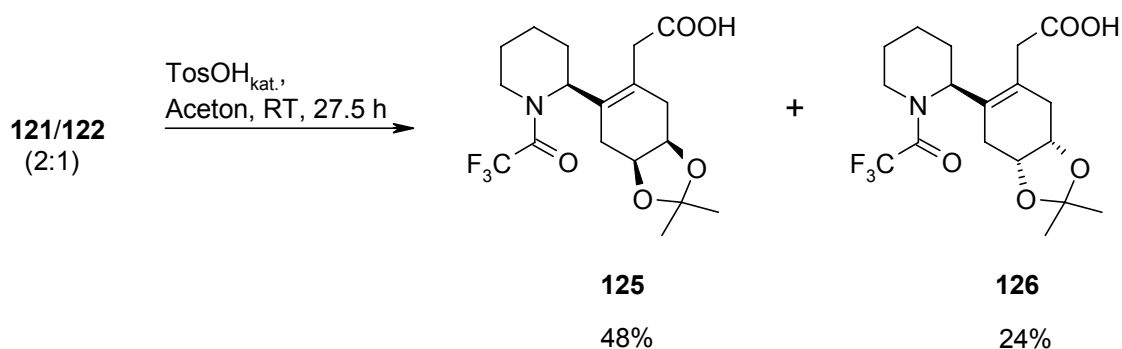
Säurekatalysierte Umacetalisierungen mit 2,2-Dimethoxypropan sind eine gängige Methode, um 1,2-Diole in ihre Acetonide zu überführen.<sup>53</sup> Bei der entsprechenden Umsetzung des Stoffgemisches **121/122** entstanden allerdings nicht die erwarteten Acetonide, sondern fast ausschließlich die diastereomeren Methylester **123** und **124**. Diese konnten durch Säulenchromatographie in mittlerer Ausbeute isoliert, sowie durch <sup>1</sup>H NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen eindeutig identifiziert werden (**Schema 71**).



Schema 71

Zur Darstellung der gewünschten Acetonide wurde daraufhin auf die klassische Methode<sup>54,55</sup> übergegangen, bei der Dirole direkt mit Aceton unter Säurekatalyse umgesetzt werden.

Bei der entsprechenden Reaktion des 2:1-Gemisches **121/122** in Aceton unter Zusatz einer katalytischen Menge Toluolsulfonsäure bildeten sich dann in der Tat die beiden diastereomeren Acetale **125** und **126**, die wie erwartet, durch einfache Säulenchromatographie getrennt werden konnten (**Schema 72**). Das Verhältnis der isolierten Verbindungen betrug etwa 2:1 (**125/126**). Die relative Konfiguration der beiden Verbindungen folgte aus einer für **126** durchgeführten Röntgenstrukturanalyse.



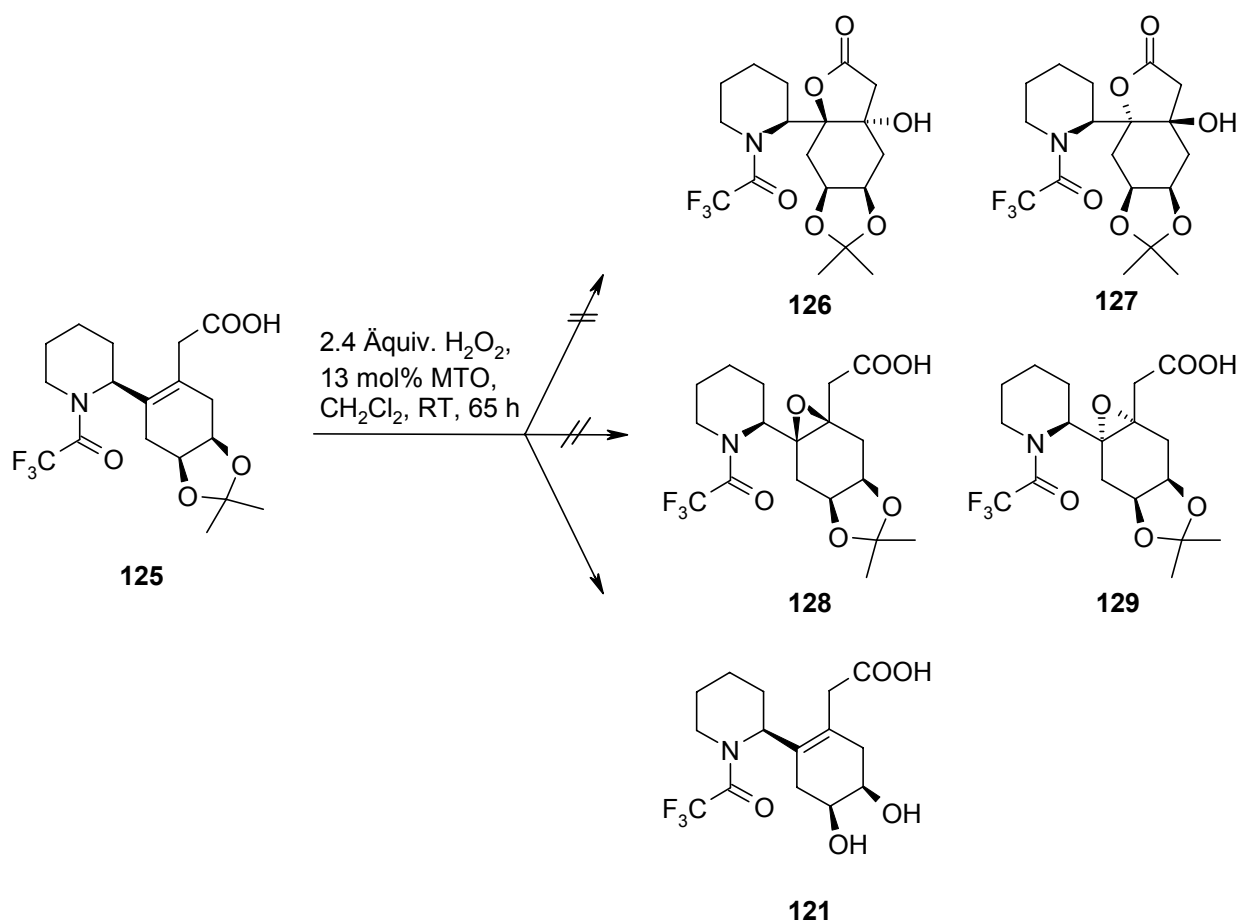
**Schema 72**

Bei der Dihydroxylierung von **87** mit katalytischen Mengen  $\text{OsO}_4$  war **121** zwar nur mit geringer Diastereoselektivität gebildet worden, gleichwohl war es mit dem daraus hergestellten Folgeprodukt **125** nun möglich, die Cyclisierung der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Carbonsäureteilstruktur zumindest exemplarisch zu untersuchen

#### 3.5.3.1.2 Versuche zur Hydroxylactonisierung von **125** unter MTO-Katalyse

Die Lactonisierung der neu hergestellten Cyclisierungsvorstufe **125** sollte als erstes durch Umsetzen mit Wasserstoffperoxid unter MTO-Katalyse versucht werden. Diese Vorgehensweise hatte bereits bei der Modellverbindung in einem Schritt zum Hydroxylacton geführt, bei der Cyclisierungsvorstufe **87** allerdings nur eine Epoxidierung der niedriger substituierten Doppelbindung bewirkt. Bei Verbindung **125** sollte sich nun erweisen, ob ein Angriff der oxidierenden Katalysatorspezies an die gewünschte Position überhaupt möglich ist. Dazu waren eventuell härtere Reaktionsbedingungen (wie z.B. höhere Temperaturen) notwendig.

Folglich wurde **125** bei RT über 65 h mit 2.4 Äquivalenten Wasserstoffperoxid unter Zusatz einer katalytischen Menge MTO umgesetzt (**Schema 73**). Im Verlauf dieser Reaktion ließ sich dünnenschichtchromatographisch der vollständige Verbrauch des Startmaterials unter Bildung mehrerer stark polarer Substanzen beobachten.



Schema 73

Das IR-Spektrum des erhaltenen Stoffgemisches wies im Carbonylbereich lediglich zwei Banden bei 1700 cm<sup>-1</sup> und 1683 cm<sup>-1</sup> auf, die auf das Trifluoracetamid sowie eine unveränderte Carbonsäurefunktion hindeuteten. Eine entsprechende Bande bei 1775 cm<sup>-1</sup>, die auf ein 5-Ring-Lacton hinweisen würde, war allerdings nicht vorhanden. Somit konnte die Bildung der diastereomeren Hydroxylactone **126** oder **127** ausgeschlossen werden. Zudem bestätigten massenspektroskopische Untersuchungen, dass sich offensichtlich auch keines der Epoxide **128** oder **129**, als vermeintliche Vorläuferverbindungen von **126** bzw. **127**, gebildet hatte. Auffällig war ein entsprechender Massenpeak (CI) bei  $m/z = 352$ , der auf das Diol **121** (**Schema**

**73)** wies. Dessen Bildung ließe sich mit einer wässrigsauren Hydrolyse der Acetalschutzgruppe erklären. Als Protonenquelle kommt vermutlich bei der Zersetzung des Katalysators gebildete Perrheniumsäure in Betracht.

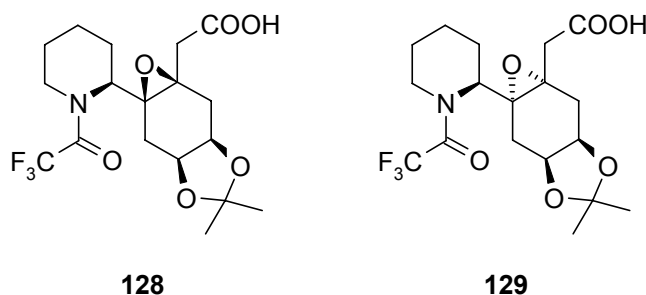
Weitergehende Versuche zur MTO-katalysierten Hydroxylactonisierung unter verschärften Bedingungen ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 40 °C, 10–24h) brachten keine neuen Erkenntnisse, einzig der Verbrauch der Ausgangsverbindung erfolgte schneller.

#### 3.5.3.1.3 Epoxidierung von **125** und anschließende Lactonisierungsversuche

Die beschriebenen Ergebnisse verdeutlichten, dass der Einsatz von wässrigem Wasserstoffperoxid und MTO zur Hydroxylactonisierung von **125** aufgrund der Anwesenheit der säurelabilen Acetal-Schutzgruppe nicht geeignet war. Gleichzeitig blieb der Angriff der oxidierenden Katalysatorspezies an die verbliebene Cyclohexen-Doppelbindung völlig aus, was vermutlich durch sterische Hinderung erklärt werden kann. Es war aber anzunehmen, dass eine Epoxidierung der betreffenden Position mit sterisch weniger anspruchsvollen, reaktiveren Reagenzien trotzdem möglich ist. Ein so hergestelltes Epoxid müsste sich anschließend (evtl. unter wasserfreien Bedingungen) säurekatalysiert zum Lacton cyclisieren lassen.

##### 3.5.3.1.3.1 Epoxidierung mit MCPBA

Bei der Suche nach geeigneten Epoxidierungs-Reagenzien fiel die Wahl zunächst auf MCPBA. So wurde **125** mit 1.5 Äquivalenten der Persäure zur Reaktion gebracht ( $\text{CHCl}_3$ , RT). Die dünnschichtchromatographische Verlaufskontrolle der Umsetzung zeigte nach 3 h das Entstehen einer polareren Verbindung an, wobei es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eines der gewünschten diastereomeren Epoxide **128** oder **129** handelte (**Schema 74**). Vergleichende Dünnschichtchromatogramme, mit den später auf einem anderen Weg zugänglichen Epoxiden bestätigten dies.



Schema 74

Da die Reaktion jedoch äußerst schleppend verlief, wurde versucht die Reaktionsgeschwindigkeit durch leichtes Erwärmen (40 °C) zu erhöhen. Allerdings zersetzte sich die primär entstandene Verbindung dabei rasch unter Bildung einer Vielzahl nicht näher charakterisierter Produkte.

Ein alternativer Versuch mit längerer Reaktionszeit (75 h) bei RT führte bei noch geringerem Umsatz des Startmaterials zu denselben Zersetzungsreaktionen.

Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion und die Polarität der Produkte sprachen für eine wässrigsaure Hydrolyse eines möglicherweise intermediär entstandenen Epoxids. Um diese Folgereaktion zu unterbinden, wurde der Ansatz mit „wasserfreier“ MCPBA (Herstellung vgl. Kap. 3.5.2.2) wiederholt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 72 h), wobei das Startmaterial diesmal vollständig und ohne weitere Zersetzung umgesetzt wurde. Dabei entstand ausschließlich jene Verbindung, die sich bei den entsprechenden Versuchen mit der wasserhaltigen Persäure im Verlauf der Reaktion rasch zersetzt hatte.

Genauere <sup>1</sup>H NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen des Rohproduktes ließen annehmen, dass es sich dabei um eines der gewünschten diastereomeren Epoxide **128** oder **129** handelt. So fand sich im Massenspektrum (CI) ein passender Molpeak bei  $m/z = 408$ . Zudem zeigten sich die entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Signale (CDCl<sub>3</sub>) für die NCH-Protonen ( $\delta = 4.58\text{--}4.66$  ppm) genauso wie die der diastereotopen Wasserstoffatome der CH<sub>2</sub>COOH-Gruppe ( $\delta = 2.83$  bzw. 2.93 ppm) im Vergleich zur Ausgangsverbindung ( $\delta = 3.23, 3.47$  bzw. 4.86 ppm), wie es bei einer Epoxidierung der tetrasubstituierten Doppelbindung zu erwarten war, deutlich hochfeldverschoben.

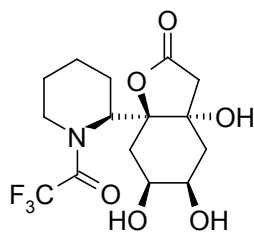
Eine Zuordnung der relativen Konfiguration der erhaltenen Verbindung war aufgrund der geringen Stoffmenge nicht möglich. Allerdings war davon auszugehen, dass es, vergleichbar mit den Vorgängen bei der *cis*-Epoxidierung der Modellverbindung **88** durch MCPBA (vgl. **Schema 51**), hier ebenfalls über Wasserstoffbrückenbildung zu einer Vororientierung der angreifenden Persäure mit der Acetalschutzgruppe kommt, was zur Bildung von Epoxid **128** führen sollte.

#### 3.5.3.1.3.2 Lactonisierungsversuch mit Trifluoressigsäure

Die Hydroxylactonisierung des vermeintlich dargestellten Epoxids (**128** oder **129**) sollte nun nach einer von *R. M. Cory et al.*<sup>56</sup> entwickelten Methode durch direktes Umsetzen des Rohprodukts mit absoluter Trifluoressigsäure erfolgen.

Dazu wurde das nach der Oxidation mit MCPBA erhaltene Stoffgemisch in einem 5:1-Gemisch aus absoluter Trifluoressigsäure und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt (RT, 6 h), wobei sich unter vollständigem Umsatz der Ausgangsverbindung ein Gemisch aus mehreren stark polaren Verbindungen bildete.

Obwohl das IR-Spektrum dieses Stoffgemisches eine Lactonbande bei 1783 cm<sup>-1</sup> aufwies, konnte das Entstehen der gewünschten Hydroxylactone **126** oder **127** (vgl. **Schema 73**) ausgeschlossen werden, da das entsprechende Massenspektrum (CI) keinen passenden Molpeak bei  $m/z = 408$  enthielt. Aufgrund eines intensiven Massenpeaks bei  $m/z = 368$  konnte jedoch spekuliert werden, dass die beobachtete Lactonbande von einem Trihydroxylacton (z.B. **130**) (**Schema 75**) stammte.



**130**

**Schema 75**



Eine Isolierung und genauere Charakterisierung der postulierten Produkte war jedoch aufgrund der Vielzahl der anfallenden Verbindungen sowie der geringen Stoffmengen nicht möglich.

#### 3.5.3.1.3.3 Epoxidierung mit Trifluorperessigsäure

Die Ergebnisse aus dem Lactonisierungsversuch des vermeintlich gebildeten Epoxids (**128** oder **129**) mit Trifluoressigsäure (Abschnitt 3.5.3.1.3.2) ließen vermuten, dass zwar die Cyclisierung zum Lactonring geglückt war, die eingesetzten vermeintlich wasserfreien Reagenzien und Reaktionsbedingungen allerdings immer noch zu einer Spaltung des Acetals führten. Als Ursache hierfür wurde angenommen, dass es bereits bei der Epoxidierung von **125** durch die eingesetzte, eventuell nicht vollständig getrocknete MCPBA (Abschnitt 3.5.3.1.3.1) zur Einbringung von Wasserspuren in den Ansatz gekommen war, wodurch es anschließend unter den sauren Lactonisierungsbedingungen unweigerlich zur Hydrolyse der Acetalschutzgruppe kam.

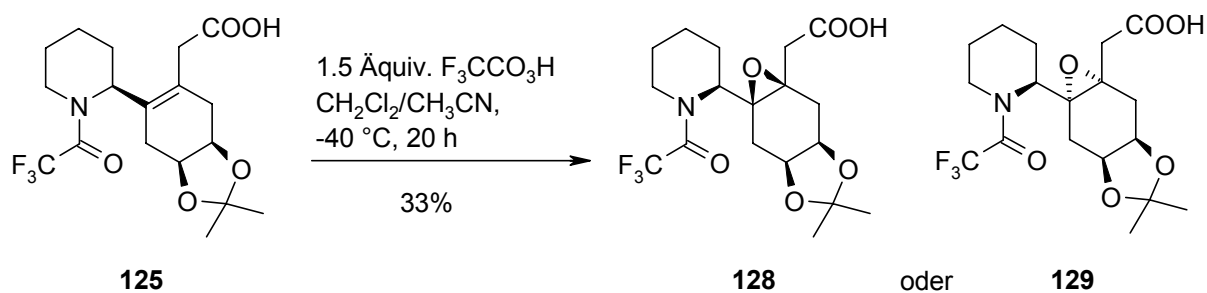
Aufgrund dieser Vermutungen sollte die Epoxidierung von **125** noch einmal unter Verwendung von Trifluorperessigsäure versucht werden, die im Gegensatz zu MCPBA vollständig wasserfrei herstellbar ist und mit der sich erfahrungsgemäß auch sterisch anspruchsvollere Doppelbindungen unter sehr milden Bedingungen epoxidieren lassen. Die Verwendung dieses Reagenzes bot zudem den Vorteil, dass die nach der Epoxidierung zurückbleibende Carbonsäure, d.h. Trifluoressigsäure, im Gegensatz zur Epoxidierung mit MCPBA, leicht im Hochvakuum zu entfernen ist.

Da Trifluorperessigsäure üblicherweise *in situ* aus Trifluoressigsäureanhydrid und Wasserstoffperoxid-Harnstoffaddukt (UHP) in CH<sub>3</sub>CN hergestellt wird<sup>57</sup>, fällt bei Epoxidierungen mit diesem Reagenz immer eine äquimolare Menge Harnstoff an. Dieser sollte sich aber nach erfolgter Epoxidierung von **125** leicht durch wässrige Extraktion entfernen lassen.

Dementsprechend wurde **125** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 1.50 Äquivalenten Trifluorperessigsäure in  $\text{CH}_3\text{CN}$  bei  $-40^\circ\text{C}$  zur Reaktion gebracht, wobei das eingesetzte Persäurereagenz dazu zuvor nach dem oben beschriebenen Verfahren frisch hergestellt wurde.

Nach 20 h konnte  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch der vollständige Verbrauch des Startmaterials sowie die ausschließliche Bildung eines der beiden möglichen diastereomeren Epoxide (**128** oder **129**) festgestellt werden (Die relative Konfiguration konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht zugeordnet werden).

Durch vorsichtige Aufarbeitung sowie rasche säulenchromatographische Reinigung gelang zumindest eine Isolierung der äußerst instabilen Verbindung, wenn auch nur mit geringer Ausbeute (33%).



**Schema 76**

Es wurde davon ausgegangen, dass die mäßige Ausbeute des Epoxids auf Zersetzungsreaktionen bei der säulenchromatographischen Reinigung zurückzuführen war. Da das bei der Epoxidierung von **125** mit Trifluorperessigsäure erhaltene Rohprodukt kaum Nebenprodukte enthielt, wurde bei weiteren Versuchen auf eine säulenchromatographische Reinigung des gebildeten Epoxids (**128** oder **129**) verzichtet und das erhaltene Stoffgemisch nur noch mehrfach mit halbgättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert, um zumindest den bei der Reaktion entstandenen Harnstoff zu entfernen. Da es dabei zu geringfügigen Zersetzungsreaktionen kam, wurde das Epoxid (**128** oder **129**) dabei in leicht verminderter Reinheit ( $> 90\%$ ,  $^1\text{H}$  NMR) mit einer Ausbeute von  $\sim 77\%$  erhalten.

Das so aufgereinigte und getrocknete Epoxid wurde dann direkt für die anschließenden Lactonisierungsversuche eingesetzt (siehe Abschnitt 3.5.3.1.3.4).

#### 3.5.3.1.3.4 Lactonisierung mit Camphersulfonsäure

Um die Gefahr der Acetalspaltung weiter zu verringern, sollte die Lactonisierung des mit Trifluorperessigsäure aus **125** dargestellten Epoxids (**128** oder **129**) diesmal in Anlehnung an eine andere literaturbekannte Lactonisierungsmethode<sup>58</sup> versucht werden, bei der das entsprechende Epoxid mit katalytischen Mengen Camphersulfonsäure umgesetzt wird.

Dementsprechend wurde das durch Extraktion mit halbgesättigter NaCl-Lösung vorgereinigte Epoxid (**128** oder **129**, Herstellung siehe Abschnitt 3.5.3.1.3.3) unter Zusatz von 34 mol% Camphersulfonsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt.

Diese Reaktion verlief jedoch wesentlich langsamer als die entsprechende Umsetzung mit Trifluoressigsäure (vgl. Abschnitt 3.5.3.1.3.3). So war nach 6 d bei RT im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes hauptsächlich das unveränderte Startmaterial zu erkennen. Die in geringer Menge entstandenen Produkte zeigten jedoch dasselbe dünnschichtchromatographische Laufverhalten wie die schon bei dem Cyclisierungsversuch mit Trifluoressigsäure detektierten Zersetzungsprodukte. Außerdem sprach die hohe Polarität der neu entstandenen Verbindungen, die im Dünnschichtchromatogramm (SiO<sub>2</sub>) ausnahmslos nur unter Zusatz von Essigsäure zum Laufmittel liefen, gegen das Entstehen eines Hydroxylactons (**126** oder **127**). Da das IR-Spektrum des erhaltenen Substanzgemisches aber eine Lactonbande bei 1781 cm<sup>-1</sup> aufwies, war dies wieder ein Hinweis auf die Bildung einer anderen stark polaren 5-Ring-Lactonspezies. Ein intensiverer Massenpeak (CI) bei *m/z* = 368 ließ in diesem Zusammenhang abermals auf ein Trihydroxylacton (**130**, **Schema 75**) schließen. Aufgrund des geringen Stoffumsatzes war es jedoch auch diesmal nicht möglich, ein entsprechendes Produkt zu isolieren bzw. näher zu charakterisieren.

#### 3.5.3.1.4 Versuche zur Iodlactonisierung von **125**

Es wurde davon ausgegangen, dass es bei der Umsetzung von **125** mit Wasserstoffperoxid unter MTO-Katalyse genauso wie bei den entsprechenden Lactonisierungsversuchen von Epoxid **128** bzw. **129** zu einer säurekatalysierten

Spaltung der Acetalschutzgruppe gekommen war. Dies ließ saure Lactonisierungsmethoden für Acetalfunktion-tragende Cyclisierungsvorstufen generell ungeeignet erscheinen. Da aber Lactonisierungen von Epoxy-Carbonsäuren im Allgemeinen nur säurekatalysiert möglich sind, wurde von weiteren Cyclisierungsversuchen mit dem Epoxid (**128** oder **129**) Abstand genommen. Einen Ausweg sollten hier Methoden bieten, die eine direkte Lactonisierung der Cyclisierungsvorstufe **125** unter neutralen oder basischen Bedingungen ermöglichen.

Auf der Suche nach Verfahren, die die oben genannten Voraussetzungen erfüllen, fiel die Wahl zunächst auf die Iodlactonisierungsmethode. Mit Blick auf die kaum vorhandene Reaktivität von Iod gegenüber der Cyclisierungsvorstufe **87** (vgl. **Schema 67**) war es aber mit Sicherheit erforderlich, das Halogen für einen erfolgreichen elektrophilen Angriff an **125** vorher in geeigneter Weise zu aktivieren.

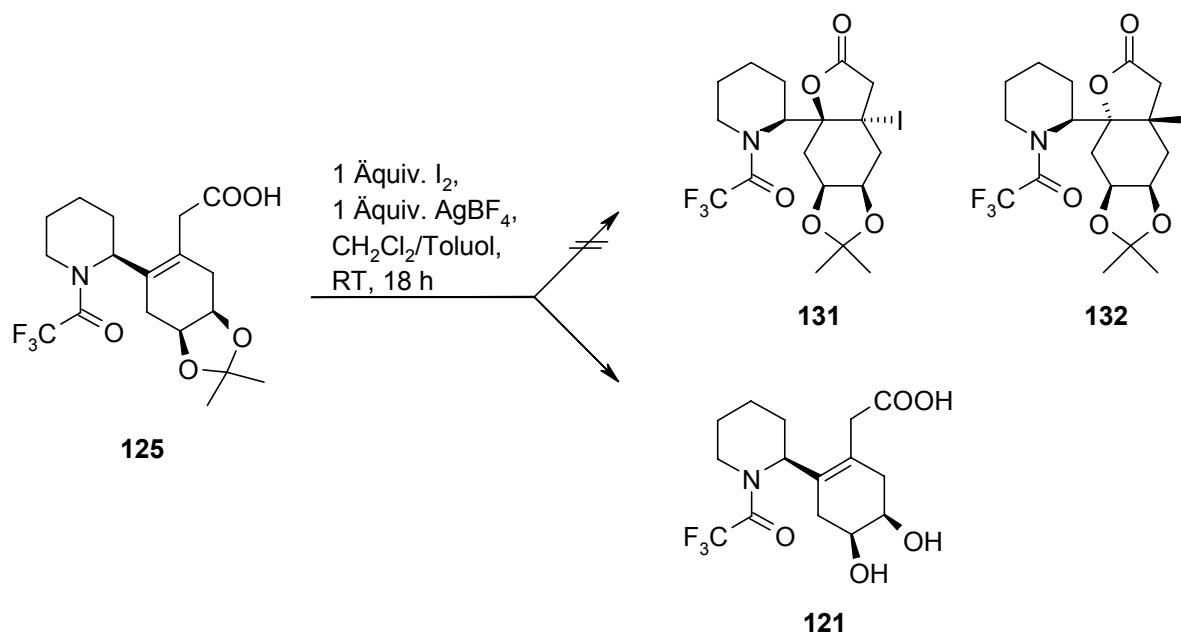
#### 3.5.3.1.4.1 Iodlactonisierungsversuch unter Zusatz von $\text{AgBF}_4$

Eine Methode zur Steigerung der Reaktivität von Iod gegenüber Olefinen besteht im Zusatz von  $\text{AgBF}_4$ , welches die Bildung des Iodoniumions durch Ausfällen der dabei entstehenden Iodid-Ionen erleichtert. Eine Zersetzung der Acetalschutzgruppe hingegen war bei Einsatz des nur schwach Lewis-aciden Silberreagenzes kaum zu befürchten.

Dementsprechend wurde **125** mit einer äquimolaren Menge Iod unter Zusatz von 1 Äquivalent  $\text{AgBF}_4$  umgesetzt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Toluol}$ , 18 h, RT), wobei sich unter vollständigem Umsatz des Ausgangsmaterials ausschließlich eine stark polare Verbindung (DC) bildete.

Da im IR-Spektrum des Rohprodukts aber eine entsprechende Bande für ein gesättigtes 5-Ring-Lacton ( $\sim 1775 \text{ cm}^{-1}$ ) fehlte, konnte keines der erwarteten Iodlactone (**131** oder **132**) vorliegen (**Schema 77**). Zudem fehlten im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes die erwarteten Signale für die Methylgruppen-Protonen des Acetals ( $\delta \sim 1.30 \text{ ppm}$ ), was abermals auf eine Zersetzung der Acetal-

schutzgruppe unter Bildung der Dihydroxycarbonsäure **121** hindeutete. Ein intensiver Massenpeak (CI) bei  $m/z = 352$  bestärkte diese Vermutung.



Schema 77

Anscheinend hatte auch die geringere Lewis-Acidität von AgBF<sub>4</sub> noch für eine Spaltung des Acetals ausgereicht. Außerdem konnte nicht ausgeschlossen werden, dass durch das Verwenden des stark hygroskopischen Silberreagenzes Feuchtigkeit in den Ansatz gelangt war, was eine saure Hydrolyse der Acetalfunktion ausgelöst haben könnte.

Bei einer Wiederholung des Versuchs in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O (1:1) wurde **125** zuerst mit einer äquimolaren Menge Et/Pr<sub>2</sub>N und dann mit je einem Äquivalent I<sub>2</sub> und AgBF<sub>4</sub> versetzt. Dabei kam es allerdings auch nach einer Reaktionszeit von 24 h und Erwärmen auf 35 °C zu keinem erkennbaren Stoffumsatz.

#### 3.5.3.1.4.2 Iodlactonisierungsversuch mit IBr

Als alternatives Reagenz für elementares Iod bot sich Iodmonobromid an, das aufgrund seiner Struktur im Allgemeinen eine gesteigerte Reaktivität gegenüber Doppelbindungen besitzt. Die Verwendung der Interhalogenverbindung sollte die geplante Iodlactonisierung auch ohne den Zusatz einer aktivierenden Lewis-Säure ermöglichen.

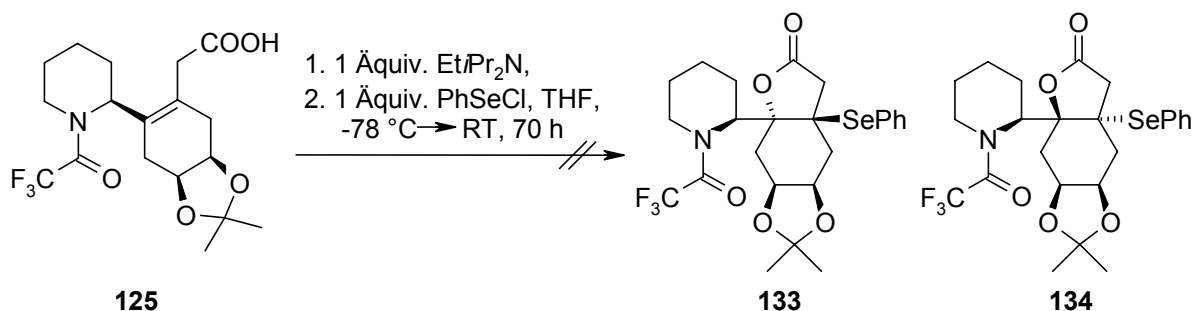
Allerdings zeigte sich, dass auch die erhöhte Reaktivität von Iodmonobromid nicht ausreichte, um die tetrasubstituierte Doppelbindung anzugreifen. So kam es bei der Reaktion von **125** mit einer äquimolaren Menge IBr in  $\text{CHCl}_3$  auch nach 19 h bei RT zu keinerlei Stoffumsatz, obwohl zur Aktivierung der Carbonsäurefunktion vor der Zugabe des elektrophilen Reagenzes eine äquimolare Menge  $\text{NEt}_3$  zugesetzt worden war.

#### 3.5.3.1.5 Versuche zur Selenolactonisierung von **125**

##### 3.5.3.1.5.1 Lactonisierungsversuche unter Verwendung von Phenylselenylchlorid

Für einen Angriff an der tetrasubstituierten Doppelbindung der Cyclisierungsvorstufe **125** bedurfte es offensichtlich stärkerer elektrophiler Reagenzien als Iod oder Iodmonobromid. Aus diesem Grund sollte die Lactonisierung nun unter Verwendung von Phenylselenylchlorid versucht werden.

Dazu wurde eine Lösung von **125** nach Zugabe einer äquimolaren Menge  $\text{Et}_3\text{Pr}_2\text{N}$  mit 1 Äquivalent Phenylselenylchlorid zur Reaktion gebracht (THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 70 h). Trotz der langen Reaktionszeit konnte dabei aber kein Stoffumsatz beobachtet werden (**Schema 78**).



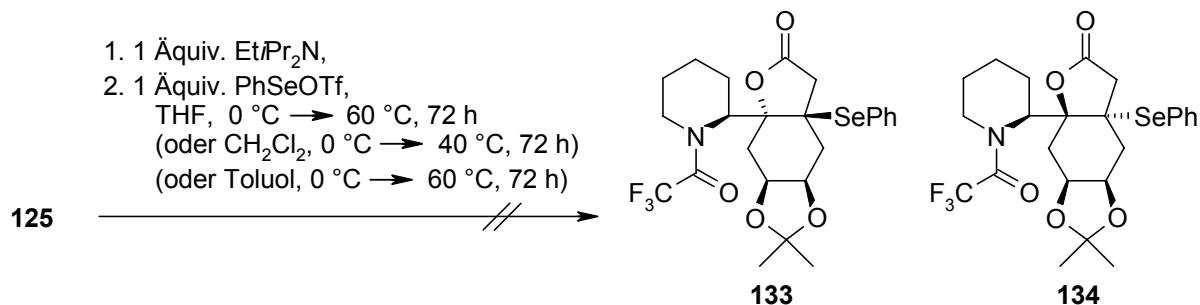
Schema 78

Nicht anders verhielt es sich, wenn die Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und bei höherer Temperatur durchgeführt wurde (RT, 24 h). Auch der Wechsel von NEt<sub>3</sub> auf Et/Pr<sub>2</sub>N sowie die Anwendung noch höherer Reaktionstemperaturen führte nicht zum erhofften Stoffumsatz (THF, 50 °C, 15 h).

### 3.5.3.1.5.2 Lactonisierungsversuche unter Verwendung von Phenylselenyltriflat

Da die Cyclisierungsversuche mit Phenylselenenylchlorid erfolglos geblieben waren, sollte stattdessen das wesentlich elektrophilere Phenylselenenyltriflat eingesetzt werden, das üblicherweise *in situ* durch Umsetzen von Phenylselenenylchlorid mit Silbertriflat in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Toluol generiert wird.<sup>59,60</sup>

In mehreren Lactonisierungsversuchen wurde **125** nach Zusatz einer äquimolaren Menge Et/Pr<sub>2</sub>N mit jeweils einem Äquivalent Phenylselenenyltriflat in verschiedenen Lösungsmitteln (THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Toluol) über 72 h zur Reaktion gebracht. Die *in situ*-Generierung des neuen Selenreagenzes erfolgte dabei jeweils nach der oben beschriebenen Methode in demselben Lösungsmittel (**Schema 79**). Allerdings kam es bei keinem dieser Ansätze zu merklichem Stoffumsatz, obwohl die Temperatur dabei im Einzelfall von 0 °C bis auf 60 °C erhöht wurde.



Schema 79

### 3.5.3.1.6 Versuch zur Entschützung der sekundären Aminfunktion von **125**

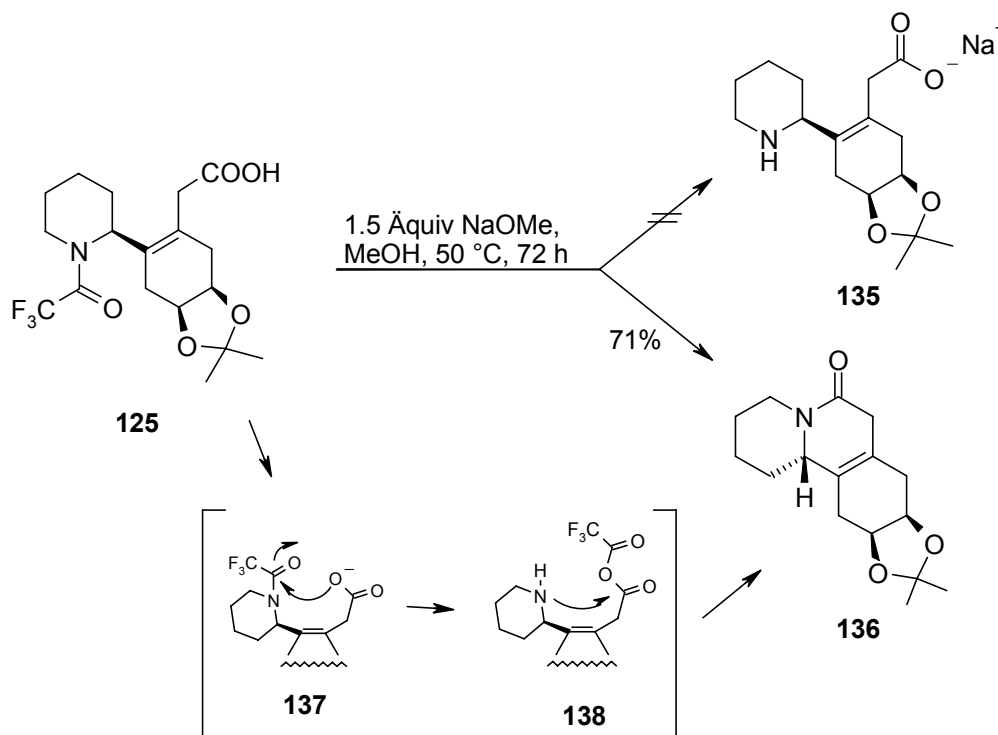
Die soweit beschriebenen Lactonisierungsversuche ließen erkennen, dass die Reaktivität der tetrasubstituierten Doppelbindung der Cyclisierungsvorstufe **125** gegenüber elektrophilen Reagenzien stark eingeschränkt ist. Dabei stand die *N*-Trifluoracetylgruppe des Piperidinringes in Verdacht, einen wesentlich Anteil daran zu haben, d.h. dass sie die Angreifbarkeit des Olefins durch sterische und elektronenziehende Effekte stark herabsetzt. Zudem sprachen einige Beobachtungen dafür, dass von der Trifluoracetyl-Schutzgruppe Nachbargruppeneffekte ausgehen, die für die Instabilität einiger Produkte, wie beispielsweise dem Epoxid **128/129**, verantwortlich waren. Als nahe liegender Ausweg aus diesem Problem wurde die Entfernung der Schutzgruppe unter Freisetzung der sekundären Aminfunktion erachtet, was zu einer sterischen Entlastung und evtl. auch zu einer Erhöhung der Elektronendichte an der benachbarten Doppelbindung führen sollte.

Bei Amiden erfolgt die Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe üblicherweise unter basischen Bedingungen, wobei z.B. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>61</sup> oder NH<sub>3</sub><sup>62</sup> in MeOH verwendet werden. Als besonders aussichtsreiche Entschützungsmethode erschien die Umsetzung mit Natriummethanolat in MeOH, da dieses Reagenz sogar bei tiefen Temperaturen zur Amidspaltung eingesetzt werden kann.<sup>63</sup>

Dementsprechend wurde die Cyclisierungsvorstufe **125** mit 1.5 Äquivalenten Natriummethanolat bei -80 °C in MeOH zur Reaktion gebracht. Da nach 15 h immer noch kein Stoffumsatz zu verzeichnen war, wurde der Ansatz bis auf RT erwärmt,



wobei die Ausgangsverbindung langsam zu reagieren begann. Der vollständige Verbrauch des Startmaterials konnte allerdings erst durch 72-stündiges Erhitzen auf 50 °C erreicht werden, wobei allerdings nicht das erwartete Aminosäure-Natriumsalz **135** sondern ausschließlich das Lactam **136** erhalten wurde (**Schema 80**).



Als Erklärung für die ungewöhnliche Reaktion kommt folgender Mechanismus in Betracht. Unter den basischen Bedingungen kommt es primär zu einem intramolekularen Angriff der Carboxylatgruppen an der Carbonylfunktion der Trifluoracetylgruppe (**Schema 80, 137**), wobei sich unter Spaltung der C-N-Bindung das gemischte Säureanhydrid **138** bildet. Dieses wird dann anschließend von der freien Aminfunktion unter Bildung des Lactams **136** angegriffen.

Da zunächst angenommen wurde, dass sich die Lactambildung auch nicht durch Anwendung alternativer basischer Entschützungsverfahren unterbinden ließe, dagegen saure Amidspaltungsmethoden wegen der Anwesenheit der Acetalfunktion nicht in Frage kamen, wurde von weiteren Versuchen zur Entschützung der sekundären Aminfunktion in **125** Abstand genommen.

### 3.5.3.2 Untersuchungen mit der freien Aminosäure **145** und deren Hydrotrifluoracetat **146**

Wie schon im vorigen Abschnitt, 3.5.3.1.6, erläutert, schienen sich die von der Trifluoracetyl-Schutzgruppe in **125** ausgehenden sterischen und elektronischen Effekte negativ auf die Reaktivität der tetrasubstituierten Doppelbindung auszuwirken. Es war anzunehmen, dass die beim Angriff elektrophiler Reagenzien an die ursprüngliche Cyclisierungsvorstufe **87** beobachteten Regioselektivitätsprobleme ebenfalls auf solche Effekte zurückgingen.

Dies führte zu der Überlegung, die an der Aminofunktion der Cyclisierungsvorstufe **87** vorhandene Schutzgruppe zu entfernen, in der Hoffnung so die Reaktivität der höher substituierten Cyclohexadien-Doppelbindung deutlich steigern zu können. Der für den Lactonisierungsschritt erforderliche elektrophile Angriff könnte dann womöglich selektiv an dieser Position erfolgen, was einen Schutz der zweiten Doppelbindung überflüssig machen würde.

#### 3.5.3.2.1 Darstellung von **145** und **146**

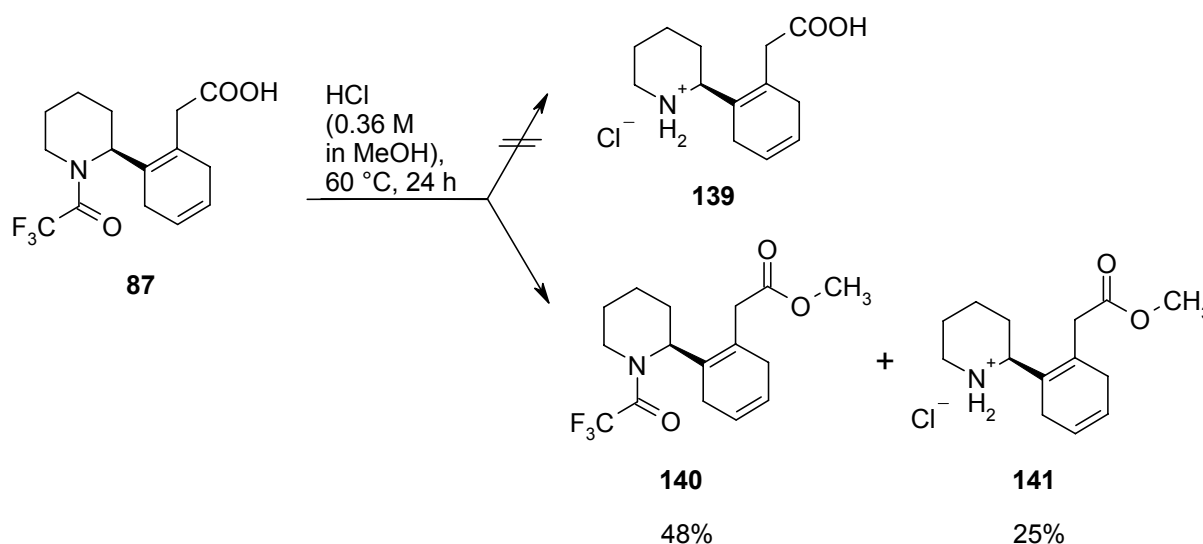
##### 3.5.3.2.1.1 Versuche zur Entschützung der Aminofunktion von **87** unter sauren Bedingungen

Da die ursprünglich vorgesehene Cyclisierungsvorstufe **87** im Gegensatz zu **125** keine Acetalfunktion aufwies, boten sich in diesem Fall weit mehr Verfahren für die Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe an. So sollten jetzt auch saure Entschützungsmethoden möglich sein, bei denen wegen der Protonierung der Aminofunktion die befürchtete Lactambildung unterbleiben sollte.

*Entschützungsversuche unter Verwendung von methanolischer HCl*

Da Trifluoracetamide bei RT sogar pH Werte  $< 1$  tolerieren<sup>28</sup>, ist die Zahl literaturbekannter Abspaltungsmethoden unter sauren Bedingungen verständlicherweise recht gering. Ein Beispiel hierfür ist die Umsetzung in wasserfreier, methanolischer HCl, wobei über 24 h auf 65 °C erhitzt werden muss.<sup>64</sup>

Wie unter solchen Reaktionsbedingungen zu befürchten war, kam es bei der entsprechenden Umsetzung von **87** in methanolischer HCl (0.36 M) bei 60 °C über 24 h neben der Spaltung des Trifluoracetamids gleichzeitig auch zur Veresterung der freien Carbonsäurefunktion. Demzufolge wurde nicht das Aminosäure-Hydrochlorid **139** sondern ein Gemisch aus dem Methylester **140** und dem Hydrochlorid des Aminosäuremethylesters **141** etwa im Verhältnis 2:1 (**140/141**) erhalten (**Schema 81**). Zur genaueren Charakterisierung wurden die beiden Komponenten anschließend durch Extraktion des in Et<sub>2</sub>O aufgenommenen Rohgemisches mit wässriger HCl (1 M) getrennt. Dabei wurden die Verbindungen jeweils leicht verunreinigt in einer Ausbeute von 48% (**140**) und 25% (**141**) erhalten.



Die Identifizierung des Methylesters **140** erfolgte durch Vergleich mit entsprechenden <sup>1</sup>H NMR-Spektren einer auf anderem Wege zugänglichen Referenzsubstanz.

Die Bildung des Hydrochlorids **141** konnte  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) u.a. durch die mit der Abspaltung der Schutzgruppe verbundene auffällige Hochfeldverschiebung des entsprechenden dd-Musters für das NCH-Wasserstoffatom ( $\delta = 4.23$  ppm, 1 H) im Vergleich zur Ausgangsverbindung ( $\delta = 4.92$  ppm) und dem entsprechenden Singulett für die Methylester-Protonen ( $\delta = 3.67$  ppm, 3 H) sowie durch einen passenden Molpeak (Cl) bei  $m/z = 236$  für das entsprechende Kation im Massenspektrum bestätigt werden.

Wie am Verhältnis der entstandenen Verbindungen **140** und **141** abzulesen war, verlief die Veresterung offensichtlich schneller als die Abspaltung der Trifluoracetamid-Gruppe. Somit war eine erfolgreiche Darstellung des Aminosäure-Hydrochlorids **139** durch Umsetzen von **87** mit methanolischer HCl, auch unter abgewandelten Reaktionsbedingungen, nicht mehr zu erwarten.

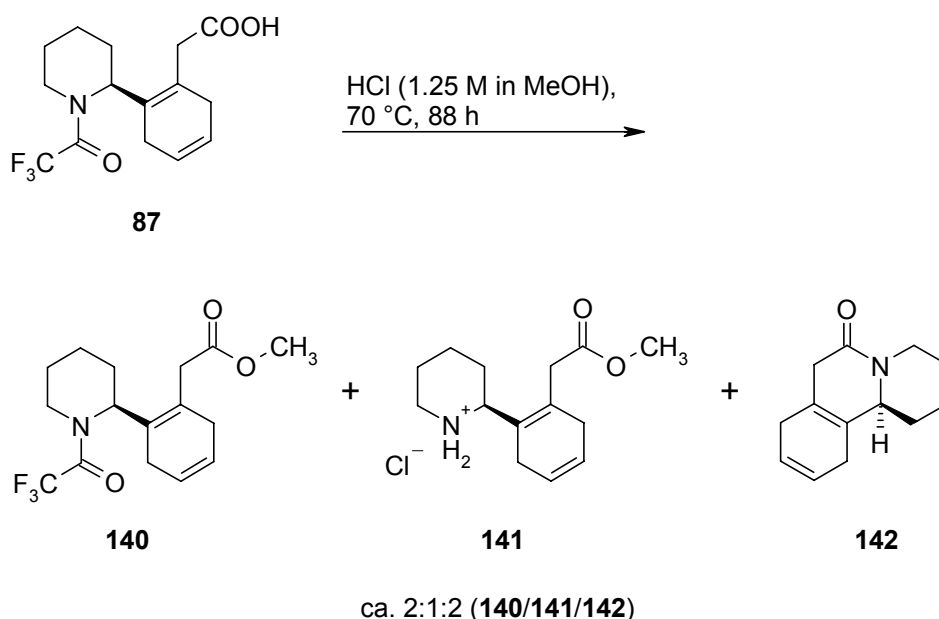
Allerdings sollte auch das Aminosäuremethylester-Hydrochlorid **141** eine brauchbare Cyclisierungsvorstufe darstellen. So war bei dieser Verbindung, genauso wie bei **139**, durch die erfolgte Entschützung der Aminfunktion von einer gesteigerten Reaktivität der tetrasubstituierten Doppelbindung gegenüber elektrophilen Reagenzien auszugehen. Der Aufbau des Lactonringes sollte sich schließlich auch durch eine Cyclisierung der  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Methylestereinheit erreichen lassen. In der Literatur findet sich dazu eine Vielzahl entsprechender Beispiele.<sup>22,43,56</sup>

Für ein solches Vorhaben musste das Hydrochlorid **141** zunächst in brauchbaren Ausbeuten darstellbar sein. Ein Weg, dies zu erreichen, bestand darin, die Umsetzung von **87** mit methanolischer HCl unter härteren Bedingungen ablaufen zu lassen, um den vermutlich primär entstehenden Methylester **140** vollständig in das Aminosäuremethylester-Hydrochlorid **141** zu überführen.

Dementsprechend wurde **87** in einem weiteren Versuch bei  $70\text{ }^\circ\text{C}$  über 88 h mit methanolischer HCl (1.25 M) umgesetzt.

Allerdings konnte der Anteil des gewünschten Hydrochlorids **141** so, d.h. durch die höhere Temperatur und Säurekonzentration, nur minimal erhöht werden, da es trotz der sauren Bedingungen und völlig unerwartet dieses Mal auch zur Bildung des Lactams **142** kam (**Schema 82**). Zur Trennung der Komponenten wurde das

Rohgemisch in Et<sub>2</sub>O aufgenommenen und mehrfach wässrig extrahiert, wobei das Hydrochlorid **141** in leicht verunreinigter Form erhalten wurde. Die organische Phase bestand aus einem ebenfalls leicht verunreinigtem 1:1-Gemisch aus Methylester **140** und Lactam **142**, welche durch <sup>1</sup>H NMR-Vergleich mit auf anderen Wegen zugänglichen Referenzsubstanzen identifiziert werden konnten. Das Gesamtverhältnis der bei dieser Reaktion gebildeten Produkte betrug etwa 2:1:2 (**140/141/142**).



**Schema 82**

### *Verwendung von wässriger HCl in Dioxan*

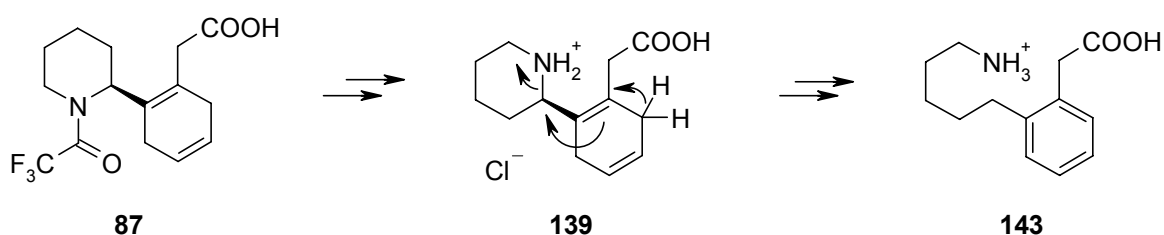
Eine weitere Möglichkeit, die Trifluoracetyl-Schutzgruppe im Säuren abzuspalten, bestand in der Verwendung von Dioxan anstelle von MeOH als Lösungsmittel. Eine Esterbildung war damit sicher ausgeschlossen.

So wurde die Cyclisierungsvorstufe **87** nun in einem 1:1-Gemisch aus wässriger HCl (2 M) und Dioxan im Druckrohr 17.5 h auf 105 °C erhitzt.

Unter diesen drastischen Bedingungen entstand allerdings nicht das erwartete Aminosäure-Hydrochlorid **139**. So zeigte das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum ausschließlich eine triviale Verbindung, die u.a. anhand der aromatischen Signale ( $\delta = 7.24\text{--}7.32$  ppm, m, 4 H) sowie der auffälligen Triplett-Signale der CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub><sup>+</sup> ( $\delta = 2.62$  ppm, 2 H) bzw.

ArCH<sub>2</sub>-Einheit ( $\delta = 2.97$  ppm, 2 H) als Aminosäure-Hydrochlorid **143** identifiziert werden konnte (**Schema 83**).

Als möglicher Reaktionsmechanismus bietet sich an, dass im ersten Schritt das Aminosäure-Hydrochlorid **139** gebildet wurde, das dann aufgrund der drastischen Reaktionsbedingungen, eine sauer katalysierte Eliminierungsreaktion unter Öffnung des Piperidinringes einging. Die Bildung von **143** würde dann nur noch die Umlagerung von Doppelbindungen erfordern, die unter den sauren Bedingungen gut denkbar ist (**Schema 83**).



**Schema 83**

Um doch noch das vermeintliche Zwischenprodukt, Hydrochlorid **139**, zu erhalten wurde der Versuch unter milderen Bedingungen wiederholt (40 °C, 17 h). Allerdings führte diese Reaktion bei äußerst geringem Stoffumsatz nur zu Spuren (< 1 %; <sup>1</sup>H NMR) einer bis dahin unbekannt, nicht genauer charakterisierbaren Verbindung. deren <sup>1</sup>H NMR- und Massenspektrum aber nicht mit dem gewünschten Hydrochlorid **139** vereinbar war. Langsame Steigerung der Reaktionstemperatur auf 50 °C über einen Zeitraum von 5 h führte schließlich dazu, dass sich fortwährend mehr **143** bildete.

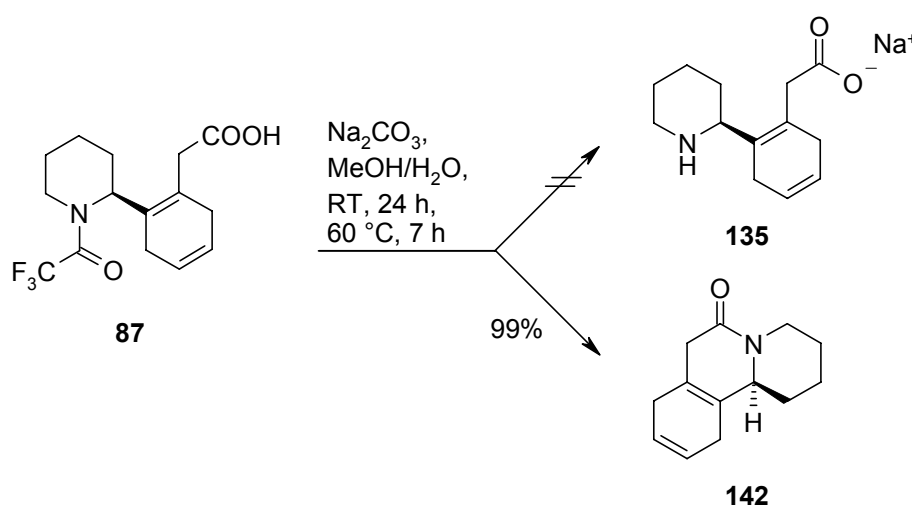
#### 3.5.3.2.1.2 Versuche zur Entschützung von **87** unter basischen Bedingungen

Bei den bislang durchgeführten Versuchen zur sauren Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe von **87** kam es zu verschiedenen Nebenreaktionen, die die Ausbeute an potentiellen Cyclisierungsvorstufen stark verminderten. Die klassischen Verfahren zur Spaltung eines Trifluoracetamids verlaufen allerdings meist in basischem Milieu und sind im Allgemeinen problemlos.<sup>28</sup>

*Abspaltungsversuche mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und LiOH*

Wie schon erwähnt, war bei **87** von alkalischen Entschützungsversuchen zunächst Abstand genommen worden, da hier analog zur Reaktion der Cyclisierungsvorstufe **125** die Bildung eines Lactams befürchtet wurde.

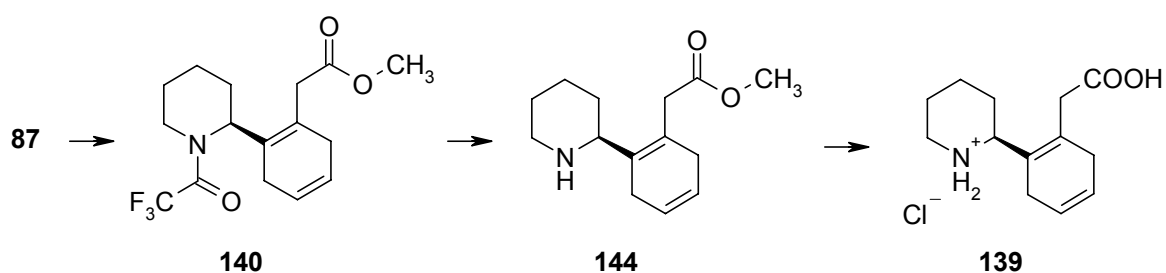
Um zu überprüfen, ob die Lactambildung in der Tat eintritt, wurde **87** zunächst unter den klassischen Abspaltungsbedingungen<sup>28</sup> mit einer Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (0.4 M in MeOH/H<sub>2</sub>O = 4:1) umgesetzt. Nach 24 h bei RT hatten sich etwa 30% des Startmaterials zu einer neuen Verbindung umgesetzt, deren Bildung durch mehrstündiges Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 60 °C vervollständigt werden konnte. Wie befürchtet, handelte sich bei diesem Produkt um das Lactam **142**, welches durch anschließende säulenchromatographische Reinigung in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde (**Schema 84**). Anhaltspunkte für die Bildung des gewünschten Natriumsalzes der Aminosäure **135** gab es hingegen nicht.

**Schema 84**

Die Wiederholung der Reaktion in einem 1:1-Gemisch aus MeOH und wässriger LiOH-Lösung (1 M) führte zum selben Ergebnis, wobei sich **87** diesmal, vermutlich durch die stärkere Aktivierung der Carbonyleinheit durch das Lithiumion, schon nach 17 h bei RT komplett zum Lactam **142** umsetzte.

### Versuche zur Entschützung der Aminofunktion nach Veresterung der Carbonsäuregruppe

Bei den Versuchen, die Trifluoracetyl-Schutzgruppe von **87** basisch zu entfernen, hatte sich, wie oben beschrieben (vgl. **Schema 84**), nur das Lactam **142** gebildet. Die Erklärung, die sich hier anbot war, dass sich das Carboxylation an die Amidfunktion addiert hatte, worauf eine Umlagerung zu **142** eintrat. Eine geeignete Strategie, dies zu unterbinden wurde in einer Veresterung der Carbonsäurefunktion der Cyclisierungsvorstufe **87** gesehen, d.h. im konkreten Fall der Bildung des Methylesters **140** (**Schema 85**). Bei Verbindung **140** sollte sich die Aminofunktion basisch entschützen lassen (**140** → **144**), ohne dass gleichzeitig eine Esterspaltung eintritt, sofern ausreichend milde Reaktionsbedingungen angewandt werden. Bei Bedarf wäre es anschließend sicher möglich, die Cyclisierungsvorstufe **139** z.B. durch saure Hydrolyse der Esterfunktion zu generieren, oder die Lactonisierung direkt mit **144** zu versuchen.



**Schema 85**

Zunächst galt es also, **87** mit brauchbarer Ausbeute in den entsprechenden Methylester **140** zu überführen. Hierzu wurde **87** nach einer von *Juaristi et al.*<sup>65,66</sup> entwickelten Methode mit einem Überschuss Trimethylsilylchlorid in MeOH zur Reaktion gebracht, wobei sich die Ausgangsverbindung nahezu quantitativ zum gewünschten Methylester **140** umsetzte. Dieser konnte anschließend säulenchromatographisch in hervorragender Ausbeute (90%) isoliert werden (**Schema 86**).





Schema 86

Die als anschließende Reaktion geplante basische Entschützung der Aminfunktion in **140** sollte in Anlehnung an eine literaturbekannte<sup>67</sup> Vorschrift durchgeführt werden, mit der bereits verschiedene Trifluoracetamide ohne Angriff an bestehende Methylester-Gruppen gespalten worden waren.

So wurde **140** in einem 1:1-Gemisch aus  $K_2CO_3$  (10% in  $H_2O$ ) und MeOH bei RT über 2 d umgesetzt. Zur Aufarbeitung wurde mit wässriger HCl angesäuert und mehrfach mit  $Et_2O$  extrahiert. Die  $^1H$  NMR-spektroskopische Untersuchung der organischen Phase ließ aber erkennen, dass es bei der Reaktion hauptsächlich zur Bildung des unerwünschten Lactams **142** gekommen war. Daneben fand sich eine geringe Menge **87**, was darauf hindeutete, dass die Spaltung der Esterfunktion doch schneller als die gewünschte Spaltung der Säureamidfunktion verlaufen war. Im  $^1H$  NMR-Spektrum der extrahierten Wasserphase waren zudem noch Spuren mehrerer, nicht charakterisierbarer aromatischer und olefinischer Zersetzungsprodukte nachweisbar. Das erwartete Hydrochlorid **141** konnte allerdings nicht detektiert werden.

#### *Abspaltungsversuche mit nucleophilen Basen unter milden Bedingungen*

Die Entschützungsversuche von **87** mit  $Na_2CO_3$  hatten gezeigt, dass die Lactambildung erst bei höheren Temperaturen, d.h. bei  $\sim 60$  °C in bedeutendem Umfang stattfand (vgl. Seite 92). Dies führte zu der Überlegung, die Abspaltungsreaktion bei tieferen Temperaturen durchzuführen. Im Gegenzug sollten besonders nucleophile Basen zum Einsatz kommen, die auch unter solchen Bedingungen zu einer Spaltung des Trifluoracetamid befähigt sind. Es wurde

vermutet, dass stärker nucleophile Basen rascher als die Carboxylatgruppe an der Trifluoracetyleinheit angreifen und so die Lactambildung über den (vermeintlichen) in **Schema 80** dargestellten Mechanismus unterdrücken.

Eine Zusammenstellung der diesbezüglich durchgeführten Versuche ist in **Tabelle 6** dargestellt und wird im Folgenden erläutert. Zur Optimierung der Entschützungsreaktion von **87** wurden dabei die eingesetzten Basen und Lösungsmittel sowie die Reaktionstemperaturen und -zeiten variiert. Nach der Umsetzung wurde das jeweils erhaltene Stoffgemisch zur Aufarbeitung in wässriger HCl (1 M) aufgenommen und mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, woran sich, wenn nicht anders vermerkt, eine <sup>1</sup>H NMR-spektroskopische Untersuchung der beiden separierten Phasen anschloss.

Tabelle 6

Nr.	Base / Äquiv.	Konz. Base [M]	LM	Temp., Zeit	<b>87</b> <sup>a)</sup>	<b>142</b> <sup>a)</sup>	<b>139</b> <sup>a)</sup>
1	NH <sub>3</sub> <sup>b)</sup>		MeOH	0 °C, 3 h RT, 17 h	~ 100% <sup>b)</sup>	Spuren <sup>b)</sup>	–
2a	NaOMe/1.2	0.18	MeOH	-20 °C, 21 h	~ 100% <sup>c)</sup>	Spuren <sup>c)</sup>	–
2b	NaOMe/4	0.16	MeOH	-20 °C → 0 °C, 20 h -20 °C, 41 h	~ 100% <sup>c)</sup>	Spuren <sup>c)</sup>	–
3	<i>n</i> BuLi/2	0.13	THF	-80 °C, 4 h	–	100%	–
4a	NaBH <sub>4</sub> /4	3.15	EtOH	RT, 500 h	~ 100% <sup>b)</sup>	Spuren <sup>b)</sup>	–
4b	NaBH <sub>4</sub> /4	3.15	EtOH	-25 °C, 24 h	~ 100% <sup>b)</sup>	Spuren <sup>b)</sup>	–
5	LiBH <sub>4</sub> /4.4	0.41	THF	0 °C, 16 h	5%	–	95%
6a	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /4	0.25	DMF/H <sub>2</sub> O (2:1)	RT, 20 h	~ 100%	–	Spuren
6b	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /13	0.40	MeOH/H <sub>2</sub> O (4:1)	RT, 24 h 60 °C, 7 h	–	99%	–
7a	CsOH/4	0.25	DMF/H <sub>2</sub> O (2:1)	RT, 20 h	~ 100%	–	Spuren
7b	CsOH/16	0.70	DMF/H <sub>2</sub> O (2:1)	RT, 16.5 h	–	60%	40%
7c	CsOH/10	0.65	DMF/H <sub>2</sub> O (1:1)	-20 °C, 16 h	–	–	100
11a	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /13	0.40	MeOH/H <sub>2</sub> O (4:1)	RT, 24 h 60 °C, 7 h	–	99% <sup>d)</sup>	–
<b>11b</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /13	0.40	DMF/H <sub>2</sub> O (4:1)	RT, 24 h	~ 100%	–	Spuren

a) Falls nicht anders vermerkt: Geschätzter Anteil an der Gesamtmenge der vorliegenden organischen Verbindungen, aufgrund der durch Extraktion erhaltenen Menge an **87** oder **142**. Weitere Verbindungen wurden hierbei nicht detektiert.

b) Verbindungen wurden nur per DC nachgewiesen. Hierbei waren neben dem Edukt **87** nur Spuren des Lactams **142** zu erkennen.

c) Wie b). Allerdings schien hier die Menge der nur per DC nachgewiesenen Verbindung **142** etwas größer als bei Versuch Nr. 1 zu sein.

d) Ausbeute nach SC.

Als nucleophilere Base, die zur Spaltung von Trifluoracetamiden geeignet ist, bot sich zunächst Ammoniak an.<sup>62</sup> Dazu wurde **87** mit einer gesättigten methanolischen Ammoniaklösung bei 0 °C zur Reaktion gebracht. Da nach 3 h nicht der geringste Stoffumsatz zu verzeichnen war, wurde weitere 17 h auf RT erwärmt und anschließend wie beschrieben aufgearbeitet. Hierbei entstand allerdings nur das Lactam **142** und auch nur in Spuren (DC) (**Tabelle 6**, Nr. 1).

Folglich wurde die Entschützung unter Verwendung der wesentlich nucleophileren Base Natriummethanolat versucht, wobei **87** bei -20 °C mit 1.2 Äquivalenten des Alkoholats in MeOH umgesetzt wurde.<sup>63</sup> Allerdings wurden nach 21 h, trotz der niedrigen Reaktionstemperatur dünnenschichtchromatographisch wiederum nur Spuren des Lactams **142** detektiert. Durch Erwärmen bis auf 0 °C über weitere 20 h schien die so detektierte Menge Lactam weiter zuzunehmen (**Tabelle 6**, Nr. 2a). Vergleichbares wurde auch dann beobachtet, wenn bei unverändert tiefer Temperatur ein größerer Überschuss Methanolat (4 Äquiv.) eingesetzt wurde (MeOH, -20 °C, 41 h) (**Tabelle 6**, Nr. 2b).

Dies führte schließlich zum Einsatz der außerordentlich nucleophilen Base *n*-Butyllithium, die die Verwendung besonders tiefer Temperaturen erlauben sollte, unter denen die Bildung von Lactam **142** äußerst unwahrscheinlich erschien. Durch den Angriff des metallorganischen Reagenzes sollte sich zunächst ein metastabiles Halbamin bilden, das bei der wässrigen Aufarbeitung in die gewünschte Aminosäure zerfallen sollte. Allerdings entstand bei der entsprechenden Umsetzung von **87** mit 2 Äquivalenten *n*BuLi (THF, -80 °C, 4 h) nach Abbruch der Reaktion durch zügige Zugabe von wässriger HCl (1 M) als einziges Produkt wiederum das Lactam **142**, welches nach der beschriebenen Aufarbeitung nahezu quantitativ in der organischen Phase anfiel (**Tabelle 6**, Nr. 3).

Alternativ wurde eine reduktive Abspaltung des Trifluoracetylrestes versucht.<sup>68</sup> Dazu wurde **87** nach einer von *Weygand et al.*<sup>69</sup> entwickelten Methode mit 4 Äquivalenten NaBH<sub>4</sub> in EtOH bei RT zur Reaktion gebracht. Hierbei kam es trotz sehr langer Reaktionszeiten (500 h) nur zu einem minimalen Stoffumsatz. Als einziges Produkt entstanden dabei aber wiederum nur Spuren des unerwünschten Lactams **142** (**Tabelle 6**, Nr. 4a). Auch der Einsatz tieferer Temperaturen (EtOH, -25 °C, 24 h)

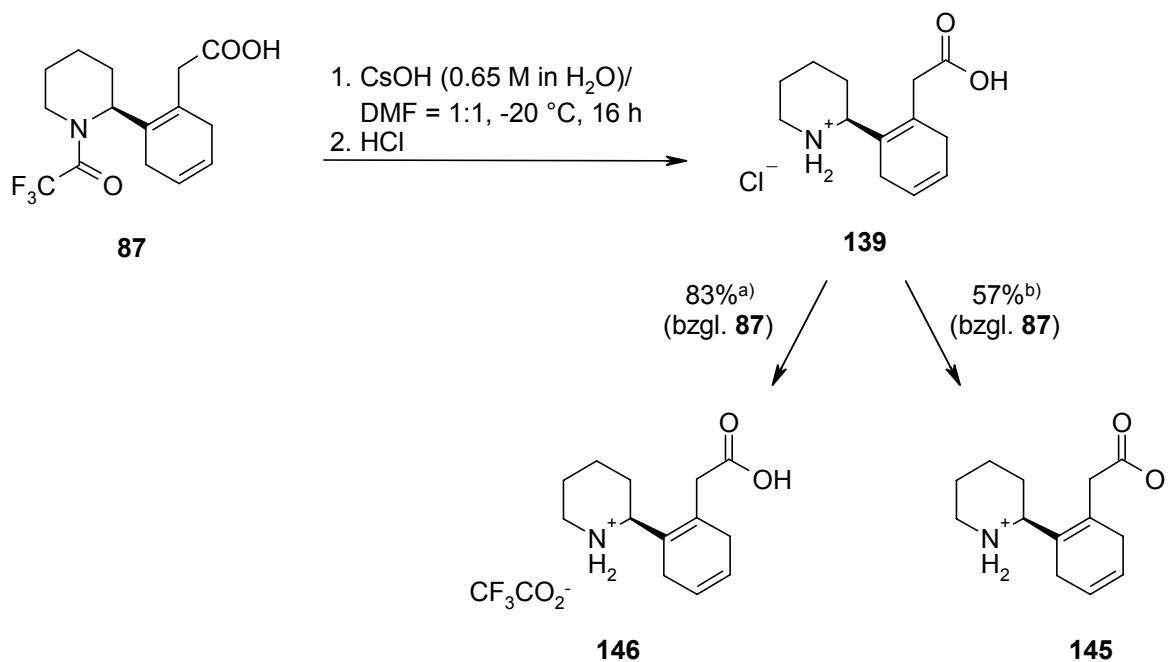


Bei der entsprechenden Umsetzung von **87** mit einer Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (0.25 M in DMF/H<sub>2</sub>O 2:1) konnten nach 20 h bei RT wiederum Spuren des gewünschten Aminosäure-Hydrochlorids **139** nachgewiesen werden (**Tabelle 6**, Nr. 6a). Bemerkenswert war die Tatsache, dass sich auch diesmal keine Lactambildung beobachten ließ.

Eine Wiederholung des Versuchs mit dem basischeren CsOH führte zu vergleichbaren Ergebnissen (**Tabelle 6**, Nr. 7a). Erst durch eine Steigerung der Basenkonzentration von 0.25 M auf 0.7 M gelang es schließlich Trifluoracetamid **87** vollständig umzusetzen (**Tabelle 6**, Nr. 7b). Bei der entsprechenden Reaktion in einem 1:1-Gemisch aus H<sub>2</sub>O und DMF (RT, 16.5 h) kam es zwar wieder zur Bildung von Lactam **142** (~ 60%), allerdings hatte sich der Rest der Ausgangsverbindung ausschließlich zum Aminosäure-Hydrochlorid **139** umgesetzt. Die Wiederholung dieses Versuchs mit einer etwas geringeren Basenkonzentration aber bei wesentlich tieferer Temperatur (-20 °C, 16.5 h) lieferte nach der beschriebenen Aufarbeitung schließlich nur noch das gewünschte Aminosäure-Hydrochlorid **139** (**Tabelle 6**, Nr. 7c).

Auch in diesem Fall wurde die Abtrennung der anorganischen Verunreinigungen durch präparative HPLC über RP 18 Kieselgel (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 25:75) versucht. Dabei gelang erstmals die Isolierung der freien Aminosäure **145**, wobei die Ausbeute 57% betrug (**Schema 88**). Im Gegensatz zu den entsprechenden Reinigungsversuchen mit dem aus der LiBH<sub>4</sub>-Abspaltungsreaktion erhaltenen Stoffgemisch (s. Seite 97) kam es hierbei zu keinerlei Zersetzungsreaktionen.

Durch Verwenden eines säurehaltigen Laufmittelgemisches (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 20:80 + 0.05% TFA), konnten die Bandenverbreiterungseffekte in der Säule minimiert werden, was die Ausbeute an Aminosäure – in Form des Hydrotrifluoracetats **146** – deutlich erhöhte (83%)



a) präp. HPLC (RP18;  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  = 20:80 + 0.05% TFA)

b) präp. HPLC (RP18;  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  = 25:75)

**Schema 88**

Die offensichtlich stark verminderte Tendenz zur Lactambildung bei der Entschützung von **87** mit Cäsiumbasen in DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  war bemerkenswert, da die entsprechende Umsetzung mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  ausschließlich zu Lactam **142** geführt hatte (vgl. **Schema 84**).

So wurde zunächst angenommen, dass die geringere Tendenz zur Lactambildung auf die verminderte Aktivierung der Amidfunktion durch das Cäsium-Kation zurückgeht. Dies konnte jedoch durch die Wiederholung des in **Schema 84** dargestellten Versuches (s. hierzu auch **Tabelle 6**, Nr. 11a), unter Verwendung von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  statt  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  widerlegt werden. Hierbei kam es nämlich ebenfalls ausschließlich zur Bildung von Lactam **142** (**Tabelle 6**, Nr. 6b).

Somit war es sehr wahrscheinlich, dass das Ausbleiben bzw. die verminderte Bildung von Lactam **142** auf die Verwendung des nichtalkoholischen Lösungsmittelgemisches zurückzuführen ist. Weitergehende Untersuchungen bzgl. der von derartigen Lösungsmittelgemischen ausgehenden Effekte, insbesondere unter Verwendung von DMF, brachten bis jetzt allerdings noch keine schlüssigen Ergebnisse. So kam es bei einem abgewandelten Abspaltungsversuch mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (RT, 24 h) unter Verwendung eines DMF/ $\text{H}_2\text{O}$ -Gemisches (4:1) nur zu minimalem

Stoffumsatz. Trotzdem war die Tatsache bemerkenswert, dass hierbei zumindest eine kleine Menge des Aminosäure-Hydrochlorids **139**, aber kein Lactam **142** nachgewiesen werden konnte (**Tabelle 6**, Nr. 11a).

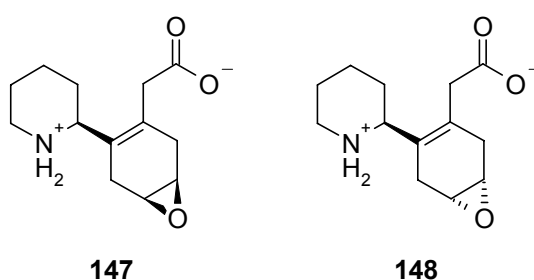
### 3.5.3.2.2 Versuche zur Hydroxylactonisierung von **145** unter MTO-Katalyse

Durch den Einsatz von CsOH in DMF/H<sub>2</sub>O war es erstmals gelungen, die Trifluoracetyl-Schutzgruppe quantitativ und ohne Nebenreaktionen abzuspalten. Nun galt es, die bereits mit den potentiellen Cyclisierungsvorstufen **87** bzw. **125** durchgeführten Lactonisierungsversuche mit der neu hergestellten Aminosäure **145** zu wiederholen. Als vermeintlich kürzestes Verfahren bot sich hierfür wieder zuerst die MTO-katalysierte Hydroxylactonisierung an.

Dazu wurde die freie Aminosäure **145** mit einer äquimolaren Menge Wasserstoffperoxid unter Zusatz von 26 mol% MTO in einem Gemisch aus CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN und H<sub>2</sub>O (2:1:1) über 6 h bei RT umgesetzt.

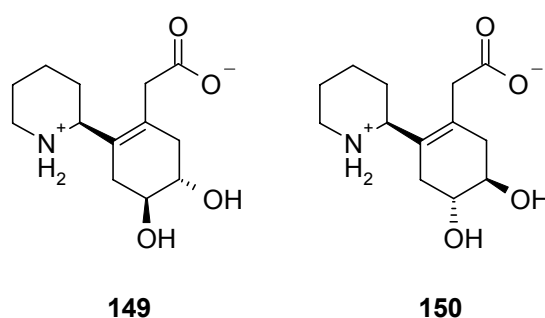
Das IR-Spektrum des entstandenen Stoffgemisches wies allerdings keine Bande (1775 cm<sup>-1</sup>) auf, die auf die Bildung eines Lactons hindeutete. Wie ein entsprechender Massenpeak (Cl) bei *m/z* = 238 und das Fehlen olefinischer Signale im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum vermuten ließ, war wohl vielmehr die unerwünschte, niedriger substituierte Cyclohexadien-Doppelbindung epoxidiert worden.

Aufgrund des geringen Stoffumsatzes sowie der Labilität der entstandenen Verbindungen gelang es aber nicht, eines der vermeintlich entstandenen, diastereomeren Epoxide **147** oder **148** (**Schema 89**) zu isolieren, zumal eine Vielzahl weiterer, ähnlich polarer Nebenprodukte mitentstanden war.



**Schema 89**

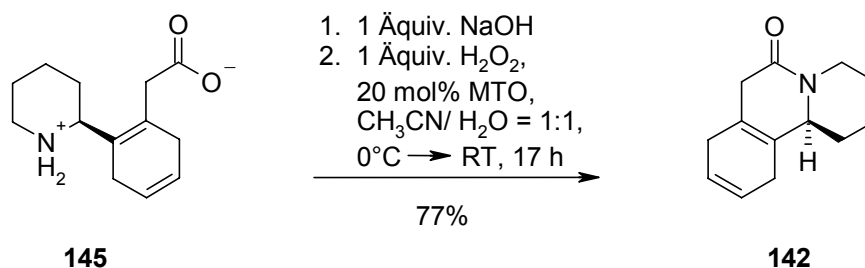
Alternativ wurde die MTO-katalysierte Hydroxylactonisierung auch mit dem Hydrochlorid **139** versucht, welches dazu zuvor durch Zugabe einer äquimolaren Menge HCl (1 M) zu **145** generiert wurde. Bei der entsprechenden Umsetzung in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1:1) mit 1 Äquivalent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> unter Zusatz von MTO (30 mol%) bildeten sich bei 0 °C innerhalb von 18 h mehrere stark polare Verbindungen. Allerdings konnte, wie beim zuletzt beschriebenen Versuch, die Bildung eines Lactons ausgeschlossen werden (IR). Zudem enthielt das <sup>1</sup>H NMR Spektrum des Rohproduktes keine olefinischen Signale. Das entsprechende Massenspektrum (CI) wies diesmal jedoch einen intensiven Molpeak bei  $m/z = 256$  auf, was zusammen mit den restlichen Untersuchungsergebnissen die Bildung der Dihydroxyaminosäure **149** oder **150** vermuten ließ (**Schema 90**). Eine Isolierung eines entsprechenden Produktes gelang allerdings nicht.

**Schema 90**

Da die MTO-katalysierten Lactonisierungsversuche mit dem Hydrochlorid **139** misslingen, erübrigten sich entsprechende Untersuchungen mit dem Hydrotrifluoracetat **146**.

Als letzte Variante wurde die Aminosäure **145** vor der Katalysator- und Wasserstoffperoxidzugabe durch Zusatz einer äquimolaren Menge NaOH in ihr Anion überführt. Damit sollte die Elektronendichte der tetrasubstituierten Doppelbindung erhöht werden. Allerdings führte die entsprechende Reaktion ausschließlich zur Bildung des Lactams **142**, das bei der wässrigen Aufarbeitung durch Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einer Ausbeute von 77% (Reinheit ca. 80%) isoliert wurde (**Schema 91**).





Schema 91

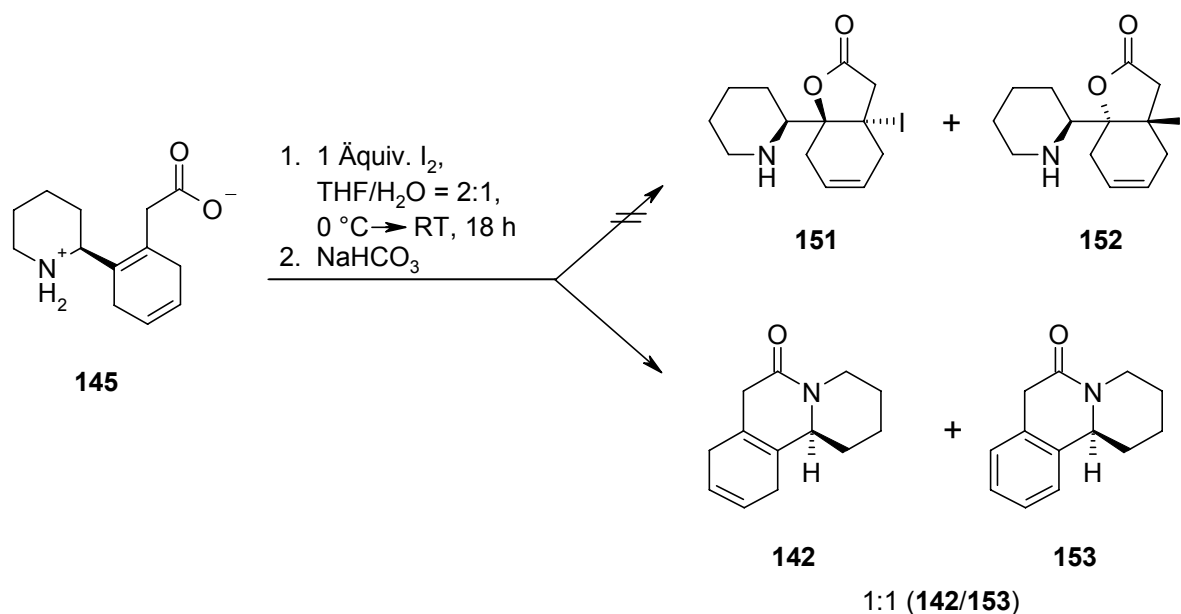
### 3.5.3.2.3 Versuch zur Iodlactonisierung von **145**

Die bei den MTO-katalysierten Lactonisierungsversuchen mit **145** erhaltenen Ergebnisse ließen vermuten, dass die mit der Entschützung der Aminfunktion erreichte Reaktivitätssteigerung zu gering ausfällt, um die sterische Hinderung bei einem Angriff der vergleichsweise großen Katalysatorspezies **95** an der tetrasubstituierte Doppelbindung auszugleichen.

Als Alternative bot sich hier die Iodlactonisierungsmethode an, wobei vermutet wurde, dass die mit der Entschützung der Aminfunktion erreichte Reaktivitätssteigerung des Olefins den Einsatz von elementarem Iod ohne zusätzliche aktivierende Reagenzien erlaubt.

Dazu wurde **145** in einem THF/H<sub>2</sub>O-Gemisch (2:1) gelöst und mit einer äquimolaren Menge Iod umgesetzt, wobei über 18 h von 0 °C bis auf RT erwärmt wurde. Nach der Zugabe von NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde das Stoffgemisch schließlich mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert.

In der organischen Phase fanden sich aber nicht die erwarteten Iodlactone **151** oder **152** (Schema 92), sondern die beiden Lactame **142** und **153** als 1:1-Gemisch, die <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit später zugänglichen Referenzsubstanzen identifiziert wurden.



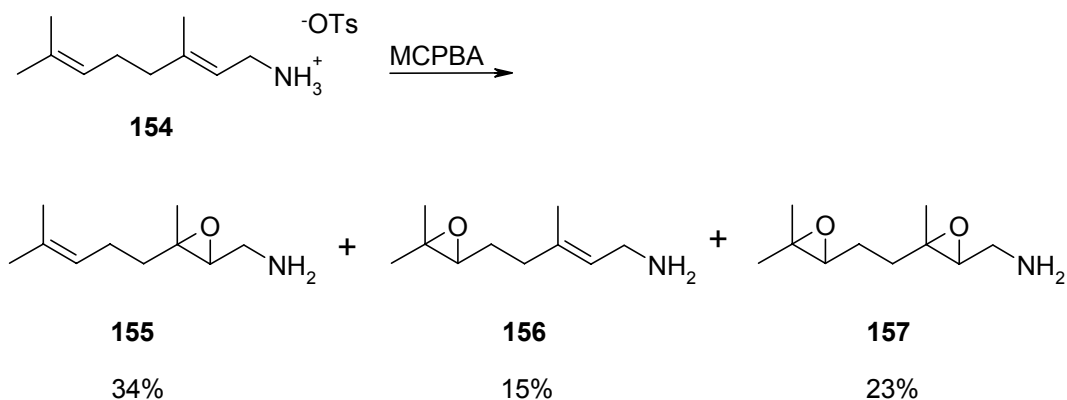
Schema 92

### 3.5.3.3 Untersuchungen mit dem Aminosäure-Epoxid **161**

Die Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe von Cyclisierungsvorstufe **87** sollte zu einer sterischen Entlastung des Gesamtmoleküls und damit insbesondere zu einer verbesserten Reaktivität der tetrasubstituierten Doppelbindung gegenüber elektrophilen Reagenzien führen. Allerdings war es mit den bis jetzt eingesetzten Reagenzien nicht gelungen, die betreffende Position in der Aminosäure **145** oder dessen Hydrochlorid **139** anzugreifen.

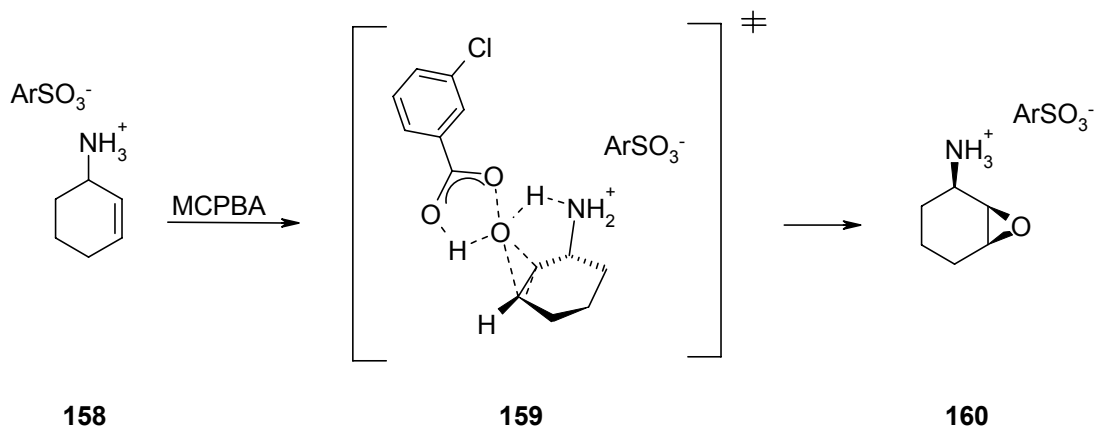
Wesentlich bessere Aussichten auf eine selektive Funktionalisierung der tetrasubstituierten Doppelbindung bot hier die Umsetzung mit einer Persäure.

So hatten verschiedene Versuche<sup>72</sup> mit mehrfach ungesättigten Alkenylammonium-Verbindungen gezeigt, dass die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Persäure und protonierter Aminfunktion offensichtlich zu einem bevorzugten Angriff an der der Ammoniumeinheit näher stehenden, ungesättigten Position führt. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Epoxidierung von Geranylammontosylat (**154**) mit MCPBA (Schema 93).

Schema 93<sup>72</sup>

Vergleichbare lenkende Effekte sind auch bei der Epoxidierung zahlreicher ungesättigter Alkohole<sup>73</sup>, Amide<sup>74</sup> und Carbamate<sup>75</sup> dokumentiert, wobei die Vororientierung über Wasserstoffbrücken außerdem häufig zu hohen Stereoselektivitäten führt.

So kam es bei der Epoxidierung von Alkenylammoniumsalzen in Einzelfällen zu hohen Diastereomerenüberschüssen. Von *Asensio et al.*<sup>76</sup> veröffentlichte Versuche mit dem allylischen Ammoniumsalz **158** (Schema 94) unter Verwendung von MCPBA führten sogar zu einer vollständig diastereoselektiven Epoxidierung *syn* zum Ammoniumion. Dieses Ergebnis erklärten die Autoren mit dem Übergangszustand **159**, der durch Wasserstoffbrücken zwischen dem Persäure-Sauerstoffatom und der pseudoäquatorial angeordneten Ammoniumeinheit stabilisiert sein sollte (Schema 94).

Schema 94<sup>76</sup>

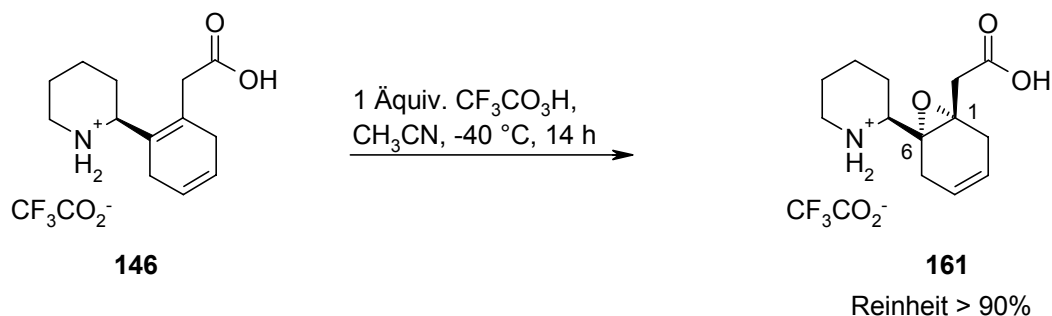
### 3.5.3.3.1 Darstellung von **161**

Angesichts der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse war zu vermuten, dass sich auch das Hydrotrifluoracetat **146** mit Persäuren regio- und diastereoselektiv an der höher substituierten Cyclohexadien-Doppelbindung epoxidieren lässt. Von entsprechenden Versuchen mit der freien Aminosäure **145** wurde allerdings Abstand genommen, da hierbei über im Gleichgewicht womöglich vorhandene ungeladene Aminosäure die Bildung von N-Oxiden befürchtet wurde.

Als geeignetes Reagenz für dieses Vorhaben bot sich Trifluorperessigsäure an, die schon bei der Oxidation der alternativen Cyclisierungsvorstufe **125** erfolgreich eingesetzt worden war (vgl. **Schema 76**).

Dementsprechend wurde das Hydrotrifluoracetat **146** bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$  mit einer äquimolaren Menge Trifluorperessigsäure, die dazu zuvor *in situ* aus Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt (UHP) und Trifluoressigsäureanhydrid generiert worden war, über 14 h umgesetzt, wobei es zu einem vollständigen Verbrauch des Startmaterials kam.

Die  $^1\text{H}$  NMR spektroskopische Untersuchung des so erhaltenen Rohproduktes belegte den hoch regio- und diastereoselektiven Verlauf der Reaktion. So enthielt das Gemisch ausschließlich das (1*S*,6*R*)-konfigurierte Epoxid **161** (**Schema 95**). Die relative Konfiguration der Verbindung ergab sich aus der Röntgenstrukturanalyse des aus **161** zugänglichen Lactams **162** (vgl. Abschnitt 3.5.3.3.2). Zur Reinigung wurde das Rohgemisch in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und mehrfach mit EtOAc extrahiert. Dabei fiel das gewünschte Epoxid **161** in der so erhaltenen Wasserphase, neben einer äquimolaren Menge Harnstoff, mit einer Reinheit  $> 90\%$  an (**Schema 95**).

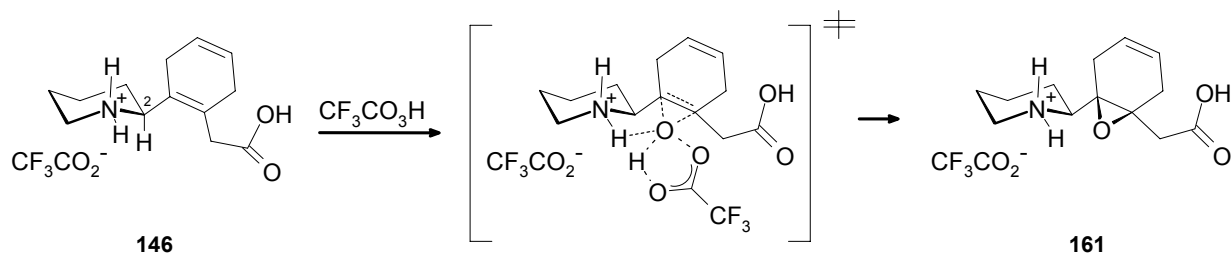


Schema 95

Da eine weitergehende Reinigung wegen der extremen Labilität von **161** nicht möglich war, wurde für die nachfolgenden Lactonisierungsversuche das auf diese Weise erhaltene Stoffgemisch eingesetzt.

Die hervorragende Regio- und Diastereoselektivität des Epoxidierungsschrittes beruht vermutlich auf einer Vorkoordination der angreifenden Persäure an dem äquatorial orientierten Wasserstoffatom der Ammoniumeinheit des Hydrotrifluoracetatsalzes **146**, das wahrscheinlich die in **Schema 96** dargestellte Vorzugskonformation besitzt.

Diesbezüglich wurde angenommen, dass der Cyclohexadienylrest die äquatoriale Position einnimmt. Gleichzeitig sollte sich der Cyclohexadienring bzgl. des Stickstoff-Heterocyclus so ausrichten, dass die angrenzende Doppelbindung synperiplanar zum axialen Wasserstoffatom in der 2-Position des Piperidinringes angeordnet ist, da dieses Rotamer, wie bei einem 2,3,3-trisubstituierten Propen, die energieärmste Konformation darstellen sollte.<sup>77</sup>



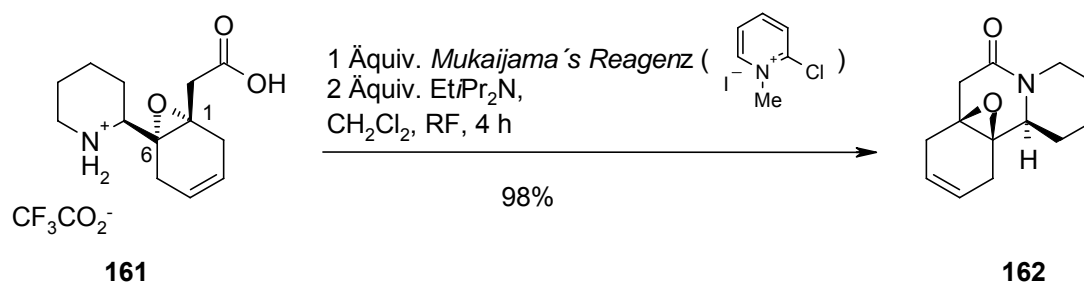
Schema 96

3.5.3.3.2 Bestimmung der relativen Konfiguration von **161**

Da das hergestellte 1:1-Gemisch aus Epoxid **161** und Harnstoff nur in Form eines amorphen Feststoffs anfiel, war eine röntgenographische Strukturbestimmung zur Aufklärung der relativen Konfiguration von **161** nicht möglich.

Ein Ausweg wurde in der Umwandlung von **161** in ein leicht isolierbares und gut kristallisierendes Derivat gesehen. Hier bot es sich an, **161** in ein Lactam zu überführen. Eine Möglichkeit, dies unter vergleichsweise milden Bedingungen zu erreichen, bestand in der Umsetzung mit Mukaiyama's Reagenz.<sup>78,79</sup>

Dementsprechend wurde das nach dem Epoxidierungsschritt mit Trifluorperessigsäure erhaltene Stoffgemisch unter Zusatz einer äquimolaren Menge 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (*Mukaiyama's Reagenz*) und 3 Äquivalenten EtPr<sub>2</sub>N in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Dabei cyclisierte **161** glatt zum entsprechenden Epoxy-Lactam **162**, das anschließend durch einfache Säulenchromatographie in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte (**Schema 97**).



**Schema 97**

Aus der Röntgenstrukturanalyse des gut kristallisierenden Feststoffs **162** ging schließlich die Konfiguration an den beiden neu erzeugten Stereozentren in den Positionen 1 und 6 des Epoxids **161** hervor.

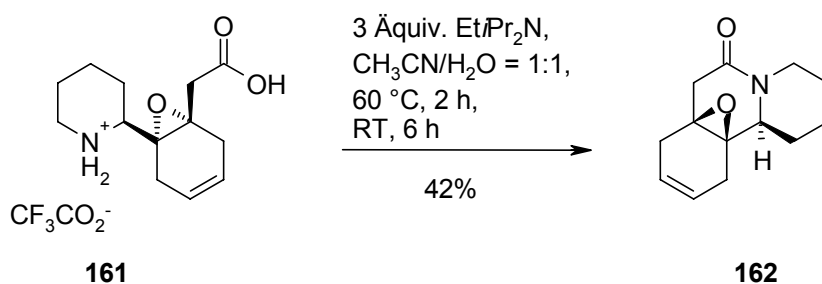
### 3.5.3.3.3 Versuche zur Lactonisierung des Aminosäure-Epoxids **161**

Nach dem es nun erstmalig gelungen war, die tetrasubstituierte Doppelbindung des ungesättigten Sechsrings hoch regio- und diastereoselektiv zu epoxidieren, sollte nun der Aufbau der Lactonstruktur durch den Angriff der Carbonsäurefunktion an die Epoxideinheit erfolgen.

#### 3.5.3.3.3.1 Lactonisierungsversuch unter basischen Bedingungen

Zunächst wurde die Cyclisierung von **161** unter basischen Bedingungen versucht. Dabei sollte die Deprotonierung der Carbonsäurefunktion den nucleophilen Angriff an das Epoxid erleichtern.

Hierzu wurde **161** in einem 1:1-Gemisch aus CH<sub>3</sub>CN und H<sub>2</sub>O gelöst und mit 3 Äquivalenten Hünig-Base versetzt. Allerdings hatte sich nach 2 h bei 60 °C und 6 h bei RT vollkommen unerwartet nur das bereits bekannte Lactam **162** gebildet, das nach anschließender Säulenchromatographie in einer Ausbeute von immerhin 42% anfiel (**Schema 98**).



**Schema 98**

#### 3.5.3.3.3.2 Lactonisierungsversuche unter sauren Bedingungen

Nachdem die Umsetzung von **161** selbst unter den in **Schema 98** beschriebenen vergleichsweise milden basischen Bedingungen in größerem Umfang zur

Lactambildung führte, richtete sich die Aufmerksamkeit nur noch auf die Untersuchung säurekatalysierter Lactonisierungsmethoden.

#### *Versuche mit Trifluormethansulfonsäure und Bortrifluorid*

Die säurekatalysierte Cyclisierung des Epoxids **161** wurde zunächst unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäure versucht. Dazu wurde das Epoxid in CH<sub>3</sub>CN mit einer katalytischen Menge (10 mol%) TfOH über 16 h bei 50 °C umgesetzt. Dabei entstanden aber lediglich Spuren des unerwünschten Lactams **162**.

Alternativ wurde das Epoxid **161** mit 5 Äquivalenten BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in CH<sub>3</sub>CN zur Reaktion gebracht. Nach zweistündigem Erwärmen auf 60 °C sowie 6 h bei RT hatte sich das gesamte Startmaterial umgesetzt und neben einer geringen Menge eines aromatischen Zersetzungsproduktes hatte sich hauptsächlich eine stark polare Verbindung gebildet, die nach der üblichen wässrigen Aufarbeitung nach Extraktion mit Et<sub>2</sub>O in der Wasserphase anfiel.

Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum (in D<sub>2</sub>O) des Hauptproduktes wies einige markante Signalgruppen auf, die zunächst für die Entstehung des erwarteten Hydroxylactons **163** (Schema 99) sprachen. So fanden sich neben den olefinischen Signalen ( $\delta$  = 5.79–5.94 ppm, m, 2 H) u.a. auch zwei Multipletts ( $\delta$  = 3.21–3.36 und 3.41–3.49 ppm) sowie ein td-Muster bei  $\delta$  = 3.08 ppm ( $J$  = 13.1/3.0 Hz), die den NCH- sowie den äquatorialen bzw. axialen NCH<sub>2</sub>-Protonen zugeordnet wurden. Außerdem waren zwei Dubletts ( $\delta$  = 2.89 und 3.12 ppm, jeweils  $J$  = 18.4 Hz) vorhanden, die auf die beiden geminalen Wasserstoffatome der CH<sub>2</sub>C=O-Einheit hinwiesen. Zudem wies das IR-Spektrum der unbekanntenen Verbindung eine Lactonbande bei 1774 cm<sup>-1</sup> auf. Allerdings entsprach das dünnschichtchromatographische Laufverhalten des entstandenen Hauptproduktes nicht den Erwartungen für das Hydroxylacton **163**. So lief die erhaltene Verbindung im Dünnschichtchromatogramm (SiO<sub>2</sub>) selbst dann nicht, wenn stark polare, basische Lösungsmittelgemische (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 58:40:2) verwendet wurden. Zudem wies das entsprechende Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>) einen intensiven, nicht passenden Molpeak bei  $m/z$  = 279 auf.

Bei weiteren Ansätze unter Zusatz von 5 bzw. 20 Äquivalenten BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O in CH<sub>3</sub>CN, die durch Mikrowellenstrahlung auf 50 °C erhitzt wurden, entstand nach 8 h



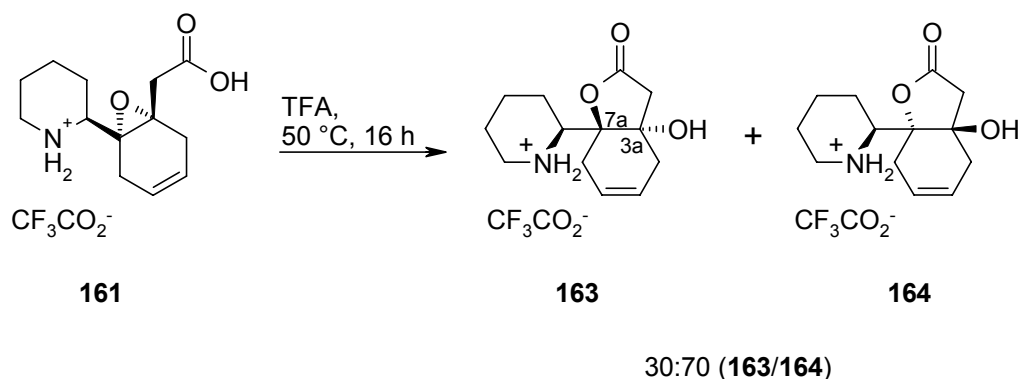
Reaktionszeit wieder nur die eben beschriebene, nicht genauer charakterisierbare Verbindung. Zudem nahm bei den Umsetzungen unter Erwärmen mit Mikrowellenstrahlung der Anteil der aromatischen Zersetzungsprodukte deutlich zu. So machten diese nach oben beschriebener Aufarbeitung ~ 50 % der Produkte in der wässrigen Phase aus.

Da alle Cyclisierungsversuche von **161** mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  offensichtlich selektiv zu ein und demselben unerwünschten Produkt führten, wurde von weiteren Experimenten mit dieser Lewis-Säure Abstand genommen.

#### Versuche mit Trifluoressigsäure

Schließlich wurde die Lactonisierung des Aminosäure-Epoxids **161** mit der bereits erwähnten von *R. M. Cory et al.*<sup>80</sup> entwickelten Methode (vgl. Abschnitt 3.5.3.1.3.2) durch Umsetzen mit Trifluoressigsäure versucht.

Dazu wurde **161** zunächst 4 h bei RT in absoluter Trifluoressigsäure zur Reaktion gebracht. Da es dabei allerdings zu keinerlei Stoffumsatz kam, wurde der Ansatz weitere 16 h auf 50 °C erwärmt. Dies führte schließlich unter fast vollständigem Verbrauch der Ausgangsverbindung (~ 90%) zu den beiden diastereomeren Hydroxylactonen **163** und **164**, die im Verhältnis 30:70 (**163/164**) anfielen und etwa 60% (<sup>1</sup>H NMR) des erhaltenen Rohprodukts ausmachten (**Schema 99**). Den Rest bildeten mehrere, nicht näher charakterisierte, aromatische Nebenprodukte.

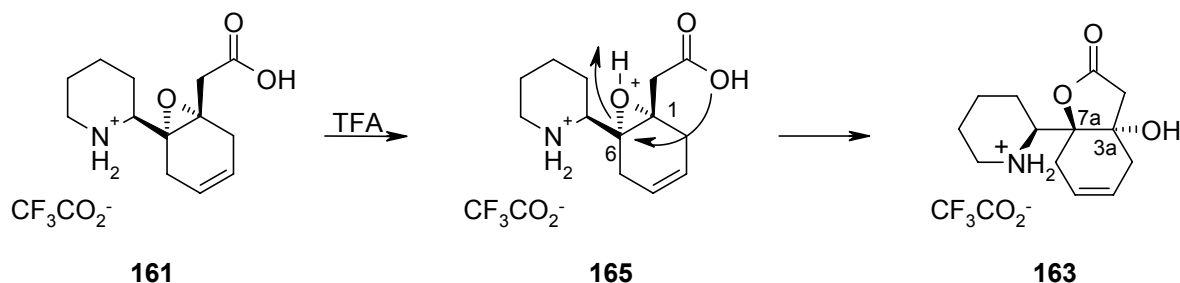


**Schema 99**

Die absolute Konfiguration in der mit 7a bezeichneten Position des Lactonringes konnte durch die Röntgenstrukturanalyse eines Folgeproduktes belegt werden. Die Umsetzung der beiden Verbindungen **163** und **164** als Gemisch mit Trifluoressigsäureanhydrid führte zu den beiden Diastereomeren **175** und **176** (vgl. **Schema 106**). Für **176** ließ sich die relative Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse bestimmen. Unter Berücksichtigung der absoluten Konfiguration an C-2 des Piperidinringes muss **176** und somit auch die Vorstufe **164** in Position 7a wie in den Formeln gezeigt konfiguriert sein. Als Diastereomeres zu **176** mit identischer Konfiguration des am Piperidinring befindlichen Stereozentrums [(C-2, (S)-Konfiguration)] muss **175** und somit auch seine Vorstufe **163** in Position 3a die entgegengesetzte Konfiguration zeigen, wie dies in **Schema 99** und **Schema 106** dargestellt ist.

Aussagen über die Stereochemie in der benachbarten Position 3a waren jedoch zunächst nicht möglich. Wie sich allerdings aus den nachfolgend ausgeführten Überlegungen ergibt, ist es wahrscheinlich, dass es sich bei dem erhaltenen Hauptprodukt um das (3a*R*)-konfigurierte Hydroxylacton **164** handelt, wohingegen das Nebenprodukt **163** in der betreffenden Position (S)-konfiguriert ist.

So wurde ursprünglich angenommen, dass die Lactonisierung von Epoxid **161** ausschließlich über einen selektiven Angriff der Carbonsäurefunktion an dem tetrasubstituierten Zentrum in der mit 6 bezeichneten Position des Cyclohexenringes erfolgt. Ausgehend von der protonierten Zwischenstufe **165** sollte dies über einen „S<sub>N</sub>2-artigen“ Mechanismus zum Hydroxylacton **163** führen (**Schema 100**).

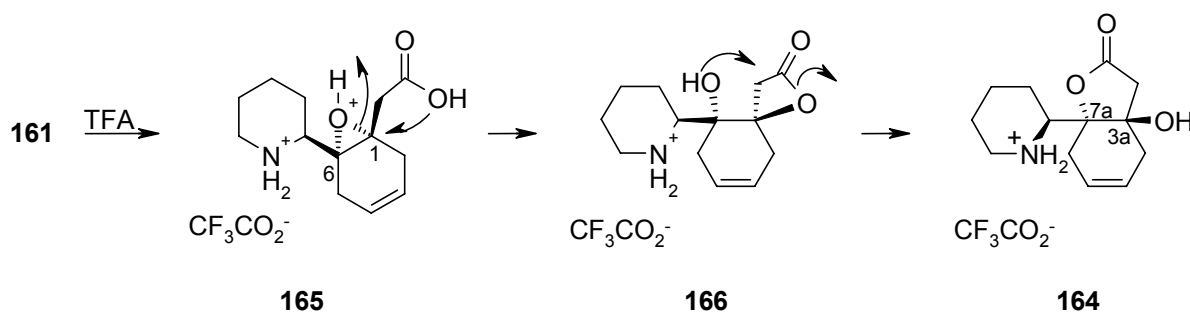


**Schema 100**

Bei der Cyclisierung mit Trifluoressigsäure war jedoch als Hauptprodukt die (3a*R*)-konfigurierte Verbindung **164** entstanden, was auf einen alternativen Cyclisierungs-

weg hindeutete. So könnte die Carbonsäurefunktion auch an der Position 1 angreifen (**Schema 101**). Das resultierende  $\beta$ -Lacton **166** geht dann vermutlich unter Beteiligung der benachbarten Alkoholfunktion einen Acylshift ein, wobei die (3a*R*,7a*R*)-konfigurierte Verbindung **164**, die als Hauptprodukt entstand, gebildet wird.<sup>81,82</sup>

Daneben waren theoretisch auch andere Cyclisierungsmechanismen denkbar, die beispielsweise über die primäre Öffnung des Lactonringes unter Bildung von Carbeniumionen in den Positionen 1 oder 6 verlaufen. Allerdings erschien deren Bildung wegen der Nähe zur elektronenziehenden Ammoniumgruppe eher unwahrscheinlich.



**Schema 101**

In weiteren Experimenten wurde versucht, die Diastereoselektivität des Lactonisierungsschrittes zu optimieren sowie die Bildung der beobachteten Zersetzungsprodukte einzuschränken.

Dazu wurde die Cyclisierungsvorstufe **161** in mehreren Versuchen unter abgewandelten Bedingungen mit Trifluoressigsäure zur Reaktion gebracht, woran sich ohne weitere Aufarbeitung die  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Untersuchung ( $\text{D}_2\text{O}$ ) des Rohproduktes anschloss. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in **Tabelle 7** zusammengefasst und werden im Folgenden erläutert.

Tabelle 7

Nr.	Temp. [°C]	Zeit [h]	Lösungsmittel	Anteile am Rohprodukt <sup>a)</sup>			Verhältnis 163/164 <sup>a)</sup>
				Edukt 161	Arom. ZP <sup>b)</sup>	163+164	
1	50	16	TFA	10	30	60	30:70
2	65	63	TFA	0	50	50	35:65
3	65	15	TFA	0	35	65	30:70
4	40	40	TFA	20	25	55	30:70
5 <sup>c)</sup>	60	2	TFA/THF (2:8)	30	55	15	35:65
6 <sup>c)</sup>	60	2	TFA/DMF (2:8)	30	70	–	–

a) Über <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) aus dem Rohprodukt ermittelt.

b) Gesamtanteil aller aromatischen Zersetzungsprodukte, als Integral (4 H) im Bereich zwischen 7.00-7.80 ppm bestimmt (<sup>1</sup>H NMR).

c) Erwärmen des Ansatzes mit Mikrowellenstrahlung.

Zunächst wurde **161** unter Anwendung höherer Temperaturen und längerer Reaktionszeiten in Trifluoressigsäure umgesetzt (**Tabelle 7**, Nr. 2). Dies führte schließlich zum quantitativen Verbrauch des Ausgangsmaterials, allerdings verschlechterte sich das Verhältnis der entstehenden Hydroxylactone im Vergleich zu der in **Schema 99** dargestellten Reaktion (s. hierzu auch **Tabelle 7**, Nr. 1) auf ~ 35:65 (**163/164**). Zudem sank der Anteil von **163/164** am Rohprodukt bis auf etwa 50% ab. Im Gegenzug wurden wesentlich mehr aromatische Zersetzungsprodukte gebildet. Deren Anteil konnte aber durch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 15 h bei vergleichbarem Stoffumsatz auf 35% reduziert werden, wobei die diastereomeren Hydroxylactone wieder im gewohnten Verhältnis von ~ 30:70 (**163/164**) anfielen (**Tabelle 7**, Nr. 3).

Wurde **161** bei nur 40 °C mit Trifluoressigsäure umgesetzt, kam es zwar zu einer leichten Verringerung des Zersetzungsproduktanteils (25%), allerdings blieb auch hier die erhoffte Verbesserung des Hydroxylactonverhältnisses aus (**163/164** = 30:70) (**Tabelle 7**, Nr. 4). Zudem verlief die Reaktion sehr langsam. So hatte sich nach einer Reaktionszeit von 40 h erst etwa 80% des Startmaterials umgesetzt.

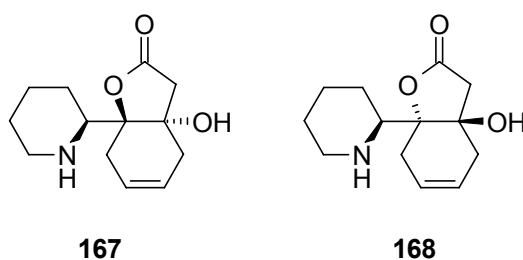
Alternativ bot es sich an, das Reaktionsgemisch mit Mikrowellenstrahlen zu erwärmen. Hierzu wurde **161** in verschiedenen Gemischen aus Trifluoressigsäure und anderen organischen Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht.

Die entsprechende Umsetzung von **161** in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und THF (2:8) über 2 h bei 60 °C führte allerdings zu einem noch höheren Anteil an aromatischen Zersetzungsprodukten (~ 55%) (**Tabelle 7**, Nr. 5). Zudem verschlechterte sich das Verhältnis der gebildeten Hydroxylactone wieder leicht auf 35:65 (**163/164**).

Die Wiederholung dieses Versuches in einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und DMF (2:8) hingegen führte unter vergleichbarem Stoffumsatz ausschließlich zur Bildung eines nicht näher charakterisierten, aromatischen Zersetzungsproduktes (**Tabelle 7**, Nr. 6).

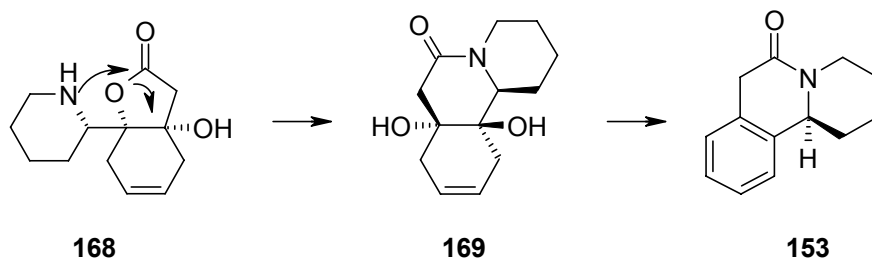
Somit war es nicht gelungen, die Diastereoselektivität des Lactonisierungsschrittes weiter zu erhöhen. Deswegen richtete sich die Aufmerksamkeit nun auf die Isolierung der beiden diastereomeren Hydroxylactone **163** und **164**, um die Synthese mit dem Hauptprodukt **164** fortzuführen.

Zunächst wurde eine Reinigung durch einfache Säulenchromatographie (PE/Et<sub>2</sub>O/NEt<sub>3</sub> = 48:50:2) über Kieselgel versucht, wobei jedoch lediglich einer der beiden zu erwartenden Aminoalkohole (**167** oder **168**, relative Konfiguration nicht zugeordnet) (**Schema 102**) in verunreinigter Form (Reinheit ~ 85%) mit einer Ausbeute von ~ 8% isoliert werden konnte.



**Schema 102**

Es wurde angenommen, dass die schlechten Ausbeuten auf Zersetzungs Vorgänge während der säulenchromatographischen Reinigung zurückzuführen sind. Unter den für die Chromatographie erforderlichen basischen Bedingungen kommt es vermutlich zu einem intramolekularen Angriff der freien Aminfunktion (z.B. **168**) an der Lactoneinheit, wobei aus **168** primär das Dihydroxy-Lactam **169** gebildet wird (**Schema 103**).



Schema 103

Zwar gelang es nicht, das vermeintliche Zersetzungsprodukt **169** zu isolieren, allerdings konnte durch Nachspülen der Chromatographiesäule mit polareren Lösungsmitteln ein Stoffgemisch erhalten werden, das u.a. das aromatische Lactam **153** enthielt ( $^1\text{H NMR}$ ).

Dies ließ vermuten, dass sich unter den basischen Bedingungen tatsächlich das Dihydroxylactam **169** gebildet hatte, welches sich anschließend zu dem vorgefundenen aromatischen Lactam **153** umsetzte.

Bei einem alternativen säulenchromatographischen Reinigungsversuch über neutralem Aluminiumoxid (PE/MeOH = 50:50) kam es zur Bildung einer Vielzahl nicht näher charakterisierter, stark polarer Verbindungen. Da das IR-Spektrum des eluierten Substanzgemisches keine Lactonbande ( $1775\text{ cm}^{-1}$ ) aufwies, war von einer vollständigen Zersetzung der diastereomeren Hydroxylactone **163** und **164** auszugehen.

Weil bis zu diesem Zeitpunkt noch keine brauchbare Reinigungsmethode für die beiden Hydroxylactone **163** und **164** gefunden worden war, wurde für den nachfolgenden Syntheseschritt, die Eliminierung der Alkoholfunktion, zunächst ein nach den in **Tabelle 7**, Nr. 3 beschriebenen Reaktionsbedingungen hergestelltes Stoffgemisch eingesetzt. Zur Aufreinigung wurde dieses zuvor in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und mit EtOAc extrahiert.

Die Isolierung des Hauptproduktes **164** gelang erst später durch einfache Säulenchromatographie über Kieselgel, wobei allerdings ein säurehaltiges Laufmittelgemisch ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{TFA} = 84.8:15:0.2$ ) verwendet wurde.

So lieferte die Reinigung eines Hydroxylacton-Rohgemisches, das nach den in **Tabelle 7**, Nr. 3 beschriebenen Reaktionsbedingungen hergestellt worden war, das

Hauptdiastereomer **164** in einer Ausbeute von 35% (Ausbeute bezogen auf das Hydrotrifluoracetat **146**). Daneben fiel ein Stoffgemisch aus **163** und **164** an (10% bzgl. **146**), aus dem durch mehrfache Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{TFA} = 84.8:15:0.2$ ) zumindest ein kleiner Teil (3%) des Nebenisomers **163** isoliert werden konnte.

### 3.5.4 Umsetzung von **163/164** zu isolierbaren $\gamma$ -Butenoliden

Als Nächstes galt es **163** bzw. **164** durch die Eliminierung von Wasser in die entsprechenden  $\gamma$ -Butenolide zu überführen.

Ein Weg dies zu erreichen, bestand darin die Alkoholfunktion in **163** bzw. **164** in eine gute Abgangsgruppe zu überführen, um diese anschließend basisch eliminieren zu können. Wie aber in **Schema 103** erläutert, war unter basischen Bedingungen eine Zersetzung der diastereomeren Hydroxylactone **163** und **164** unter Bildung eines Lactams zu befürchten. Deswegen richtete sich das Augenmerk hauptsächlich auf saure Eliminierungsmethoden, wobei, wenn nicht anders angegeben, ausschließlich das einfach vorgereinigte **163/164** enthaltende Rohprodukt verwendet wurde (vgl. Seite 115).

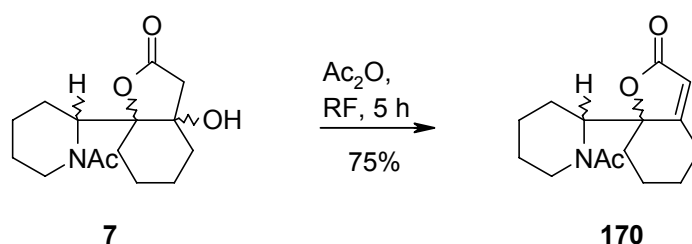
#### 3.5.4.1 Umsetzung **163/164** mit konz. Schwefelsäure

Die Eliminierungsreaktion wurde zunächst mit der einfachsten, literaturbekanntesten Methode<sup>83</sup> unter sauren Bedingungen, dem Umsetzen mit konz. Schwefelsäure, versucht.

Dazu wurde **163/164** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und unter kräftigem Rühren mit 1 Tropfen konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Nachdem allerdings auch nach 24 h bei RT keinerlei Stoffumsatz beobachtet werden konnte (DC), wurde der Ansatz weitere 24 h auf 40 °C erwärmt. Dies führte allerdings nur zu Spuren einiger nicht charakterisierbarer aromatischer Zersetzungsprodukte ( $^1\text{H}$  NMR).

3.5.4.2 Umsetzung von **163/164** mit Essigsäureanhydrid

Als aussichtsreichere Eliminierungsmethode bot sich die Umsetzung der Hydroxylactone **163/164** mit Säureanhydriden an. So gelang es *Horii et al.*<sup>11</sup> das racemische  $\alpha$ -Hydroxyketon **7** durch Umsetzen mit Essigsäureanhydrid, auch ohne Zusatz einer Hilfsbase, unter Rückflussbedingungen glatt in das entsprechende  $\gamma$ -Butenolid **170** zu überführen.



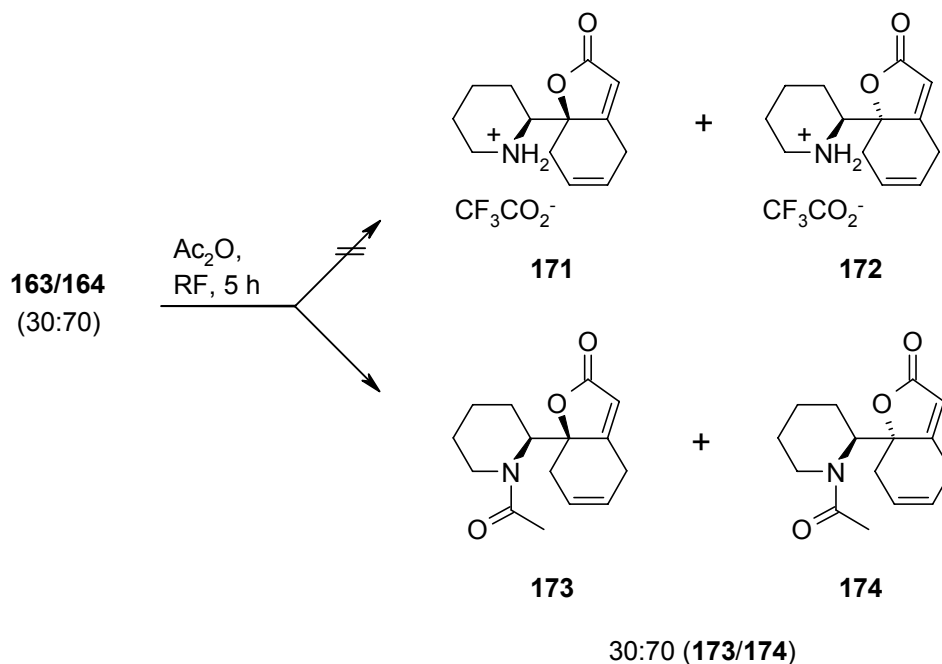
Schema 104

Das Hydroxylactongemisch **163/164** wurde entsprechend bei 120 °C über 5 h in Essigsäureanhydrid umgesetzt

Danach wurde der Ansatz eingengt, das so erhaltene Stoffgemisch in H<sub>2</sub>O aufgenommen und dann mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase enthielt allerdings keine verwertbaren Substanzmengen, so dass das Entstehen der gewünschten  $\gamma$ -Butenolide **171** und **172** (**Schema 105**) auszuschließen war.

Vielmehr war anzunehmen, dass unter den Reaktionsbedingungen gleichzeitig eine N-Acylierung stattgefunden hatte. So waren in der organischen Phase zwei wesentlich unpolare Verbindungen (DC) zu finden, deren Massenspektrum (CI) einen intensiven Molpeak bei  $m/z = 262$ , im Einklang mit den N-acylierten  $\gamma$ -Butenoliden **173** und **174**, aufwies. Zudem enthielt das entsprechende <sup>1</sup>H NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) u.a. zwei, den N-Acetylprotonen zuzuordnende Singulett-Signale ( $\delta = 2.03$  bzw.  $2.30$  ppm) sowie zwei zusätzliche Signale im olefinischen Bereich ( $\delta = 5.76$  bzw.  $5.83$  ppm, jeweils d,  $J = 2.3$  Hz). Letztere sind typisch für die HCC=O-Gruppe der ungesättigten Lactonstruktur.





Schema 105

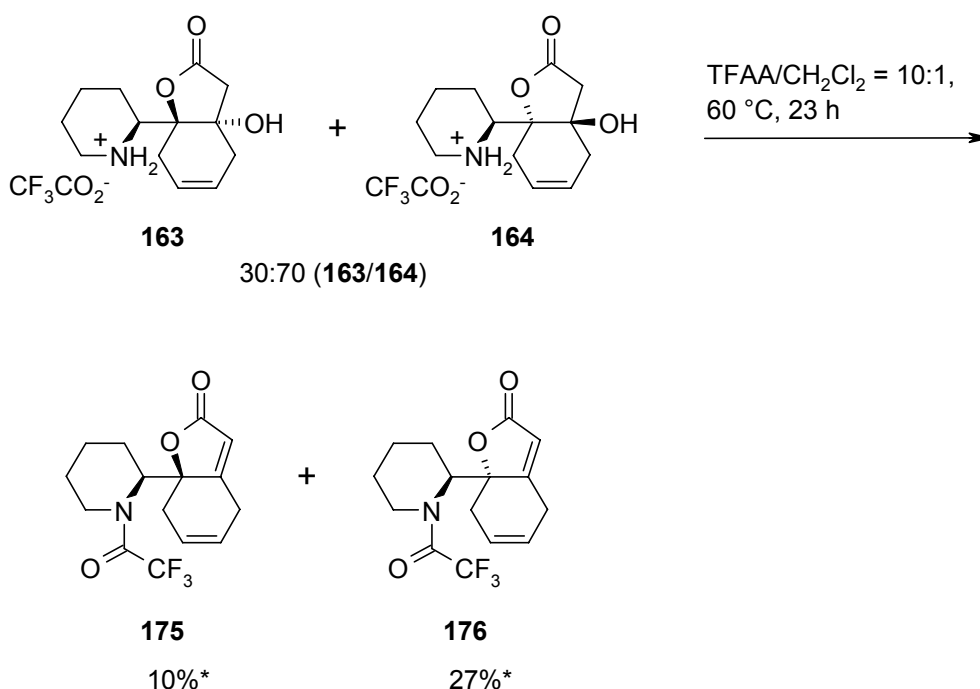
### 3.5.4.3 Umsetzung von **163/164** mit Trifluoressigsäureanhydrid

Bei der Umsetzung von **163/164** mit Essigsäureanhydrid hatten sich sehr wahrscheinlich die N-acylierten  $\gamma$ -Butenolide **173** und **174** gebildet. Diese schienen aber für die weitere Synthese unbrauchbar zu sein, da der abschließend geplante Ringschluss zum gewünschten Alkaloid die freie, d.h. ungeschützte, sekundäre Aminfunktion erfordert. Für die Abspaltung des Acetylrestes sind in der Regel jedoch stark saure oder basische Bedingungen notwendig.<sup>28</sup> Unter diesen war aber u.a. eine Hydrolyse des  $\gamma$ -Lactonringes zu befürchten.

Alternativ bot es sich an, **163/164** mit Trifluoressigsäureanhydrid umzusetzen. Hierbei sollte es analog zur eben beschriebenen Reaktion zur Bildung der entsprechenden N-trifluoracetylierten Produkte **175** bzw. **176** (vgl. **Schema 106**) kommen. Diese sollten aber im Gegensatz zu den N-Acetyl-Analoga **173** und **174** unter vergleichsweise milden, basischen Bedingungen entschützbar sein<sup>28</sup>, wobei es nicht mehr zu den erwähnten Nebenreaktionen kommen sollte.

Dementsprechend wurde **163/164** in einem Gemisch aus Trifluoressigsäureanhydrid und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10:1) gelöst und zunächst 6.5 h bei RT umgesetzt.

Hierbei entstand ausschließlich eine geringe Menge der beiden N-trifluoracetylierten Produkte **175** und **176** (Schema 106), deren Bildung durch Erhitzen auf  $60\text{ }^\circ\text{C}$  über 23 h vervollständigt werden konnte. Die Isolierung der Verbindungen **175** und **176** gelang schließlich durch einfache Säulenchromatographie, wobei diese mit einer Ausbeute von 27% (**176**) und 10% (**175**), bezogen auf die eingesetzte Menge Aminosäure-Hydrotrifluoracetat **146**, anfielen. Die relative Konfiguration von **175** und **176** folgte aus einer Röntgenstrukturanalyse des Hauptisomers **176**.



\* über 3 Stufen, ausgehend von #146

Schema 106

Mit **175** und **176** waren nun erstmals stabile  $\gamma$ -Butenolide in Reinform zugänglich, mit denen der abschließend geplante Ringschluss über das Piperidin-Stickstoffatom in wenigen Schritten erreichbar sein sollte. Die hierzu notwendige Abspaltung der Trifluoracetylgruppe von der Aminfunktion sollte hier, wie schon erwähnt, unter milden basischen Bedingungen gelingen, unter denen eine Hydrolyse des Lactonringes nicht unbedingt zu befürchten sein sollte.

Allerdings bestand nach einer erfolgreichen Entschützung unter basischen Bedingungen immer noch die Gefahr einer Lactambildung, durch einen intramolekularen Angriff der freien Aminfunktion an der Lactongruppe, in Analogie zu den vermuteten Zersetzungsvorgängen bei den Hydroxylactonen **163** oder **164** (vgl. **Schema 103**).

Aufgrund dieser Überlegungen wurde die Eliminierungsreaktion noch einmal unter Verwendung eines 1:1-Gemisches aus Trifluoressigsäureanhydrid und Trifluoressigsäure wiederholt. Hierbei sollte der Säurezusatz die Bildung der freien Amine **167** und **168** (vgl. **Schema 102**) unterbinden, die womöglich in geringen Mengen im Gleichgewicht mit den Hydrotrifluoracetaten **163** und **164** stehen und so für die beobachtete N-Acylierung verantwortlich gemacht wurden.

Allerdings kam es bei dieser Umsetzung selbst nach 16.5 h bei 60 °C zu keinerlei Reaktion.

#### 3.5.4.4 Umsetzungen mit Boc<sub>2</sub>O und *tert*-Butylaminocarbonat

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Umsetzungen von **163/164** mit Säureanhydriden ließen vermuten, dass sich die neben der Eliminierung gleichzeitig stattfindende N-Acylierung auch unter abgewandelten Reaktionsbedingungen nicht verhindern lässt.

Die im Zusammenhang mit der später notwendigen Entschützung der Aminfunktion befürchteten Schwierigkeiten, insbesondere die Lactambildung unter basischen Bedingungen, führten zu der Überlegung, die Eliminierungsreaktion auch mit Di-*tert*-butyldicarbonat (BOC<sub>2</sub>O) zu versuchen. Es wurde angenommen, dass sich hierbei, in Analogie zu den bisher durchgeführten Umsetzungen von **163/164** mit Säureanhydriden, die entsprechenden N-BOC-geschützten Eliminierungsprodukte **177** und **178** (vgl. **Schema 107**) bilden, die im Gegensatz zu den N-Trifluoracetyl-Analoga **175** und **176** unter sauren Bedingungen entschützbar sein sollten.<sup>28</sup> Eine Lactambildung war hierbei sehr unwahrscheinlich, da das bei der Carbamatspaltung gebildete Amin sogleich protoniert wird.

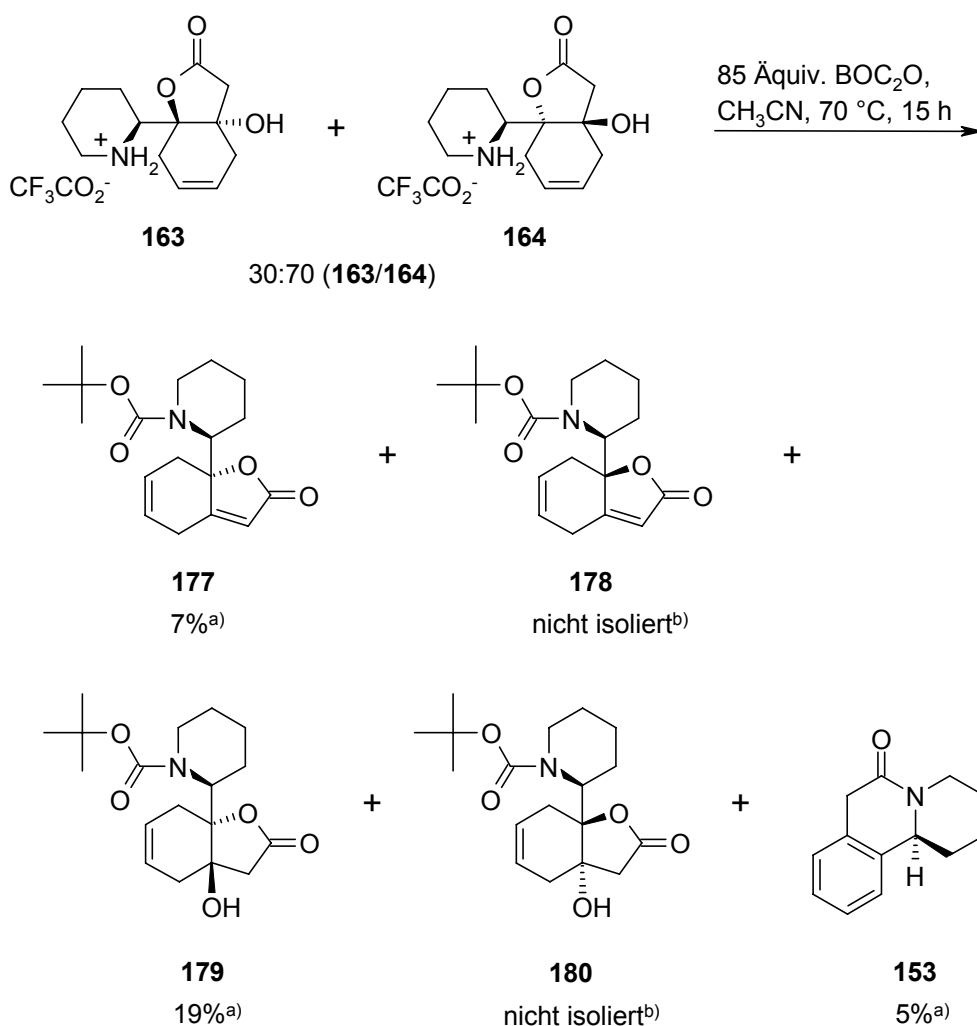
Dementsprechend wurde das die Hydroxylactone **163/164** enthaltende Rohprodukt in CH<sub>3</sub>CN gelöst und mit einem großen Überschuss (85 Äquiv.) BOC<sub>2</sub>O über 15 h bei 70 °C zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde das Lösungsmittel sowie der Großteil des überschüssigen BOC<sub>2</sub>O im Hochvakuum entfernt, das so erhaltene Stoffgemisch in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und dann mehrfach mit Phosphatpuffer (pH = 7) extrahiert. In der organischen Phase waren schließlich mehrere relativ unpolare Verbindungen nachweisbar (DC). Die wässrige Phase enthielt dagegen keine nachweisbaren organischen Verbindungen (<sup>1</sup>H NMR), so dass von einem vollständigen Verbrauch des Startmaterials ausgegangen werden konnte.

Bei der säulenchromatographischen Reinigung des in der organischen Phase vorgefundenen Substanzgemisches gelang es schließlich, das erwartete N-BOC-geschützte  $\gamma$ -Butenolid **177** zu isolieren, das dabei allerdings nur in einer Ausbeute von 7%, bezogen auf die eingesetzte Menge Aminosäure-Hydrotrifluoracetat **146**, anfiel (**Schema 107**).

Nachfolgend eluierte ein Stoffgemisch, das u.a. das N-BOC-geschützte Hydroxylacton **179** und das Lactam **153** enthielt (Verhältnis ~ 3:1 (**179/153**)). Die Identifizierung der beiden Verbindungen erfolgte hierbei <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch durch Vergleich mit den auf anderen Wegen zugänglichen Referenzsubstanzen. Daneben waren aber auch zwei weitere Signalsätze geringerer Intensität zu erkennen, die ähnliche Signalmuster und Verschiebungen wie **177** bzw. **179** aufwiesen. Hierbei könnte es sich um die jeweiligen Nebendiastereomere **178** bzw. **180** handeln. Eine genauere Zuordnung der Signale war allerdings aufgrund der geringen Intensität nicht möglich. Der Rest des Stoffgemisches bestand aus mehreren nicht charakterisierten Zersetzungsprodukten (Anteil ~ 40%, <sup>1</sup>H NMR), die wie beschrieben schon bei der Herstellung der Hydroxylactone **163/164** mitentstanden waren.

Die erneute säulenchromatographische Reinigung dieses Substanzgemisches führte schließlich zur Isolierung des aromatischen Lactams **153** und des Hydroxylactons **179** mit Ausbeuten von 5% bzw. 19%. Letztere Verbindung konnte dabei allerdings nur in verunreinigter Form erhalten werden. Das entsprechende Nebenisomer **180** zersetzte sich bei diesem Reinigungsversuch vollständig. Eine Isolierung des  $\gamma$ -Butenolids **178**, dem Nebenisomer von **177**, scheiterte an der geringen Stoffmenge.

Angesichts der vorgefundenen Verbindungen sowie deren Verhältnis war anzunehmen, dass das im Vergleich zu Trifluoressigsäureanhydrid wesentlich unreaktivere  $\text{BOC}_2\text{O}$  nur langsam mit der Alkoholfunktion reagierte, weswegen es nur in geringem Umfang zu einer Eliminierungsreaktion kam. Der entsprechende Angriff des  $\text{BOC}_2\text{O}$  an der Aminfunktion (über die im Gleichgewicht mit **163** und **164** vorliegenden freien Amine **167** und **168** (Schema 102)) verlief vermutlich schneller, da mehr als doppelt so viel N-BOC-geschütztes Hydroxylacton **179** als Eliminierungsprodukt **177** isoliert werden konnte. Daneben ging offensichtlich auch ein Teil des Edukts durch Lactambildung verloren.



a) Nach Säulenchromatographie, bezogen auf **146**.

b) Nicht isoliert, aber im  $^1\text{H NMR}$  des Rohproduktes erkennbar

Schema 107

Als Nächstes wurden verschiedene Versuche unternommen, die Ausbeute der N-BOC-geschützten  $\gamma$ -Butenolide **177** bzw. **178** zu erhöhen. Dazu wurde das Hydroxylactongemisch **163/164** mit verschiedenen reaktiveren Eliminierungsreagenzien unter abgewandelten Reaktionsbedingungen umgesetzt und anschließend wie oben beschriebenen aufgearbeitet. Danach folgte die säulenchromatographische Reinigung des erhaltenen Substanzgemisches, wobei jeweils neben dem gewünschten  $\gamma$ -Butenolid **177**, sofern vorhanden, noch das Hydroxylacton **179** und das Lactam **153** isoliert wurden. Eine Isolierung der Nebendiastereomere **178** bzw. **180** gelang in keinem Fall, da diese in zu geringen Mengen anfielen bzw. bei der Säulenchromatographie zersetzt wurden.

Die Ergebnisse der diesbezüglich durchgeführten Versuche, die, wenn nicht anders vermerkt, unter vollständigem Stoffumsatz verliefen, sind in **Tabelle 8** zusammengefasst und werden anschließend erläutert. Neben den beschriebenen Verbindungen waren in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Rohprodukte regelmäßig die schon erwähnten, wohl überwiegend aus dem Lactonisierungsschritt stammenden, nicht genauer charakterisierbaren Zersetzungsprodukte zu erkennen ( $\sim 40\%$ ,  $^1\text{H}$  NMR). Diese wurden jedoch nicht isoliert.

Tabelle 8

Nr.	Reagenz/ Äquiv.	Basenzusatz/ Äquiv.	LM	Temp., Zeit	Ausbeuten <sup>a)</sup>		
					153	179	177
1 <sup>b)</sup>	BOC <sub>2</sub> O / 85	–	CH <sub>3</sub> CN	70 °C, 15 h	5	19	7
2	1. BOC <sub>2</sub> O / 85	–	CH <sub>3</sub> CN	70 °C, 15 h			
	2. Burgess Reagenz / 1		THF	60 °C, 6 h	–	–	8
3	BOC <sub>2</sub> O / 43	NEt <sub>3</sub> / 3	THF	0 °C → RT, 16 h	17	–	13
4	BOC <sub>2</sub> O / 5	NEt <sub>3</sub> / 3	THF	0 °C → RT, 16 h	25	–	9
5	BOC <sub>2</sub> O / 42	NEt <sub>3</sub> / 5	CH <sub>3</sub> CN	RT, 72 h	–	–	–
		+ DMAP / 1					
6 <sup>c)</sup>	BOC <sub>2</sub> O / 39	NEt <sub>3</sub> / 3	THF	0 °C → RT, 16 h	–	32	–
7 <sup>c)</sup>	BOC <sub>2</sub> O / 43	NEt <sub>3</sub> / 20	THF	0 °C → RT, 16 h	30	–	4
8	BOC-ONH <sub>2</sub> / 5	–	CH <sub>3</sub> CN	70 °C, 17.5 h	–	–	–
9	BOC-ONH <sub>2</sub> / 5	NEt <sub>3</sub> / 3	CH <sub>3</sub> CN	0 °C → RT, 16 h	28	–	9

a) Nach Säulenchromatographie. Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Menge **146**.

b) Werte des in **Schema 107** dargestellten Versuches.

c) Einsatz von säulenchromatographisch gereinigtem Hydroxylacton **164**.

In einem Fall wurde ein Gemisch aus **163/164** zunächst, wie oben beschrieben, mit BOC<sub>2</sub>O umgesetzt und aufgearbeitet. Das dabei erhaltene Stoffgemisch wurde anschließend erneut in THF aufgenommen und bei 60 °C über 6 h mit einer äquimolaren Menge *Burgess Reagenz* [Methyl-*N*-(triethylammoniosulfonyl)-carbamat]<sup>84,85</sup> zur Reaktion gebracht. Dabei wurden die Hydroxylactone **179** und **180** vollständig verbraucht (<sup>1</sup>H NMR). Allerdings führte die Reaktion nicht zur erhofften Erhöhung der Menge an **177** und **178** sondern nur zur Bildung mehrerer stark polarer, nicht isolierbarer Verbindungen. Dementsprechend konnte das  $\gamma$ -Butenolid **177** bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung nur in unverändert niedriger Ausbeute (8%) isoliert werden (**Tabelle 8**, Nr. 2).

Um den Angriff des BOC<sub>2</sub>O an die Alkoholfunktion und damit auch die Eliminierungsreaktion zu erleichtern, wurde der in **Schema 107** beschriebene Versuch (**Tabelle 8**, Nr. 1) unter Zusatz von 3 Äquivalenten NEt<sub>3</sub> und in THF anstelle von CH<sub>3</sub>CN als Lösungsmittel wiederholt. Um die unter basischen Bedingungen befürchtete Lactambildung zu unterbinden, wurde wiederum ein großer Überschuss BOC<sub>2</sub>O eingesetzt, und es wurde bei moderaten Temperaturen gearbeitet. Hierbei konnte das gewünschte  $\gamma$ -Butenolid **177** schließlich tatsächlich in verbesserter Ausbeute (13%) isoliert werden, wobei aber trotzdem eine größere Menge Lactam **153** anfiel (17%, **Tabelle 8**, Nr. 3).

Ein vergleichbarer Ansatz unter Verwendung eines geringeren BOC<sub>2</sub>O-Überschusses (5 Äquivalente) führte zu einer vermehrten Lactambildung und damit zu einer schlechteren Ausbeute an  $\gamma$ -Butenolid **177** (**Tabelle 8**, Nr. 4).

Die Verwendung von DMAP unter ansonsten ähnlichen Bedingungen führte zu einer vollständigen Zersetzung von **163/164** unter Bildung einer Vielzahl untrennbarer polarer Produkte (**Tabelle 8**, Nr. 5).

Bemerkenswert war die Tatsache, dass es bei der Wiederholung des Versuches Nr.3 (**Tabelle 8**) unter Verwendung des durch Säulenchromatographie gereinigten Hydroxylactons **164** ausschließlich zur Bildung des *N*-BOC-geschützten Hydroxylactons **179** und nicht zur Bildung des  $\gamma$ -Butenolids **177** oder des Lactams **153** kam, obwohl vergleichbare Reaktionsbedingungen eingehalten wurden. Bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung wurde **179** in einer Ausbeute von immerhin 32% (bezogen auf Hydrotrifluoracetat **146**) erhalten (**Tabelle 8**, Nr. 6). Bei einem analogen Versuch mit einem größeren Überschuss Hilfsbase kam es wieder zur gewohnten Eliminierungsreaktion. Allerdings entstand hierbei vor allem

eine beträchtliche Menge Lactam **153**, während die Ausbeute an  $\gamma$ -Butenolid **177** nur etwa 4% betrug (**Tabelle 8**, Nr. 7).

Neben BOC<sub>2</sub>O wurde auch *tert*-Butylaminocarbonat (BOC-ONH<sub>2</sub>) verwendet, um die gewünschte Umsetzung zu bewerkstelligen. Der Einsatz dieses wesentlich reaktiveren, elektrophilen Reagenzes ließ hoffen, dass auch ohne Zusatz einer Hilfsbase ein vermehrter Angriff an der Alkoholfunktion von **163** bzw. **164** erfolgt.<sup>86</sup>

Allerdings kam es bei der entsprechenden Umsetzung von BOC-ONH<sub>2</sub> mit **163/164** trotz Erwärmens auf 70 °C zu keinem erkennbaren Stoffumsatz (**Tabelle 8**, Nr. 8).

Erst bei einer neuerlichen Umsetzung von **163/164** unter Zusatz von NEt<sub>3</sub> kam es zu einer Reaktion, wobei sich jedoch trotz moderater Temperaturen wieder hauptsächlich Lactam **153** bildete. Die Ausbeute an  $\gamma$ -Butenolid **177** betrug hierbei nur 9% (**Tabelle 8**, Nr. 7).

Die Ergebnisse der in **Tabelle 8** beschriebenen Versuche ließen vermuten, dass es auch unter abgewandelten Reaktionsbedingungen nicht gelingen würde, die Ausbeute an  $\gamma$ -Butenolid **177** in größerem Umfang zu steigern. Die beste Ausbeute lag bei etwa 13% (bezogen auf Hydrotrifluoracetat **146**) (**Tabelle 8**, Nr. 3). Dies war nur etwa die Hälfte der Ausbeute, die bei der Umsetzung von **163/164** mit Trifluoressigsäureanhydrid unter optimierten Bedingungen erhalten wurde. Die hier beobachtete schlechte Ausbeute dürfte auf die vergleichsweise geringe Reaktivität der eingesetzten elektrophilen Reagenzien BOC<sub>2</sub>O bzw. BOC-ONH<sub>2</sub> sowie die zusätzliche Bildung des Lactams **153** zurückgehen.

#### 3.5.4.5 Umsetzung mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester

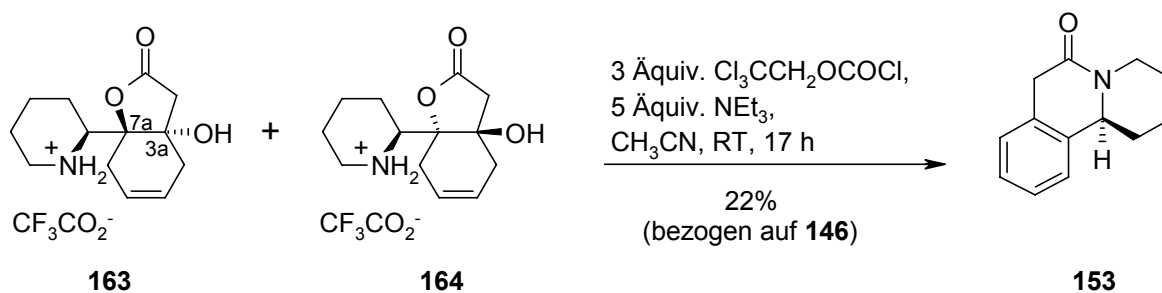
Bei den Versuchen zur Darstellung N-geschützter  $\gamma$ -Butenolide aus den Hydroxylactonen **163/164** kam auch Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester zum Einsatz. Dieses elektrophile Reagenz sollte aufgrund seiner besonders hohen Reaktivität bereits unter moderaten basischen Bedingungen sehr rasch mit der Amin- und der Alkoholfunktion der (aus den Hydroxylactonen **163/164** gebildeten) freien Amine **167** und **168** (vgl. **Schema 107**) reagieren<sup>87,88</sup>. Zudem wurde angenommen, dass die schnelle Reaktion des Säurechlorids mit der Aminfunktion von **167** bzw. **168**



die konkurrierende Bildung des Lactams **153** unterbindet. Ein weiterer Vorteil dieses Reagenzes besteht darin, dass sich eine als Trichlorethylcarbammat geschützte Aminfunktion in der Regel unter sauren Bedingungen, z.B. durch Umsetzen mit Zink oder Cadmium in HOAc entschützen lässt.<sup>89</sup> Die Gefahr einer Lactambildung ( $\rightarrow$  **153**) sollte unter diesen Bedingungen wegen der Protonierung des Piperidinstickstoffs relativ gering sein.

Folglich wurde das Hydroxylactongemisch **163/164** in  $\text{CH}_3\text{CN}$  mit 3 Äquivalenten 2,2,2-Trichlorethylchloroformiat unter Zusatz von 5 Äquivalenten  $\text{NEt}_3$  17 h bei RT umgesetzt. Anschließend wurde durch Zugabe von Phosphatpuffer ( $\text{pH} = 7$ ) und mehrfache Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgearbeitet.

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der hierbei erhaltenen organischen Phase zeigte neben einer größeren Menge mehrerer untrennbarer, stark polarer Verbindungen auch die Bildung eines unpolaren Produktes an. Allerdings handelte es sich hierbei um das unerwünschte Lactam **153**, das bei der Säulenchromatographischen Reinigung in einer Ausbeute von 22% (ausgehend von Hydrotrifluoacetat **146**) anfiel (**Schema 108**). Weitere Verbindungen konnten nicht isoliert werden.



Schema 108

### 3.6 Abschließende Cyclisierung über den Piperidin-Stickstoff

Mit den N-geschützten  $\gamma$ -Butenoliden **176** und **177** standen nun zumindest zwei Verbindungen zur Verfügung, die mit Blick auf das vorgestellte Synthesekonzept (vgl. **Schema 8**) in wenigen Reaktionsschritten in Allosecurin ((-)-**1**) überführbar sein sollten. Im letzten Hauptabschnitt der Alkaloidsynthese gelang es nun, durch Entschützen und abschließende Cyclisierung der Verbindungen **176** und **177** den vierten und letzten Alkaloid-Gerüstring aufzubauen und damit die Totalsynthese von Allosecurin (-)-**1** abzuschließen.

#### 3.6.1 Versuche mit dem Hydroxylacton **164**

Nach dem ursprünglichen Synthesekonzept (vgl. **Schema 8**) war als Nächstes die Entschützung von **176** bzw. **177** vorgesehen, um die für die für die Cyclisierung zum Aufbau des tetracyclischen Alkaloidgerüsts benötigte freie Aminfunktion zu generieren. Da das N-BOC-geschützte  $\gamma$ -Butenolid **177** aber nur in geringer Ausbeute zugänglich war und bei der Abspaltung der Trifluoracetyl-Schutzgruppe von **176**, insbesondere unter basischen Bedingungen, eine Reihe von Nebenreaktionen (wie z.B. die Bildung eines Lactams) befürchtet wurden, erschien es sinnvoller, die abschließende Cyclisierung zunächst mit dem ungeschützten Hydroxylacton **164** zu versuchen, zumal dieses schlussendlich durch einfache Säulenchromatographie in Reinform zugänglich war.

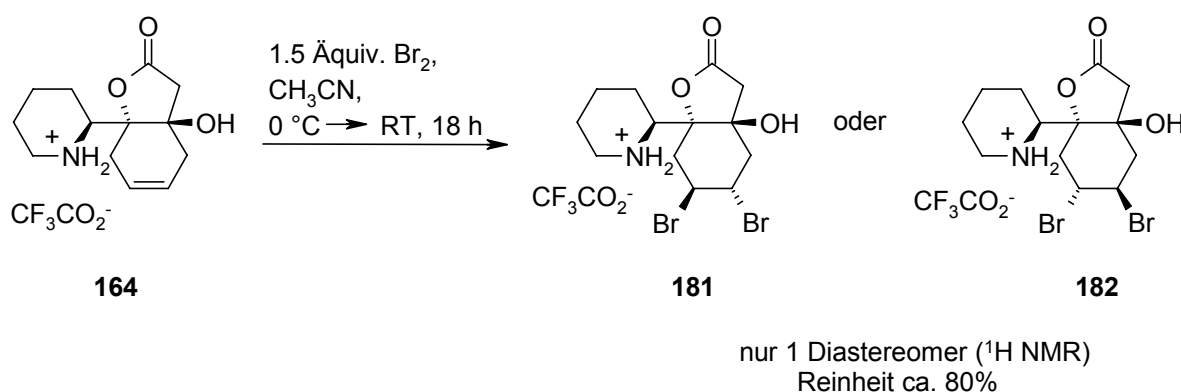
##### 3.6.1.1 Bromierung von **164**

Um die Cyclohexen-Doppelbindung des Hydroxylactons **164** für einen nucleophilen Angriff der Aminfunktion zu aktivieren, sollte an diese Brom addiert werden.

Dazu wurde **164** in  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst und bei 0 °C mit 1.5 Äquivalenten Brom versetzt. Nachdem das Stoffgemisch über 18 h bis auf RT erwärmt worden war, wurde der

Ansatz im Vakuum eingengt und das so erhaltene Rohprodukt  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch ( $\text{D}_2\text{O}$ ) untersucht.

Hierbei konnte der vollständige Umsatz des Startmaterials festgestellt werden. Gleichzeitig ließ sich eine neue Verbindung detektieren, die neben einigen nicht charakterisierbaren Nebenprodukten ungefähr 80% des Stoffgemisches ausmachte. Dabei handelte es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine der beiden möglichen diastereomeren Dibromverbindungen **181** oder **182** (Schema 109). So wies das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum statt der olefinischen Signale des Edukts **164** nun zwei neue Multipletts bei  $\delta = 4.65\text{--}4.67$  und  $4.71\text{--}4.75$  ppm auf, die offensichtlich von den beiden  $\text{BrCH}$ -Einheiten herrührten. Die Signale der restlichen Wasserstoffatome waren ebenfalls vollständig vorhanden, zeigten aber im Vergleich zur Ausgangsverbindung **164** nur leicht veränderte Verschiebungen und Aufspaltungsmuster. Zudem wies das Massenspektrum ( $\text{ESI}^+$ ) drei intensive Molpeaks bei  $m/z = 396$ ,  $398$  und  $400$  auf was ebenfalls auf die Verbindungen **181** und **182** (mit Isotopenmuster) hindeutete.

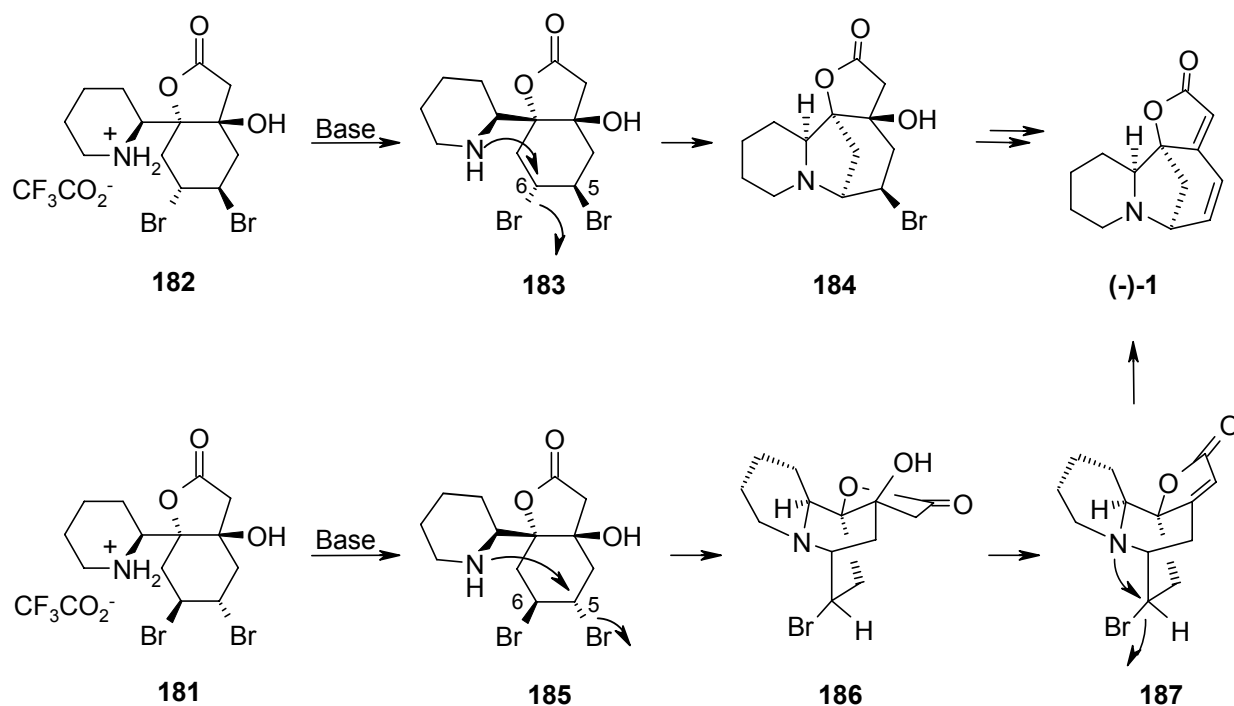


Schema 109

Wegen der hohen Labilität der erhaltenen Verbindung (**181** oder **182**) war eine Isolierung ausgeschlossen. Für den nächsten Syntheseschritt wurde deshalb das so erhaltene Rohprodukt eingesetzt.

## 3.6.1.2 Cyclisierungsversuch unter basischen Bedingungen

Das bei der Bromierung des ungesättigten Hydroxylactons **164** von den beiden möglichen Isomeren selektiv gebildete Dibromid **181** bzw. **182** (**Schema 109**) musste nun, um den abschließenden Ringschluss zu ermöglichen, mit Base in das entsprechende freie Amin (**183** oder **185**) überführt werden (**Schema 110**). Die Cyclisierung sollte dann abhängig von der tatsächlichen Konfiguration der Ausgangsverbindung (**181** oder **182**) auf dem einen oder anderen in **Schema 110** dargestellten Weg verlaufen. Hierbei wurde jeweils ein „S<sub>N</sub>2-artiger“ Mechanismus angenommen, bei dem die Abgangsgruppe, d.h. das Bromatom, anti zur angreifenden Aminfunktion orientiert ist.



Schema 110

So sollte die freie Aminfunktion in **183** intramolekular an der Position 6 des bromierten Sechsrings angreifen und so das tetracyclische Hydroxylacton **184** bilden. Dieses sollte dann in zwei einfachen Eliminierungsschritten zum gewünschten Alkaloid Allosecurin (**(-)-1**) weiterreagieren.

Dagegen würde die Cyclisierung des diastereomeren Dibromids **185** wahrscheinlich über einen entsprechenden Angriff an der Position 5 verlaufen und damit zum

Derivat **186** führen. Dieses könnte dann unter den basischen Bedingungen eine Eliminierungsreaktion zum ungesättigten Lacton **187** eingehen. Anschließend könnte der Aminstickstoff durch eine vermutlich „S<sub>N</sub>1-artige“ Substitution das Bromidion an der verbliebenen CHBr-Einheit verdrängen. Das so gebildete reaktive Aziridiniumion könnte dann in einer Eliminierungsreaktion nach einem E1<sub>CB</sub>-Mechanismus in die Zielverbindung übergehen. Vergleichbare Umlagerungen wurden bereits von *Magnus et al.*<sup>90</sup> bei verwandten Systemen beschrieben.

Um diese Reaktion zu realisieren, wurde das nach der Addition von Brom an **164** erhaltene Rohprodukt in DMF aufgenommen und mit 4 Äquivalenten K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> zur Reaktion gebracht (67 h, 0 °C → RT). Zur Aufarbeitung wurde das erhaltene Stoffgemisch im Vakuum eingeeengt, in H<sub>2</sub>O aufgenommen und dann mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert.

Das in der organischen Phase vorgefundene Substanzgemisch wurde schließlich <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch (in CDCl<sub>3</sub>) untersucht. Hierbei fand sich allerdings lediglich eine triviale aliphatische Verbindung. So fehlten u.a. die im Bereich δ = 2.80–3.50 ppm erwarteten Signale der NCH- sowie der axialen und äquatorialen NCH<sub>2</sub>-Wasserstoffatome. Zudem fehlte im IR-Spektrum die entsprechende Lactonbande (~ 1775 cm<sup>-1</sup>). Da sich in der wässrigen Phase zudem <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch keinerlei organische Substanz nachweisen ließ, war von einer vollständigen Zersetzung der Ausgangsverbindung unter Öffnung des Piperidin- und des Lactonringes auszugehen.

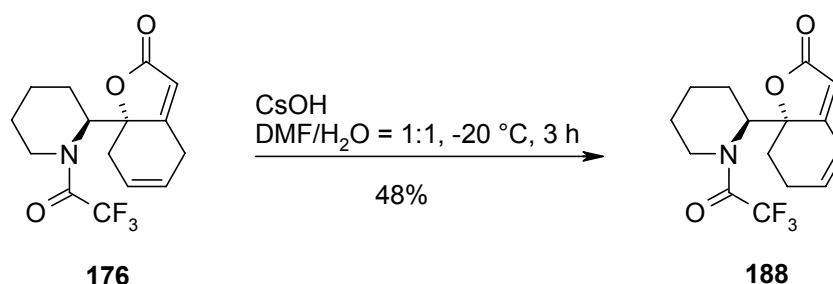
### 3.6.2 Versuche mit dem Trifluoracetamid **176**

#### 3.6.2.1 Versuch zur Entschützung von **176**

Als alternative Vorstufe für die geplante Cyclisierung zur Darstellung von (-)-**1** bot sich das Trifluoracetamid **176** (**Schema 106**) an. Bei diesem war allerdings, im Gegensatz zum Hydroxylacton **164** als Vorstufe, noch die Entschützung der Aminfunktion notwendig. Diese sollte für **176** als einem Trifluoracetamid am ehesten unter basischen Bedingungen gelingen, wobei, vergleichbar mit den vermuteten Zersetzungsvorgängen des Hydroxylactons **164** (vgl. **Schema 103**), ebenfalls eine Lactambildung zu befürchten war.

Zur Abspaltung des Trifluoracetylrestes in **176** bot sich die bereits bei der Entschützung von Trifluoracetamid **87** bewährte Methode unter Verwendung von CsOH in DMF an (vgl. **Tabelle 6**, Nr. 7c).

Dementsprechend wurde das Trifluoracetamid **176** über 3 h bei -20 °C mit einer CsOH-Lösung (0.36 M in H<sub>2</sub>O/DMF = 1:1) umgesetzt. Allerdings bildete sich hierbei ausschließlich das durch Umlagerung der Cyclohexen-Doppelbindung entstandene, konjugierte Dien **188**. Bei der säulenchromatographischen Reinigung fiel dieses schließlich mit einer Ausbeute von 48% an (**Schema 111**).



**Schema 111**

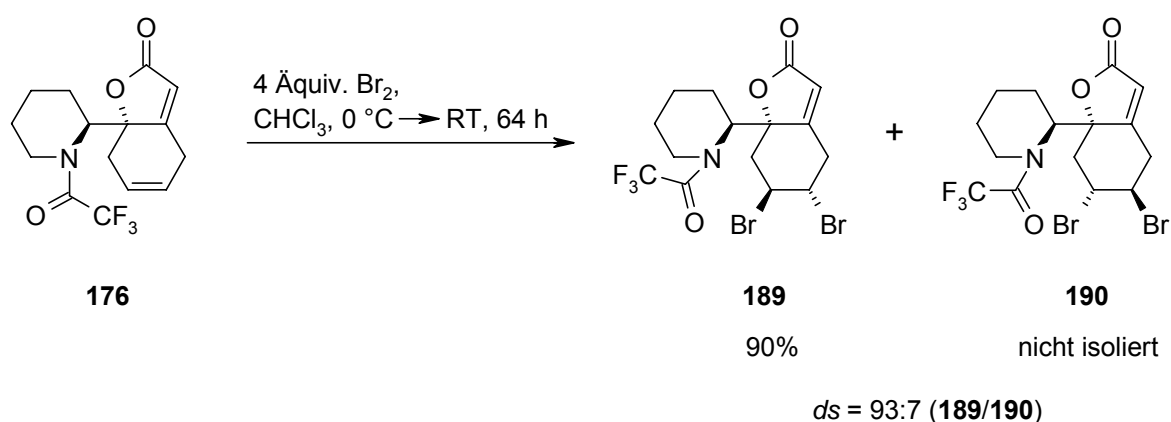
Ähnliche Versuche unter Verwendung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.2 M in MeOH/H<sub>2</sub>O = 10:1) oder LiOH (1 M in MeOH) führten bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen (-20 °C, 3 h) ebenfalls nur zur Bildung von **188** (DC).

3.6.2.2 Bromierung von **176**

Die Methylengruppe zwischen den beiden Doppelbindungen im Trifluoracetamid **176** war offensichtlich so acide, dass die Verbindung unter vergleichsweise milden basischen Bedingungen in das thermodynamisch stabilere konjugierte Dien **188** umlagerte. Da allerdings zu vermuten war, dass sich die Abspaltung der Trifluoracetylgruppe von **176** nur unter basischen Bedingungen erreichen lässt, wurde auf eine neue Synthesestrategie übergegangen. Diese sah vor, die Cyclohexen-Doppelbindung in **175** bereits vor dem Entschützungsschritt zu bromieren. Dies würde eine Isomerisierung ausschließen.

So wurde Trifluoracetamid **176** in  $\text{CHCl}_3$  bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  mit 4 Äquivalenten Brom versetzt. Nach 64 h bei RT hatte sich **176** nahezu quantitativ zum Dibromid **189** umgesetzt, das nach der säulenchromatographischen Reinigung mit einer Ausbeute von 90% anfiel (**Schema 112**). Daneben entstand eine geringere Menge der diastereomeren Verbindung **190**, die im  $^1\text{H}$  und im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes als zweiter Signalsatz zu erkennen war (**189/190** = 93:7). Eine Isolierung oder genauere Charakterisierung des Nebendiastereomers **190** war aber aufgrund der geringen anfallenden Menge und des zu geringen Polaritätsunterschiedes zu **189** nicht möglich.

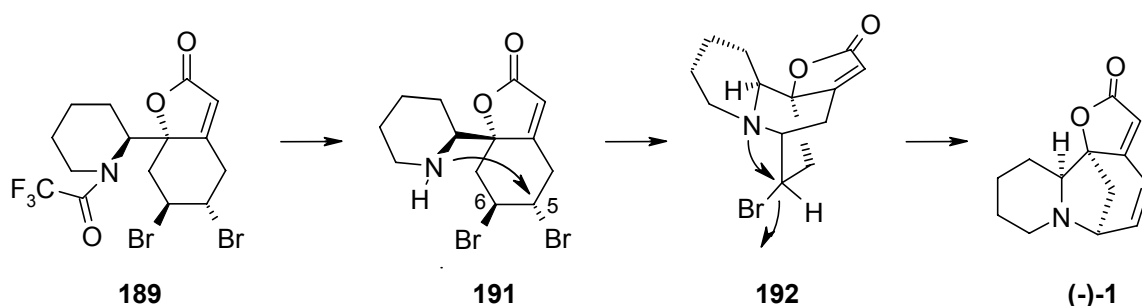
Die relativen Konfigurationen der Dibromide **189** und **190** ergaben sich aus einer für das Hauptdiastereomer **189** durchgeführten Röntgenstrukturanalyse.



Schema 112

3.6.2.3 Cyclisierungsversuche mit **189**

Für die abschließende Cyclisierung musste von **189** nunmehr die Trifluoracetyl-Schutzgruppe unter basischen Bedingungen abgespalten werden. Da das Hauptdiastereomer **189** in Position 6 ein zum Piperidinring *cis*-orientiertes Bromatom aufweist, konnte angenommen werden, dass das bei der Entschützung gebildete freie Amin **191** eher über die Position 5 zum Chinolizidin-Derivat **192** cyclisieren würde (**Schema 113**). Eine Umlagerung der Verbindung **192**, gemäß dem von *Magnus et al.*<sup>90</sup> beschriebenen Mechanismus (s. hierzu auch **Schema 110**) könnte aber dennoch direkt zum gewünschten Alkaloid Allosecurinin ((-)-**1**) führen.



Schema 113

Folglich wurde das Dibromid **189** bei RT über 64 h mit einer  $K_2CO_3$ -Lösung (0.5 M in DMF/ $H_2O$  = 1:1) zur Reaktion gebracht.

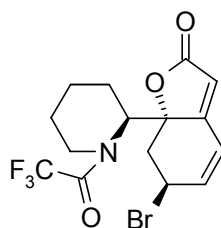
Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte durch mehrfache Extraktion des in  $CH_2Cl_2$  aufgenommenen Rohprodukts mit  $H_2O$ . Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der organischen Phase zeigte den vollständigen Stoffumsatz sowie das Entstehen einer neuen polareren Verbindung an. Daneben war eine Vielzahl von Produkten ähnlicher Polarität zu erkennen, die aber in deutlich geringerer Menge anfielen. Bei der säulenchromatographischen Reinigung des Rohproduktes gelang es zumindest das dünnschichtchromatographisch detektierte Hauptprodukt in verunreinigter Form abzutrennen und  $^1H$  NMR-spektroskopisch ( $CDCl_3$ ) zu untersuchen.

Ein Vergleich mit den Literaturdaten<sup>91</sup> zeigte jedoch schnell, dass es sich nicht um das erwartete Alkaloid Allosecurinin ((-)-**1**) handeln konnte. Allerdings enthielt das  $^1H$  NMR-Spektrum der isolierten Verbindung einige markante Signale, die große



Ähnlichkeit mit denen des tetracyclischen Alkaloids aufwiesen. So waren z.B. 3 olefinische Wasserstoffatome zu erkennen, die vergleichbare Verschiebungen und Aufspaltungsmuster wie (-)-**1** besaßen ( $\delta = 6.61$ , dd,  $J = 10.0/2.2$  Hz;  $6.24$ , d,  $J = 10.7$  Hz;  $5.77$ , s). Daneben fanden sich entsprechende Multiplettsignale bei  $\delta = 3.42$ – $3.54$ ,  $3.72$ – $3.83$  und  $5.32$ – $5.36$  ppm, die den axialen und äquatorialen Wasserstoffatomen der  $\text{NCH}_2$ -Einheit sowie dem NCH-Proton zugeordnet wurden, jedoch im Vergleich zur Ausgangsverbindung nahezu unveränderte Verschiebungen aufwiesen.

Obwohl es nicht möglich war, die restlichen im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum auftretenden Signale zweifelsfrei zuzuordnen, deutete jedoch vieles auf die Bildung des Bromlactons **193** hin (**Schema 114**). So wies das entsprechende IR-Spektrum eine intensive Bande bei  $1684\text{ cm}^{-1}$  auf, was mit einer intakten Trifluoracetamid-Einheit vereinbar war. Zudem enthielt das Massenspektrum einen Molpeak (CI) bei  $m/z = 393$  gefolgt von einem Molpeak bei  $395$  von fast gleicher Intensität, was ebenfalls Verbindung **193** entsprach.

**193****Schema 114**

Da es wohl zu einer HBr-Eliminierung nicht aber zur Amidspaltung gekommen war, wurde der Ansatz unter härteren Bedingungen wiederholt ( $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 h). Dabei entstand allerdings nur ein untrennbares Gemisch aus mehreren stark polaren, aromatischen und olefinischen Zersetzungsprodukten (DC,  $^1\text{H}$  NMR), die nicht charakterisiert werden konnten.

Bei einer Umsetzung von **189** mit CsOH (1 M in EtOH) wurde nach 4 h bei RT ein vergleichbares Substanzgemisch erhalten, wobei es ebenfalls zu einem vollständigen Verbrauch des Startmaterials kam.

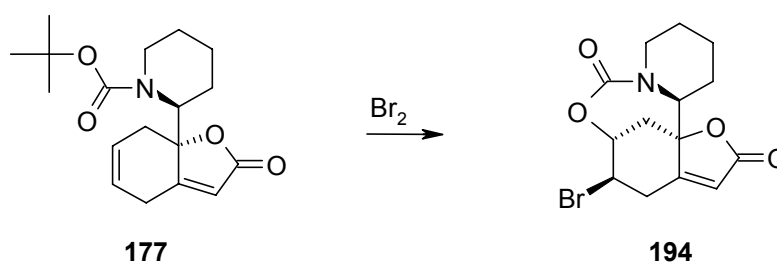
### 3.6.3 Versuche mit dem N-BOC-geschützten $\gamma$ -Butenolid **177**

Bei den in Abschnitt **3.6.2** beschriebenen Cyclisierungsversuchen mit dem  $\gamma$ -Butenolid **176** bzw. dessen Dibromderivat **189** kam es zu verschiedenen, teilweise nicht genau definierbaren Nebenreaktionen. Dies wurde auf die für diese Reaktion eingesetzten basischen Bedingungen zurückgeführt.

Wesentlich bessere Chancen für die erfolgreiche Durchführung des abschließenden Cyclisierungsschrittes wurde deshalb im N-BOC-geschützten  $\gamma$ -Butenolid **177** gesehen, da sich dieses im Gegensatz zu **176** oder **189** unter milden, sauren Bedingungen entschützen lassen sollte.<sup>92</sup>

#### 3.6.3.1 Entschützung von **177**

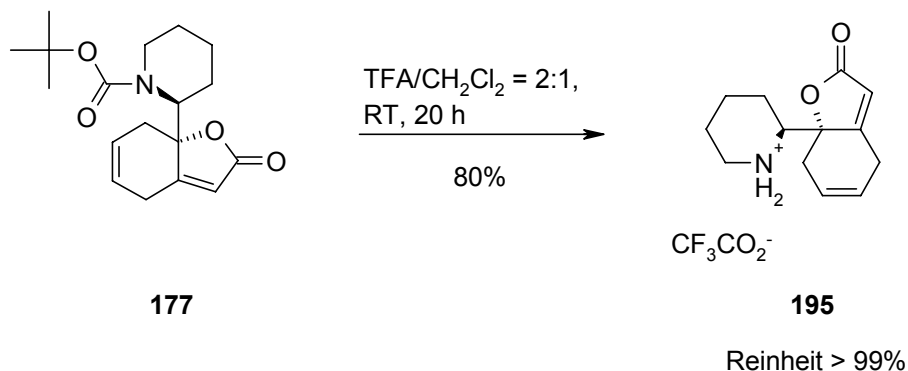
Es war vorgesehen, die Entschützung der Aminfunktion in **177** vor der Bromierung durchzuführen, da im umgekehrten Fall ein nucleophiler Angriff der BOC-Gruppe unter Bildung eines cyclischen Carbamats wie z.B. **194** befürchtet wurde (**Schema 115**).<sup>15</sup>



Schema 115

Zur Abspaltung der BOC-Schutzgruppe wurde das  $\gamma$ -Butenolid **177** in einem 2:1-Gemisch aus Trifluoressigsäure und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 20 h bei RT umgesetzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte durch mehrfache Extraktion des in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommenen Rohprodukts mit  $\text{CHCl}_3$ . Die Gefriertrocknung der Wasserphase lieferte schließlich das Ammonium-Trifluoracetatsalz **195** in einer Ausbeute von 80%

(**Schema 116**). Da die gewünschte Verbindung in einer Reinheit > 99% anfiel, erübrigten sich weitergehende Reinigungsschritte.

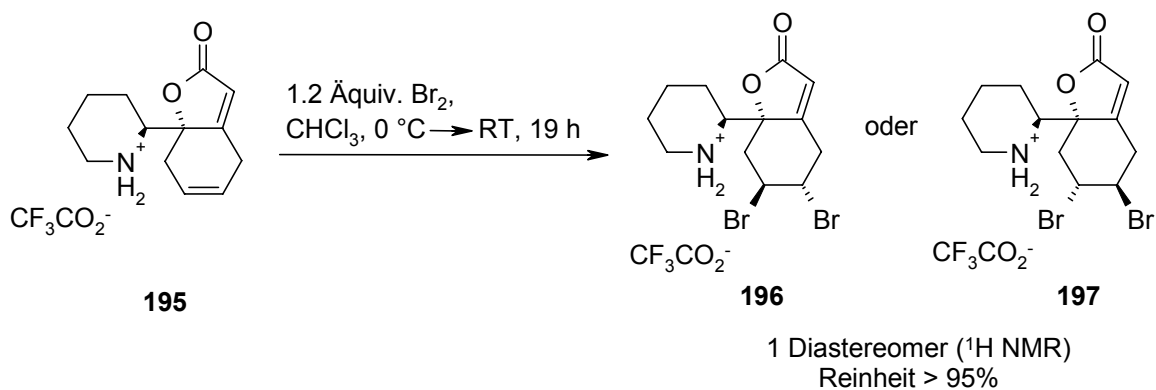


**Schema 116**

### 3.6.3.2 Bromierung des Ammonium-Trifluoracetatsalzes **195**

Als Nächstes war die Bromierung der Cyclohexen-Doppelbindung in **195** vorgesehen. Eine gleichzeitige Bromierung der ungesättigten Lacton-Einheit war hier, wie schon bei der entsprechenden Reaktion von  $\gamma$ -Butenolid **176** (vgl. **Schema 112**), aufgrund der wesentlich geringeren Elektronendichte der betreffenden C-C-Doppelbindung nicht zu befürchten.

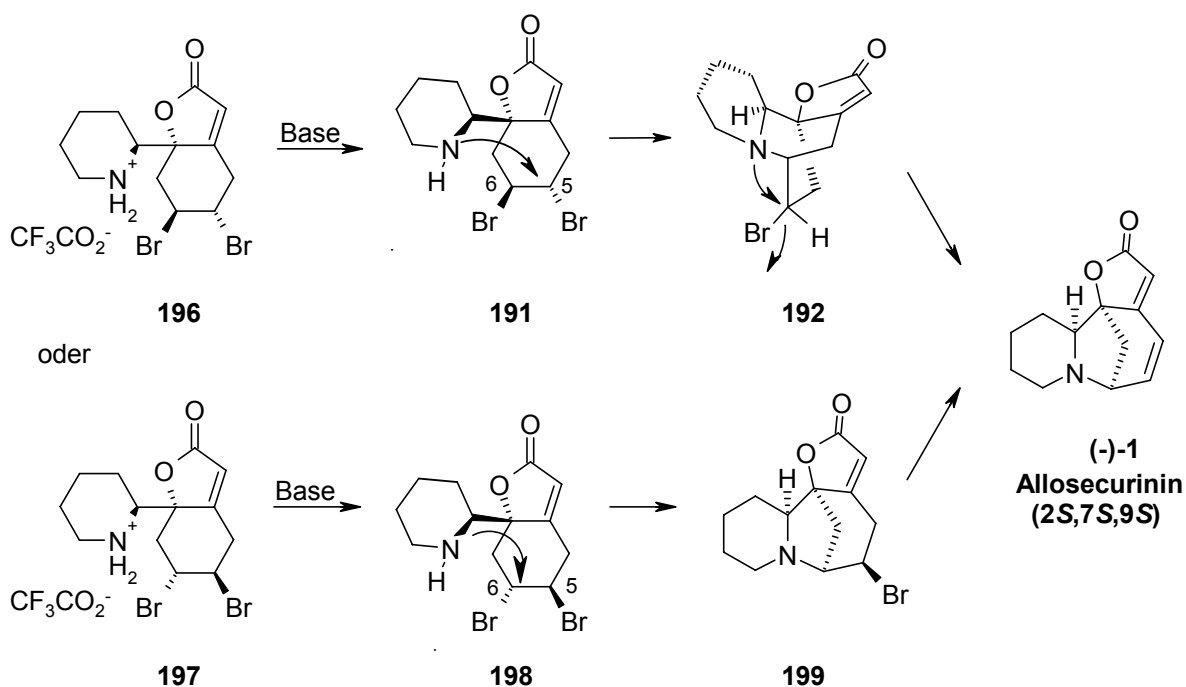
Entsprechend wurde das nach der Entschützung von **177** erhaltene Rohprodukt (vgl. **Schema 116**) in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und bei 0 °C mit 1.2 Äquivalenten Brom versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 19 h (0 °C  $\rightarrow$  RT) wurde der Ansatz schließlich eingeeignet und  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei wurde die fast quantitative Bildung eines der beiden möglichen diastereomeren Dibromide (**196** oder **197**) festgestellt (**Schema 117**). Hinweise auf ein Nebenisomer fanden sich nicht. Das äußerst labile Dibromderivat (**196** oder **197**) lag im Rohprodukt neben einer geringen Menge eines nicht genauer charakterisierbaren Zersetzungsproduktes mit einer Reinheit > 95% vor und konnte deshalb ohne weitere Reinigungsschritte für den anschließenden Cyclisierungsversuch (Abschnitt 3.6.3.3) eingesetzt werden.



Schema 117

## 3.6.3.3 Cyclisierung zu Allosecurinin (-)-1

Beim abschließenden Syntheseschritt sollte nun das vorliegende Dibromid (**196** oder **197**) unter Zugabe von Base in das gewünschte Alkaloid Allosecurinin ((-)-**1**) überführt werden. Da die relative Konfiguration der Ausgangsverbindung nicht bekannt war, mussten hierzu, wie schon bei den bromierten Hydroxylactonen **181** und **182** (vgl. **Schema 110**), zwei verschiedene Mechanismen in Betracht gezogen werden (**Schema 118**).



Schema 118

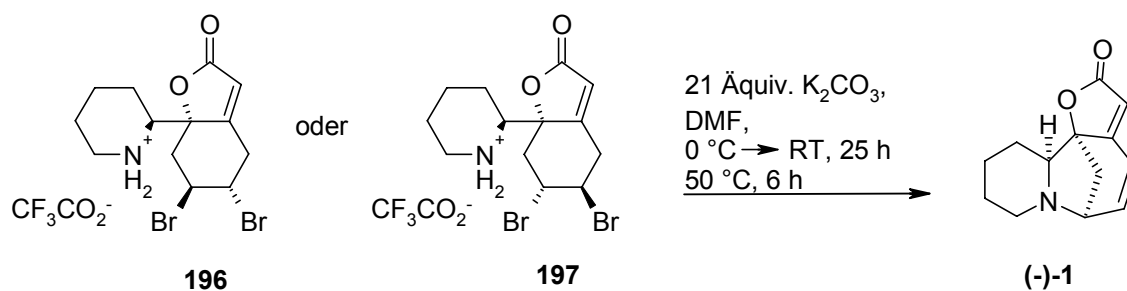
So sollte sich das Diastereomer **196** nach Bildung des freienamins **191** unter basischen Bedingungen über die bereits in den Abschnitten 3.6.1.2 und 3.6.2.3 näher erläuterten Cyclisierungs- und Umlagerungsschritte direkt zum Allosecurin ((-)-**1**) umsetzen.

Im Falle des diastereomeren Dibromids **197** war aufgrund des *trans*-orientierten Bromatoms in 6 Position des Sechsrings eine Cyclisierung zum Monobrombutenolid **199** anzunehmen. Dieses sollte aber unter basischen Bedingungen sofort unter Eliminierung von HBr zum gewünschten Alkaloid (-)-**1** weiterreagieren.

Es mussten nun passende Reaktionsbedingungen gefunden werden, um das enthaltene Dibromid (**196** oder **197**) in Allosecurin ((-)-**1**) zu überführen. Diesbezüglich besonders geeignet erschien die Umsetzung des Dibromids **196** bzw. **197** mit  $K_2CO_3$  in DMF. Mit dieser Methode war es bereits *Liras et al.*<sup>15</sup> gelungen, das aus ( $\pm$ )-**21** zugängliche Dibromid in racemisches Securin (( $\pm$ )-**2**) zu überführen (vgl. **Schema 4**).

In Anlehnung an dieses Verfahren wurde das nach der Bromierung von **195** erhaltene Dibromid **196** oder **197** als Rohprodukt in DMF gelöst und bei 0 °C mit einem Überschuss  $K_2CO_3$  versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 25 h unter kontinuierlichem Erwärmen bis auf RT wurde noch weitere 6 h auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz eingengt, der Rückstand in  $Et_2O$  aufgenommen und schließlich mehrfach mit  $H_2O$  extrahiert.

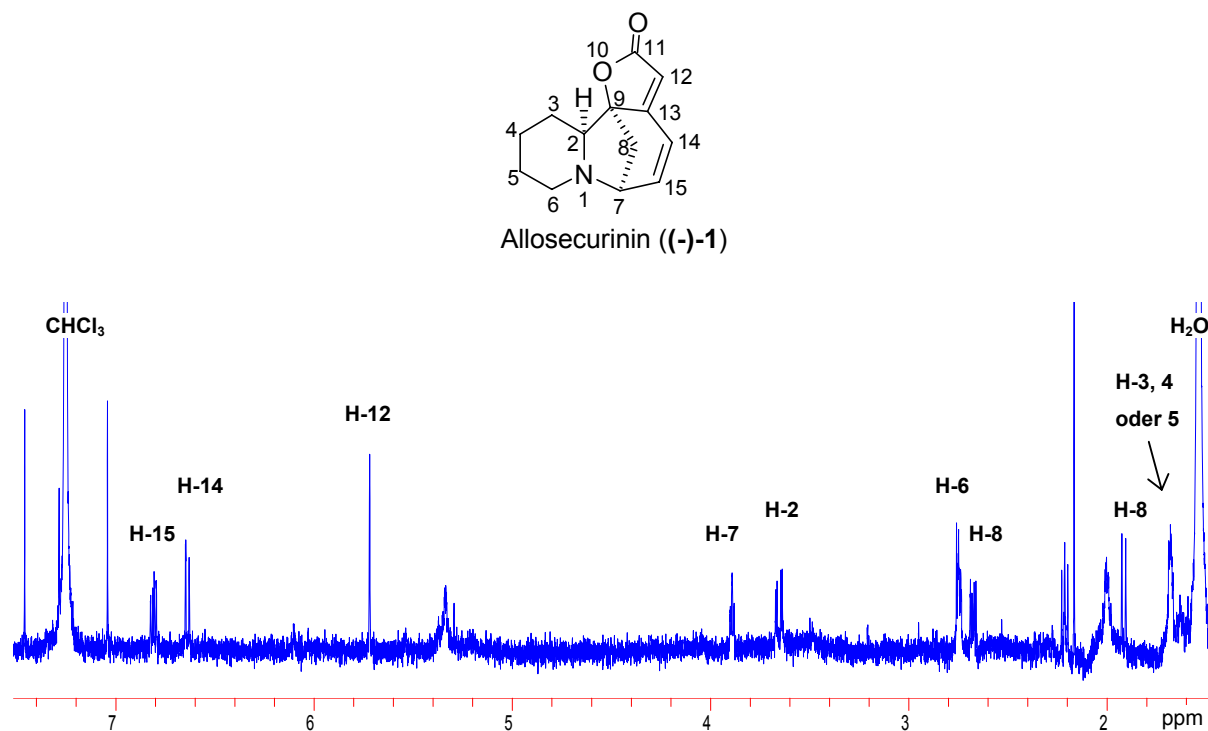
Wie die nachfolgend genauer erläuterte  $^1H$  NMR-spektroskopische Untersuchung des hierbei erhaltenen Rohproduktes bestätigte, hatte sich der überwiegende Teil der Ausgangsverbindung zum gewünschten Alkaloid Allosecurin ((-)-**1**) umgesetzt (**Schema 119**).



Schema 119

Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des bei der Umsetzung des Dibromids (**196** bzw. **197**) mit  $K_2CO_3$  erhaltenen Stoffgemisches, das in **Abbildung 1** ausschnittsweise wiedergegeben ist, ließen sich fast alle der im Bereich zwischen 1.50–7.00 ppm vorgefundenen  $^1\text{H}$  NMR-Signale den in der Literatur für den gewünschten Naturstoff Allosecurin (**(-)-1**) berichteten Daten zuordnen (**Tabelle 9**). Dabei stimmten die Verschiebungen und Aufspaltungsmuster von allen 9 Signalen im Rahmen der Messgenauigkeit mit den ebenfalls in **Tabelle 9** wiedergegebenen Literaturdaten<sup>91</sup> überein. Hiermit war die Identität der hergestellten Verbindung zweifelsfrei belegt.

**Abbildung 1:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektrenauschnitt des Rohprodukts der Cyclisierung des Dibromids **196** bzw. **197**



**Tabelle 9:** Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Daten ( $\text{CDCl}_3$ ) der bei der Cyclisierung des Dibromids **196** bzw. **197** erhaltenen Verbindung mit den Literaturdaten<sup>91,93</sup> von Allosecurin (**(-)-1**).

Position	Verschiebungen [ppm] (Signalmuster)	
	Selbst ermittelte Werte	Literaturwerte
H-15	6.82 (1 H, dd, $J = 9.1/5.2$ Hz)	6.82 (1 H, dd, $J = 9.1/5.3$ Hz)
H-14	6.65 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz)	6.65 (1 H, d, $J = 9.1$ Hz)
H-12	5.73 (1 H, s)	5.73 (1 H, s)
H-8	2.68 (1 H, dd, $J = 9.9/4.2$ Hz)	2.68 (1 H, dd, $J = 9.7/3.9$ Hz)
	1.93 (1 H, d, $J = 9.7$ Hz)	1.93 (1 H, d, $J = 9.7$ Hz)
H-7	3.90 (1 H, t, $J = 4.7$ Hz)	3.91 (1 H, t, $J = 4.8$ Hz)
H-6	2.74–2.77 (2 H, m)	2.72–2.77 (2 H, m)
H-3, H-4 und H-5 <sup>a)</sup>	1.67–1.73 (1 H, m) <sup>b)</sup>	1.00–1.84 (6 H, m)
H-2	3.66 (1 H, dd $J = 13.2/3.5$ Hz)	3.66 (1 H, dd $J = 13.3/3.6$ Hz)

- a) Die genauesten  $^1\text{H}$  NMR-Daten von Allosecurin (**(-)-1**) wurden von *Tatematsu et al.*<sup>91</sup> veröffentlicht. Angaben zu H-3, 4 und 5 finden sich jedoch nur bei *Parello et al.*<sup>93</sup>
- b) Vmtl. Eines der 3 H-Atome in den Positionen 3, 4 oder 5. Die fehlenden 2 Protonen wurden durch Multiplett-Signale der im Text beschriebenen aliphatischen Verunreinigungen verdeckt.

Wie aus dem abgebildeten  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum (**Abbildung 1**) ebenfalls ersichtlich ist, war das Alkaloid allerdings noch mit einer oder mehreren olefinischen bzw. aliphatischen Verbindungen verunreinigt. Daneben wies der (aus Platzgründen nicht dargestellte) Bereich zwischen  $\delta = 0\text{--}1.50$  ppm zwei intensive Multiplett-Signale bei  $\delta = 0.70\text{--}0.90$  ppm und  $1.10\text{--}1.30$  ppm auf, die die in **Tabelle 9** aufgeführten Signale für die Wasserstoffatome H-3, 4 und 5 des Allosecurins (**(-)-1**) teilweise verdeckten. Dies deutete auf größere Mengen einer aliphatischen Verunreinigung hin. Weitere Versuche Dibromid **196** oder **197** unter abgewandelten Reaktionsbedingungen zu cyclisieren, um so die erwähnten Verunreinigungen zu vermeiden, wurden jedoch aus Mangel an Startmaterial nicht mehr durchgeführt.

Stattdessen wurde versucht, das vorliegende Allosecurin (**(-)-1**) enthaltende Rohprodukt durch einfache Säulenchromatographie über Kieselgel zu reinigen. In Anlehnung an verschiedene säulenchromatographische Reinigungsmethoden<sup>3,6,93</sup>, die bereits zur zur Isolierung des Naturstoffs aus Pflanzenextrakten eingesetzt worden waren, kamen dabei Laufmittelgemische wie  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (98:2) oder  $\text{PE}/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$  (88:10:2) zum Einsatz.

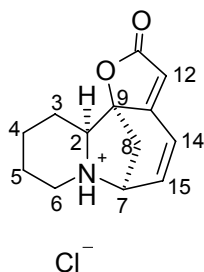
Allerdings gelang es bei keinem dieser Reinigungsversuche, das Alkaloid Allosecurin (**(-)-1**) zu isolieren. Vielmehr schien es, dass hierbei eine vollständige Zersetzung des Alkaloids eintrat, da das im Rohspektrum detektierte Allosecurin (**(-)-1**) in keiner der eluierten Fraktionen nachweisbar war. Stattdessen wurden nur noch die bereits im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohprodukts (**Abbildung 1**) erkennbaren Verunreinigungen detektiert. Bei dem zur Sicherheit durchgeführten Nachspülen der Chromatographiesäule mit wesentlich polareren Laufmittelgemischen wie  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (80:20) bzw.  $\text{PE}/\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$  (78:20:2) kamen auch keine weiteren Substanzen zum Vorschein.

Da die säulenchromatographische Reinigung mislang, wurde versucht, den hergestellten Naturstoff als Hydrochlorid zu isolieren. Dazu wurde das Allosecurin (**(-)-1**) enthaltende Rohprodukt in  $\text{HCl}$  (0.05 M) aufgenommen und mehrfach mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Nach der Gefriertrocknung der wässrigen Phase blieb schließlich eine sehr geringe Menge eines farblosen Feststoffs zurück. Dessen  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) wies zwar aufgrund der geringen untersuchbaren Substanzmenge ein großes Signal-Rausch-Verhältnis auf, allerdings schien es nur noch den Signalsatz des gewünschten Allosecurin-Hydrochlorids (**200**) (**Schema 120**) zu enthalten. Die vorher im Rohprodukt nachgewiesenen Verunreinigungen, erkennbar an den beschriebenen Multiplett-Signalen im olefinischen und aliphatischen Bereich (vgl. Seite 140), waren nicht mehr vorhanden. Daneben fanden sich nur noch Reste des als Extraktionsmittel verwendeten Diethylethers.

In der Literatur finden sich zwar bis heute keine  $^1\text{H}$  NMR-Vergleichsdaten zu Allosecurin-Hydrochlorid (**200**), allerdings waren in besagtem  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum einige markanter Signale erkennbar die das Vorliegen des gewünschten Hydrochlorids **200** bestätigten. So zeigten sich die entsprechenden Signale der drei olefinischen Protonen (H-12, H-14 und H-15, vgl. **Schema 120**) im Vergleich zum unprotonierten Alkaloid (**(-)-1**) in dafür typischer Weise deutlich tieffeldverschoben, ( $\delta = 6.10$ , s;  $6.75\text{--}6.80$ , m;  $7.08$ , m). Die Signale der Wasserstoffatome in den Positionen 2 und 7 waren nicht zu erkennen, da diese vermutlich aufgrund der Tieffeldverschiebung vom Lösungsmittelsignal ( $\delta = 4.70\text{--}5.00$  ppm) verdeckt werden. Zudem fand sich im Bereich von  $1.50$  bis  $3.20$  ppm eine für die restlichen Wasserstoffatome passende Anzahl weiterer Signale. Diese konnten aber nicht



genauer zugeordnet werden, da die vorliegende Stoffmenge für weitergehende NMR-spektroskopische Untersuchungen (z.B. H,H-COSY oder HMQC-Spektren) zu gering war.



**200**

**Schema 120**

Die in D<sub>2</sub>O gelöste Probe aus der <sup>1</sup>H NMR-spektroskopischen Untersuchung wurde anschließend wieder gefriergetrocknet. Das hochauflösende Massenspektrum des hierbei erhaltenen Feststoffs wies neben mehreren Molekülionenpeaks höherer Masse, die offensichtlich aus Verunreinigungen des Hydrochlorids herrührten, auch einen passenden Molekülionenpeak bei  $m/z = 219.1209$  auf (ber. 219.1244), der mit der Struktur und der Summenformel des entsprechend N-deuterierten Kations von **200** (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>D<sup>+</sup>) im Einklang war.

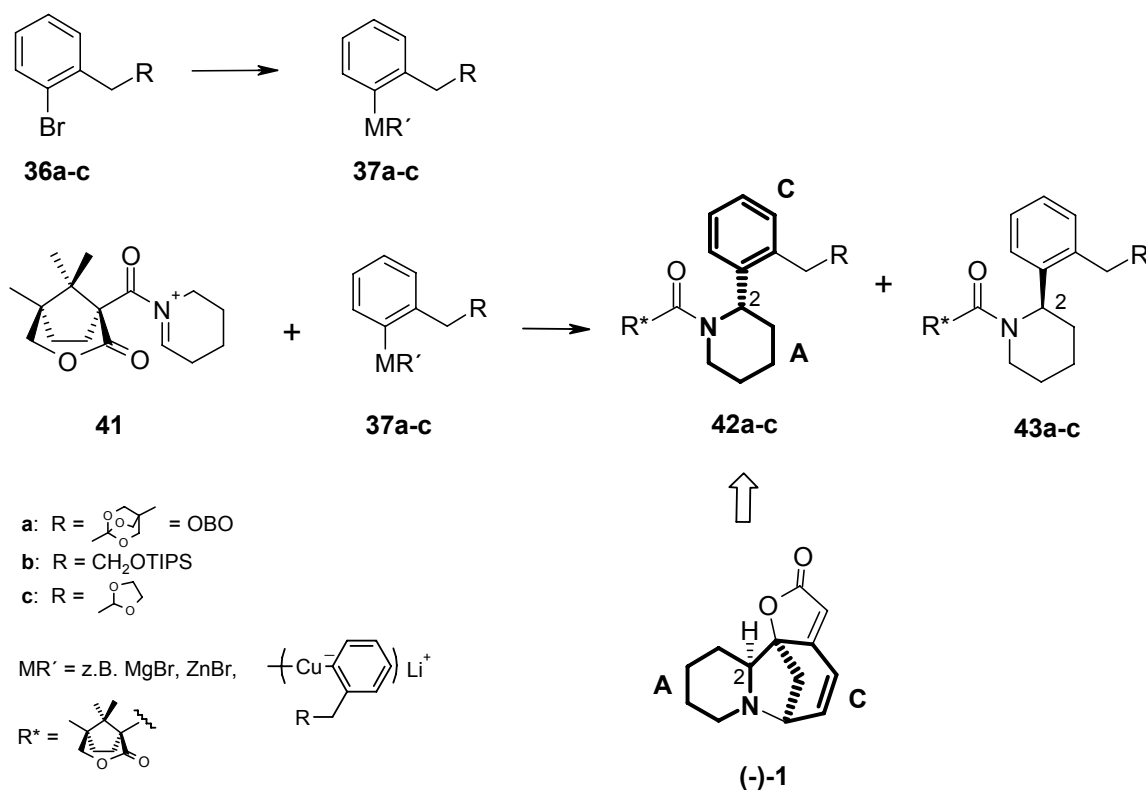


## 4. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer asymmetrischen Synthesestrategie zur Darstellung eines *Securinega*-Alkaloids vom *Securinin*-Typ.

### Aufbau des ersten Stereozentrums

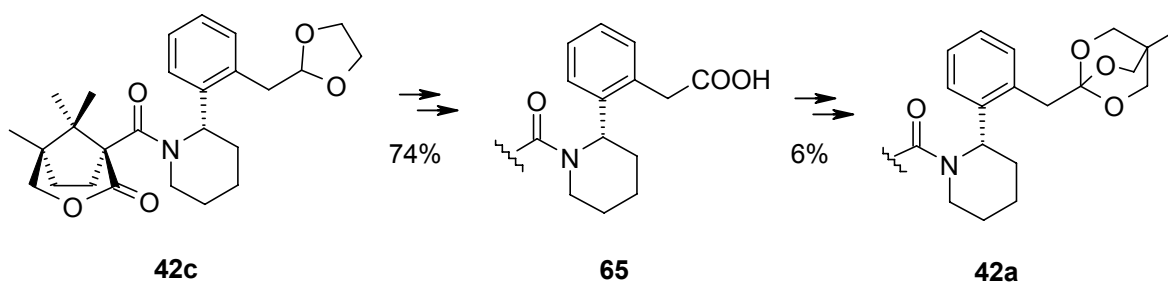
Da ein asymmetrisches Synthesekonzept erarbeitet werden sollte, musste der Aufbau des ersten Stereozentrums aus achiralen Startmaterialien erfolgen. Es war geplant zunächst das Chiralitätszentrum in der Position 2 des Alkaloidgerüsts aufzubauen. Hierzu sollte Piperidin in Form des *N*-Acyliminiumions **41** mit einem als chiralem Auxiliar fungierenden *N*-Acylrest asymmetrisch über die 2-Position mit einer den Cyclus C des Alkaloidgerüsts repräsentierenden Struktureinheit verknüpft werden. Dementsprechend wurden geeignete 2-bromsubstituierte Benzolderivate **36a-c** in verschiedene Kupfer-, Zink- und Magnesiumorganyle **37a-c** überführt und mit dem chiralen *N*-Acyliminiumion **41** zur Reaktion gebracht (**Schema 121**).



Schema 121

Dabei erwiesen sich die vom OBO-Orthoester **36a** abgeleiteten Metallorganyle **37a** ( $R = \text{OBO}$ ) als wenig reaktiv. Eine Ausnahme bildete hier das entsprechende Diorganocuprat ( $\text{MR}' = \text{Cu}^-\text{ArLi}^+$ ), das aber nur mit äußerst geringer Diastereoselektivität an **41** addierte (**42a/43a**  $ds = 6:4$ ). Bessere Diastereoselektivitäten wurden bei der bereits literaturbekannten  $\alpha$ -Amidoalkylierung der entsprechend TIPS-geschützten Grignardverbindung **37b** ( $\text{MR}' = \text{MgBr}$ ) beobachtet (**42b/43b**  $ds = 88:12$ ). Die mit Abstand besten Ergebnisse wurden schließlich bei der Addition der aus Acetal **36c** generierten Grignardverbindung **37c** ( $\text{MR}' = \text{MgBr}$ ) an **41** erhalten, wobei Diastereomerenüberschüsse bis 98:2 (**42c/43c**) zu verzeichnen waren.

Nach dem erfolgreichen Aufbau des ersten Chiralitätszentrums wurde das (2*S*)-konfigurierte Hauptisomer **42c** durch wässrigsaure Hydrolyse in den entsprechenden Aldehyd überführt, woran sich die Oxidation zu Carbonsäure **65** anschloss (**Schema 122**). Die für den später vorgesehenen Aufbau des Lactonringes benötigte Carbonsäurefunktion musste nach dem zunächst verfolgten Synthesekonzept als OBO-Orthoester geschützt werden, was in zwei Stufen in einer Ausbeute von 6% gelang.

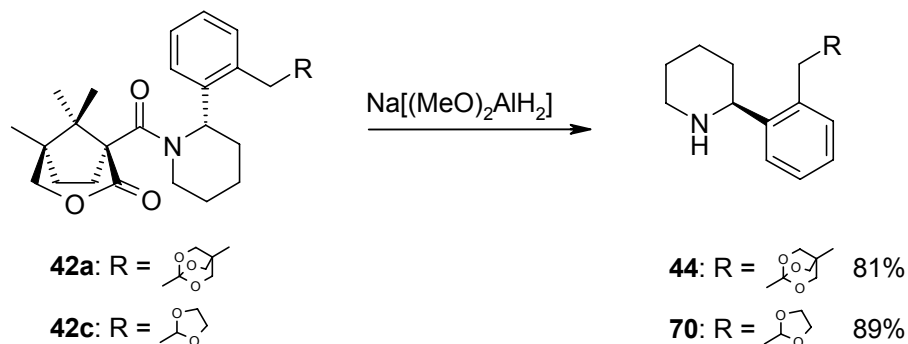


Schema 122

#### *Abspaltung des chiralen Auxiliars*

Für die weitere Synthese war nun die Abspaltung des chiralen Auxiliars von **42a** erforderlich. Hierbei erwies sich die reduktive Spaltung der Amidbindung mit komplexen Metallhydriden wie  $\text{Na}[(\text{MeO})_2\text{AlH}_2]$  als äußerst erfolgreich (**Schema 123**). Parallel wurden aber auch Versuche unternommen, das eine Acetalfunktion

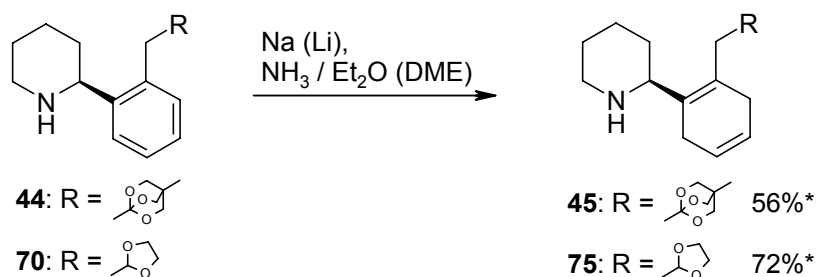
aufweisende  $\alpha$ -Amidoalkylierungsprodukt **42c** von der chiralen Hilfsgruppe zu befreien, was ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten gelang.



Schema 123

### Birch-Reduktion

Als Nächstes galt es, den im Amin **44** enthaltenen Benzolring in ein 1,4-Cyclohexadien zu überführen. Dazu wurde **44** einer Birch-Reduktion unterworfen, wobei eine Vielzahl von Nebenprodukten entstand. Auch nach ausführlichen Optimierungsversuchen betrug der Anteil von **45** im Rohprodukt maximal 56%. Wesentlich erfolgreicher verlief die Birch-Reduktion des entsprechenden Acetal-Derivats **70**, wobei wieder zahlreiche Nebenprodukte entstanden, deren Anteil nach Optimierungsversuchen aber deutlich geringer war.

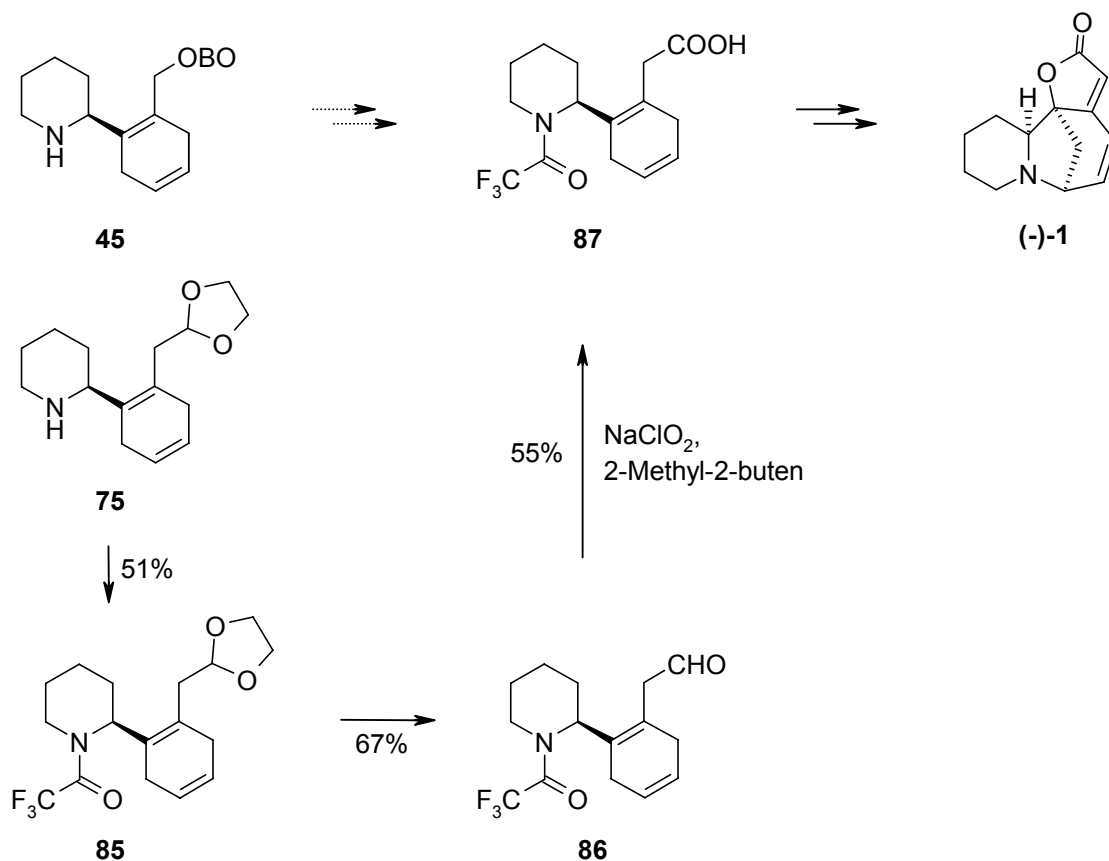


\* Anteile am Rohprodukt

Schema 124

### Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **87**

Nach dem ursprünglichen Synthesekonzept war nun eine Überführung des Cyclohexadienderivats **45** in ein N-geschütztes Aminosäurederivat, wie z.B. **87**, vorgesehen. Diese Verbindung stellte ein zentrales Intermediat dar, das später über zwei unabhängige Cyclisierungsschritte in den gewünschten Naturstoff (z.B. **(-)-1**) überführt werden sollte (**Schema 125** oben). Tatsächlich wurde bei der Darstellung dieser Cyclisierungsvorstufe aber vom Acetal-geschützten Derivat **75** ausgegangen, da dies insbesondere wegen der selektiver verlaufenden Birch-Reduktion von **70** (vgl. **Schema 124**) mit deutlich größeren Ausbeuten darstellbar war als das OBO-Orthoester-Analogon **45**.



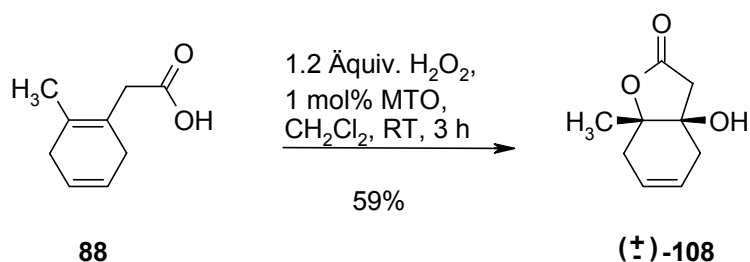
**Schema 125**

Hierzu wurde das 1,4-Cyclohexadien **75**, in Form des bei der Birch-Reduktion erhaltenen Rohprodukts, mit Trifluoressigsäureanhydrid in das N-Trifluoroacetyl-Derivat **85** überführt (**Schema 125**). Das Acetal **85** wurde anschließend unter milden sauren Bedingungen zum Aldehyd **86** hydrolysiert. Der Schlüsselschritt der

gewählten Synthesestrategie bestand in der abschließenden Oxidation zur Carbonsäure **87**, bei der die ebenfalls oxidationsempfindliche 1,4-Cyclohexadienteilstruktur erhalten bleiben musste. Nachdem die Ruthenium-katalysierte Oxidation mit  $K_2S_2O_8$  vergleichbarer Aldehyde (mit einer 1,4-Cyclohexadienyleinheit) fast ausschließlich zu aromatischen Produkten geführt hatte<sup>21</sup>, gelang es mit  $NaClO_2$  unter Zusatz von 2-Methyl-2-buten als „Chlorfänger“ den Aldehyd **86** ohne nennenswerte Nebenreaktionen in die gewünschte Cyclisierungsvorstufe **87** zu überführen.

#### Stereoselektiver Aufbau des $\gamma$ -Butenolidrings

Die nächste Aufgabe bestand im Aufbau der Lactonteilstruktur (Ring D des Alkaloidgerüsts), was durch eine Cyclisierung über die freie Carbonsäurefunktion von **87** erreicht werden sollte. Hierzu mussten geeignete Methoden gefunden werden, die eine regio- und möglichst auch stereoselektive Cyclisierung über die tetrasubstituierte Doppelbindung der Cyclohexadienteilstruktur von **87** erlauben. Diesbezügliche Versuche wurden zunächst mit der zu **87** strukturverwandten Modellverbindung **88** durchgeführt. Dabei gelang es u.a. unter Verwendung von Methyltrioxorhenium(VII) (MTO)<sup>36</sup> ein katalytisches Verfahren zu entwickeln, mit dem sich die Modellverbindung **88** ohne Nebenreaktionen in einem Schritt in das entsprechende Hydroxylacton ( $\pm$ )-**108** überführen ließ (**Schema 126**).

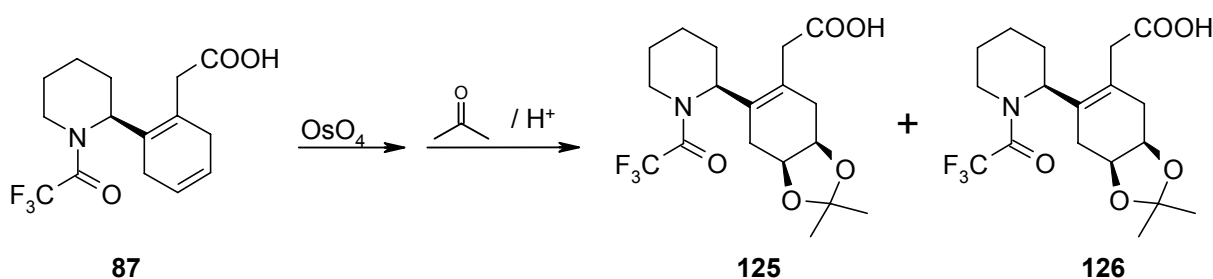


**Schema 126**

Die so gewonnenen Erkenntnisse ließen sich aber nicht auf die eigentliche Cyclisierungsvorstufe **87** übertragen. So führte das MTO-katalysierte Verfahren bei **87**, genauso wie entsprechende Umsetzungen mit MCPBA nur zur Epoxidierung der unerwünschten, niedriger substituierten Cyclohexadien-Doppelbindung, wobei die

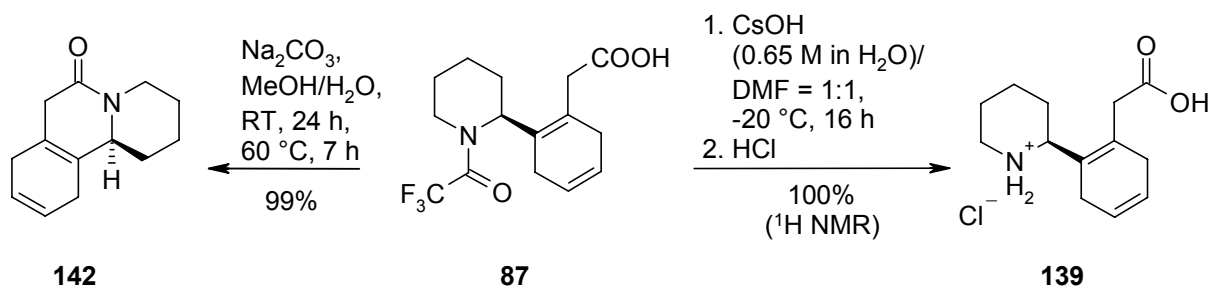
beiden möglichen diastereomeren Epoxide in Gesamtausbeuten von 12 bzw. 35% isoliert wurden.

Um die aufgetretenen Regioselektivitätsprobleme bei der Aktivierung der 1,4-Cyclohexadienteilstruktur zu umgehen, wurde **87** in das Acetal **125** bzw. **126** überführt (**Schema 127**). Entsprechende Lactonisierungsversuche von **125** (mit MTO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>/AgBF<sub>4</sub>, PhSeCl u.a.) scheiterten allerdings entweder an der Säurelabilität der Acetalfunktion oder an der zu geringen Reaktivität der verbliebenen Doppelbindung.



**Schema 127**

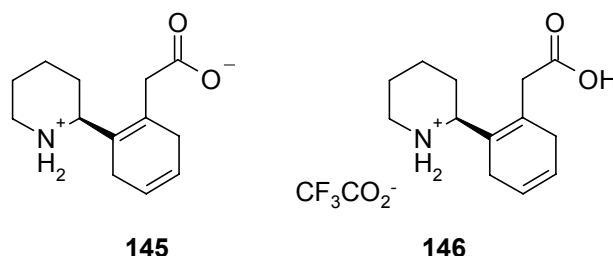
Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die Trifluoracetyl-Schutzgruppe durch sterische und vermutlich auch elektronische Effekte, für die verminderte Reaktivität der tetrasubstituierten Doppelbindung gegenüber elektrophilen Reagenzien ursächlich ist. Daraufhin wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Amin-Schutzgruppe von **87** zu entfernen. Nachdem die meisten gängigen Entschützungsverfahren ausschließlich zur Lactamisierung der Ausgangsverbindung ( $\rightarrow$  **142**) geführt hatten, gelang es schließlich durch den Einsatz von Cäsiumhydroxid in DMF/H<sub>2</sub>O bei tieferen Temperaturen **139** zu erhalten (**Schema 128**).



**Schema 128**

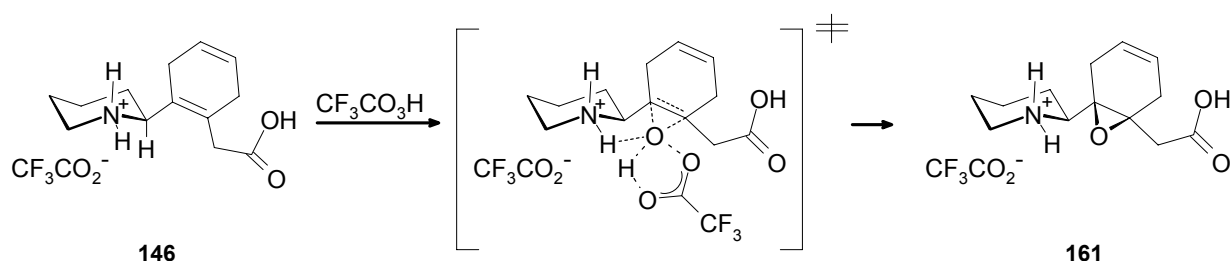


Nach Reinigung der Aminosäure über präparative HPLC lag diese je nach Fließmittel (mit oder ohne Zusatz von TFA) in freier Form (**145**) oder als Hydrotrifluoracetat **146** vor (**Schema 129**).



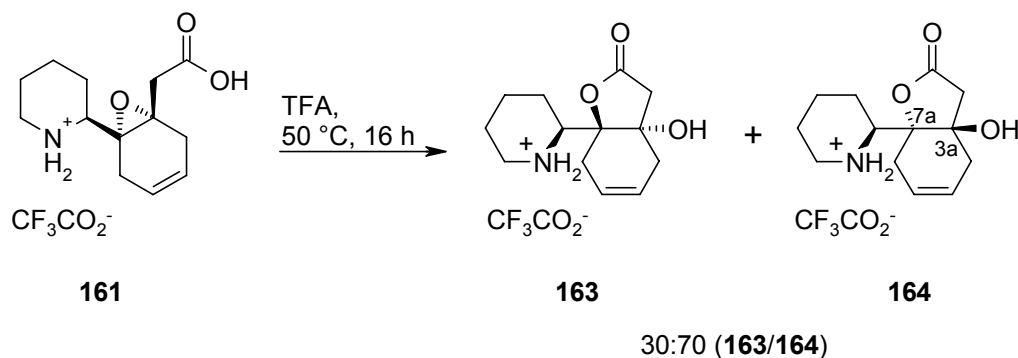
**Schema 129**

Die Versuche zur Hydroxylactonisierung der entschützten Verbindungen **145** und **146** unter MTO-Katalyse führten allerdings immer noch zu einer Derivatisierung der disubstituierten Doppelbindung der Cyclohexadienteilstruktur. Der regioselektive Angriff an die gewünschte Position gelang letztlich erst durch Umsetzen des Aminosäure-Hydrotrifluoracetats **146** mit Trifluorperessigsäure bei tieferen Temperaturen, wobei es vermutlich aufgrund einer Vororientierung der angreifenden Persäure zu einer hochdiastereoselektiven Epoxidierung kam (**Schema 130**).



**Schema 130**

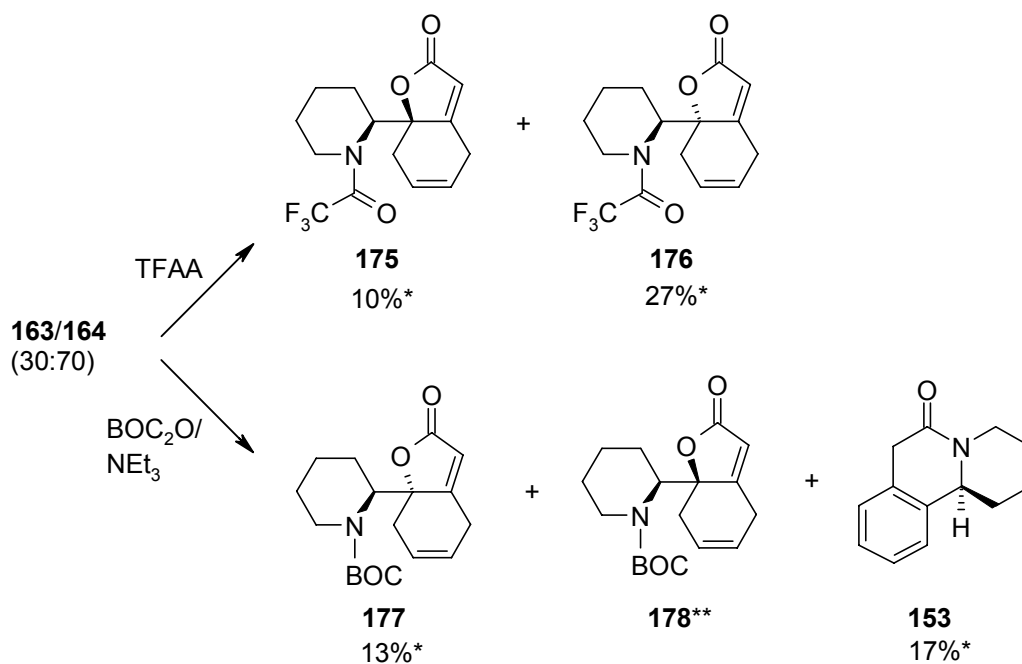
Der Aufbau der Lactonteilstruktur gelang schließlich durch Umsetzen des Epoxids **161** mit wasserfreier TFA unter Erwärmen. Allerdings entstand hierbei, trotz vielfacher Optimierungsversuche, neben mehreren aromatischen Nebenprodukten (~ 40%,  $^1\text{H NMR}$ ) nicht nur das erwartete Hydroxylacton **163**, sondern auch dessen Diastereomer **164**, das sogar als Hauptprodukt anfiel (**163/164** = 30:70) (**Schema 131**).



Schema 131

Da eine Isolierung der gebildeten Hydroxylactone **163** und **164** zunächst nicht möglich war, wurde für die weiteren Syntheseschritte das nach der Cyclisierung erhaltene Rohprodukt eingesetzt.

Zur Erzeugung der  $\gamma$ -Butenolidteilstruktur war nun noch die formale Eliminierung von Wasser aus **163** bzw. **164** notwendig. Dies gelang u.a. durch Umsetzen mit Trifluoressigsäureanhydrid, wobei die N-Trifluoracetyl-geschützten  $\gamma$ -Butenolide **175** und **176** gebildet wurden (**Schema 132**). Die alternative Reaktion von **163/164** mit Di-*tert*-butyldicarbonat führte zu den entsprechenden N-BOC-geschützten  $\gamma$ -Butenoliden **177** und **178**, die allerdings nur in kleinen Mengen anfielen. Durch den Zusatz von  $\text{NEt}_3$  gelang es, aber die Eliminierungsreaktion zu erleichtern, wodurch die Ausbeute an  $\gamma$ -Butenolid **177** zumindest auf 13% (nach SC) gesteigert wurde. Das in wesentlich geringeren Mengen anfallende Nebenisomer **178** wurde dabei nicht isoliert. Gleichzeitig kam es zur Bildung des aromatischen Lactams **153**, was ebenfalls zur schlechten Ausbeute an **177** beitrug.



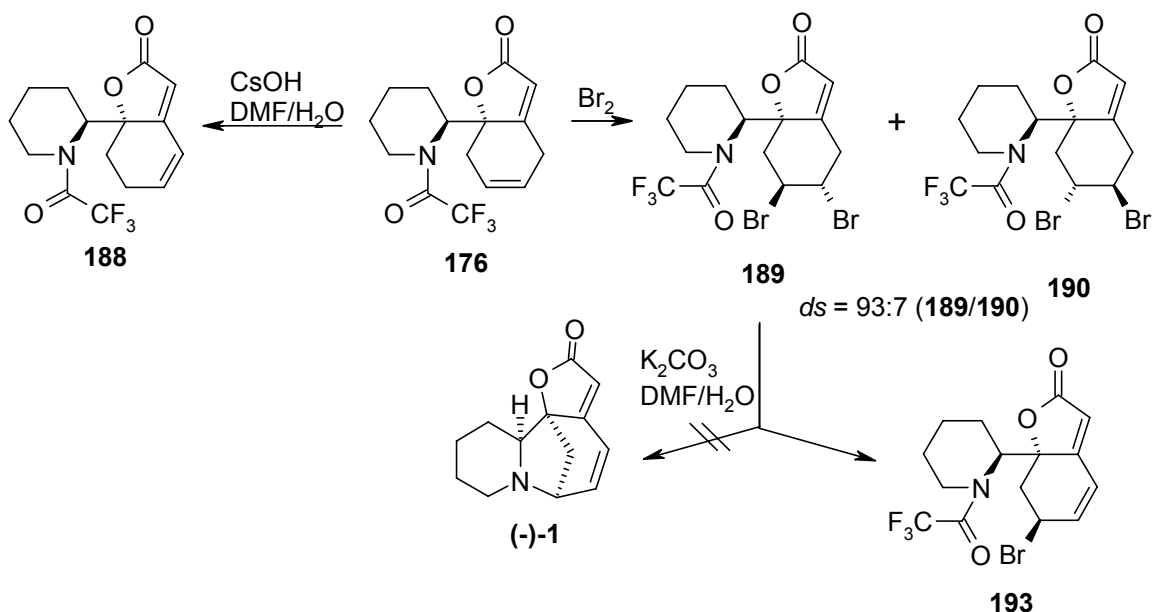
\* Ausbeute bezogen auf **146**

\*\* Nur im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohprodukts nachweisbar.

**Schema 132**

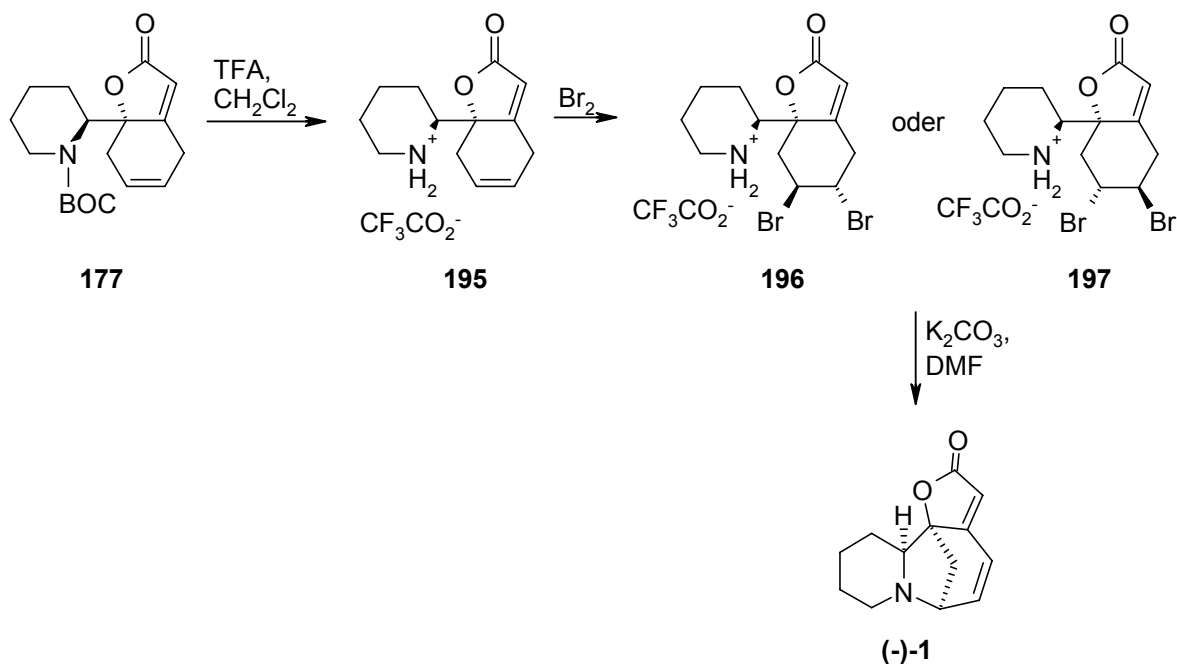
### *Abschließende Cyclisierung über den Piperidin-Stickstoff*

Die dargestellten  $\gamma$ -Butenolide **176** und **177** sollten nun als Ausgangspunkte für die abschließende Cyclisierung über das Piperidin-Stickstoffatom dienen, wozu die Aminfunktion entschützt und die Cyclohexen-Doppelbindung für einen Angriff aktiviert werden musste. Hierbei erwies sich das N-Trifluoracetyl-Derivat **176** allerdings als ungeeignet, da es unter den zur Abspaltung der Schutzgruppe notwendigen basischen Bedingungen nur zur Bildung des thermodynamisch günstigeren, konjugierten Produkts **188** kam (**Schema 133**). Alternative Versuche **176** zunächst zu bromieren und dann auf basischem Wege eine Entschützung und Cyclisierung zu erreichen, führten allerdings nicht zum gewünschten Alkaloid **(-)-1** sondern nur zum Eliminierungsprodukt **193**. Unter härteren Bedingungen hingegen kam es zu einer vollständigen Zersetzung von **189**.



Schema 133

Der Abschluss der Totalsynthese gelang aber schließlich unter Verwendung des N-BOC-geschützten  $\gamma$ -Butenolids **177**. Unter sauren Bedingungen ließ sich dieses erwartungsgemäß glatt entschützen (**Schema 134**). Bei der Bromierung des entstandenen Hydrotrifluoracetats **195** bildete sich nur eines der beiden möglichen diastereomeren Dibromide **196** oder **197** das schließlich durch Behandeln mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in den gewünschten Naturstoff Allosecurin (**(-)-1**) überführt werden konnte.



Schema 134

Wegen der geringen Substanzmengen blieben Versuche zur säulenchromatographischen Reinigung des Alkaloids bislang erfolglos.

Das Alkaloid Allosecurin (*(-)*-**1**) ließ sich aber dennoch zweifelsfrei durch ein  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des erhaltenen Rohproduktes identifizieren.

Durch die Darstellung größerer Substanzmengen sollte es in naher Zukunft möglich sein, den Naturstoff auch in Reinform zu isolieren. Die erste asymmetrische Totalsynthese des *Securinega*-Alkaloids Allosecurin (*(-)*-**1**) war hiermit formal abgeschlossen.



## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Angaben zum experimentellen Teil

#### Reaktionsbedingungen:

Die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben in ausgeheizten Glasgeräten unter Schutzgas-Atmosphäre (Ar) durchgeführt. Die Zugabe der flüssigen Reagenzien erfolgte mit Hilfe von *Gas-tight* Microliterspritzen (Hamilton; 10, 25, 50, 100, 250, 500 und 1000  $\mu$ l).

#### Lösungsmittel und Reagenzien:

Für die Reaktionen wurden soweit nicht anders angegeben, getrocknete und unter N<sub>2</sub> destillierte Lösungsmittel verwendet. DME, THF, Et<sub>2</sub>O und Toluol wurden über Na mit Benzophenon als Indikator absolutiert, NEt<sub>3</sub> wurde nur über Na getrocknet. CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und *i*Pr<sub>2</sub>NEt wurden über CaH<sub>2</sub> absolutiert. MeOH und EtOH wurden über Mg und Pyridin über Molekularsieb (4Å) getrocknet. Alle Lösungsmittel für die Säulenchromatographie wurden destilliert. Für die HPLC wurden die Lösungsmittel zusätzlich entgast. Die eingesetzten Reagenzien waren analysenrein, bzw. von handelsüblicher Qualität [Fa. Merck (VWR), Aldrich, Fluka und Acros].

#### Schmelzpunkte:

Schmelzpunktapparatur Büchi Nr. 510 nach Dr. Tottoli. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

#### Optische Drehung:

Polarimeter 241 MC (Perkin Elmer).

#### NMR-Spektren:

Die Messungen wurden an einem Jeol JNMR-GX400 (400 MHz) Gerät oder an einem Jeol JNMR-GX500 (500 MHz) Gerät durchgeführt. Die Spektren wurden bei den angegebenen Temperaturen mit Trimethylsilan als innerem Standard  $\delta$  aufgenommen. <sup>13</sup>C Spektren in D<sub>2</sub>O wurden unter Zusatz von Aceton als

sekundärem Standard (geeicht auf den Standard Trimethylsilylpropionsäure Na-salz d<sub>4</sub>) aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden mit der Delta NMR Processing and Control Software (Version 4.3.1, Fa. Jeol) oder der NMR-Software Nuts (2D Professional Version - 20020107, Fa. Acorn NMR, 2002) ausgewertet. Die Kopplungskonstanten wurden mit einer Genauigkeit von 0.3 Hz angegeben

**IR-Spektren:**

Perkin Elmer FT-Infrared Spectrometer Paragon 1000. Aufnahme und Bearbeitung erfolgte über Software Spectrum™ (Perkin Elmer). Die IR-Spektren von Feststoffen wurden als KBr-Pressling, die von Ölen als Film zwischen NaCl-Platten aufgenommen.

**Massenspektren:**

Hewlett Packard 5989 A Mass Spectrometer mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface.

**Hochauflösende Massenspektrometrie (HRMS):**

Mstation 700 (Jeol).

**Elementaranalysen:**

CHN-Elementaranalysator Rapid (Heraeus) und Vario EL (Elementar).

**Dünnschichtchromatographie (DC):**

DC-Fertigplatten der Fa. Merck: Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, RP 18 F<sub>254</sub>. oder Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> neutral. Der Nachweis der Substanzen auf DC erfolgte mittels UV-Löschung, Iod-Bad (I<sub>2</sub> auf Kieselgel) und Cermolybdat-Tauchlösung: 5% (NH<sub>4</sub>)<sub>x</sub>MO<sub>7</sub>O<sub>24</sub> und 0.2% Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, gelöst in einer 5%igen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung.

**Säulenchromatographie (SC):**

Flash-Chromatographie, Füllmaterial: Merck Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm) oder Fluka Aluminiumoxid neutral Typ 507 (Brockmann Aktivitätsstufe I, Korngröße 0.05–0.15 mm).

**Analytische HPLC:**



---

Chromatographie Pumpen: L-6200-Intelligent-Pump und L-6000 (Merck-Hitachi). UV-Vis-Detektoren: L-7400 und Diode Array Detector L-7450 (Merck-Hitachi). Software: D-7000 HPLC-System-Manager. Säulen: Kartuschensystem LiChroCart<sup>®</sup> (Merck); Lichrosorb<sup>®</sup>Si 60 (5µm, 250 x 4 mm mit Vorsäule 4 x 4 mm) und Lichrosorb<sup>®</sup>RP 18 (5µm, 250 x 4 mm mit Vorsäule 4 x 4 mm).

**Präparative HPLC:**

Chromatographiepumpen: L-6000 und L-7150 (Merck-Hitachi). UV-Vis-Detektor: L-4000 (Merck-Hitachi). Integrator: D-2000 (Merck-Hitachi). Säulen: Hibar Fertigsäulen Lichrosorb<sup>®</sup> Si 60 (5 µm, 25 × 250 mm), Lichrosorb<sup>®</sup> RP 18 (7 µm, 25 × 250 mm) sowie Lichrosphere<sup>®</sup> RP 18 (5 µm, 25 × 250 mm).

**Gefriertrocknung:**

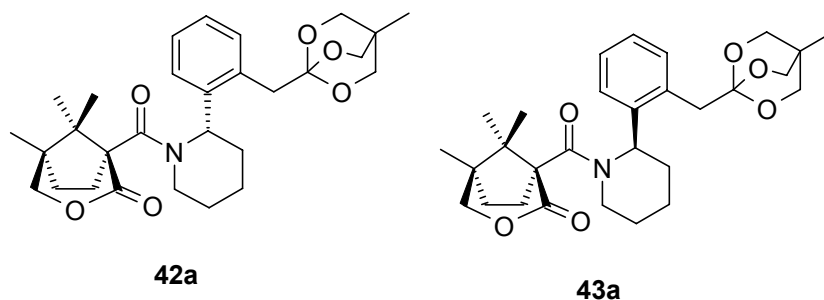
Gefriertrocknungsanlage ALPHA 2-4 (Christ).

## 5.2 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

### Herstellung von Rieke-Magnesium

Eine Mischung aus Lithium (71.0 mg, 10.2 mmol) und Naphthalin (1.33 g, 10.4 mmol) in THF (15 ml) wurde unter Inertgas (Ar) bei RT 3 h kräftig gerührt. Die resultierende dunkelgrüne Lösung aus Lithiumnaphthalid wurde anschließend per Transferkanüle zu einer Suspension aus wasserfreiem  $\text{MgCl}_2$  (464 mg, 4.88 mmol) in THF (5 ml) getropft. Nach 1.5 h Rühren bei RT wurde das Reaktionsgemisch 10 min in Ruhe stehen gelassen, wobei sich das gebildete Rieke-Mg absetzte. Die überstehende, grüne Lösung wurde unter Inertgas abdekantiert und das zurückbleibende Rieke-Magnesium noch einmal mit trockenem THF (10 ml) gewaschen. Nach erneutem Absaugen des überstehenden THF wurden ca. 100 mg (84%) Rieke-Magnesium erhalten.

(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-1-((*S*)-2-[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-yl-methyl)phenyl]piperidin-1-carbonyl)-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (42a) und  
(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-1-((*R*)-2-[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-yl-methyl)phenyl]piperidin-1-carbonyl)-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (43a)



A) Eine Lösung von **36a**<sup>21</sup> (2.4 g, 8.0 mmol) in THF (48 ml) wurde bei -60 °C über 30 min mit *n*BuLi (1.6 M in *n*-Hexan, 5.0 ml, 8.0 mmol) versetzt. Nach weiteren 105 min bei -60 °C wurde über 15 min eine auf -60 °C vorgekühlte Suspension aus CuCN (358.3 mg, 4.0 mmol) in THF (24 ml) per Transferkanüle zugetropft. Die resultierende grüne Suspension wurde noch weitere 1.5 h bei -60 °C gerührt wobei sich der

Feststoff auflöste und eine klare, gelbe Lösung des Diorganocuprats **54a** entstand. Parallel wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam mittels einer Gasspritze HCl-Gas (100 ml, 4.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) eingeleitet, bevor über einen Zeitraum von 30 min eine Lösung aus **40**<sup>21</sup> (1.11 g, 4.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) zugetropft wurde. Nach weiteren 15 min unter Einleiten von HCl-Gas (100 ml, 4.6 mmol) wurde über 2.5 h überschüssiges HCl bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  am Hochvakuum ( $1 \times 10^{-2}$  mbar) entfernt. Die noch kalte Lösung wurde per Transferkanüle über 30 min zu der parallel hergestellten,  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung von **54a** getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 23 h bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 2.5 h bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von  $\text{NEtMe}_2$  (1.60 ml, 14.8 mmol) wurde der noch kalte Ansatz in gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (32 ml) gegeben. Die Mischung wurde mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde mittels analytischer HPLC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40; 1.0 ml/min) aus dem Rohprodukt bestimmt: *ds* = 55:45 (**42a/43a**); **42a**:  $t_R = 11.3$  min; **43a**:  $t_R = 16.3$  min.

Bei der SC-Reinigung (PE/EtOAc = 70:30) konnte ein Teil des Hauptisomers **42a** (28%) sowie des Nebenisomers **43a** (22%) abgetrennt werden. Der Rest wurde als Mischfraktion **42a/43a** erhalten (12%). Die relativen Konfigurationen für **42a** und **43a** ergeben sich aus der Röntgenstrukturanalyse von **42a**.

**42a**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 842.5 mg (28%). - Smp.:  $188\text{ }^{\circ}\text{C}$ . -  $[\alpha]_D^{20} = +86.3$  ( $c = 0.31$ , EtOH). - DC:  $R_f = 0.38$  (*n*-Heptan/EtOAc/ $\text{EtNMe}_2 = 68:30:2$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2955, 2875, 1731, 1636\text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_3$ ,  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 1.27$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ ), 1.91 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10–3.10 (m, 10 H, 5  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.15–4.30 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 4.27 (d, z.T. verdeckt,  $J = 15.2$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.36–4.43 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 4.52 (s, 6 H, 3  $\text{OCH}_2$ ), 4.55 (d, z.T. verdeckt,  $J = 10.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 4.73 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 6.05–6.25 (m, 1 H, NCH), 7.70–8.00 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. - MS (EI; 70eV);  $m/z$  (%) = 497 (3) [ $\text{M}^+$ ], 302 (100), 272 (22), 232 (11), 200 (24). -  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_6$  (497.7): ber. C 70.00, H 7.90, N 2.81; gef. C 69.85, H 7.88, N 2.79.

**43a**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 668.3 mg (22%). - Smp.:  $123\text{--}126\text{ }^{\circ}\text{C}$ . -  $[\alpha]_D^{20} = -19.4$  ( $c = 0.38$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.30$  (*n*-Heptan/EtOAc/ $\text{NEtMe}_2 = 70:28:2$ ). - IR

(KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3433, 2930, 2875, 1730, 1624  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_3$ , 140 °C):  $\delta$  = 0.76 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3 H  $\text{CH}_3$ ), 1.55–2.09 (m, 7 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.98 (s, z.T. verdeckt, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17–2.32 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60–2.79 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.60–3.71 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.76 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.85–4.03 (m, z.T. verdeckt, 3 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$  und  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 3.91 (s, z.T. verdeckt, 6 H, 3  $\text{OCH}_2$ ), 4.17 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 5.51–5.58 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 7.09–7.17 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.17–7.25 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47–7.60 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. - MS ( $\text{DEI}^+$ );  $m/z$  (%) = 497 (48) [ $\text{M}^+$ ], 302 (100), 272 (38), 200 (15).- HRMS ( $\text{DEI}^+$ ): ber. 497.2777 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_6$ ); gef. 497.2796.

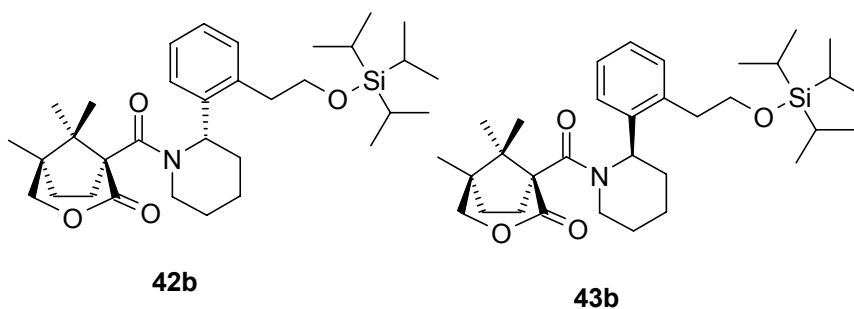
B) Eine Lösung von **67** (150 mg, 0.301 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 ml) wurde bei -15 °C langsam mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$  (10  $\mu\text{l}$ , 0.075 mmol) versetzt und 72 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach weiteren 2 h bei RT wurde wieder auf -15 °C gekühlt, mit  $\text{NEt}_3$  (3 ml) versetzt und der Ansatz noch kalt in gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 ml) gegeben. Diese Mischung wurde mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über SC (PE/EtOAc = 60:40). Dabei wurde **42a** mit einer Ausbeute von 21.5 mg (14%) erhalten.

C) Rieke-Magnesium (300 mg, 4.11 mmol) wurde in THF (3 ml) aufgenommen und bei RT langsam mit einer Lösung aus **36a**<sup>21</sup> (300 mg, 0.99 mmol) in THF (6 ml) versetzt. Nach anfänglich stark exothermer Reaktion wurde das Reaktionsgemisch noch 16 h bei RT gerührt und anschließend unter Inertgas filtriert um überschüssiges Rieke-Magnesium zu entfernen. Hierbei wurde eine Lösung aus dem entsprechenden Grignard-Reagenz **54b** (0.17 M in THF) erhalten.

Anschließend wurde bei -78 °C mittels einer Gasspritze  $\text{HCl}$ -Gas (11 ml, 0.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eingeleitet. Nach langsamer Zugabe einer Lösung von **40**<sup>21</sup> (93 mg, 0.33 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.30 ml) wurde weitere 15 min  $\text{HCl}$ -Gas (8 ml, 0.33 mmol) eingeleitet. Danach wurde weitere 15 min ohne Gaseinleitung gerührt und anschließend das überschüssige  $\text{HCl}$ -Gas am Hochvakuum ( $1 \times 10^{-3}$  mbar) über 2 h bei -78 °C entfernt. Nach langsamer Zugabe der frisch hergestellten (s.o.) und ebenfalls auf -78 °C vorgekühlten Lösung von Grignard-Reagenz **54b** (6.00 ml, 0.99 mmol, 0.17 M in THF) wurde das Reaktionsgemisch über 72 h kontinuierlich auf -40 °C erwärmt. Nun wurde langsam mit  $\text{NEt}_3$  (2 ml) und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung

(2 ml) versetzt und anschließend mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes über SC (*n*-Heptan/EtOAc/ $\text{NEtMe}_2 = 68:30:2$ ) lieferte **42a/43a** als 1:1-Gemisch in einer Ausbeute von 19.6 mg (4%).

**(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-1-{(S)-2-[2-(2-triisopropylsilyloxyethyl)phenyl]-piperidin-1-carbonyl}-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (42b) und**  
**(1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-1-{(R)-2-[2-(2-triisopropylsilyloxyethyl)phenyl]-piperidin-1-carbonyl}-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (43b)**



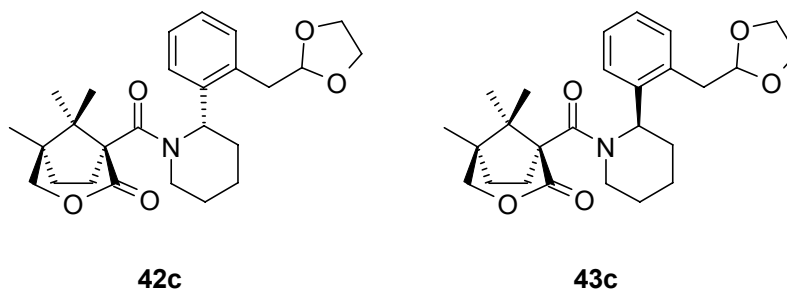
Eine Suspension aus frisch hergestelltem Rieke-Magnesium (48.6 mg, 2.00 mmol) in THF (1.50 ml) wurde langsam mit einer Lösung aus dem TIPS-geschützten Alkohol **36b** (500 mg, 1.40 mmol) in THF (1.50 ml) versetzt und anschließend noch 30 min auf Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren des überschüssigen Rieke-Magnesiums unter Inertgas wurde die Lösung des entsprechenden Grignard-Reagenzes **62a** in THF erhalten.

Parallel wurde über 20 min in schwachem Strom bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  HCl in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.00 ml) eingeleitet und anschließend unter weiterer Gaseinleitung langsam eine Lösung aus **40**<sup>21</sup> (277.4 mg, 1.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) zugetropft. Nach 15 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde schließlich über 1.5 h das überschüssige HCl am Hochvakuum ( $1 \times 10^{-3}$  mbar) bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  entfernt. Nach Abkühlen auf  $-90\text{ }^\circ\text{C}$  wurde schließlich langsam die gesamte zuvor hergestellte Lösung des Grignard-Reagenzes **62a** zugetropft und 24 h bei gleich bleibender Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der noch kalte Ansatz mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 ml) versetzt und mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Das nach dem Einengen der vereinigten organischen Phasen erhaltene Rohprodukt wurde schließlich SC (*n*-Heptan/EtOAc = 90:10) gereinigt, wobei 958.1 mg (93%)

**42b** und **43b** als Gemisch isoliert wurden. Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde mittels analytischer HPLC (*n*-Heptan/EtOAc = 95:5; 1.0 ml/min) aus dem Rohprodukt bestimmt: *ds* = 88:12 (**42b/43b**); **42b**: *t<sub>R</sub>* = 4.3 min; **43b**: *t<sub>R</sub>* = 6.2 min. Die experimentellen Daten von **42b** und **43b** sind literaturbekannt.<sup>21</sup>

(1*S*,5*R*)-1-((*S*)-2-[2-([1,3]Dioxolan-2-ylmethyl)phenyl]piperidin-1-yl)carbonyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (**42c**) und

(1*S*,5*R*)-1-((*R*)-2-[2-([1,3]Dioxolan-2-ylmethyl)phenyl]piperidin-1-yl)carbonyl)-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (**43c**)



A) Eine Suspension von Magnesium (1.56 g, 64.2 mmol) in THF (3 ml) wurde bei RT langsam mit einer Lösung aus **36c**<sup>94</sup> (12.0 g, 49.4 mmol) in THF (44 ml) versetzt. Dabei bildete sich unter starker Wärmeentwicklung die entsprechende Grignard-Verbindung **68c**. Der Ansatz wurde noch 30 min unter RF gekocht bevor die rotbraune Lösung unter Inertgas vom überschüssigen Magnesium abdekantiert wurde.

Parallel wurde bei -78 °C über 30 min HCl-Gas in leichtem Strom in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 ml) eingeleitet. Dann wurde unter fortwährendem HCl-Gasstrom über 30 min eine Lösung aus **40**<sup>21</sup> (10.523 g, 37.971 mmol) zugetropft und danach weitere 15 min HCl-Gas eingeleitet. Nach weiteren 15 min bei -78 °C ohne Gaseinleitung wurde überschüssiges HCl 30 min bei -60 °C und 3 h bei -78 °C am Hochvakuum (1 x 10<sup>-3</sup> mbar) entfernt. Anschließend wurde die parallel hergestellte Lösung des Grignard-Reagenzes **68c** bei -78 °C über 45 min zugetropft. Nach 17 h bei -78 °C wurde der noch kalte Ansatz in gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 ml) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über SC (PE/EtOAc = 70:30). Dabei konnten 8.47 g (51%) des vorlaufenden Hauptdiastereomers **42c** abgetrennt werden. Das Nebendiastereomer **43c** wurde nur als Mischfraktion mit **42c** erhalten (19%). Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde mittels analytischer HPLC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40; 1.5 ml/min) aus dem Rohprodukt bestimmt:  $ds = 98:2$  (**42c/43c**); **42c**:  $t_R = 8.0$  min; **43c**:  $t_R = 10.5$  min.

B) Eine Lösung von **36c**<sup>94</sup> (4.56 g, 18.7 mmol) in THF (56 ml) wurde bei  $-60$  °C über 30 min mit *n*BuLi (1.30 M in *n*-Hexan, 11.7 ml, 18.7 mmol) versetzt. Nach weiteren 30 min bei  $-60$  °C wurde über 15 min eine auf  $-78$  °C vorgekühlte Suspension von CuCN (839.5 mg, 9.374 mmol) in THF (28 ml) per Transferkanüle zugegeben. Die resultierende grüne Suspension wurde noch weitere 60 min bei  $-60$  °C gerührt, wobei sich der Feststoff auflöste und eine klare gelbe Lösung des Diorganocuprats **68b** entstand.

Parallel wurde bei  $-78$  °C 30 min HCl-Gas in leichtem Strom in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36 ml) eingeleitet, bevor unter fortgesetztem HCl-Gasstrom über 30 min eine Lösung aus **40**<sup>21</sup> (2.00 g, 7.21 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 ml) zugetropft wurde. Die Gaseinleitung wurde noch weitere 15 min fortgesetzt. Nun wurde überschüssiges HCl-Gas 4 h bei  $-78$  °C am Hochvakuum ( $1 \times 10^{-3}$  mbar) entfernt. Die noch kalte Lösung wurde per Transferkanüle über 30 min zu der parallel hergestellten,  $-60$  °C kalten Lösung des Diorganocuprats **68b** getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h bei  $-60$  °C gerührt und anschließend noch kalt in gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (200 ml) gegeben. Daraufhin wurde mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mehrfach SC (PE/Aceton = 85:15 und PE/EtOAc = 70:30) gereinigt, wobei 358 mg (11%) Nebenisomer **43c** abgetrennt werden konnten. Der Rest wurde als Mischfraktion mit dem vorlaufenden Diastereomer **42c** erhalten (47%)

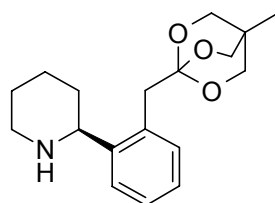
Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde mittels analytischer HPLC (*n*-Heptan/EtOAc = 60:40; 1.5 ml/min) aus dem Rohprodukt bestimmt:  $ds = 50:50$  (**42c/43c**); **42c**:  $t_R = 8.0$  min; **43c**:  $t_R = 10.5$  min.

**42c**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 8.472 g (51%). - Smp.:  $155$  °C. -  $[\alpha]_D^{20} = +29.0$  ( $c = 0.93$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.24$  (PE/EtOAc = 60:40). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2956, 1729,$

1632  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 100  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 0.69 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.84 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.55–2.50 (m, 10 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.07 (dd,  $J$  = 14.8/4.1 Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.23 (dd,  $J$  = 14.8/5.5 Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.42–3.55 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.61–3.72 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{aq}}$ ), 3.86 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H,  $\text{H}_2\text{COC=O}$ ), 3.80–3.95 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95–4.05 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.11 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1 H,  $\text{H}_2\text{COC=O}$ ), 5.23 (dd,  $J$  = 5.5/4.1 Hz, 1 H,  $\text{HCO}_2$ ), 5.42–5.52 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 7.10–7.20 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.25–7.40 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. - MS (EI; 70eV);  $m/z$  (%) = 441 (12) [ $\text{M}^+$ ], 397 (16), 246 (100).-  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  (441.57): ber. C 70.72, H 7.99, N 3.17; gef. C 70.67, H 8.05, N 3.10.

**43c**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 0.358 g (11%). - Smp.: 127  $^\circ\text{C}$ . -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = +15.1 ( $c$  = 0.96;  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f$  = 0.18 (PE/EtOAc = 60:40). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2959, 2879, 1731, 1633  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 120  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 0.76 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.57–2.02 (m, 7 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.02–2.25 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35–2.75 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (dd,  $J$  = 14.8/3.0 Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.18–3.30 (m, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.44–3.56 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.80–3.92 (m, 4 H,  $\text{NCH}_{2\text{aq}}$  und  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{H}_2\text{COC=O}$ ), 3.95–4.03 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.14 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1 H,  $\text{H}_2\text{COC=O}$ ), 5.19–5.26 (m, 1 H,  $\text{HCO}_2$ ), 5.31–5.40 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 7.13–7.23 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.29–7.42 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 442 (41) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 380 (100), 246 (24), 225 (26).-  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$  (441.57): ber. C 70.72, H 7.99, N 3.17; gef. C 70.45, H 7.93, N 3.11.

**(S)-2-[2-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-ylmethyl)phenyl]piperidin (44)**



44

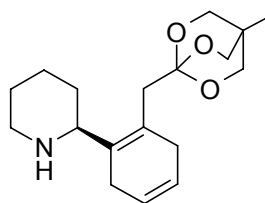
Eine  $\text{NaAlH}_4$ -Lösung (1 M in THF, 2.76 ml, 2.76 mmol) wurde bei  $-25$   $^\circ\text{C}$  langsam mit MeOH (0.223 ml, 5.52 mmol) versetzt. Das Stoffgemisch rührte daraufhin 5 min bei



-25 °C und anschließend noch 30 min bei RT. Das so generierte Hydridreagenz wurde über 20 min zu einer auf -25 °C gekühlten Lösung aus **42a** (686.4 mg, 1.379 mmol) in THF (7.5 ml) gegeben. Nach 16 h bei -25 °C wurde unter weiterer Kühlung zuerst langsam MeOH (0.80 ml) und danach gesättigte K-Na-tartratlösung (6 ml) zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde SC (PE/EtOAc/NEtMe<sub>2</sub> = 60:38:2) gereinigt.

**44**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 339.5 mg (81%). - Smp.: 93 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = -55.6$  (c = 0.92, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.15 (*n*-Heptan/EtOAc/NEtMe<sub>2</sub> = 60:38:2). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2934, 2875, 1454, 1272, 1055 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22 °C):  $\delta = 0.76$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.70 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.90 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.79 (dt, *J* = 10.8/3.3 Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 2.99 (d, *J* = 14.3 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.10–3.17 (m, z.T. verdeckt, 1 H, NCH<sub>2aq.</sub>), 3.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 6 H, 3 OCH<sub>2</sub>), 3.92 (dd, z.T.verdeckt, *J* = 10.3/2.0 Hz, 1 H, NCH), 7.09–7.24 (m, 3 H, H<sub>arom.</sub>), 7.45–7.55 (m, 1 H, H<sub>arom.</sub>) ppm. - MS (EI; 70eV); *m/z* (%) = 308 (8) [M<sup>+</sup>], 272 (12), 201 (100), 172 (47), 144 (19). - C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (303.4): ber. C 71.26, H 8.31, N 4.62; gef. C 71.03, H 8.51, N 4.53.

**(S)-2-[2-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-ylmethyl)cyclohexa-1,4-dienyl]-piperidin (45)**



**45**

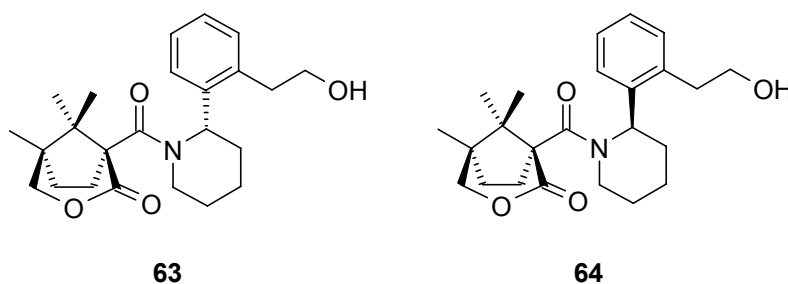
Zu einer Lösung von **44** (50.0 mg, 0.165 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1 ml) wurde bei -78 °C unter Rühren Ammoniak (7 ml) einkondensiert. Der Ansatz wurde auf -40 °C erwärmt und mit frisch geschnittenem Natrium (407 mg, 17.7 mmol) versetzt. Dabei verfärbte sich der Ansatz sogleich tiefblau. Nach 30 min Rühren bei -40 °C wurde über 15 min MeOH (1.00 ml, 24.7 mmol) zugetropft. Einige min nach beendeter MeOH-Zugabe

entfärbte sich der Ansatz. Dieser wurde nun bei RT gerührt worauf der Ammoniak rasch abdampfte. Die zurückbleibende farblose Suspension wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt enthielt ca. 56% ( $^1\text{H}$  NMR) **45**. Die angegeben experimentellen Daten wurden aus dem Rohprodukt bestimmt.

**45**: DC:  $R_f = 0.15$  (*n*-Heptan/EtOAc/ EtMe<sub>2</sub>N = 48:50:2). -  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C):  $\delta = 0.76$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_3$ ), 2.64 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CO}_3$ ), 2.74–2.84 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 2.94–3.01 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 3.52 (dd,  $J = 10.0/3.2$  Hz, 1 H, NCH), 3.85 (s, 1 H, 3  $\text{OCH}_2$ ), 5.56–5.62 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 5.64–5.70 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ) ppm. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 306 (34)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . (Die fehlenden aliphatischen Signale wurden durch Verunreinigungen verdeckt).

**(1*S*,5*R*)-1-{(*S*)-2-[2-(2-Hydroxyethyl)phenyl]piperidin-1-carbonyl}-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (63) und**

**(1*S*,5*R*)-1-{(*R*)-2-[2-(2-Hydroxyethyl)phenyl]piperidin-1-carbonyl}-5,8,8-trimethyl-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (64)**



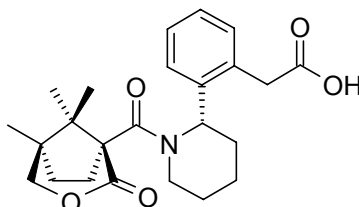
A) Eine Lösung des Diastereomerengemisches **42b** und **43b** (**42b/43b** = 88:12) (1.43 g, 2.58 mmol) in THF (1 ml) wurde bei RT langsam mit Tetrabutylammonium-fluorid-Lösung (1 M in THF, 3.10 ml, 3,10 mmol) versetzt, 6 h gerührt und anschließend eingengt. Bei der SC Reinigung (*PE*/EtOAc = 55:45) des Rohprodukts wurden 822 mg (80%) **63** und 105 mg (10%) eines Gemisches aus **63** und **64** erhalten.

Die experimentellen Daten von **63** und **64** sind literaturbekannt.<sup>21</sup>

B) Eine Lösung von **69** (35.3 mg, 0.0888 mmol) in einem Gemisch aus EtOH (0.55 ml) und H<sub>2</sub>O (0.25 ml) wurde bei 0 °C mit NaBH<sub>4</sub> (5.0 mg, 0.13 mmol) versetzt. Nach Auflösen des Feststoffs wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend mit einer zur Vernichtung des überschüssigen NaBH<sub>4</sub> ausreichenden Menge HOAc versetzt. Das Gemisch wurde mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit NaOH (2 M) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingengt und SC (PE/EtOAc/MeOH =59.5:40:0.5) gereinigt. Hierbei wurden 9.9 mg (28%) **63** erhalten. Zur Identifizierung der bereits literaturbekannten<sup>21</sup> Verbindung **63** wurden nachfolgende experimentelle Daten ermittelt.

**63**: Farblose amorphe Substanz. - Ausbeute: -  $[\alpha]_D^{20} = +39.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.56 (PE/EtOAc = 80:20). - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 80 °C): δ = 0.74 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.81 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.50–2.10 (m, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>), 2.25–2.65 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.90–3.10 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.20 (dt, J = 14.1/6.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.61–3.65 (m, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.80–3.84 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>COC=O), 4.00–4.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.12 (dd, J = 11.0/1.6 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>COC=O), 5.55–5.59 (m, 1 H, NCH), 7.15–7.30 (m, 3 H, H<sub>arom.</sub>), 7.30–7.50 (m, 1 H, H<sub>arom.</sub>) ppm.

**{2-[(S)-1-((1S,5R)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-piperidin-2-yl]phenyl}essigsäure (65)**



**65**

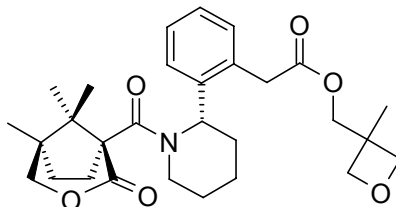
A) Eine Lösung von **69** (916.5 mg, 2.306 mmol) in THF (15 ml) wurde mit NaClO<sub>2</sub> (80%, 1.042 g, 9.217 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 ml) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach Ansäuern mit HCl (2 M) auf pH 3 wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über SC (PE/EtOAc/HOAc, 59.5/40/0.5).

**65**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 897.2 mg (94%). - Smp.: 87 °C. -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.7$  ( $c = 0.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.35$  (PE/EtOAc/HOAc, 59.5/40/0.5). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2956, 1729, 1630 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 120°C):  $\delta = 0.64$  (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 0.88 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 1.23 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 1.63–2.11 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ), 2.25–2.56 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.59–3.70 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.76–3.84 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{aq}}$ ), 3.87 (d,  $J = 15.8 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.93 (d,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 3.99 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.14 (d, 1 H,  $J = 11.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 5.20–5.29 (m, 1 H, NCH), 7.20–7.37 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.76 (s<sub>br.</sub>, 1 H, COOH) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ , 135°C):  $\delta = 14.80$  ( $\text{CH}_3$ ), 18.30 ( $\text{CH}_2$ ), 18.43 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 19.11 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 22.58 ( $\text{CH}_2$ ), 29.33 ( $\text{CH}_2$ ), 31.49 ( $\text{CH}_2$ ), 34.28 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 38.39 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 43.27 ( $\text{O}=\text{CC}(\text{R}_2)\text{C}=\text{O}$ ), 43.66 ( $\text{NCH}_2$ ), 47.54 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 54.08 (NCH), 65.16 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 78.86 ( $\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 125.17 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 126.83 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 127.49 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.91 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 130.88 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2$ ), 142.97 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2$ ), 170.70 ( $\text{NC}=\text{O}$ ), 171.01 (COOH), 171.75 ( $\text{H}_2\text{COC}=\text{O}$ ) ppm. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 414 (69) [ $\text{M}^+\text{H}^+$ ], 396 (18), 370 (9), 218 (100). - HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 414.2280 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5^+$ ); gef. 414.22.98.

B) Eine Lösung aus **63** (750 mg, 1.88 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.10 ml) wurde mit 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (3.8 mg, 0.019 mmol) und einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (26.3 mg, 0.0938 mmol) und KBr (22.5 mg, 0.188 mmol) in gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (3.20 ml) versetzt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde über 30 min eine Mischung aus NaOCl (3.19 ml, 51.4 mmol), gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1.88 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (3.75 ml) zugetropft und anschließend noch 2.5 h unter fortwährender Kühlung gerührt. Nach Ansäuern des Reaktionsgemisches mit HCl (6 M) auf pH 1 wurde dieses mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingengt und SC (PE/EtOAc/HOAc = 59.5:40:0.5) gereinigt. Dabei wurden 498.0 mg (64%) **65** erhalten.

**{2-[(S)-1-((1S,5R)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-piperidin-2-yl]phenyl}essigsäure-3-methyloxetan-3-ylmethylester (67)**



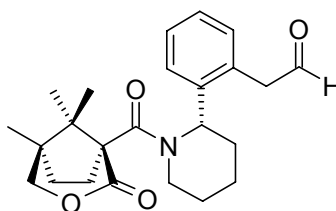
67

Eine Lösung von **65** (312.8 mg, 0.7564 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.75 ml) wurde bei 0 °C langsam mit Oxalylchlorid (67  $\mu\text{l}$ , 0.76 mmol) versetzt. Durch Zugabe eines Tropfens DMF wurde die Reaktion gestartet. Nach beendeter Gasentwicklung wurde 30 min bei 0 °C und noch 60 min bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch wieder auf 0 °C gekühlt und langsam mit einer Lösung aus 3-Methyl-3-hydroxymethyloxetan (**66**) (75  $\mu\text{l}$ , 0.76 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 ml) und Pyridin (66  $\mu\text{l}$ , 0.82 mmol) versetzt. Nach 30 min bei 0 °C wurde der Ansatz noch 12 h bei RT gerührt, im Vakuum eingeeengt und in Chloroform aufgenommen. Nach mehrfacher Extraktion mit Phosphatpuffer (1 M, pH = 7) wurde die organische Phase über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde SC (PE/EtOAc = 65:35) gereinigt.

**67**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 376.4 mg (44%). - Smp.: 53 °C. -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.7$  ( $c = 0.80$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). - DC:  $R_f = 0.15$  (PE/EtOAc = 60:40). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3446, 2958, 2871, 1732, 1634 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$ , 120 °C):  $\delta = 0.60$  (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 0.79 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 1.18 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 1.26 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 1.50–2.00 (m, 8 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25–2.40 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.37–3.51 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.56–3.69 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 3.69 (d, 1 H,  $J = 15.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.84 (d, 1 H,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 4.05 (d, z.T. verdeckt, 1 H,  $J = 15.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.06 (d, z.T. verdeckt, 1 H,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 4.18 (s, 2 H,  $\text{COOCH}_2$ ), 4.22–4.28 (m, 2 H,  $\text{H}_2\text{COCH}_2$ ), 4.38–4.47 (m, 2 H,  $\text{H}_2\text{COCH}_2$ ), 5.27–5.37 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 7.07–7.34 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_2\text{Cl}_4\text{D}_2$ , 120 °C):  $\delta = 14.91$  ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R})(\text{CH}_2)_2$ ), 18.51 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 18.81 ( $\text{CH}_2$ ), 19.21 ( $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 20.89 ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_2)_3$ ), 23.43 ( $\text{CH}_2$ ), 29.16 ( $\text{CH}_2$ ), 31.45 ( $\text{CH}_2$ ), 34.31

(H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.30 (ArCH<sub>2</sub>), 39.23 (CH<sub>3</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 43.79 (NCH<sub>2</sub>), 47.50 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 52.93 (NCH), 65.10 (O=CC(R<sub>2</sub>)C=O), 68.97 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>), 78.86 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OC=O), 79.29 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 79.31 (CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 125.65 (CH<sub>arom.</sub>), 126.18 (CH<sub>arom.</sub>), 126.84 (CH<sub>arom.</sub>), 130.27 (CH<sub>arom.</sub>), 131.87 (C<sub>arom.</sub>CH<sub>2</sub>), 143.25 (NCH(R)C<sub>arom.</sub>), 170.16 (NC=O), 171.53 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>), 172.26 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OC=O) ppm. - MS (Cl, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>); *m/z* (%) = 498 (100) [M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>], 396 (4), 302 (100), 272 (10). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 498.2856 (C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>); gef. 498.2892.

**{2-[(S)-1-((1S,5R)-5,8,8-Trimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-1-carbonyl)-piperidin-2-yl]phenyl}acetaldehyd (69)**



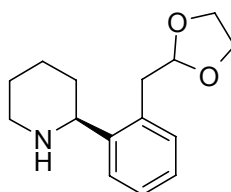
**69**

Eine Lösung von **42c** (1.50 g, 3.40 mmol) in THF (30 ml) wurde mit HCl (2 M, 5 ml, 10.0 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 21 h zum Rückfluss erhitzt und rührte anschließend noch 17 h bei RT. Nach Entfernen des THF im Vakuum wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und anschließend mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde über zweimalige SC (PE/*n*BuOAc = 60:40 und PE/EtOAc = 75:25) gereinigt.

**69**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 1.06 g (79%). - Smp.: 66 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = +18.2$  (c = 0.99, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.15 (PE/EtOAc = 75:25). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3433, 2954, 1725, 1630 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 100 °C):  $\delta = 0.68$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.60–1.72 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.73–2.01 (m, 7 H, CH<sub>2</sub>), 2.27–2.54 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (td, *J* = 12.3/3.7 Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.67–3.76 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 3.84 (dd, *J* = 16.7/1.7 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.92 (d, 1 H, *J* = 11.0 Hz,

CH<sub>2</sub>OC=O), 4.01 (dd,  $J = 16.7/2.2$  Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>), 4.13 (dd,  $J = 11.0/2.2$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OC=O), 5.27–5.36 (m, 1 H, NCH), 7.12–7.17 (m, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 7.20–7.33 (m, 2 H, H<sub>arom.</sub>), 7.40–7.46 (m, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 9.88 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, CHO) ppm. -<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>, 110 °C):  $\delta = 15.12$  (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>O), 18.78 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 18.85 (CH<sub>2</sub>), 19.43 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 23.53 (CH<sub>2</sub>), 29.54 (CH<sub>2</sub>), 31.79 (CH<sub>2</sub>), 34.44 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.39 (CH<sub>2</sub>COOH), 43.49 (O=CC(R<sub>2</sub>)C=O), 44.05 (NCH<sub>2</sub>), 47.67 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 53.26 (NCH), 65.22 (H<sub>3</sub>CC(R<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>), 79.07 (CH<sub>2</sub>OC=O), 126.12 (HC<sub>arom.</sub>), 126.73 (HC<sub>arom.</sub>), 127.40 (HC<sub>arom.</sub>), 130.33 (C<sub>arom.</sub>CH<sub>2</sub>), 130.64 (HC<sub>arom.</sub>), 143.90 (NC(H)(R)C<sub>arom.</sub>), 172.23 (NC=O), 172.47 (OC=O), 199.84 (CHO) ppm. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%) = 398 (92) [M+H<sup>+</sup>], 380 (100), 212 (10), 202 (63), 186 (18), 174 (26). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 397.2253 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>); gef. 397.2217.

### (S)-2-(2-[1,3]Dioxolan-2-ylmethylphenyl)piperidin (70)



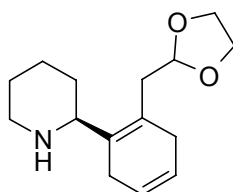
70

Eine Suspension von NaAlH<sub>4</sub> (358.8 mg, 6.645 mmol) in THF (6.70 ml) wurde bei -25 °C langsam mit MeOH (0.538 ml, 13.3 mmol) versetzt. Nach 5 min bei -25 °C und weiteren 15 min bei RT wurde diese Suspension langsam zu einer auf -25 °C gekühlten Lösung aus **42c** (1.467 g, 3.322 mmol) in THF (15 ml) getropft. Nach 15 h bei -25 °C wurden unter weiterer Kühlung zuerst langsam 0.75 ml MeOH und danach 20 ml gesättigte K-Na-tartratlösung zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde SC (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 58:40:2) gereinigt.

**70**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 730.6 mg (89%). -  $[\alpha]_D^{20} = -50.7$  (c = 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (PE/EtOAc/ NEt<sub>3</sub> = 58:40:2). - IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2931, 2851$  cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C):  $\delta$  = 1.42–1.76 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>), 1.86–1.94 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s<sub>br.</sub>, 1 H, NH), 2.80 (td,  $J$  = 11.4/3.0 Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.03 (dd,  $J$  = 14.1/4.1 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.12 (dd,  $J$  = 14.1/5.1 Hz, 1 H, ArCH<sub>2</sub>), 3.15–3.21 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 3.80–3.90 (m, 3 H, NCH und OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.90–3.97 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.05 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, HCO<sub>2</sub>), 7.15–7.27 (m, 3 H, H<sub>arom.</sub>), 7.54–7.59 (m, 1 H, H<sub>arom.</sub>) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20° C):  $\delta$  = 25.49 (CH<sub>2</sub>), 25.74 (CH<sub>2</sub>), 33.62 (CH<sub>2</sub>), 36.95 (ArCH<sub>2</sub>), 47.93 (NCH<sub>2</sub>), 57.67 (NCH), 64.86 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.91 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 104.64 (HCO<sub>2</sub>), 126.64 (C<sub>arom.</sub>), 126.77 (C<sub>arom.</sub>), 127.13 (C<sub>arom.</sub>), 130.63 (C<sub>arom.</sub>), 132.89 (C<sub>arom.</sub>), 143.57 (C<sub>arom.</sub>) ppm. - MS (CI; CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%) = 248 (100) [M+H<sup>+</sup>], 225 (20), 105 (45). - C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> (247.34): ber. C 72.84, H 8.56, N 5.66; gef. C 72.50, H 8.86, N 5.66.

### (S)-2-(2-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl)cyclohexa-1,4-dienyl)piperidin (75)



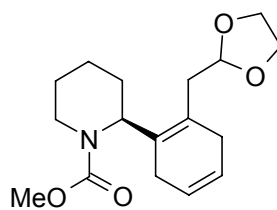
75

Zu einer Lösung von **70** (2.142 g, 8.660 mmol) in DME (41 ml) wurde bei -78 °C unter Rühren Ammoniak (70 ml) einkondensiert. Der Ansatz wurde auf -60 °C erwärmt und mit frisch geschnittenem Lithium (300 mg, 43.3 mmol) versetzt. Dabei verfärbte sich der Ansatz sogleich tiefblau. Nach 30 min Rühren bei -60 °C wurde über 60 min EtOH (7.70 ml, 130 mmol) zugetropft. Einige min nach beendeter EtOH-Zugabe entfärbte sich der Ansatz. Dieser wurde nun bei RT gerührt worauf der Ammoniak rasch abdampfte. Die zurückbleibende farblose Suspension wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt enthielt ca. 72% (<sup>1</sup>H NMR) **75**. Die angegeben experimentellen Daten wurden aus dem Rohprodukt bestimmt.



**75**: DC:  $R_f = 0.35$  (PE/EtOAc/  $\text{NEt}_3 = 58:40:2$ ). -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 1.33\text{--}1.58$  (m, 5 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74–1.82 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (dd,  $J = 13.9/4.4$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.52 (dd,  $J = 13.9/5.8$  Hz, 1 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.58–2.76 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{CC}=\text{CCH}_2$ ), 2.81–2.91 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.00–3.05 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{aq}}$ ), 3.55 (dd,  $J = 10.7/2.5$  Hz, NCH), 3.78–3.84 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.90–3.97 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.87 (dd,  $J = 5.8/4.4$  Hz, 1 H,  $\text{HCO}_2$ ), 5.60–5.66 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 5.69–5.76 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ) ppm. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 250 (64)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

**Methyl-(2S)-2-[2-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)cyclohexa-1,4-dien-1-yl]piperidin-1-carboxylat (80)**

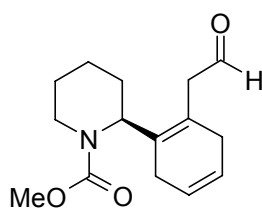


**80**

Das nach der entsprechenden Vorschrift aus **70** (730.6 mg, 2.954 mmol) hergestellte 1,4-Cyclohexadien **75** wurde in Form des nach der Birch-Reduktion erhaltenen Rohprodukts (Anteil von **75** ~ 72%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.50 ml) bei 0°C vorgelegt. Nach Zugabe von  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.732 ml, 4.43 mmol) wurde über 15 min Methylchloroformat (0.250 ml, 3.25 mmol) zugetropft. Anschließend wurde der Ansatz 15 h bei RT gerührt und dann in Phosphatpuffer (1 M, pH = 7, 50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde einmal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die organische Phase daraufhin 3 mal mit Phosphatpuffer (1 M, pH = 7) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde über 2 Schritte SC vorgereinigt: Zuerst über  $\text{SiO}_2$  (PE/EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 88:10:2$ ), dann über basisches  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{NEt}_3 = 76:20:4$ ). Die abschließende Reinigung erfolgte über präparative HPLC (RP18; MeOH/ $\text{H}_2\text{O} = 80:20$ ; 15 ml/min). **80**:  $t_R = 16.5$  min.

**80**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 104.8 mg (33%, bezogen auf **70**). -  $[\alpha]_D^{20} = +48.1$  ( $c = 0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ):  $R_f = 0.80$  (PE/EtOAc = 80:20). - IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2950, 2874, 1697, 1444, 1395 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 22 °C):  $\delta = 1.42\text{--}1.55$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56–1.74 (m, 5 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (dd,  $J = 14.0/4.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHO}_2$ ), 2.60 (z.T. verdeckt, dd,  $J = 14.0/6.1$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHO}_2$ ), 2.64–2.80 (z.T. verdeckt, m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 3.01–3.13 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.61 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74–3.86 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.88–4.02 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{NCH}_{2\text{aq}}$ ), 4.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, NCH), 4.96 (dd,  $J = 6.0/4.3$  Hz, 1 H,  $\text{HCO}_2$ ), 5.60–5.74 (m, 2 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 24 °C):  $\delta = 19.50$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.93 ( $\text{CH}_2$ ), 26.07 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 26.93 ( $\text{CH}_2$ ), 32.20 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 37.23 ( $\text{CH}_2\text{CHO}_2$ ), 40.20 ( $\text{NCH}_2$ ), 52.20 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 53.75 (NCH), 64.72 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.77 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 103.80 ( $\text{H}(\text{R})\text{CO}_2$ ), 123.88 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 123.97 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 124.04 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}_2)$ ), 132.71 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2\text{CH}(\text{O}_2)$ ), 156.68 ( $\text{O}=\text{C}$ ) ppm. - MS (EI; 70eV);  $m/z$  (%) = 307 (23) [ $\text{M}^+$ ], 248 (22), 218 (13), 186 (12), 170 (60), 142 (100). - HRMS ( $\text{DEI}^+$ ): ber. 307.1784 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ); gef. 307.1778.

**(S)-2-[2-(2-Oxoethyl)cyclohexa-1,4-dienyl]piperidin-1-carbonsäuremethylester**  
(**81**)

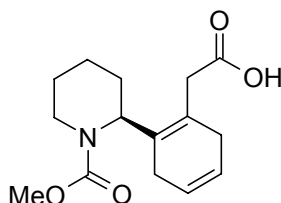


**81**

Methylcarbammat **81** (7.7 mg, 0.025 mmol) wurde in HOAc (80%, 0.30 ml) gelöst und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf pH 8 eingestellt. Die Mischung wurde mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Einengen wurde ein öliges Rohprodukt erhalten, das mittels präparativer HPLC (RP18; MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  = 65:35; 13 ml/min.) gereinigt wurde. **81**:  $t_R = 29.7$  min.

**81**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 3.9 mg (58%). -  $[\alpha]_D^{20} = +25.4$  ( $c = 0.98$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC (RP 18):  $R_f = 0.38$  (MeOH/H<sub>2</sub>O = 80:20). - IR (NaCl):  $\tilde{\nu} = 3402, 2951, 1694, 1446 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C):  $\delta = 1.47\text{--}1.57$  (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.59–1.74 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.64–2.81 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)CH<sub>2</sub>), 3.05–3.14 (m, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.17 (dd,  $J = 16.3/2.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.27 (dd,  $J = 16.3/1.7$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.66 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.97–4.06 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 4.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NCH), 5.62–5.77 (m, 2 H, HC=CH), 9.63 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1 H, CHO) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C):  $\delta = 19.43$  (CH<sub>2</sub>), 22.84 (CH<sub>2</sub>), 26.33 (CHOCH<sub>2</sub>C(R)=C(R)CH<sub>2</sub>), 26.92 (CH<sub>2</sub>), 32.60 (CHOCH<sub>2</sub>C(=CR<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 40.28 (NCH<sub>2</sub>), 47.89 (CH<sub>2</sub>C=O), 52.51 (CH<sub>3</sub>), 53.68 (NCH), 120.35 (R<sub>2</sub>C=C(R)CH<sub>2</sub>CHO), 123.29 (HC=CH), 123.94 (HC=CH), 134.96 (R<sub>2</sub>C=C(R)CH<sub>2</sub>CHO), 156.70 (O=COCH<sub>3</sub>), 199.67 (CHO) ppm. - MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>);  $m/z$  (%) = 264 (52) [M+H<sup>+</sup>], 262 (57), 220 (59), 142 (100). - HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 264.1600 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>); gef. 264.1626.

**(S)-2-(2-Carboxymethylcyclohexa-1,4-dienyl)piperidin-1-carbonsäuremethylester (84)**

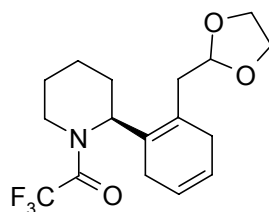


**84**

Eine Lösung aus NaClO<sub>2</sub> (80%, 25.8 mg, 0.229 mmol), Phosphatpuffer (1 M, pH = 7, 0.63 ml) und H<sub>2</sub>O (0.76 ml) wurde bei RT langsam mit einer Lösung aus **81** (60.0 mg, 0.228 mmol) in *t*BuOH (4.80 ml) und 2-Methyl-2-buten (1.13 ml) versetzt. Nach anfänglicher Trübung entstand eine klare Lösung. Nach 3 h Rühren bei RT wurden die nichtwässrigen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene Suspension wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über SC (*n*-Hexan/EtOAc/HOAc = 84.5:15:0.5).

**84:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 6.9 mg (44%). - Smp.: 116–118 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = -42.4$  ( $c = 0.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.18$  ( $n$ -Hexan/EtOAc/HOAc = 74.5:25:0.5). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3138, 1727, 1648, 1478, 1405, 1161 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 24 °C):  $\delta = 1.45\text{--}1.55$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.61–1.78 (m, 5 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57–2.80 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 2.85 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.16 (ddd,  $J = 13.8/11.1/5.4$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.61 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.68 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 (ddd,  $J = 13.8/6.6/2.5$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{aq}}$ ), 4.75 (dd,  $J = 9.5/6.8$  Hz, 1 H, NCH), 5.65–5.75 (m, 2 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 26 °C):  $\delta = 19.15$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.52 ( $\text{CH}_2$ ), 25.32 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 25.90 ( $\text{CH}_2$ ), 31.04 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 39.46 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 40.21 ( $\text{NCH}_2$ ), 53.00 ( $\text{CH}_3$ ), 54.59 (NCH), 122.79 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 123.50 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 123.68 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 133.47 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 157.19 ( $\text{O}=\text{COCH}_3$ ), 171.90 ( $\text{COOH}$ ) ppm. - MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 280 (100) [ $\text{M}^+\text{H}^+$ ], 142 (30). - HRMS (FAB $^+$ ): ber. 280.1549 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4^+$ ); gef. 280.1511.

**1-[(S)-2-(2-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl)cyclohexa-1,4-dienyl)piperidin-1-yl]-2,2,2-trifluorethanon (85)**



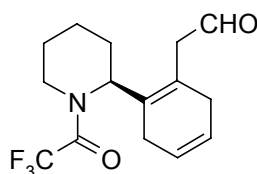
**85**

Das nach der entsprechenden Vorschrift aus **70** (2.142 g, 8.660 mmol) hergestellte 1,4-Cyclohexadien **75** wurde in Form des nach der Birch-Reduktion erhaltenen Rohprodukts (Anteil von **75** ~ 72%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 ml) bei 0 °C vorgelegt. Nach Zugabe von  $\text{NEt}_3$  (1.75 ml, 12.5 mmol) wurde über 40 min Trifluoressigsäureanhydrid (1.39 ml, 9.97 mmol) zugetropft. Nach 3 h Rühren bei 0 °C wurde der noch kühle Ansatz in ebenfalls auf 0 °C gekühlten Phosphatpuffer (1 M, pH = 7) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und

im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte über SC (*n*-Heptan/EtOAc = 90:10) und anschließende präparative HPLC (*n*-Heptan/Aceton = 90:10; 15 ml/min). Die Detektion erfolgte hierbei mittels DC.

**85**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.524 g (51% bezogen auf **70**). -  $[\alpha]_D^{20} = +24.0$  ( $c = 1.48$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). - DC:  $R_f = 0.38$  (*n*-Heptan/Aceton = 70:30). - IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2952, 2876, 1682 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 21 °C):  $\delta = 1.42\text{--}1.88$  (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (dd,  $J = 14.5/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CHO}_2$ ), 2.47–2.63 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 2.67–2.84 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$  und  $\text{CH}_2\text{CHO}_2$ ), 3.32–3.47 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.75–3.87 (m, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 3.91–4.00 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.97 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, NCH), 5.00 (dd,  $J = 6.2/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{HCO}_2$ ), 5.63–5.74 (m, 2 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C):  $\delta = 18.43$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.78 ( $\text{CH}_2$ ), 24.99 ( $\text{CH}_2$ ), 25.07 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 32.32 ( $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 37.38 ( $\text{HCO}_2\text{CH}_2$ ), 41.14 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.78 (NCH), 64.66 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 64.74 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 103.53 ( $\text{CHO}_2$ ), 116.45 (q,  $J = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.03 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 124.13 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 126.82 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 128.79 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 156.10–156.70 (m,  $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. - MS (CI;  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 346 (91) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 180 (100). -  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$  (345.36): ber. C 59.12, H 6.42, N 4.06; gef. C 59.58, H 6.91, N 4.02.

**{2-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohexa-1,4-dienyl}acetaldehyd  
(86)**



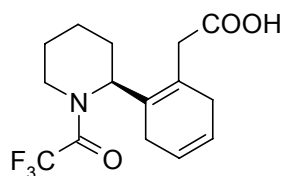
**86**

Eine Lösung von **85** (29.1 mg 0.084 mmol) in THF (1.50 ml) wurde bei RT mit HCl (1 M, 1.50 ml) versetzt und anschließend 2 h bei 45 °C gerührt. Nach weiteren 2 h bei RT wurde Phosphatpuffer (1 M, pH = 7, 6 ml) hinzugegeben und die Mischung mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes

erfolgte über SC (*n*-Heptan/Aceton = 90:10) und anschließende präparative HPLC (RP18; MeOH/H<sub>2</sub>O = 65:35; 15 ml/min). **86**:  $t_R = 21.9$  min.

**86**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 17.1 mg (67%). -  $[\alpha]_D^{20} = +24.6$  ( $c = 0.82$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). - DC:  $R_f = 0.30$  (*n*-Heptan/EtOAc = 70:30). - IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2950, 2873, 2822, 1723, 1682$  cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 °C):  $\delta = 1.45\text{--}1.90$  (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.56–2.73 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 2.77–2.88 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.18 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.34–3.44 (m, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.45 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CHO), 3.77–3.89 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 4.86 (dd,  $J = 10.0/6.6$  Hz, 1 H, NCH), 5.64–5.77 (m, 2 H, HC=CH), 9.65 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, CHO) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 21 °C):  $\delta = 18.53$  (CH<sub>2</sub>), 22.87 (CH<sub>2</sub>), 25.20 (CH<sub>2</sub>), 25.30 (CH<sub>2</sub>), 32.73 (CH<sub>2</sub>), 41.38 (CH<sub>2</sub>), 48.12 (CH<sub>2</sub>), 55.81 (s, NCH), 116.63 (q,  $J = 287$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123.26 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 123.53 (HC=CH), 123.62 (HC=CH), 131.39 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 156.50–156.90 (m, F<sub>3</sub>CC=O), 199.56 (CHO) ppm. - MS (EI; 70 eV);  $m/z$  (%) = 301 (3) [M<sup>+</sup>], 105 (100). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 301.1290 (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>); gef. 301.1280.

### {2-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohexa-1,4-dienyl}essigsäure (**87**)

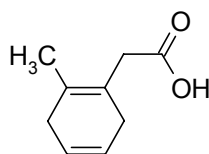


**87**

Eine Lösung aus NaClO<sub>2</sub> (80%, 6.4 mg, 0.057 mmol), Phosphatpuffer (1 M, pH = 7, 0.16 ml) und H<sub>2</sub>O (0.19 ml) wurde bei RT langsam mit einer Lösung aus **86** (16.1 mg, 0.053 mmol) in *t*BuOH (1.20 ml) und 2-Methyl-2-buten (0.28 ml) versetzt. Nach anfänglicher Trübung entstand eine klare Lösung. Nach 2.5 h Rühren bei RT wurden die nichtwässrigen Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die erhaltene Suspension wurde mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über SC (Heptan/Aceton/ HOAc = 89.6:10:0.4).

**87:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 9.4 mg (55%). - Smp.: 83 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = -22.5$  ( $c = 0.355$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). - DC:  $R_f = 0.10$  ( $n$ -Heptan/Aceton = 70:30). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3035, 2951, 2874, 2822, 1708, 1682 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C):  $\delta = 1.46\text{--}1.92$  (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.51–2.62 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 2.69–2.85 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 3.22 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.36 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.38–3.48 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.81–3.92 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 4.92 (dd,  $J = 10.8/6.2$  Hz, 1 H, NCH), 5.65–5.76 (m, 2 H, HC=CH), 10.44 (s<sub>br.</sub>, 1H, COOH) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 21 °C):  $\delta = 18.18$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.46 ( $\text{CH}_2$ ), 24.48 ( $\text{CH}_2$ ), 24.84 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 31.59 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 38.65 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 41.34 ( $\text{NCH}_2$ ), 56.30 (NCH), 116.50 (q,  $J = 288$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 123.11 (HC=CH), 123.48 (s, HC=CH), 124.69 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 130.45 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 155.80–157.30 (m,  $\text{F}_3\text{CC}=\text{O}$ ), 174.30 (COOH) ppm. - MS (CI;  $\text{CH}_5^+$ );  $m/z$  (%) = 318 (46)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 300 (54), 204 (100). -  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3 \text{NO}_3$  (317.31): ber. C 56.78, H 5.72, N 4.41; gef. C 56.78, H 5.73, N 4.38.

### (2-Methylcyclohexa-1,4-dienyl)essigsäure (88)

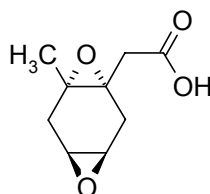


88

Zu einer Lösung von *o*-Tolylessigsäure (5.00 g, 33.3 mmol) in THF (30 ml) wurde bei -78 °C Ammoniak (120 ml) einkondensiert. Die resultierende Suspension wurde auf -40 °C erwärmt und sukzessive mit frisch geschnittenen Lithium (1.23 g, 177 mmol) versetzt. Das blaue Reaktionsgemisch wurde 45 min bei -40 °C gerührt und anschließend über 60 min mit EtOH (9.6 ml, 177 mmol) versetzt. Die Entfärbung erfolgte wenige min nach beendeter EtOH-Zugabe. Die resultierende farblose Suspension wurde nach Abdampfen des Ammoniaks bei RT mit HCl (2 M) auf pH 2 angesäuert und mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingengt und SC (PE/Aceton/HOAc = 89:10:1) gereinigt.

**88**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 4.258 g (84%). - Smp.: 77 °C - DC:  $R_f = 0.28$  (*n*-Heptan/Aceton/HOAc = 79:20:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3033, 2923, 2875, 2847, 2819, 1698$   $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = 1.70$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.65–2.74 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 3.09 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 5.63–5.71 (m, 2 H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 11.49 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{COOH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C):  $\delta = 18.83$  ( $\text{CH}_3$ ), 31.35 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 32.94 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 38.20 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 120.17 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 124.05 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 124.19 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 128.82 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 178.08 ( $\text{COOH}$ ) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 153 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 135 (22), 127 (14). -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$  (152.19): ber. C 71.03, H 7.95; gef. C 70.93, H 8.02.

**{{(1SR,3RS,5SR,7SR)-7-Methyl-4,8-dioxatricyclo[5.1.0.0\*3,5\*]oct-1-yl}essigsäure ((±)-90)**



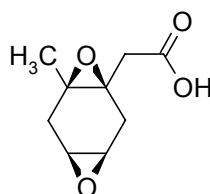
**(±)-90**

Eine Lösung von **88** (300 mg, 1.97 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) wurde mit Pyrazol (150 mg, 2.21 mmol), Methyltrioxorhenium(VII) (MTO) (2.5 mg, 0.010 mmol) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 503  $\mu\text{l}$ , 4.93 mmol) versetzt. Nach 2.5 h Rühren bei RT verschwand die intensive Gelbfärbung des Reaktionsgemisches worauf hin weiteres MTO (2.5 mg, 0.010 mmol) zugegeben wurde. Das jetzt wieder gelb gefärbte Reaktionsgemisch wurde bis zur erneuten Entfärbung weitere 2 h bei RT gerührt, mit Phosphatpuffer pH 2 (1 M, 5 ml) versetzt und mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer zur  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Zersetzung ausreichenden Menge  $\text{MnO}_2$  versetzt, 10 min bei RT gerührt, filtriert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingengt und SC (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1) gereinigt. Die relative Konfiguration wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt.



**((±)-90)**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 136.3 mg (38%). - Smp.: 89 °C - DC:  $R_f = 0.17$  (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3003, 2918, 1732 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C):  $\delta = 1.38$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH(R)-O-CH(R)CH}_2$ ), 2.34 (dd,  $J = 16.9/4.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH(R)-O-CH(R)CH}_2$ ), 2.37 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH(R)-O-CH(R)CH}_2$ ), 2.45 (dd,  $J = 16.7/4.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH(R)-O-CH(R)CH}_2$ ), 2.59 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.76 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.10 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H,  $\text{HC(R)OC(R)H}$ ), 3.12 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1 H,  $\text{HC(R)OC(R)H}$ ), 9.91 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H, COOH) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C):  $\delta = 20.27$  ( $\text{CH}_3$ ), 29.38 ( $\text{CH}_2\text{CH(R)-O-CH(R)CH}_2$ ), 30.86 ( $\text{CH}_2\text{CH(R)-O-CH(R)CH}_2$ ), 39.56 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 49.85 ( $\text{HC(R)OC(R)H}$ ), 49.85 ( $\text{HC(R)OC(R)H}$ ), 58.98 ( $\text{R}_3\text{COCR}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 59.77 ( $\text{R}_3\text{C-O-CR}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 175.25 (COOH) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 185 (26) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 167 (100), 145 (31), 123 (43). -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$  (184.19): ber. C 58.69, H 6.57; gef. C 58.63, H 6.55.

**{{(1SR,3SR,5RS,7SR)-7-Methyl-4,8-dioxatricyclo[5.1.0.0\*3,5\*]oct-1-yl}essigsäure ((±)-91)**

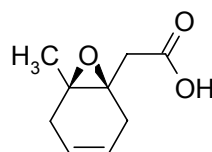


**((±)-91**

Eine Lösung von **88** (206.5 mg, 1.357 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13.4 ml) wurde bei 0 °C über 60 min mit einer Lösung von Metachlorperbenzoesäure (669.1 mg, 2.714 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.3 ml) versetzt. Die resultierende farblose Suspension wurde 4 h bei 0 °C gerührt, anschließend ohne Erwärmen im Vakuum eingengt und der Rückstand SC gereinigt. Dazu wurden zunächst die unpolaren Nebenprodukte (*n*-Heptan/Aceton/HOAc = 79:20:1) und anschließend das gewünschte Bisepoxid **((±)-91** eluiert (PE/EtOAc/HOAc = 58:40:2). Die relative Konfiguration von **((±)-91** ergibt sich aus der Röntgenstrukturanalyse von **((±)-90**.

**(±)-91**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 135.0 mg (54%). - Smp.: 99 °C - DC:  $R_f = 0.06$  (PE/EtOAc/HOAc = 58:40:2). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3459, 2999, 2907, 1728, 1357, 833 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 1.28$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (dd,  $J = 17.0/2.6 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{Me}$ ), 2.36 (dd,  $J = 17.0/2.7 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.49 (d,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.61 (d,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{Me}$ ), 2.63 (d,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.74 (d,  $J = 17.0 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.06–3.14 (m, 2 H,  $\text{R}_2\text{C}(\text{H})\text{OCH}(\text{R}_2)$ ), 10.82 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ , 20 °C):  $\delta = 20.25$  ( $\text{CH}_3$ ), 27.84 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 29.29 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{CH}_3$ ), 39.94 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 50.06 ( $\text{R}_2\text{C}(\text{H})\text{OCH}(\text{R}_2)$ ), 50.07 ( $\text{R}_2\text{C}(\text{H})\text{OCH}(\text{R}_2)$ ), 58.88 ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{R}_2)\text{O}$ ), 59.42 ( $\text{R}_3\text{CCH}_2\text{COOH}$ ), 175.17 (COOH) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 185 (26) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 167 (100), 145 (31), 123 (43). - HRMS ( $\text{DEI}^+$ ): ber. 184.0736 ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ ); gef. 184.0789.

**{{(1SR,6SR)-6-Methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl}essigsäure ((±)-100}**



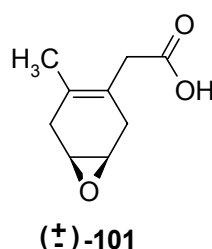
**(±)-100**

Eine Lösung von **88** (100 mg, 0.657 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.3 ml) wurde bei 0 °C über 100 min mit einer Lösung von Metachlorperbenzoesäure (125 mg, 0.723 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 ml) versetzt. Die resultierende farblose Suspension wurde 2 h bei 0 °C gerührt, anschließend ohne Erwärmen im Vakuum eingengt und der Rückstand SC (PE/EtOAc/HOAc = 84:15:1) vorgereinigt. Die Isolation von **((±)-100)** erfolgte durch Umkristallisation aus *n*-Heptan/ $\text{Et}_2\text{O}$ .

**((±)-100)**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 33.5 mg (30%). - Smp.: 100–102 °C - DC:  $R_f = 0.47$  (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3043, 2915, 1711, 1421 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 1.42$  (s, 1 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39–2.62 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 2.69 (d,  $J = 16.5 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.85 (d,  $J = 16.5 \text{ Hz}$ , 1 H,

$\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 5.45–5.47 (m, 2 H,  $\text{RC}(\text{H})=\text{C}(\text{R})\text{H}$ ), 10.30 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{COOH}$ ) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 169 (43) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 151 (100), 145 (23), 127 (21), 109 (29), 105 (59). -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$  (168.19): ber. C 64.27, H 7.19; gef. C 64.44, H 7.34.

**{{(1*SR*,6*RS*)-4-Methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl}essigsäure ((±)-101)**

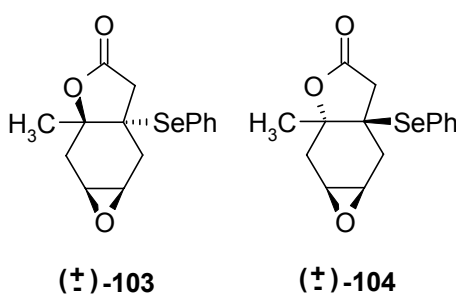


Eine Lösung von **88** (200 mg, 1.31 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) wurde bei 0 °C mit Pyrazol (100 mg, 1.47 mmol) versetzt und 5 min gerührt. Dann wurde Methyltrioxorhenium(VII) (MTO) (1.6 mg, 0.0066 mmol) zugesetzt und über 60 min unter kräftigem Rühren  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 127  $\mu\text{l}$ , 1.25 mmol) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C hatte sich die zuvor gelb gefärbte Mischung entfärbt, worauf hin wiederum MTO (1.6 mg, 0.0066 mmol) zugegeben wurde. Dieser Vorgang wurde nach weiteren 4 h bei 0 °C wiederholt. Nach 60 min wurde schließlich Phosphatpuffer pH 3 (1 M, 5 ml) zugegeben und mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Vakuum eingengt und SC (*n*-Heptan/Aceton/HOAc = 84.6:15:0.4) gereinigt.

**((±)-101)**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 71.4 mg (32%). - Smp.: 95–97 °C - DC:  $R_f$  = 0.36 (*n*-Heptan/Aceton/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3008, 2887, 1697  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 24 °C):  $\delta$  = 1.64 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40–2.60 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2$ ), 2.91 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.15 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.19–3.24 (m, 2 H,  $\text{R}_2\text{C}(\text{H})\text{OC}(\text{H})\text{R}_2$ ), 10.90 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{COOH}$ ) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 169 (12) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 151 (100), 105 (79). -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$  (168.19): ber. C 64.27, H 7.19; gef. C 64.26, H 7.30.

**(1aSR,2aRS,5aSR,6aRS)-2a-Methyl-5a-phenylselenylhexahydro-1,3-dioxacyclopropa[f]inden-4-on ((±)-103) oder \***

**(1aSR,2aSR,5aRS,6aRS)-2a-Methyl-5a-phenylselenylhexahydro-1,3-dioxacyclopropa[f]inden-4-on ((±)-104)**

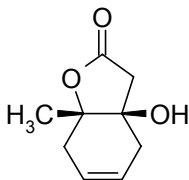


Eine Lösung von **((±)-101)** (52.9 mg, 0.315 mmol) in THF (3 ml) wurde bei RT mit  $\text{Et}_3\text{Pr}_2\text{N}$  (54  $\mu\text{l}$ , 0.31 mmol) versetzt und nach 5 min auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurde in einer Portion festes Phenylselenylchlorid (60.2 mg, 0.315 mmol) zugegeben und weiter bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach 20 min hatte sich der gesamte Feststoff aufgelöst und der Ansatz wurde nun über 14 h bis auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt. Das erhaltene Stoffgemisch wurde anschließend ohne weiteres Erwärmen im Vakuum eingeeengt und SC ( $n\text{Heptan}/\text{EtOAc} = 75:25$ ) gereinigt.

\* Die relative Konfiguration der so isolierten Verbindung wurde nicht zugeordnet.

**(±)-103** oder **(±)-104**: Farblose amorphe Substanz. - Ausbeute: 54.8 mg (54%). - DC:  $R_f = 0.25$  ( $n\text{Heptan}/\text{EtOAc} = 75:25$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3520, 2990, 1777\text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.62$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (dd,  $J = 16.7/3.0\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (dd,  $J = 16.3/3.0\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.44 (dd,  $J = 16.7/1.4\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.52 (d,  $J = 17.4\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.59 (d,  $J = 17.4\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.81 (dd,  $J = 16.3/1.8\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.17–3.20 (m, 1 H,  $\text{R}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 3.22–3.24 (m, 1 H,  $\text{R}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 7.33–7.39 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.42–7.46 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.63–7.67 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ) ppm.

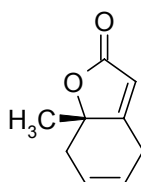
**(3aRS,7aSR)-3a-Hydroxy-7a-methyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzofuran-2-on**  
**((±)-108)**



**((±)-108)**

Eine Lösung von **88** (122 mg, 0.803 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 ml) wurde mit Methyltrioxorhenium(VII) (MTO) (2 mg, 0.008 mmol) versetzt. Unter kräftigem Rühren wurde bei RT über 2 h  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 98  $\mu\text{l}$ , 0.96 mmol) zugetropft. Bei der sukzessiven Zugabe des  $\text{H}_2\text{O}_2$  wurde jeweils die Entfärbung des gelbgefärbten Reaktionsgemisches abgewartet bevor die nächste Portion  $\text{H}_2\text{O}_2$  zugegeben wurde. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand SC (PE/EtOAc/HOAc = 69:30:1) gereinigt.

**((±)-108)**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 80.0 mg (59%). - Smp.: 81 °C - DC:  $R_f = 0.55$  (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3450, 2915, 1760, 1662 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 27 °C):  $\delta = 1.48$  (s, 1 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28-2.39 (m, 2 H,  $\text{CH}_2(\text{H})\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 2.52 (s, 1 H, OH), 2.55 (d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.56-2.63 (m, 2 H,  $\text{CH}_2(\text{H})\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 2.80 (d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 5.61-5.69 (m, 2 H,  $\text{RC}(\text{H})=\text{CR}(\text{H})$ ) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ , 27 °C):  $\delta = 19.45$  ( $\text{CH}_3$ ), 34.25 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 39.32 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2$ ), 42.96 ( $\text{O}=\text{CCH}_2$ ), 76.48 ( $\text{R}_3\text{COH}$ ), 86.89 ( $\text{R}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 123.58 ( $\text{RC}(\text{H})=\text{C}(\text{R})\text{H}$ ), 124.50 ( $\text{RC}(\text{H})=\text{C}(\text{R})\text{H}$ ), 175.23 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 169 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 151 (67), 105 (62). -  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$  (168.19): ber. C 64.27, H 7.19; gef. C 64.38, H 7.20.

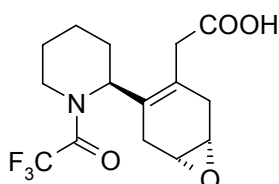
**(*RS*)-7a-Methyl-7,7a-dihydro-4*H*-benzofuran-2-on ((±)-109)****((±)-109)**

Eine Lösung von **((±)-108)** (38.6 mg, 0.230 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.40 ml) und Trifluoressigsäureanhydrid (1 ml) wurde mit  $\text{NEt}_3$  (32  $\mu\text{l}$ , 0.23 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.60 ml) aufgenommen und wiederum über 1 h mit  $\text{NEt}_3$  (64  $\mu\text{l}$ , 0.46 mmol) versetzt. Nach weiteren 30 min bei RT wurde das Gemisch im Vakuum eingengt und der Rückstand über zweimalige SC (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 50:50 und *n*-Pentan/Aceton = 95:5) gereinigt. Das durch SC isolierte Produkt wurde nur kurz (10 min) unter Hochvakuum getrocknet.

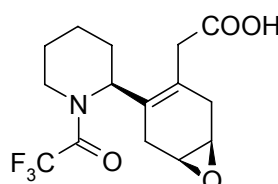
**((±)-109)**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 24.8 mg (72%). - Smp.: 25–28 °C - DC:  $R_f$  = 0.50 (*n*-Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 50:50). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3490, 3038, 2980, 2931, 1748, 1654  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 1.49 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34–2.41 (m, 1 H,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 2.68 (dd, 1 H,  $J$  = 17.0/5.0 Hz,  $\text{H}_3\text{CC}(\text{R}_2)\text{CH}_2$ ), 3.08–3.16 (m, 1 H,  $\text{RC}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{R}$ ), 3.29–3.37 (m, 1 H,  $\text{RC}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{R}$ ), 5.66–5.73 (m, 2 H,  $\text{RC}(\text{H})=\text{C}(\text{R})\text{H}$ ), 5.74 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H,  $\text{R}_2\text{C}=\text{CHC}=\text{O}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °C):  $\delta$  = 22.75 ( $\text{CH}_3$ ), 27.59 ( $\text{O}=\text{CC}(\text{H})=\text{C}(\text{R})\text{CH}_2$ ), 39.69 ( $\text{H}_3\text{CCR}_2\text{CH}_2$ ), 84.16 ( $\text{H}_3\text{CCR}_3$ ), 112.54 ( $\text{O}_2\text{CCH}$ ), 122.83 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 124.50 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 171.35 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{CHCO}_2$ ), 172.28 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 151 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 127 (7), 105(7). -  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$  (150.18): ber. C 71.98, H 6.71; gef. C 71.98, H 6.94.

**{{(1S,6R)-4-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl}essigsäure (113) und**

**{{(1R,6S)-4-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-3-yl}essigsäure (114)**



113



114

A) Eine Lösung von **87** (8.5 mg, 0.027 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (0.10 ml) wurde bei 0 °C vorgelegt. Parallel dazu wurde eine Stammlösung aus wasserfreier MCPBA (25.0 mg, 1.145 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (0.50 ml) hergestellt. Bei 0 °C wurde über 1.5 h ein Teil dieser Stammlösung (92  $\mu$ l, 0.027 mmol) zur Lösung von **87** getropft. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h bei 0 °C wurde weitere MCPBA-Stammlösung (36  $\mu$ l, 0.011 mmol) zugegeben. Nach weiteren 3 h bei 0 °C gefolgt von 14 h bei RT wurde ein letztes mal MCPBA-Stammlösung (36  $\mu$ l, 0.011 mmol) zugesetzt und nochmals 3 h bei RT gerührt. Das nach dem Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum ohne Erwärmen erhaltene Stoffgemisch enthielt die beiden diastereomeren Epoxide **113** und **114** etwa im Verhältnis 50:50 ( $^1H$  NMR). Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über SC (PE/EtOAc/HOAc = 59/40/1), wobei **113** und **114** in Ausbeuten von 20% (vorlaufendes Isomer) und 15% isoliert werden konnte. Die relative Koffiguration der beiden isolierten Verbindungen wurde nicht zugewiesen.

**Vorlaufendes Diastereomer:** Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.8 mg (20%). - DC:  $R_f$  = 0.48 (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). -  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ , 24 °C):  $\delta$  = 1.46–1.54 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.64–1.70 (m, 1 H,  $CH_2$ ), 1.76–1.91 (m, 4 H,  $CH_2$ ), 2.28 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 1 H,  $CH_2C=CCH_2$ ), 2.54–2.57 (m, 2 H,  $CH_2C=CCH_2$ ), 2.62 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 1 H,  $CH_2C=CCH_2$ ), 2.98 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1 H,  $CH_2COOH$ ), 3.22–3.24 (m, 1 H,  $HCOCH$ ), 3.27–3.30 (m, 1 H,  $HCOCH$ ), 3.36 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1 H,  $CH_2COOH$ ), 3.46–3.50 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $NCH_{2ax.}$ ), 3.84–3.91 (m, 1 H,  $NCH_{2äq.}$ ), 4.81 (dd,  $J$  =

11.2/6.0 Hz, 1 H, NCH) ppm. Signal für COOH nicht zugeordnet. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 334 (58) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 316 (37), 298 (88), 220 (100).

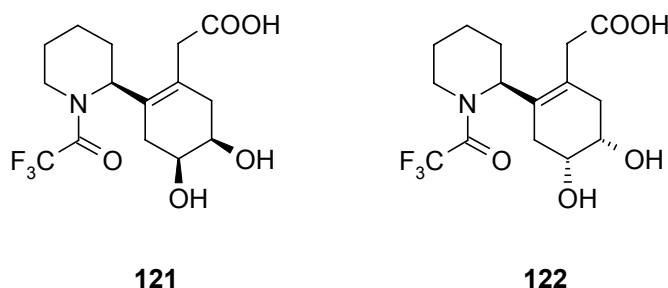
**Nachlaufendes Diastereomer:** Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.3 mg (15%). - DC:  $R_f$  = 0.30 (PE/EtOAc/HOAc = 79:40:1). -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 24 °C):  $\delta$  = 1.45–1.57 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.64–1.72 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74–1.88 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.39–2.58 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 2.46 (d, z.T. verdeckt,  $J$  = 19.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.16–3.31 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$  und  $\text{HCOCH}$ ), 3.27 (d, z.T. verdeckt,  $J$  = 19.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.38–3.49 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.84–3.93 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 4.80 (dd,  $J$  = 11.0/6.0 Hz, 1 H, NCH) ppm. Signal für COOH nicht zugeordnet. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 334 (60) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 316 (35), 298 (86), 220 (100).

B) Eine Lösung von **87** (16.1 mg, 0.051 mmol), Methyltrioxorhenium(VII) (0.8 mg, 0.003 mmol) und Pyrazol (3.9 mg, 0.057 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 ml) wurde bei RT über 1 h mit Wasserstoffperoxid (30% in  $\text{H}_2\text{O}$ ; 6.2  $\mu\text{l}$ , 0.061 mmol) versetzt. Anschließend wurde erneut die gleiche Menge MTO zugesetzt und wiederum 1 h bei RT gerührt. Zuletzt wurde ein drittes mal, die gleich große Menge MTO hinzugegeben und noch einmal 2.5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe einer Spatelspitze  $\text{MnO}_2$  wurde das erhaltene Stoffgemisch noch 15 min gerührt und anschließend bei RT im Vakuum eingengt. Bei der SC Reinigung des Rohproduktes wurden 2.0 mg (12%) des vorlaufenden Diastereomers (**113** oder **114**) erhalten. Die relative Konfiguration der isolierten Verbindung wurde nicht zugeordnet.



**{{(4*S*,5*R*)-4,5-Dihydroxy-2-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohex-1-enyl}essigsäure (121) und**

**{{(4*R*,5*S*)-4,5-Dihydroxy-2-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohex-1-enyl}essigsäure (122)**



A) Darstellung unter Einsatz einer katalytischen Menge  $\text{OsO}_4$

Eine Lösung von **87** (115.1 mg, 0.3627 mmol) in Aceton (0.40 ml) wurde über 15 min zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von  $\text{OsO}_4$  (4.6 mg, 0.018 mmol) und NMO (44.6 mg, 0.381 mmol) in einer Mischung aus Aceton (0.36 ml), *t*BuOH (0.31 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0.86 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0 °C und 18 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung (10%, 0.75 ml) wurde der Ansatz 1 h bei RT gerührt und dann im Vakuum eingengt, der Rückstand in HCl (2 M, 10 ml) aufgenommen und mehrfach mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und SC (PE/EtOAc/*i*PrOH/ HOAc = 49/25/25/1) gereinigt. Hierbei konnten die beiden diastereomeren Diole **121** und **122** als Gemisch im Verhältnis 2:1 (**121/122**) isoliert werden. Die relative Konfiguration von **121** und **122** ergibt sich aus der Röntgenstrukturanalyse des aus dem Nebenisomer **122** erhaltenen Acetals **126**.

Die experimentellen Daten wurden aus dem Diastereomergemisch bestimmt.

**121/122**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 105.1 mg (83%). - DC:  $R_f = 0.43$  (PE/EtOAc/*i*PrOH/HOAc = 49:25:25:1). -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = 1.46\text{--}1.62$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ),  $1.66\text{--}1.91$  (m, 5 H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.15\text{--}2.23$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ),  $2.27\text{--}2.42$  (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 2.96 (d,  $J = 15.8$  Hz, 0.67 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.09 (d,  $J = 15.8$  Hz, 0.33 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.22 (d,  $J = 15.8$  Hz, 0.33 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.49 (d, z.T. verdeckt,  $J = 15.8$  Hz, 0.67 x 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ),  $3.41\text{--}3.96$  (m, 4 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$  und  $\text{HOCHCHOH}$ ), 4.71 (dd,  $J = 10.4/5.4$  Hz, 0.33 x 1 H, NCH),

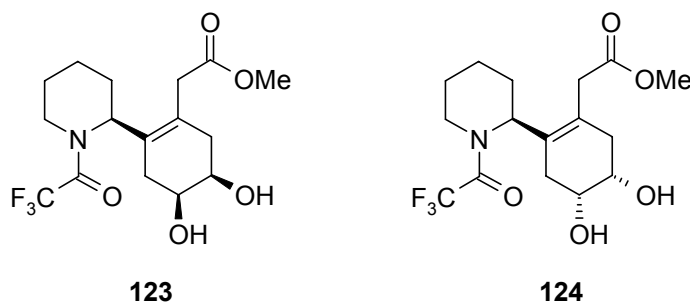
4.80 (dd,  $J = 10.4/5.4$  Hz, 0.67 x 1 H, NCH) ppm. Die OH und COOH-Signale wurden nicht zugeordnet. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 352 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 334 (43), 316 (60), 298 (32), 288 (46).

**B) Darstellung unter Einsatz einer stöchiometrischen Menge  $\text{OsO}_4$**

Eine Lösung von **87** (26.6 mg, 0.084 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.16 ml) und Pyridin (0.06 ml) wurde bei 0 °C über 30 min mit einer Lösung von  $\text{OsO}_4$  (22.5 mg, 0.088 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.27 ml) versetzt und anschließend bei gleicher Temperatur noch 2 h gerührt. Nachdem die resultierende Suspension noch weitere 19 h auf RT erwärmt worden war, wurde Pyridin (1.20 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.80 ml) sowie festes  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (40 mg) zugesetzt. Nach 30 min wurde mit HCl (2 M) auf pH 1 angesäuert und das Stoffgemisch mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Die anschließende Reinigung über SC (PE/EtOAc/*i*PrOH/ HOAc = 49/25/25/1) lieferte 13.1 mg (45%) eines Diastereomergemisches **121/122** im Verhältnis 9:1 (**121/122**).

**{(4*S*,5*R*)-4,5-Dihydroxy-2-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohex-1-enyl}essigsäuremethylester (**123**) und**

**{(4*R*,5*S*)-4,5-Dihydroxy-2-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohex-1-enyl}essigsäuremethylester (**124**)**



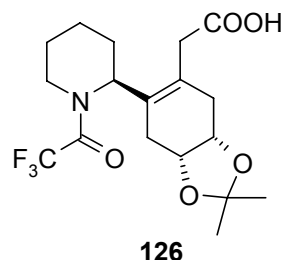
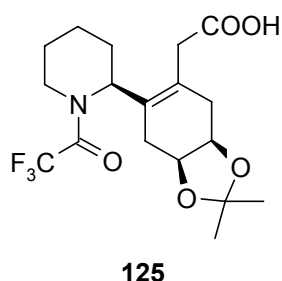
Eine Lösung des Diastereomergemisches **121** und **122** (**121/122**  $\approx$  2:1) (10.2 mg, 0.0292 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 ml) wurde mit 2,2-Dimethoxypropan (4.0  $\mu\text{l}$ , 0.032 mmol) versetzt. Nach 25.5 h bei RT wurde der Ansatz eingengt und SC (PE/*i*PrOH/HOAc = 84/15/1) gereinigt.

**123:** Farbloses Öl. - Ausbeute: 2.8 mg (25%). - DC:  $R_f = 0.40$  (PE/EtOAc/PrOH = 59:20:1). -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 19 °C):  $\delta = 1.47\text{--}1.90$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94–2.16 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26–2.37 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ), 2.40–2.50 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ), 2.94 (d,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 3.41–3.52 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax.}}$ ), 3.57 (d,  $J = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 3.69 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77–3.86 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq.}}$ ), 3.89–3.99 (m, 2 H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ ), 4.78–4.84 (m, 1 H, NCH). Die OH-Signale wurden nicht zugeordnet. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 366 (100) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 298 (84), 288 (98).

**124:** Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.8 mg (16%). - DC:  $R_f = 0.51$  (PE/EtOAc/PrOH = 59:20:1). -  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 19 °C):  $\delta = 1.46\text{--}1.95$  (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20–2.35 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ), 2.37–2.53 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ), 2.96 (d,  $J = 16.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 3.35 (d,  $J = 16.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 3.58–3.66 (m, 2 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax.}}$  und  $\text{NCH}_{2\text{äq.}}$ ), 3.67 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83–3.89 (m, 1 H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ ), 3.89–3.95 (m, 1 H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})$ ), 4.57–4.63 (m, 1 H, NCH). Die OH-Signale wurden nicht zugeordnet. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 366 (99) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 298 (77), 288 (100).

**{(3aR,7aS)-2,2-Dimethyl-6-[(S)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-3a,4,7,7a-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-5-yl}essigsäure (125) und**

**{(3aS,7aR)-2,2-Dimethyl-6-[(S)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-3a,4,7,7a-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-5-yl}essigsäure (126)**



Eine Lösung des Isomerengemisches **121** und **122** (**121/122**  $\approx$  2:1) (52.8 mg, 0.150 mmol) in Aceton (3 ml) wurde mit Toluolsulfonsäure (3.8 mg, 0.02 mmol)

versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 27.5 h bei RT gerührt und im Vakuum eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt enthielt **125** und **126** etwa im Verhältnis 2:1 (**125/126**,  $^1\text{H}$  NMR). Bei der Reinigung des Rohprodukts über SC (PE/EtOAc/HOAc = 74:25/1) wurden die beiden diastereomeren Acetale **125** und **126** isoliert. Die relativen Konfigurationen von **125** und **126** ergeben sich aus der Röntgenstrukturanalyse von **126**.

**125**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 28.5 mg (48%). - Smp.: 91 °C. -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.0$  ( $c = 1.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.36$  (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3179$ , 2941, 2675, 1737, 1731, 1713, 1693, 1681  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 26 °C):  $\delta = 1.31$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49–1.60 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.66–1.74 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.75–1.95 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.89 (dd, z.T. verdeckt,  $J = 15.7/2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.19 (dd,  $J = 15.7/2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 2.36 (dd, z.T. verdeckt,  $J = 15.7/2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.39 (dd, z.T. verdeckt,  $J = 15.7/2.5$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.23 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.47 (d, z.T. verdeckt,  $J = 15.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.46–3.53 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.78–3.87 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 4.44–4.51 (m, 2 H,  $\text{OCHCHO}$ ), 4.86 (dd,  $J = 10.7/5.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 9.58 ( $s_{\text{br}}$ , 1 H,  $\text{COOH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = 17.92$  ( $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ), 22.56 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 24.04 ( $\text{CH}_3$ ), 24.67 ( $\text{NCHCH}_2$ ), 25.61 ( $\text{CH}_3$ ), 28.60 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 33.58 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{CCH}_2$ ), 39.35 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 41.38 ( $\text{NCH}_2$ ), 54.54 ( $\text{NCH}$ ), 73.50 ( $\text{OCHCHO}$ ), 73.73 ( $\text{OCHCHO}$ ), 108.03 ( $\text{H}_3\text{CCR}_3$ ), 116.23 (q,  $J = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.92 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 132.72 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 156.00–157.00 (q,  $J = 36$  Hz,  $\text{O}=\text{CCF}_3$ ), 173.73 ( $\text{COOH}$ ) ppm. - MS (EI; 70eV);  $m/z$  (%) = 391 (31) [ $\text{M}^+$ ], 376 (73), 333 (34), 274 (38), 256 (45), 180 (100).- HRMS ( $\text{DEI}^+$ ): ber. 391.1607 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{F}_3$ ); gef. 391.1624. -  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{F}_3$  (391.39): ber. C 55.24, H 6.18, N 3.58; gef. C 55.44, H 6.23, N 3.44.

**126**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 14.3 mg (24%). - Smp.: 131 °C. -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.4$  ( $c = 0.67$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.22$  (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3201$ , 2941, 1682  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C):  $\delta = 1.27$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.29 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50–1.61 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.67–1.75 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.77–1.92 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.04–2.10 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.10–

2.16 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.34–2.42 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 3.36 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.48 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.51–3.59 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ) 3.86–3.94 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 4.40–4.45 (m, 2 H,  $\text{OCHCHO}$ ), 4.92 (dd,  $J = 10.0/6.1$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}$ ) ppm. Signal für  $\text{COOH}$  nicht zugeordnet. -  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 26 °C):  $\delta = 18.01$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.76 ( $\text{CH}_2$ ), 23.81 ( $\text{CH}_3$ ), 25.05 ( $\text{CH}_2$ ), 25.27 ( $\text{CH}_3$ ), 28.91 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 33.56 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH})=\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 39.46 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 41.47, ( $\text{NCH}_2$ ) 54.56 ( $\text{NCH}$ ), 73.12 ( $\text{OCHCHO}$ ), 73.25 ( $\text{OCHCHO}$ ), 108.14 ( $\text{H}_3\text{CCR}_3$ ), 116.37 (q,  $J = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126.99 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 132.03 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 156.00–157.00 (q,  $J = 36$  Hz,  $\text{O}=\text{CCF}_3$ ), 173.66 ( $\text{COOH}$ ) ppm. - MS (EI; 70eV);  $m/z$  (%) = 391 (32) [ $\text{M}^+$ ], 376 (40), 332 (43), 274 (36), 251 (30), 180 (100). - HRMS ( $\text{DEI}^+$ ): ber. 391.1607 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{F}_3$ ); gef. 391.1614. -  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5\text{F}_3$  (391.39): ber. C 55.24, H 6.18, N 3.58; gef. C 55.33, H 6.24, N 3.58.

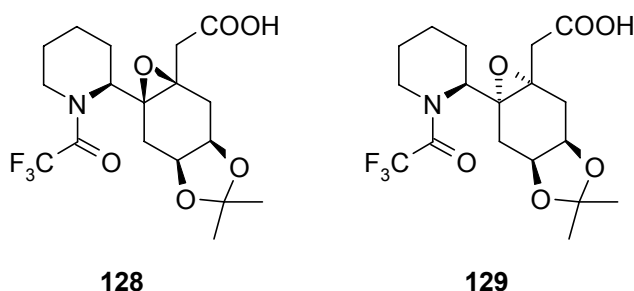
### Herstellung der Trifluorperessigsäure-Stammlösung

Eine Suspension aus Wasserstoffperoxid-Harnstoff (UHP, 100.0 mg, 1.063 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3.00 ml) wurde bei 0 °C über 5 min mit Trifluoressigsäureanhydrid (133  $\mu\text{l}$ , 0.956 mmol) versetzt und anschließend weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich der Feststoff vollständig auflöste. Die so hergestellte Stammlösung, bestehend aus Trifluorperessigsäure und einer äquivalenten Menge Harnstoff in  $\text{CH}_3\text{CN}$ , wurde sogleich für die jeweiligen Epoxidierungen eingesetzt.

**{{(1*aR*,2*aR*,5*aS*,6*aS*)-4,4-Dimethyl-6*a*-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-tetrahydro-1,3,5-trioxacyclopropa[*f*]inden-1*a*-yl]-essigsäure (128)**

oder \*

**{{(1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4,4-Dimethyl-6*a*-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-tetrahydro-1,3,5-trioxacyclopropa[*f*]inden-1*a*-yl]-essigsäure (129)**

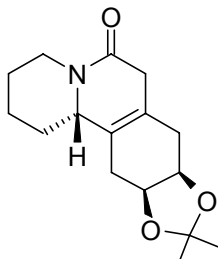


Eine Lösung von **125** (5.0 mg, 0.013 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.30 ml) wurde bei -40 °C über 30 min mit der nach obiger Vorschrift frisch hergestellten Trifluorperessigsäure-Lösung (64 µl, 0.019 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach 20 h bei -40 °C ohne Erwärmen am Hochvakuum eingeeengt. Das hierbei erhaltene Rohprodukt enthielt ausschließlich eines der beiden möglichen diastereomeren Epoxide (**128** oder **129**, <sup>1</sup>H NMR). Bei der SC Reinigung (PE/EtOAc/HOAc = 59/40/1) konnte das Epoxid (**128** oder **129**) isoliert werden.

\* Die relative Konfiguration der erhaltenen Verbindung wurde nicht zugewiesen.

**128** oder **129**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.7 mg (33%). - DC: R<sub>f</sub> = 0.38 (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2934, 2360, 1734, 1717, 1684 cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C):  $\delta$  = 1.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.57–1.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.91 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>), 1.99–2.08 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.22–2.36 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>C(O)C(O)CH<sub>2</sub>), 2.41–2.50 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C(O)C(O)CH<sub>2</sub>), 2.83 (d, *J* = 17.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.93 (d, *J* = 17.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.46–3.56 (m, z.T. verdeckt, 1 H, NCH<sub>2ax</sub>), 3.82–3.92 (m, 1 H, NCH<sub>2äq</sub>), 4.23–4.35 (m, 2 H, OCHCHO), 4.58–4.66 (m, 1 H, NCH) ppm. Signal für COOH nicht zugeordnet. - MS (CH<sub>5</sub><sup>+</sup>; Cl); *m/z* (%) = 408 (100) [M+H<sup>+</sup>], 350 (26), 294 (33), 236 (14), 180 (26).

**(8a*R*,11a*S*,12b*S*)-10,10-Dimethyl-1,2,3,4,7,8,8a,11a,12,12b-decahydro-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-6-on (136)**



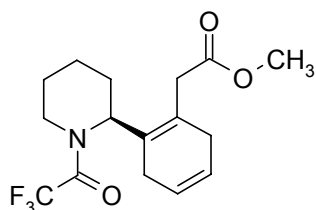
**136**

Zunächst wurde unter Eisbadkühlung eine NaOMe-Stammlösung durch portionsweise Zugabe von NaH (24.0 mg, 1.00 mmol) in MeOH (2.00 ml) hergestellt. Ein Teil dieser Lösung (0.306 ml, 0.153 mmol) wurde langsam bei RT zu einer Lösung von **125** (40.0 mg, 0.102 mmol) in MeOH (2.50 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 72 h auf 50°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingengt. Der farblose Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mehrfach mit Phosphatpuffer pH=7 (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und SC (*n*-Pentan/Aceton = 85:15) gereinigt.

**136:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 20.0 mg (71%). - Smp.: 65 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = -21.0$  ( $c = 0.24$ , CHCl<sub>3</sub>). - DC:  $R_f = 0.35$  (EtOAc/HOAc = 99:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2933, 1643, 1470, 1208, 1047 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C):  $\delta = 1.12$  (qd,  $J = 12.5/3.7$  Hz, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (qt,  $J = 12.9/4.0$  Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.54 (qt,  $J = 12.9/3.7$  Hz, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.66–1.73 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.88–1.95 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.95–2.01 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.06–2.21 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 2.49 (td,  $J = 13.0/4.7$  Hz, 1 H, NCH<sub>2ax</sub>), 2.85–3.00 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>C=O), 3.63–3.70 (m, 1 H, NCH), 4.44–4.50 (m, 2 H, HC(O)C(O)H), 4.86–4.91 (m, 1 H, NCH<sub>2äq</sub>) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 24.54$  (CH<sub>3</sub>), 24.82 (NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.31 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.68 (CH<sub>3</sub>), 29.28 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 32.02 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 32.52 (NCHCH<sub>2</sub>), 36.33 (CH<sub>2</sub>C=O), 42.45 (NCH<sub>2</sub>), 62.44 (NCH), 73.05 (CH(O)CH(O)), 73.46 (CH(O)CH(O)), 107.89 (R<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 122.78 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 124.83 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 165.83 (C=O) ppm. - MS (EI; 70eV);  $m/z$  (%) = 277 (16) [M<sup>+</sup>], 262

(17), 219 (100), 202 (81), 150 (28). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 277.1678 (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>); gef. 277.1671.

**{2-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]cyclohexa-1,4-dienyl}essigsäuremethylester (140)**



**140**

A) Zu einer Lösung von **87** (30.0 mg, 0.0945 mmol) in MeOH (0.30 ml) wurde über 30 min Trimethylsilylchlorid (0.027 ml, 0.21 mmol) getropft. Nach 4 h bei 0°C wurde Phosphatpuffer pH = 7 (1 M, 1 ml) zugegeben und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingengt und SC (PE/Et<sub>2</sub>O = 90:10) gereinigt.

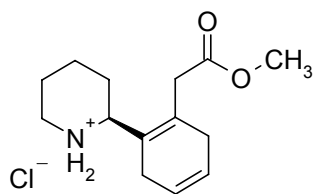
**140:** Farbloses Öl. - Ausbeute: 28.3 mg (90%). -  $[\alpha]_D^{20} = +73.0$  (c = 1.36, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.58 (PE/Aceton = 80:20). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3033, 2952, 2872, 2822, 1738, 1682$  cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C):  $\delta = 1.48\text{--}1.61$  (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.70–1.92 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>), 2.55–2.69 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 2.69–2.86 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 2.89 (d, J = 15.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.33–3.46 (m, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (d, z.T. verdeckt, J = 15.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.79–3.90 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 4.99 (dd, J = 9.4/6.6 Hz, 1 H, NCH), 5.63–5.73 (m, 2 H, HC=CH) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 18.49$  (CH<sub>2</sub>), 22.89 (CH<sub>2</sub>), 24.62 (CH<sub>2</sub>), 25.28 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 32.32 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 38.23 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 41.22 (NCH<sub>2</sub>), 51.84 (OCH<sub>3</sub>), 55.58 (NCH), 116.47 (q, J = 288 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.07 (s, HC=CH), 123.76 (HC=CH), 125.16 (C<sub>q</sub>=C<sub>q.</sub>), 129.74 (C<sub>q</sub>=C<sub>q.</sub>), 155.00–157.00 (m, F<sub>3</sub>CC=O), 171.96 (COOCH<sub>3</sub>) ppm. - MS (CH<sub>5</sub><sup>+</sup>; Cl); m/z (%) = 332 (100) [M+H<sup>+</sup>], 300



(31), 299 (23), 272 (79), 180 (24), 159 (49). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 331.1395 (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>); gef. 331.1373.

B) Eine Lösung von **87** (5.0 mg, 0.015 mmol) in MeOH (0.89 ml) wurde mit einer HCl-Lösung (1.25 M in MeOH, 0.36 ml, 0.45 mmol) versetzt und anschließend 24 h bei 60 °C gerührt. Danach wurde der Ansatz im Vakuum eingengt, in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und anschließend mehrfach mit HCl (1 M) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde im Vakuum eingengt, wobei 2.5 mg **140** (48%) in einer Reinheit von ca. 85% erhalten wurden.

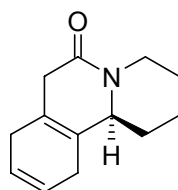
**((S)-2-Piperidin-2-yl-cyclohexa-1,4-dienyl)essigsäuremethylester Hydrochlorid (141)**



**141**

Eine Lösung von **87** (5.0 mg, 0.015 mmol) in MeOH (0.89 ml) wurde mit einer HCl-Lösung (1.25 M in MeOH, 0.36 ml, 0.45 mmol) versetzt und anschließend 24 h bei 60 °C gerührt. Danach wurde der Ansatz im Vakuum eingengt, in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und anschließend mehrfach mit HCl (1 M) extrahiert. Gefriertrocknung der wässrigen Phase lieferte **141** in einer Ausbeute von 25% und einer Reinheit von ca. 90%.

**141**: Farbloser Feststoff. - Ausbeute: 1.3 mg (25%). - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 24 °C): δ = 1.63–2.00 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.65–2.85 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.13–3.21 (m, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.24 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.31 (d, z.T. verdeckt, *J* = 15.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.36–3.41 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 3.70 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.21–4.26 (m, 1 H, NCH), 5.67–5.71 (m, 1 H, HC=CH), 5.72–5.77 (m, 2 H, HC=CH) ppm.

**(S)-1,2,3,4,7,8,11,11b-Octahydropyrido[2,1-a]isoquinolin-6-on (142)****142**

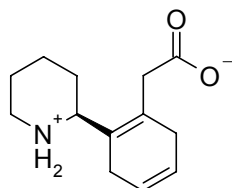
A) Eine Lösung von **87** (24.5 mg, 0.077 mmol) in MeOH (2 ml) wurde bei RT mit einer wässrigen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (2 M, 0.50 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst 24 h bei RT und noch weitere 7 h bei 60 °C umgesetzt. Die nach dem Einengen zurückbleibende farblose Masse wurde in Phosphatpuffer (1 M, pH = 7, 1.30 ml) aufgenommen und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden diese im Vakuum eingengt und SC (Heptan/Aceton = 80:20) gereinigt.

**142:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 16.8 mg (99%). - Smp.: 80 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = -61.7$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.26 (PE/EtOAc/HOAc = 59:40:1). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2937, 2848, 2819, 1651, 1628, 1475 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C):  $\delta = 1.12\text{--}1.28$  (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.40–1.62 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.69 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.89–1.98 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.99–2.08 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.42–2.52 (m, z.T. verdeckt, 1 H, NCH<sub>2ax</sub>), 2.52–2.61 (m, z.T. verdeckt, 3 H, CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.68–2.76 (m, z.T. verdeckt, 1 H, CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>), 2.75 (d, z.T. verdeckt, 1 H, J = 22.0 Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 2.88 (d, 1 H, J = 22.0 Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 3.58 (d, 1 H, J = 11.7 Hz, 1 H, NCH), 4.83–4.92 (m, 1 H, NCH<sub>2aq</sub>), 5.69–5.81 (m, 2 H, HC=CH). ppm. - <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 24.90$  (NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.34 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 26.66 (CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>), 29.78 (CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)CH<sub>2</sub>), 32.24 (NCHCH<sub>2</sub>), 35.60 (CH<sub>2</sub>C=O), 42.73 (NCH<sub>2</sub>), 62.00 (NCH), 122.02 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 123.46 (CH=CH), 123.61 (CH=CH), 123.68 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 166.08 (s, C=O) ppm. - MS (EI; 70eV); m/z (%) = 203 (100) [M<sup>+</sup>], 188 (10), 174 (35). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 203.1310 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO); gef. 203.1340. - C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO (203.29): ber. C 76.81, H 8.43, N 6.89; gef. C 76.75, H 8.75, N 6.85.

B) Eine Lösung von **87** (5.0 mg, 0.016 mmol) in einem Gemisch aus MeOH (0.4 ml) und H<sub>2</sub>O (0.1 ml) wurde mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66.7 mg, 0.21 mmol) versetzt und zunächst 24 h bei RT gerührt. Nach weiteren 7 h unter Erhitzen auf 60 °C wurde das Stoffgemisch eingeeengt, wieder in Et<sub>2</sub>O aufgenommen und mehrfach mit HCl (0.1 M) extrahiert. Das Einengen der organischen Phase lieferte **142** in einer Ausbeute von 3.2 mg (99%) und einer Reinheit von ca. 90%.

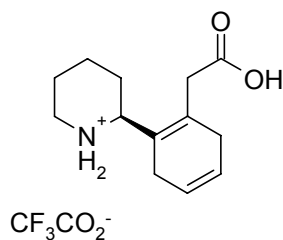
C) Eine Lösung von **87** (4.4 mg, 0.014 mmol) in einem Gemisch aus DMF (0.2 ml) und H<sub>2</sub>O (0.1 ml) wurde mit CsOH (33.0 mg, 0.22 mmol) versetzt und 16.5 h bei RT gerührt. Danach wurde mit HCl (0.2 M, 2 ml) versetzt und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Einengen der organischen Phase lieferte **142** in einer Ausbeute von 1.7 mg (60%) und einer Reinheit von ca. 90%.

D) Eine Lösung von **145** (2.4 mg, 0.011 mmol) in einem 1:1-Gemisch aus CH<sub>3</sub>CN und H<sub>2</sub>O (0.1 ml) wurde bei 0 °C mit NaOH (1 M, 11 µl, 0.011 mmol) versetzt und 5 min gerührt. Nach Zugabe von Methyltrioxorhenium(VII) (0.5 mg, 0.002 mmol) wurde über 20 min Wasserstoffperoxid (10% in H<sub>2</sub>O, 3.7 µl, 0.011 mmol) zugegeben. Anschließend wurde der Ansatz kontinuierlich über 17 h bis auf RT erwärmt. Nach Gefriertrocknung des Ansatzes wurde ein Stoffgemisch erhalten, das in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mehrfach mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Dabei wurden 1.7 mg (77%) des Lactams **142** (Reinheit ca 80%) erhalten.

**((S)-2-Piperidin-2-ylcyclohexa-1,4-dienyl)essigsäure (145)****145**

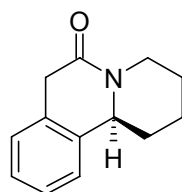
Eine Lösung von **87** (49.4 mg, 0.156 mmol) in DMF (1.20 ml) wurde bei  $-20^{\circ}\text{C}$  über 30 min mit einer Lösung aus CsOH-Monohydrat (261.0 mg, 1.557 mmol) in Wasser (1.20 ml) versetzt. Nach 16 h bei  $-20^{\circ}\text{C}$  wurde der noch kalte Ansatz mit HCl (2 M, 2 ml) versetzt und anschließend die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei RT unter Hochvakuum entfernt. Der zurückbleibende, farblose Feststoff wurde nun in Wasser (5 ml) aufgenommen und mehrfach mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde nach der eben beschriebenen Methode eingengt wobei ein gelber Feststoff zurück blieb, welcher durch präparative HPLC (RP 18;  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} = 25:75$ ; 15 ml/min) gereinigt. **145**:  $t_{\text{R}} = 8.65$  min.

**145**: Farblose (stark hygroskopische) Kristalle. - Ausbeute: 8.6 mg (57%). -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110.0$  ( $c = 0.320$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3428, 2945, 1573, 1454, 1380, 1363 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $24^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 1.58\text{--}1.69$  (m, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{H}_2\text{N}^+\text{CHCH}_2$ ),  $1.77\text{--}1.87$  (m, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.87\text{--}1.98$  (m, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{H}_2\text{N}^+\text{CHCH}_2$ ),  $2.70\text{--}2.82$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 2.85 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.13 (td,  $J = 12.7/3.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.35–3.41 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 3.37 (d, z.T. verdeckt,  $J = 15.0$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.19 (dd,  $J = 10.2/5.2$  Hz, 1 H, NCH), 5.73–5.83 (m, 2 H, HC=CH) ppm. -  $^{13}\text{C NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $27^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 22.01$  ( $\text{CH}_2$ ), 22.33 ( $\text{CH}_2$ ), 24.97 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 26.38 ( $\text{CH}_2$ ), 31.99 ( $\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_2$ ), 42.17 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 45.08 ( $\text{NCH}_2$ ), 57.87 (NCH), 123.64 (HC=CH), 124.18 (HC=CH), 125.73 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 133.22 ( $\text{C}_q=\text{C}_q$ ), 179.92 (COOH) ppm. - MS (ESI<sup>+</sup>);  $m/z = 686.41$  [ $3\text{M}+\text{Na}^+$ ], 465.24 [ $2\text{M}+\text{Na}^+$ ], 244.18 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ], 222.08 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]. - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 222.1494 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ ); gef. 222.1494.

**(S)-(2-Piperidin-2-yl-cyclohexa-1,4-dienyl)essigsäure Hydrotrifluoracetat (146)****146**

Darstellung wie **145**. Die Isolierung erfolgte hier durch präparative HPLC (RP 18; CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O = 20:80 + 0.05% TFA; 15 ml/min). **146**:  $t_R = 10.4$  min

**146**: Farblose (stark hygroskopische) Kristalle. - Ausbeute: 43.1 mg (83%). -  $[\alpha]_D^{20} = +7.1$  ( $c = 1.12$ , H<sub>2</sub>O). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3430, 2955, 1674, 1429, 1202, 1135$  cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 18 °C):  $\delta = 1.59\text{--}1.75$  (m, 2 H, H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76–1.87 (m, 2 H, H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CHCH<sub>2</sub>), 1.89–1.98 (m, 2 H, H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.66–2.89 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.15 (td,  $J = 12.9/2.8$  Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.26 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.32 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.41–3.48 (m, z.T. verdeckt, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 4.18 (dd,  $J = 11.7/3.4$  Hz, 1 H, NCH), 5.72–5.84 (m, 2 H, HC=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 19 °C):  $\delta = 24.46$  (CH<sub>2</sub>), 24.88 (CH<sub>2</sub>), 27.32 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 29.51 (CH<sub>2</sub>), 34.53 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 40.88 (CH<sub>2</sub>COOH), 48.17 (NCH<sub>2</sub>), 60.97 (NCH), 118.99 (q,  $J = 292$  Hz, CF<sub>3</sub>), 125.87 (HC=CH), 126.59 (HC=CH), 130.09 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 132.31 (C<sub>q</sub>=C<sub>q</sub>), 166.00–166.30 (m, F<sub>3</sub>CCOO<sup>-</sup>), 178.90 (COOH) ppm. - MS (ESI<sup>+</sup>);  $m/z = 222.04$  [M+H<sup>+</sup>], 220.11, 204.15, 159.06.- HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 222.1494 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>); gef. 222.1494.

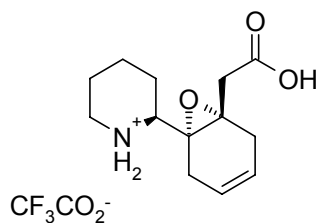
**(S)-1,2,3,4,7,11b-Hexahydropyrido[2,1-a]isoquinolin-6-on (153)****153**

Eine entsprechende Menge des die Dihydroxylactone **163** und **164** enthaltenden Stoffgemisches (s. Vorschrift zur Darstellung von **163** und **164**) (9.4 mg, entspricht  $\approx$  0.023 mmol **163/164**) wurde in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.40 ml) gelöst, mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester (9.4  $\mu\text{l}$ , 0.069 mmol) und anschließend mit  $\text{NEt}_3$  (16.1  $\mu\text{l}$ , 0.114 mmol) versetzt. Nach 17 h Rühren bei RT wurde Phosphatpuffer pH = 7 (1 M, 1 ml) zugegeben und die Mischung mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand SC (PE/EtOAc = 75:25) gereinigt.

Lacton **153** wurde auch bei der Darstellung von **177** als Nebenprodukt isoliert (siehe entsprechende Vorschrift).

**153**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 1.0 mg (22%). - DC:  $R_f = 0.19$  (PE/EtOAc = 60:40). - IR (KBr) :  $\tilde{\nu} = 3445, 2925, 2854, 1645 \text{ cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 22 °C):  $\delta = 1.43\text{--}1.55$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ),  $1.67\text{--}1.73$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ),  $1.73\text{--}1.82$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ),  $1.94\text{--}2.00$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.03\text{--}2.08$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 (td,  $J = 13.0/2.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.57 (d,  $J = 20.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 3.65 (d,  $J = 20.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 4.44 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H, NCH), 4.80–4.85 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 7.10–7.13 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.16–7.20 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.21–7.26 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

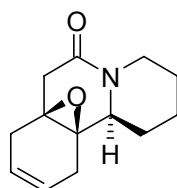
**(6-(S)-Piperidin-2-yl-(1S,6R)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-1-yl)-essigsäure  
Hydrotrifluoracetat (161)**



**161**

Eine Lösung von **146** (41.7 mg, 0.124 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (1.40 ml) wurde bei -40 °C über 30 min mit einer nach obiger Vorschrift frisch hergestellten Trifluorperessigsäure-Lösung (407 µl, 0.124 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde noch 14 h bei -40 °C gerührt, bevor er durch Gefriertrocknung vom Lösungsmittel befreit wurde. Das Rohprodukt wurde in Wasser (10 ml) aufgenommen, und zweimal mit EtOAc (10 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend wieder gefriergetrocknet. Die hierbei erhaltene farblose, amorphe Substanz (Rohproduktausbeute: 52.3 mg, theor.: 43.5 mg) bestand aus **161** (Reinheit > 90%, <sup>1</sup>H NMR) und einer äquimolaren Menge Harnstoff. Die relative Konfiguration von **161** ergibt sich aus der Röntgenstrukturanalyse von **162**. Die angegebenen experimentellen Daten von **161** wurden aus dem Rohprodukt ermittelt.

**161**: IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3445, 2961, 1676, 1436, 1203, 1136 cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 25 °C):  $\delta$  = 1.53–1.64 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.66–1.82 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCHCH<sub>2</sub>), 1.90–2.00 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00–2.08 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.48–2.56 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 2.60–2.78 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 2.90 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.00 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.11 (td, *J* = 13.1/3.0 Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.27 (dd, *J* = 12.6/2.3 Hz, 1 H, NCH), 3.47–3.53 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 5.52–5.59 (m, 2 H, HC=CH) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, 21 °C):  $\delta$  = 21.60 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.83 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 23.71 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 25.62 (H<sub>2</sub>NCHCH<sub>2</sub>), 29.79 (CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 38.35 (CH<sub>2</sub>COOH), 45.78 (NCH<sub>2</sub>), 60.65 (NCH), 63.95 (COC), 64.21 (COC), 116.52 (q, *J* = 292 Hz, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 120.78 (HC=CH), 122.07 (HC=CH), 162.96 (m, CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>), 174.00 (COOH) ppm. - MS (ESI<sup>+</sup>); *m/z* = 260.20 [M+Na<sup>+</sup>], 238.06 [M+H<sup>+</sup>], 220.13 [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] - HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 238.1443 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>); gef. 238.1469.

**(1S,9S,10R)-15-oxa-4-aza[8.4.1.0<sup>4,9</sup>]pentadec-12-en-3-on (162)****162**

A) Eine entsprechende Menge des Aminosäure-Epoxid **161** enthaltenen Rohprodukts (s. Vorschrift zur Darstellung von **161**) (10.3 mg, 0.0250 mmol) (s. Vorschrift zur Darstellung von **161**) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.40 ml) suspendiert und bei RT mit einer Lösung aus 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (7.1 mg, 0.028 mmol) (*Mukaiyama's Reagenz*) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.10 ml) versetzt. Nach Zugabe von Et<sub>3</sub>Pr<sub>2</sub>N (13 µl, 0.075 mmol) wurde das Stoffgemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich der Feststoff vollständig löste. Nach Einengen im Vakuum wurde ein öliges Rohprodukt erhalten, das in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mehrfach mit Phosphatpuffer (1 M) extrahiert wurde. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Rohprodukt SC (n-Heptan/Aceton = 75:25) gereinigt. Die relative Konfiguration von **162** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse ermittelt.

**162**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 3.7 mg (98%). - Smp.: 155–160 °C (Zers.). -  $[\alpha]_D^{20} = -18.1$  (c = 0.10, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.12 (n-Heptan/Aceton = 70:30). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2923, 1639, 1615, 1455, 1257 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21 °C):  $\delta = 1.38\text{--}1.54$  (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.55–1.71 (m, 2 H, NCHCH<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.93–2.00 (m, 2 H, NCHCH<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.27–2.44 (m, 3 H, H<sub>2</sub>C(H)C=C(H)CH<sub>2</sub> und NCH<sub>2ax</sub>), 2.51–2.60 (m, 1 H, H<sub>2</sub>C(H)C=C(H)CH<sub>2</sub>), 2.63–2.72 (m, 1 H, H<sub>2</sub>C(H)C=C(H)CH<sub>2</sub>), 2.66 (d, J = 18.9 Hz, z.T. verdeckt, 1 H, H<sub>2</sub>CC=O), 2.99 (d, J = 18.9 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>CC=O), 3.51 (dd, J = 11.4/2.4 Hz, NCH), 4.79–4.86 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 5.47–5.55 (m, 2 H, HC=CH) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 26 °C):  $\delta = 24.07$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 24.64 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.39 (H<sub>2</sub>C(H)C=C(H)CH<sub>2</sub>), 27.45 (NCHCH<sub>2</sub>), 29.73 (H<sub>2</sub>C(H)C=C(H)CH<sub>2</sub>), 37.07 (CH<sub>2</sub>C=O), 42.00 (NCH<sub>2</sub>), 58.82 (NCH), 59.64 (COC), 59.98 (COC), 121.48 (HC=CH), 121.69 (HC=CH), 164.88 (C=O). - MS (EI; 70eV); m/z (%) = 219 (36) [M<sup>+</sup>], 202 (12), 84 (100).- HRMS (DEI<sup>+</sup>):

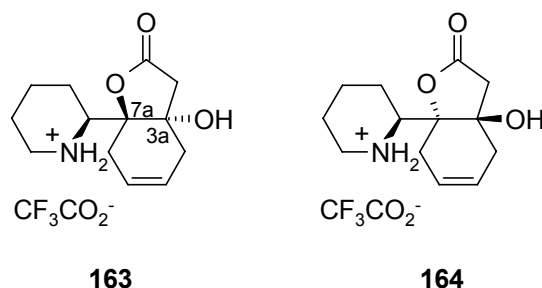


ber. 219.1259 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>); gef. 219.1283.

B) Eine entsprechende Menge des Aminosäure-Epoxid **161** enthaltenen Rohprodukts (s. Vorschrift zur Darstellung von **161**) (12.9 mg, 0.0313 mmol) (s. Vorschrift zur Darstellung von **161**) wurde in CH<sub>3</sub>CN (0.10 ml) und H<sub>2</sub>O (0.10 ml) gelöst, mit Et(*i*Pr)<sub>2</sub>N (10.9 µl, 0.0626 mmol) versetzt und anschließend 2 h bei 60 °C und 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefriergetrocknet, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und einmal mit H<sub>2</sub>O extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und anschließend SC gereinigt (*n*-Heptan/Aceton = 70:30). Dabei wurden 2.9 mg (42%) des Epoxy lactams **162** erhalten.

**(3a*S*,7a*S*)-3a-Hydroxy-7a-(*S*)-piperidin-2-yl-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzofuran-2-one (163)** und

**(3a*R*,7a*R*)-3a-Hydroxy-7a-(*S*)-piperidin-2-yl-3a,4,7,7a-tetrahydro-3H-benzofuran-2-one (164)**



Eine entsprechende Menge des Aminosäure-Epoxid **161** enthaltenen Rohprodukts (s. Vorschrift zur Darstellung von **161**) (131.5 mg, 0.319 mmol) wurde in TFA (3 ml) aufgenommen und 15 h auf 65 °C erhitzt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen und zwei mal mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wurde gefriergetrocknet. Das hierbei erhaltene Rückstand enthielt die beiden diastereomeren Hydroxylactone **163** und **164** im Verhältnis 30:70 (**163/164**). Der Anteil an **163/164** am Rohprodukt betrug ca. 65%. Die Reinigung dieses Rohproduktes erfolgte über SC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH/TFA = 84.8:15:0.2). Dabei konnte ein Teil (35% bezogen auf **146**) des vorlaufenden Hauptisomers **164** abgetrennt werden. Der Rest wurde als Mischfraktion mit dem

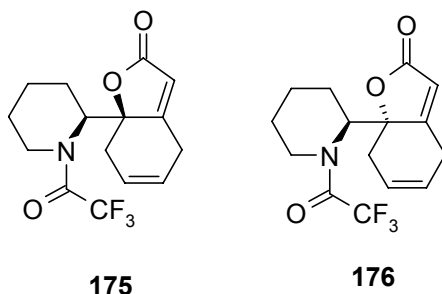
nachlaufenden Nebenisomer **163** erhalten (10%). Aus dieser Mischfraktion konnte durch weitere, zweimalige SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/TFA = 84.8:15:0.2) ein kleiner Teil (3% bezogen auf **146**) des Nebenisomers **163** abgetrennt werden. Die relativen Konfigurationen von **163** und **164** ergeben sich aus der Röntgenstrukturanalyse von **176** und weiteren im Allgemeinen Teil ausgeführten Überlegungen.

**164**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 39.3 mg (35%). -  $[\alpha]_D^{20} = +47.3$  (c = 0.14, MeOH). - DC: R<sub>f</sub> = 0.22 (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 58:40:2). - IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3400, 1776$  (Lacton), 1680 (COO<sup>-</sup>), 1442, 1207, 1137 cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>3</sub>COD, 26 °C):  $\delta = 1.53\text{--}1.70$  (m, 2 H, NCHCH<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71–1.82 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90–2.07 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCHCH<sub>2</sub>), 2.35–2.49 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 2.64 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C=O), 2.72–2.79 (m 1 H, H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 2.87–2.93 (m, 1 H, H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 3.02 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C=O), 3.12 (td, J = 13.0/3.2 Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.43–3.49 (m, 1 H, NCH), 3.84–3.90 (m, 1 H, NCH<sub>2aq.</sub>), 5.76–5.83 (m, 2 H, HC=CH) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, D<sub>3</sub>COD, 21 °C):  $\delta = 23.07$  (CH<sub>2</sub>), 23.08 (CH<sub>2</sub>), 25.00 (CH<sub>2</sub>), 32.73 (H<sub>2</sub>CC(H)=C(H)CH<sub>2</sub>), 36.40 (H<sub>2</sub>CC(H)=C(H)CH<sub>2</sub>), 44.80 (H<sub>2</sub>CC=O), 46.94 (NCH<sub>2</sub>), 60.57 (NCH), 77.15 (R<sub>3</sub>COH), 87.57 (R<sub>3</sub>COC=O), 117.72 (q, J = 287 Hz, CF<sub>3</sub>), 124.85 (HC=CH), 126.07 (HC=CH), 162.02–162.40 (m, COO<sup>-</sup>), 175.22 (C=O) ppm. - MS (ESI<sup>+</sup>); m/z (%) = 238 (100) [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 220 (15). - HRMS (DEI<sup>+</sup>): ber. 238.1443 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>); gef. 238.1460.

**163**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 3.3 mg (3%). -  $[\alpha]_D^{20} = -17.0$  (c = 0.16, MeOH). - DC: R<sub>f</sub> = 0.21 (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 58:40:2). - IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3459, 2926, 1790$  (Lacton), 1682 (COO<sup>-</sup>), 1566, 1444, 1208, 1137 cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 21 °C):  $\delta = 1.43\text{--}1.59$  (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.60–1.76 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.79–2.00 (m, 3 H, NCHCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.06–2.16 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.50–2.78 (m, 5 H, CH<sub>2</sub>C=O und H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 2.92 (td, J = 13.3/2.7 Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.12 (d, J = 17.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C=O), 3.38–3.48 (m, 1 H, NCH<sub>2aq.</sub>), 3.57–3.66 (m, 1 H, NCH), 5.66–5.77 (m, 2 H, HC=CH) ppm. - MS (ESI<sup>+</sup>); m/z (%) = 238 (100) [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>], 220 (7). - HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 238.1443 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>); gef. 238.1428.

**(R)-7a-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-7,7a-dihydro-4H-benzofuran-2-on (175) und**

**(S)-7a-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-7,7a-dihydro-4H-benzofuran-2-on (176)**

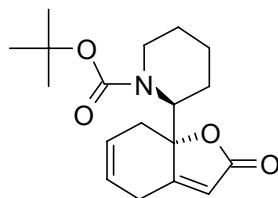


Eine entsprechende Menge des die Dihydroxylactone **163** und **164** enthaltenden Stoffgemisches (s. Vorschrift zur Darstellung von **163** und **164**) (43.7 mg, entspricht  $\approx$  0.153 mmol **163/164**) wurde in Trifluoressigsäureanhydrid (1 ml, 7 mmol) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.10 ml) aufgenommen und 23 h auf 60 °C erhitzt. Danach wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und SC (*n*-Heptan/Aceton = 95:5) gereinigt, wobei **175** und **176** isoliert werden konnten. Die relativen Konfigurationen von **175** und **176** ergeben sich aus der Röntgenstrukturanalyse des Hauptisomers **176**.

**176:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 10.1 mg (27% bezogen auf **146**). - Smp.: 85 °C. -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -93.8$  ( $c = 0.45$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.80$  (PE/EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 58:40:2$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2940, 1766$  (Lacton), 1683 (Amid), 1447, 1194, 1145  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23 °C):  $\delta = 1.49\text{--}1.65$  (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.72–1.80 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.80–1.87 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.98–2.08 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.10–2.18 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.26–2.34 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{OC}=\text{O}$ ), 2.96 (dd,  $J = 17.6/5.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{OC}=\text{O}$ ), 3.18–3.26 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2$ ), 3.32–3.39 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.52–3.60 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2$ ), 3.70–3.78 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 5.00 (dd,  $J = 7.1/5.1$  Hz, 1 H, NCH), 5.64–5.77 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2$ ), 5.76–5.82 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{CHCO}_2$ ), 5.84 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H,  $\text{HCCO}_2$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 21 °C):  $\delta = 18.78$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 24.06 ( $\text{NCHCH}_2$ ), 24.72 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 28.64 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2$ ), 35.96 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{OC}=\text{O}$ ), 42.82 ( $\text{NCH}_2$ ), 51.27 (NCH), 89.52 ( $\text{R}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 114.51 ( $\text{CHCO}_2$ ), 116.49 (q,  $J = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.75 ( $\text{HC}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2$ ), 125.46 ( $\text{HCCH}_2\text{C}(\text{R})=\text{CHCO}_2$ ), 157.63–157.94

(m,  $F_3CC=O$ ), 170.75 ( $R_2C=CHCO_2$ ), 171.75 ( $R_2C=CHCO_2$ ) ppm. -  $^{19}F$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 22 °C):  $\delta = -68.69$  ( $CF_3$ ) ppm. - MS ( $CH_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 316 (42) [ $M+H^+$ ], 180 (100), 149 (11). - HRMS (FAB $^+$ ): ber. 316.1161 ( $C_{15}H_{17}F_3NO_3^+$ ); gef. 316.1153.

**175:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 3.7 mg (10% bezogen auf **146**). - Smp.: 83 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = -139.4$  ( $c = 0.13$ ,  $CHCl_3$ ). - DC:  $R_f = 0.65$  (PE/EtOAc/ $NEt_3 = 58:40:2$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2950, 1766$  (Lacton), 1688 (Amid), 1447, 1193, 1140  $cm^{-1}$ . -  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 21 °C):  $\delta = 1.45-1.68$  (m, 4 H,  $NCH_2CH_2$  und  $NCH_2CH_2CH_2$  und  $NCHCH_2$ ), 1.72-1.78 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.78-1.85 (m, z.T. verdeckt, 1 H,  $NCH_2CH_2CH_2$ ), 2.14-2.22 (m, 1 H,  $CH_2CR_2OC=O$ ), 2.69 (dd,  $J = 17.1/5.1$  Hz, 1 H,  $CH_2CR_2OC=O$ ), 3.06-3.13 (m, 1 H,  $CH_2C(R)=C(H)C=O$ ), 3.37-3.44 (m, 1 H,  $CH_2C(R)=C(H)C=O$ ), 3.79 (td,  $J = 13.3/2.7$ , 1 H,  $NCH_{2ax.}$ ), 3.86-3.92 (m, 1 H,  $NCH_{2äq.}$ ), 4.98-5.01 (m, 1 H, NCH), 5.66-5.75 (m, 2 H, HC=CH), 5.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, HCC=O). ppm. -  $^{13}C$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 21 °C):  $\delta = 19.89$  ( $NCH_2CH_2CH_2$ ), 23.85 ( $NCHCH_2$ ), 25.55 ( $NCH_2CH_2$ ), 28.15 ( $CH_2C(R)=C(H)CO_2$ ), 36.01 ( $CH_2C(R_2)OC=O$ ), 42.87 ( $NCH_2$ ), 50.07 (NCH), 89.45 ( $R_3COC=O$ ), 114.85 ( $HCCO_2$ ), 116.45 (q,  $J = 287$  Hz,  $CF_3$ ), 121.98 ( $HCCH_2CR_2OC=O$ ), 124.66 ( $HCCH_2C(R)=CHCO_2$ ), 157.53-157.83 (m,  $F_3CC=O$ ), 169.82 ( $R_2C=C(H)CO_2$ ), 171.85 ( $RCO_2$ ) ppm. -  $^{19}F$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 21 °C):  $\delta = -68.39$  ( $CF_3$ ) ppm. - MS ( $CH_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 316 (75) [ $M+H^+$ ], 180 (100). - HRMS (FAB $^+$ ): ber. 316.1161 ( $C_{15}H_{17}F_3NO_3^+$ ); gef. 316.1151.

**(S)-2-[(S)-2-Oxo-4,7-dihydro-2H-benzofuran-7a-yl]piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (177)****177****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 177:**

Zunächst wurde die angegebene Menge des die Dihydroxylactone **163** und **164** enthaltenden Stoffgemisches (s. Vorschrift zur Darstellung von **163** und **164**), bzw. in einem Fall das reine säulenchromatographisch isolierte Hydroxylacton **164**, im angegebenen Lösungsmittel gelöst und mit der angegebenen Menge BOC<sub>2</sub>O bzw. *tert*-Butylaminocarbonat (BOCONH<sub>2</sub>) versetzt. Nach der optionalen Zugabe einer Base wurde das Stoffgemisch unter den angegebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt, wonach das Lösungsmittel und ein Großteil des überschüssigen BOC<sub>2</sub>O am Hochvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mehrfach mit Phosphatpuffer pH 7 (1 M) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und SC (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 93:5:2) gereinigt, wobei die jeweils angegebene Menge **171** erhalten wurde.

A) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **177**. Ausgangsmaterial: Das **163/164** enthaltende Rohprodukt (13.4 mg, entspricht ≈ 0.047 mmol **163/164**); Lösungsmittel: THF (0.3 ml); BOC<sub>2</sub>O (306 mg, 1.40 mmol); Base: NEt<sub>3</sub> (14 µl, 0.098 mmol); Reaktionsbedingungen: 0 °C → RT, 16 h. Es wurden 1.3 mg (13% bezogen auf **146**) **171** erhalten. Daneben wurden 1.1 mg (17%) **153** isoliert.

**177**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.3 mg (13% bezogen auf **146**). -  $[\alpha]_D^{20} = -104.1$  (c = 0.16, CHCl<sub>3</sub>). - DC: R<sub>f</sub> = 0.35 (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 78:20:2). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3444, 2923, 1762, 1684, 1163 \text{ cm}^{-1}$ . - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C):  $\delta = 1.36\text{--}1.75$  (m, 4 H,

CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 0.80 x 9 H, 3 CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 0.20 x 9 H, 3 CH<sub>3</sub>), 1.90–2.05 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.18–2.26 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 2.81–2.94 (m, 2 H NCH<sub>2ax</sub> und CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.16 (d, *J* = 19.8 Hz, 0.80 x 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.22 (d, *J* = 19.8 Hz, 0.20 x 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.36 (d, *J* = 19.8 Hz, 0.20 x 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.68 (d, *J* = 19.8 Hz, 0.80 x 1 H, CH<sub>2</sub>C=CCH<sub>2</sub>), 3.82 (dd, *J* = 13.7/5.2 Hz, 0.8 x 1 H, NCH<sub>2äq</sub>), 3.98 (dd, *J* = 13.7/5.2 Hz, 0.2 x 1 H, NCH<sub>2äq</sub>), 4.47–4.53 (m, 0.2 x 1 H, NCH), 4.66–4.72 (m, 0.8 x 1 H, NCH), 5.60–5.69 (m, 1 H, HC=CH), 5.71–5.81 (m, 1 H, HC=CH), 5.77 (s, 1 H, HCC=O) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21 °C): δ = 19.44 (CH<sub>2</sub>), 23.88 (CH<sub>2</sub>), 24.18 (CH<sub>2</sub>), 28.03 (CH<sub>2</sub>), 28.22 (3 CH<sub>3</sub>), 28.65 (CH<sub>2</sub>), 36.21 (CH<sub>2</sub>), 41.24 (NCH<sub>2</sub>), 50.81 (NCH), 79.77 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 90.97 ((CH<sub>2</sub>)CR<sub>2</sub>OC=O), 113.72 (HCC=O), 122.22 (HC=CH), 125.23 (HC=CH), 156.01 (Me<sub>3</sub>COC=O), 172.02 (R<sub>2</sub>C=C(H)C=O), 172.69 (R<sub>2</sub>C=C(H)C=O) ppm. - MS (CH<sub>5</sub><sup>+</sup>; Cl); *m/z* (%) = 320 (1) [M+H<sup>+</sup>], 282 (6), 264 (68), 184 (20), 137 (23), 128 (100).

B) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **177**. Ausgangsmaterial: Das **163/164** enthaltende Rohprodukt (15.0 mg, entspricht ≈ 0.053 mmol **163/164**); Lösungsmittel: CH<sub>3</sub>CN (0.3 ml); BOC<sub>2</sub>O (677 mg, 3.10 mmol); Kein Basenzusatz; Reaktionsbedingungen: 70 °C, 15 h. Es wurden 0.7 mg (7% bezogen auf **146**) **171** erhalten. Daneben wurden 0.3 mg (5%) **153** und 19.5 mg (19%) **179** isoliert.

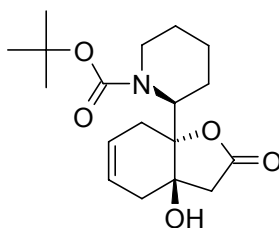
C) Wie B). Allerdings wurde das nach Entfernen des BOC<sub>2</sub>O am Hochvakuum zurückbleibende Substanzgemisch erneut in THF (0.3 ml) aufgenommen und nach Zugabe von 1 Äquivalent *Burgess Reagenz* (8.7 mg, 0.036 mmol) 6 h bei 60 °C umgesetzt. Danach wurde der Ansatz eingeeengt und wie in der Allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **177** beschrieben SC gereinigt. Es wurden 0.8 mg (8% bezogen auf **146**) **171** erhalten.

D) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **177**. Ausgangsmaterial: Das **163/164** enthaltende Rohprodukt (15.0 mg, entspricht ≈ 0.053 mmol **163/164**); Lösungsmittel: THF (0.3 ml); BOC<sub>2</sub>O (39.8 mg, 0.182 mmol); Base: NEt<sub>3</sub> (15,7 µl, 0.110 mmol); Reaktionsbedingungen: 70 °C, 15 h. Es wurden 0.9 mg (9% bezogen auf **146**) **171** erhalten. Daneben wurden 1.5 mg (25%) **153** isoliert.

E) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **177**. Ausgangsmaterial: Säulenchromatographisch isoliertes Hydroxylacton **164** (11.1 mg, 0.0316 mmol); Lösungsmittel: THF (0.3 ml); BOC<sub>2</sub>O (306 mg, 1.40 mmol); Base: NEt<sub>3</sub> (89 µl, 0.632 mmol); Reaktionsbedingungen: 0 °C → RT, 16 h. Es wurden 0.4 mg (4%) **171** erhalten. Daneben wurden 9.4 mg (30%) **153** isoliert.

F) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **177**. Ausgangsmaterial: Das **163/164** enthaltende Rohprodukt (13.4 mg, entspricht ≈ 0.047 mmol **163/164**); Lösungsmittel: CH<sub>3</sub>CN (0.3 ml); BOCONH<sub>2</sub> (24.2 mg, 0.182 mmol); Base: NEt<sub>3</sub> (14 µl, 0.098 mmol); Reaktionsbedingungen: 0 °C → RT, 16 h. Es wurden 0.9 mg (9% bezogen auf **146**) **171** erhalten. Daneben wurden 17.6 mg (28%) **153** isoliert.

**(S)-2-((3aR,7aR)-3a-Hydroxy-2-oxo-3,3a,4,7-tetrahydro-2H-benzofuran-7a-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (179)**



**179**

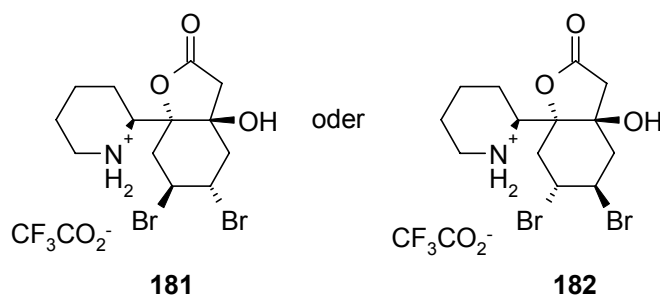
Eine Lösung von **164** (4.2 mg, 0.012 mmol) in THF (0.20 ml) wurde bei 0 °C mit BOC<sub>2</sub>O (102 mg, 0.467 mmol) und anschließend mit NEt<sub>3</sub> (5.1 µl, 0.036 mmol) versetzt. Nach 1 h bei 0 °C wurde noch 15 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und einem Großteil des überschüssigen Boc<sub>2</sub>O im Hochvakuum wurde der Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und zwei mal mit Phosphatpuffer pH 7 (1 M) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingengt und SC (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 78:20:2) gereinigt.

Hydroxylacton **179** wurde auch bei der Darstellung von **177** als Nebenprodukt isoliert (siehe entsprechende Vorschrift).

**179:** Farbloses Öl. - Ausbeute: 1.2 mg (32%). - DC:  $R_f = 0.28$  (PE/EtOAc/NEt<sub>3</sub> = 78:20:2). - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21 °C):  $\delta = 1.33\text{--}1.94$  (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.28–2.58 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)CH<sub>2</sub>), 3.18 (ddd,  $J = 14.6/12.0/5.8$  Hz, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.80–3.89 (m, 1 H, NCH<sub>2aq.</sub>), 4.48 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1 H, NCH), 5.63–5.70 (m, 1 H, HC=CH), 5.74–5.82 (m, 1 H, HC=CH). - MS (ESI<sup>+</sup>);  $m/z$  (%) = 360 (100) [M+Na<sup>+</sup>], 338 (9) [M+H<sup>+</sup>], 282 (67), 238 (97), 220 (45).

**(3a*S*,5*S*,6*S*,7a*R*)-5,6-Dibrom-3a-hydroxy-7a-(*S*)-piperidin-2-yl-hexahydro-benzofuran-2-on Hydrotrifluoracetat (181) oder \***

**(3a*S*,5*R*,6*R*,7a*R*)-5,6-Dibrom-3a-hydroxy-7a-(*S*)-piperidin-2-yl-hexahydro-benzofuran-2-on Hydrotrifluoracetat (182)**



Eine Lösung von **164** (4.1 mg, 0.012 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (0.2 ml) wurde bei 0 °C mit einer Bromstammlösung (0.19 M in CHCl<sub>3</sub>, 92  $\mu$ l, 0.018 mmol) versetzt. Nach kontinuierlichem Erwärmen über 18 h bis auf RT wurde der Ansatz eingengt. Der Rückstand enthielt eines der beiden diastereomeren Dibromide **181** oder **182** in einer Reinheit von ca. 80%.

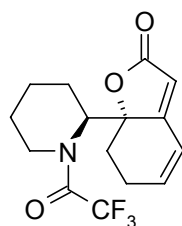
\* Die relative Konfiguration der so isolierten Verbindung wurde nicht zugeordnet.

**181** oder **182:** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C):  $\delta = 1.57\text{--}1.72$  (m, 3 H, CH<sub>2</sub>), 1.86–1.93 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.94–2.00 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.40–2.48 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.52 (dd,  $J = 16.2/5.6$ , 1 H, CH<sub>2</sub>C(H)Br), 2.72–2.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>C(H)BrC(H)BrCH<sub>2</sub>), 2.85 (dd, z.T. verdeckt,  $J = 16.2/4.7$ , 1 H, CH<sub>2</sub>C(H)Br), 2.88 (d,  $J = 18.6$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 3.08–3.16 (m, 1 H, NCH<sub>2ax.</sub>), 3.41–3.46 (m, 1 H, NCH<sub>2aq.</sub>), 3.69 (d,  $J = 18.6$  Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 3.92–3.96 (m, 1 H, NCH), 4.62–4.66 (m, 1 H, C(H)BrC(H)Br), 4.69–4.74 (m, 1 H, C(H)BrC(H)Br). - MS (ESI<sup>+</sup>);  $m/z$  (%) = 400 (45) [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sup>81</sup>Br<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>], 398 (100)



$[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}^{81}\text{Br}^{79}\text{BrO}_3^+]$ , 396 (50)  $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}^{79}\text{Br}_2\text{O}_3^+]$ , 336 (27), 334 (42), 138 (25), 136 (25).

**(S)-7a-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-7,7a-dihydro-6H-benzofuran-2-on (188)**



**188**

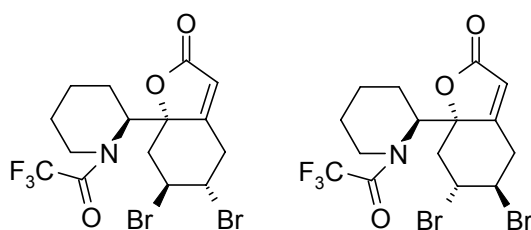
Eine Lösung von **176** (2.3 mg, 0.0073 mmol) in DMF (0.10 ml) wurde über 5 min bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  mit einer Lösung von CsOH-Monohydrat (12.2 mg, 0.0726 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.10 ml) versetzt. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung gefriergetrocknet, der Rückstand in EtOAc aufgenommen und mehrmals mit  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingeeengt und SC (*n*-Heptan/Aceton = 90:10) gereinigt.

**188:** Farblose Kristalle. - Ausbeute: 1.1 mg (48%). -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -134.3$  ( $c = 0.035$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). - Smp.:  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . - DC:  $R_f = 0.60$  (PE/EtOAc = 60:40). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3430$ , 1757 (Lacton), 1639 (Amid), 1195, 1144  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $19\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.45\text{--}1.60$  (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.62–1.72 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.72–1.81 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.82–2.00 (m, 3 H,  $\text{NCHCH}_2$  und  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{O}$ ), 2.07–2.17 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.34–2.56 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{O}$  und  $\text{H}_2\text{CC}(\text{H})=\text{CH}$ ), 3.50 (ddd,  $J = 14.6/12.3/5.3$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.78 (dd,  $J = 14.6/6.0$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq}}$ ), 4.75 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, NCH), 5.65 (HCC=O), 6.21–6.27 (m, 1 H,  $\text{H}_2\text{CC}(\text{H})=\text{CH}$ ), 6.51–6.57 (m, 1 H,  $\text{H}_2\text{CC}(\text{H})=\text{CH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $26\text{ }^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 18.31$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 23.63 ( $\text{CH}_2$ ), 24.11 ( $\text{CH}_2$ ), 24.43 ( $\text{CH}_2$ ), 30.62 ( $\text{CH}_2$ ), 42.32 ( $\text{NCH}_2$ ), 52.64 (NCH), 87.65 ( $\text{R}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 110.49 (HCC=O), 116.52 (q,  $J = 287$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.99 ( $\text{H}_2\text{CC}(\text{H})=\text{CH}$ ), 136.20 ( $\text{H}_2\text{CC}(\text{H})=\text{CH}$ ), 153.73–156.54 (m,  $\text{F}_3\text{CC}=\text{O}$ ),

165.67 (HCC=O), 194.72 (HCC=O) ppm. -  $^{19}\text{F}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta = -69.05$  ( $\text{CF}_3$ ) ppm. - MS ( $\text{CH}_5^+$ ; Cl);  $m/z$  (%) = 316 (78) [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 282 (4), 180 (100), 136 (13). - HRMS ( $\text{FAB}^+$ ): ber. 316.1161 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3^+$ ); gef. 316.1126.

**(5S,6S,7aS)-5,6-Dibrom-7a-[(S)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-2-on (189) und**

**(5R,6R,7aR)-5,6-Dibrom-7a-[(S)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-2-on (190)**



189

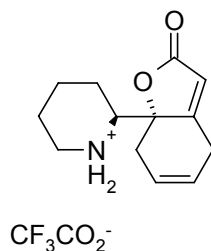
190

Eine Lösung von **176** (5.8 mg, 0.018 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (0.25 ml) wurde bei 0 °C über 30 min mit einer Bromstammlösung (0.154 M in  $\text{CHCl}_3$ , 477  $\mu\text{l}$ , 0.0736 mmol) versetzt. Nach Erwärmen auf RT wurde die Reaktionsmischung 64 h gerührt, im Vakuum eingeeengt. Das hierbei erhaltene Rohprodukt enthielt die beiden diastereomeren Dibromide **189** und **190** im Verhältnis 93:7 (**189/190**). Bei der SC Reinigung ( $n\text{-Heptan/Aceton} = 92:8$ ) des Rohproduktes wurde nur **189** isoliert. Die relative Konfiguration von **189** wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Verbindung **190** wurde nicht isoliert.

**189**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 8.1 mg (90%). - Smp.: 126 °C. -  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.8$  ( $c = 0.42$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - DC:  $R_f = 0.55$  ( $\text{PE/EtOAc} = 80:20$ ). - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2929, 1773$  (Lacton), 1685 (Amid), 1214, 758  $\text{cm}^{-1}$ . -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C):  $\delta = 1.41\text{--}1.52$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70–1.78 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.89–1.98 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.01–2.15 (m, 2 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.70 (dd,  $J = 15.8/4.3$  Hz, 1 H,  $\text{H}(\text{Br})\text{CCH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{OC}=\text{O}$ ), 2.86–2.93 (m, 1 H,  $\text{H}(\text{Br})\text{CCH}_2\text{C}(\text{R}_2)\text{OC}=\text{O}$ ), 3.06 (dt,  $J = 15.3/2.1$  Hz, 1 H,  $\text{H}(\text{Br})\text{CCH}_2\text{C}(\text{R}_2)=\text{CH}$ ), 3.48 (dt,  $J = 15.0/8.8$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ),

3.74–3.83 (m, 1 H, NCH<sub>2äq.</sub>), 4.06 (ddd,  $J = 15.3/4.0/1.6$  Hz, 1 H, H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)=CH), 4.62–4.67 (m, 1 H, H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)OC=O), 4.79–4.84 (m, 1 H, H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)=CH), 5.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, NCH), 5.94 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, O=CCH=CR<sub>2</sub>) ppm. - <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 26 °C):  $\delta = 17.88$  (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22.66 (NCHCH<sub>2</sub>), 23.26 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.37 (H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)=CH), 37.10 (H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)OC=O), 42.13 (NCH<sub>2</sub>), 46.49 (H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)OC=O), 51.20 (H(Br)CCH<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)=CH), 54.91 (NCH), 88.18 (COC=O), 116.39 (q,  $J = 287$  Hz, CF<sub>3</sub>), 118.89 (C=CHC=O), 157.85–158.69 (m, CF<sub>3</sub>C=O), 166.31 (C=CHC=O), 170.35 (C=CHC=O) ppm. - <sup>19</sup>F NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C):  $\delta = -68.69$  (CF<sub>3</sub>) ppm. - MS (FAB<sup>+</sup>);  $m/z$  (%) = 476 (16) [M+H<sup>+</sup>], 282 (28), 180 (100). - HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 477.9486 (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub><sup>+</sup>); gef. 477.9484.

**(S)-(S)-7a-Piperidin-2-yl-7,7a-dihydro-4H-benzofuran-2-on Hydrotrifluoracetat (195)**



**195**

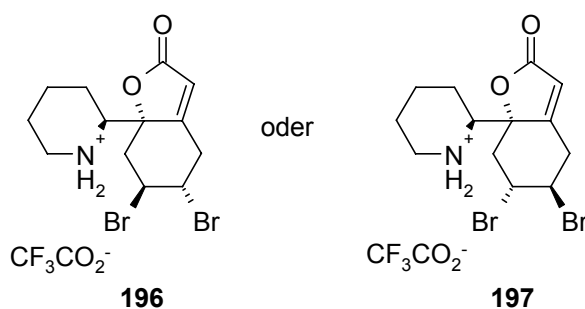
Eine Lösung von **177** (7.0 mg, 0.022 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.70 ml) wurde mit TFA (1.4 ml, 18.9 mmol) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen und mehrfach mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Nach Gefriertrocknen der wässrigen Phase wurde **195** als farbloser Feststoff in einer Reinheit >99% erhalten.

**195**: Farblose Kristalle. - Ausbeute: 5.8 mg (80%). - Smp.: 144 °C. -  $[\alpha]_D^{20} = +63.7$  (c = 0.25, H<sub>2</sub>O)- IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3442, 2978, 1773, 1666$  cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O, 24 °C):  $\delta = 1.50$ –1.78 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> und NCHCH<sub>2</sub>), 1.86–1.93 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98–2.04 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.27–2.33 (m, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>), 2.37–2.44 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>OC=O), 3.04 (td, z.T. verdeckt,  $J = 13.2/3.0$  Hz, 1 H, NCH<sub>2ax</sub>), 3.08 (dd, z.T. verdeckt,  $J = 18.0/5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>OC=O), 3.27–3.35

(m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 3.35–3.40 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq.}}$ ), 3.57 (d,  $J = 21.3$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 3.63–3.71 (m, 1 H, NCH), 5.67–5.73 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{CR}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 5.76–5.81 (m, 1 H,  $\text{HC}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2\text{CR}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 6.13–6.17 (m, 1 H,  $\text{R}_2\text{C}=\text{CH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C):  $\delta = 20.51$  ( $\text{CH}_2$ ), 20.61 ( $\text{CH}_2$ ), 22.52 ( $\text{NCHCH}_2$ ), 26.94 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 33.09 ( $\text{CH}_2\text{CR}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 44.93 ( $\text{NCH}_2$ ), 55.85 (NCH), 85.81 ( $\text{R}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 114.88 ( $\text{HCC}=\text{O}$ ), 120.90 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 123.07 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 169.05 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 172.67 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm (Signale für  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$  wurden nicht zugeordnet). -  $^{19}\text{F}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 23 °C):  $\delta = -75.39$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ) ppm - HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 220.1338 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ ); gef. 220.1359.

**(5S,6S,7aS)-5,6-Dibromo-7a-(S)-piperidin-2-yl-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-2-on (196) oder \***

**(5R,6R,7aR)-5,6-Dibromo-7a-(S)-piperidin-2-yl-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-benzofuran-2-on (197)**



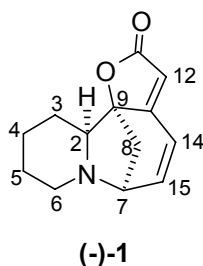
Eine Lösung von **195** (3.7 mg, 0.011 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (0.28 ml) wurde bei 0 °C über 15 min mit einer Bromstammllösung (0.210 M in  $\text{CHCl}_3$ , 64  $\mu\text{l}$ , 0.013 mmol) versetzt und dann 18.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend ohne Erwärmen im Vakuum eingeeengt, wobei das Dibromid (**196** oder **197**) mit einer Reinheit >95% anfiel.

\* Die relative Konfiguration der entstandenen Verbindung wurde nicht bestimmt.

**196** oder **197**: Farbloses Öl. - Ausbeute: 4.9 mg (89%) -  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 24 °C):  $\delta = 1.59$ –1.78 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.86–1.95 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.99–2.06 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.42–2.49 (m, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 2.71 (dd,  $J = 16.1/4.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CR}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 3.08 (d,  $J = 16.1$  Hz, z. T.

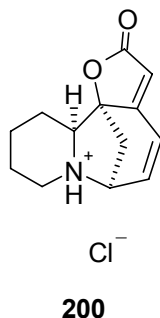
verdeckt, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CR}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 3.08–3.15 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{ax}}$ ), 3.30 (d,  $J = 15.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 3.35–3.40 (m, 1 H,  $\text{NCH}_{2\text{äq.}}$ ), 3.60–3.66 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$  und NCH), 4.27–4.31 (m, 1 H,  $\text{R}(\text{Br})\text{CHCH}(\text{Br})\text{R}$ ), 5.05–5.09 (m, 1 H,  $\text{R}(\text{Br})\text{CHCH}(\text{Br})\text{R}$ ), 6.37–6.39 (m, 1 H,  $\text{R}_2\text{C}=\text{CH}$ ) ppm. -  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C):  $\delta = 21.48$  ( $\text{CH}_2$ ), 21.57 ( $\text{CH}_2$ ), 23.24 ( $\text{NCHCH}_2$ ), 31.42 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 37.09 ( $\text{CH}_2\text{CR}_2\text{OC}=\text{O}$ ), 45.93 (HCBBr), 46.10 ( $\text{NCH}_2$ ), 51.06 (HCBBr), 57.87 (NCH), 86.49 ( $\text{R}_3\text{COC}=\text{O}$ ), 121.02 ( $\text{HCC}=\text{O}$ ), 166.64 ( $\text{R}_2\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{C}=\text{O}$ ), 172.22 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm (Signale für  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$  wurden nicht zugeordnet). -  $^{19}\text{F}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 23 °C):  $\delta = -75.43$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ) ppm.

### Allosecurinin ((-)-1):



Eine Lösung des Dibromids (**196** oder **197**) (1.9 mg, 0.0039 mmol) in DMF (0.7 ml) wurde bei 0 °C mit wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.2 mg, 0.081 mmol) versetzt und über 25 h kontinuierlich bis auf RT erwärmt. Nach weiteren 6 h Erwärmen auf 50 °C wurde der Ansatz schließlich eingeeengt, das zurückbleibende Stoffgemisch in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und mehrfach mit  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Das hierbei erhaltene Stoffgemisch (1.5 mg) enthielt (-)-1, verunreinigt mit mehreren aliphatischen und olefinischen Verbindungen. Die experimentellen Daten wurden aus dem erhaltenen Rohprodukt ermittelt.

(-)-1:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24 °C):  $\delta = 1.67$ -1.73 (m, 1 H, H-3, H-4 oder H-5), 1.93 (d, 1 H,  $J = 9.7$  Hz, H-8), 2.68 (dd,  $J = 9.9/4.2$  Hz, 1 H, H-8), 2.74–2.77 (m, 2 H, H-6), 3.66 (dd,  $J = 13.2/3.5$  Hz, 1 H, H-2), 3.90 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1 H, H-7), 5.73 (s, 1 H, H-12), 6.65 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1 H, H-14), 6.82 (dd, 1 H,  $J = 9.1/5.2$  Hz, H-15) ppm. (Die fehlenden aliphatischen Signale wurden durch Verunreinigungen verdeckt).

**Allosecurinin Hydrochlorid (200)**

Das bei der Darstellung von (-)-**1** erhaltene Rohprodukt (1.5 mg) (vgl. entsprechende Vorschrift) wurde in HCl (0.05 M, 1 ml) aufgenommen und mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässrige Phase wurde anschließend gefriergetrocknet. Hierbei wurden 0.2 mg eines farblosen Feststoffes erhalten, der größtenteils aus dem Hydrochlorid **200** bestand. Der zur <sup>1</sup>H NMR-spektroskopischen Untersuchung in D<sub>2</sub>O gelöste Feststoff wurde erneut gefriergetrocknet und massenspektroskopisch untersucht.

**200**: HRMS (FAB<sup>+</sup>): ber. 219.1244 (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>D<sup>+</sup>); gef. 219.1209.

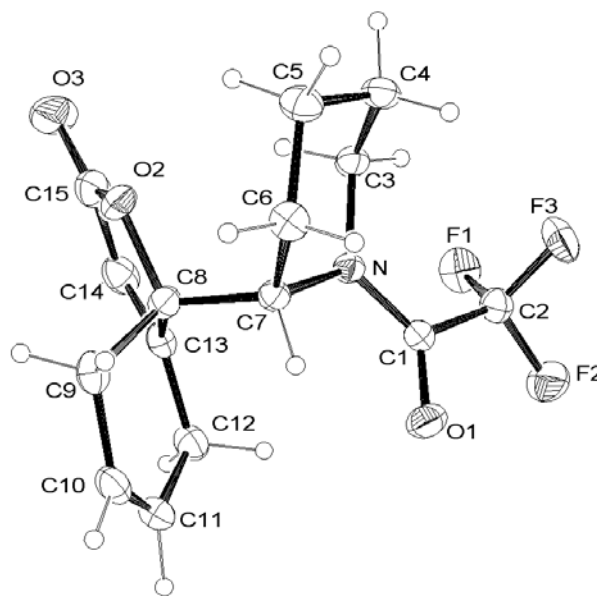






## 6. Anhang

### 6.1 Röntgenstruktur von (S)-7a-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-7,7a-dihydro-4H-benzofuran-2-on (176)




---

#### Crystal Data

Formula	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>
Formula Weight	315.29
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21 (No. 4)
a, b, c [Å]	7.8619(3), 8.0151(3), 11.2499(4)
alpha, beta, gamma [°]	90, 95.154(2), 90
V [Å <sup>3</sup> ]	706.03(5)
Z	2
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.483
Mu(MoKa) [1/mm]	0.129
F(000)	328
Crystal Size [mm]	0.04 x 0.12 x 0.19

#### Data Collection

Temperature (K)	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.3, 27.5
Dataset	-10: 10; -10: 10; -14: 14
Tot., Uniq. Data, R(int)	3184, 3184, 0.000
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	2134

#### Refinement

Nref, Npar	3184, 263
R, wR2, S	0.0412, 0.0935, 1.00
w = 1/[s <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> ) + (0.0409P) <sup>2</sup> ]	where P = (Fo <sup>2</sup> + 2Fc <sup>2</sup> )/3
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	-0.80(8)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å <sup>-3</sup> ]	-0.19, 0.15

---

## Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å <sup>2</sup> ]
F1	0.85190(19)	0.1611(2)	-0.06019(12)	0.0577(6)
F2	1.03059(19)	0.3551(3)	-0.01496(14)	0.0672(6)
F3	0.7629(2)	0.4102(2)	-0.03210(13)	0.0593(6)
O1	0.9951(2)	0.3185(3)	0.20636(15)	0.0553(7)
O2	0.5680(2)	-0.0853(2)	0.33900(15)	0.0441(6)
O3	0.4535(3)	-0.3150(3)	0.2508(2)	0.0773(8)
N	0.7385(2)	0.1851(2)	0.17930(14)	0.0304(6)
C1	0.8739(3)	0.2655(3)	0.1423(2)	0.0349(7)
C2	0.8784(3)	0.2955(4)	0.0071(2)	0.0423(9)
C3	0.5773(3)	0.1484(3)	0.1040(2)	0.0354(8)
C4	0.4392(3)	0.2674(4)	0.1350(2)	0.0409(9)
C5	0.4103(3)	0.2530(4)	0.2668(2)	0.0447(9)
C6	0.5770(3)	0.2766(4)	0.3458(2)	0.0391(9)
C7	0.7289(3)	0.1724(3)	0.31047(18)	0.0305(7)
C8	0.7359(3)	-0.0082(3)	0.35640(19)	0.0339(7)
C9	0.7977(3)	-0.0147(4)	0.4898(2)	0.0417(9)
C10	0.9889(3)	0.0010(3)	0.5092(2)	0.0425(8)
C11	1.0937(3)	-0.0326(4)	0.4275(2)	0.0437(8)
C12	1.0358(3)	-0.0909(4)	0.3023(2)	0.0415(8)
C13	0.8482(3)	-0.1225(3)	0.29236(18)	0.0347(7)
C14	0.7549(4)	-0.2485(4)	0.2457(2)	0.0480(9)
C15	0.5782(4)	-0.2297(4)	0.2737(2)	0.0523(9)

## Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å <sup>2</sup> ]
H7	0.833(3)	0.228(3)	0.3432(18)	0.031(6)
H10	1.036(3)	0.043(4)	0.586(3)	0.050(7)
H11	1.223(3)	-0.028(3)	0.446(2)	0.041(6)
H14	0.789(3)	-0.342(4)	0.200(2)	0.056(8)
H31	0.605(2)	0.156(3)	0.0157(18)	0.022(5)
H32	0.549(3)	0.027(3)	0.123(2)	0.042(7)
H41	0.330(3)	0.237(4)	0.089(2)	0.051(7)
H42	0.475(3)	0.379(4)	0.118(2)	0.043(7)
H51	0.368(3)	0.133(3)	0.276(2)	0.037(7)
H52	0.323(3)	0.348(4)	0.286(2)	0.048(7)
H61	0.562(3)	0.253(3)	0.430(2)	0.039(6)
H62	0.607(3)	0.390(4)	0.341(2)	0.033(6)
H91	0.759(3)	-0.123(4)	0.520(2)	0.053(8)
H92	0.749(3)	0.072(4)	0.528(2)	0.050(8)
H121	1.104(3)	-0.192(4)	0.279(2)	0.051(7)
H122	1.069(3)	0.003(4)	0.248(2)	0.043(6)

## (An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
F1	0.0733(10)	0.0586(11)	0.0424(8)	-0.0072(8)	0.0114(7)	0.0034(9)
F2	0.0523(9)	0.0983(14)	0.0526(8)	0.0187(9)	0.0134(7)	-0.0160(9)
F3	0.0688(10)	0.0603(11)	0.0485(8)	0.0203(8)	0.0041(7)	0.0180(9)
O1	0.0417(10)	0.0781(15)	0.0450(9)	0.0117(9)	-0.0017(8)	-0.0219(10)
O2	0.0358(8)	0.0387(11)	0.0576(10)	0.0064(9)	0.0037(7)	-0.0095(8)

O3	0.0613(12)	0.0420(12)	0.1223(19)	0.0069(13)	-0.0271(12)	-0.0185(12)
N	0.0298(10)	0.0324(11)	0.0286(9)	-0.0006(8)	0.0000(7)	-0.0030(9)
C1	0.0317(12)	0.0372(14)	0.0354(11)	0.0072(11)	0.0005(9)	0.0011(11)
C2	0.0403(14)	0.0484(18)	0.0386(12)	0.0084(12)	0.0060(10)	-0.0004(12)
C3	0.0327(13)	0.0400(17)	0.0327(13)	-0.0003(10)	-0.0022(10)	-0.0062(11)
C4	0.0336(13)	0.0438(17)	0.0435(14)	-0.0012(12)	-0.0069(10)	-0.0012(13)
C5	0.0355(14)	0.0518(18)	0.0470(15)	-0.0021(13)	0.0046(11)	0.0088(14)
C6	0.0420(14)	0.0403(17)	0.0353(14)	-0.0048(12)	0.0059(10)	0.0031(13)
C7	0.0308(12)	0.0342(13)	0.0262(10)	-0.0003(10)	0.0004(9)	-0.0033(11)
C8	0.0335(12)	0.0353(14)	0.0332(11)	-0.0004(10)	0.0043(9)	-0.0044(11)
C9	0.0533(16)	0.0399(16)	0.0328(12)	0.0047(13)	0.0095(11)	0.0019(14)
C10	0.0522(15)	0.0395(15)	0.0332(12)	0.0035(11)	-0.0104(11)	0.0006(13)
C11	0.0373(13)	0.0462(16)	0.0457(14)	0.0084(12)	-0.0065(11)	0.0023(13)
C12	0.0401(14)	0.0493(16)	0.0355(13)	0.0055(13)	0.0051(10)	0.0076(14)
C13	0.0414(12)	0.0353(15)	0.0268(10)	0.0045(10)	0.0002(9)	0.0023(11)
C14	0.0596(17)	0.0364(16)	0.0455(15)	-0.0022(13)	-0.0091(13)	0.0045(14)
C15	0.0564(17)	0.0347(16)	0.0624(16)	0.0084(14)	-0.0132(13)	-0.0088(14)

## Bond Distances [Å]

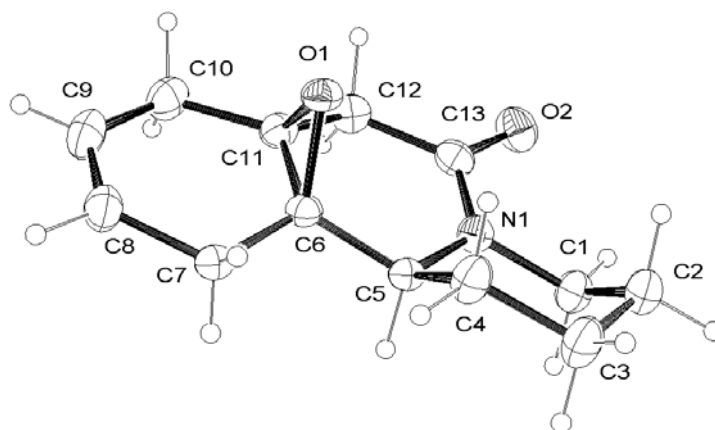
F1-C2	1.322(3)	C11-C12	1.515(3)
F2-C2	1.332(3)	C12-C13	1.491(3)
F3-C2	1.339(3)	C13-C14	1.328(4)
O1-C1	1.218(3)	C14-C15	1.460(4)
O2-C8	1.455(3)	C3-H31	1.04(2)
O2-C15	1.377(3)	C3-H32	1.02(2)
O3-C15	1.204(4)	C4-H41	0.99(2)
N-C1	1.342(3)	C4-H42	0.96(3)
N-C3	1.489(3)	C5-H51	1.03(2)
N-C7	1.488(3)	C5-H52	1.06(3)
C1-C2	1.543(3)	C6-H61	0.98(2)
C3-C4	1.509(4)	C6-H62	0.94(3)
C4-C5	1.524(3)	C7-H7	0.97(2)
C5-C6	1.528(3)	C9-H91	0.99(3)
C6-C7	1.538(4)	C9-H92	0.92(3)
C7-C8	1.536(3)	C10-H10	0.97(3)
C8-C9	1.536(3)	C11-H11	1.02(2)
C8-C13	1.501(3)	C12-H121	1.02(3)
C9-C10	1.505(3)	C12-H122	1.02(3)
C10-C11	1.316(3)	C14-H14	0.96(3)

## Bond Angles [°]

C8-O2-C15	109.46(19)	C10-C11-C12	123.9(2)
C1-N-C3	125.21(17)	C11-C12-C13	109.56(19)
C1-N-C7	116.92(17)	C8-C13-C12	118.8(2)
C3-N-C7	115.74(16)	C8-C13-C14	109.0(2)
O1-C1-N	125.7(2)	C12-C13-C14	131.8(2)
O1-C1-C2	116.3(2)	C13-C14-C15	109.8(3)
N-C1-C2	118.0(2)	O2-C15-O3	120.4(3)
F1-C2-F2	106.5(2)	O2-C15-C14	107.7(2)
F1-C2-F3	107.67(18)	O3-C15-C14	131.9(3)
F1-C2-C1	114.9(2)	N-C3-H31	107.0(9)
F2-C2-F3	106.6(2)	N-C3-H32	105.0(13)
F2-C2-C1	109.87(19)	C4-C3-H31	113.7(12)

F3-C2-C1	110.9(2)	C4-C3-H32	112.2(13)
N-C3-C4	109.68(18)	H31-C3-H32	108.9(18)
C3-C4-C5	110.5(2)	C3-C4-H41	109.3(17)
C4-C5-C6	111.19(19)	C3-C4-H42	108.2(15)
C5-C6-C7	115.3(2)	C5-C4-H41	106.9(14)
N-C7-C6	109.20(17)	C5-C4-H42	109.6(14)
N-C7-C8	113.24(18)	H41-C4-H42	112(2)
C6-C7-C8	115.5(2)	C4-C5-H51	104.3(13)
O2-C8-C7	110.51(18)	C4-C5-H52	107.4(13)
O2-C8-C9	108.70(18)	C6-C5-H51	109.0(13)
O2-C8-C13	104.00(18)	C6-C5-H52	109.3(13)
C7-C8-C9	111.0(2)	H51-C5-H52	116(2)
C7-C8-C13	114.74(19)	C5-C6-H61	111.5(14)
C9-C8-C13	107.47(19)	C5-C6-H62	107.0(14)
C8-C9-C10	111.29(19)	C7-C6-H61	107.9(14)
C9-C10-C11	124.2(2)	C7-C6-H62	107.8(15)
H61-C6-H62	107(2)	C11-C10-H10	118.7(15)
N-C7-H7	103.2(12)	C10-C11-H11	121.7(13)
C6-C7-H7	107.4(14)	C12-C11-H11	114.3(13)
C8-C7-H7	107.5(14)	C11-C12-H121	111.3(13)
C8-C9-H91	106.6(14)	C11-C12-H122	105.0(15)
C8-C9-H92	108.8(15)	C13-C12-H121	112.7(15)
C10-C9-H91	110.9(14)	C13-C12-H122	112.7(13)
C10-C9-H92	108.8(16)	H121-C12-H122	105(2)
H91-C9-H92	110(2)	C13-C14-H14	129.3(15)
C9-C10-H10	117.1(15)	C15-C14-H14	120.9(15)

## 6.2 Röntgenstruktur von (1*S*,9*S*,10*R*)-15-oxa-4-aza[8.4.1.0<sup>4,9</sup>]-pentadec-12-en-3-on (162)



<b>Crystal Data</b>	
Formula	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>
Formula Weight	219.28
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21 (No. 4)
a, b, c [Å]	9.4184(6), 5.2741(3), 11.8481(8)
alpha, beta, gamma [°]	90, 104.743(3), 90
V [Å <sup>3</sup> ]	569.16(6)
Z	2
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.280
Mu(MoKa) [ /mm ]	0.086
F(000)	236
Crystal Size [mm]	0.06 x 0.08 x 0.25
<b>Data Collection</b>	
Temperature (K)	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.2, 27.2
Dataset	-11:12; -6:6; -15:15
Tot., Uniq. Data, R(int)	2487, 2487, 0.000
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	2012
<b>Refinement</b>	
Nref, Npar	2487, 213
R, wR2, S	0.0436, 0.1042, 1.06
w = 1/[s <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> )+(0.0432P) <sup>2</sup> +0.1016P]	where P=(Fo <sup>2</sup> +2Fc <sup>2</sup> )/3
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	-1.40(15)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/ Å <sup>-3</sup> ]	-0.18, 0.12

Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å <sup>2</sup> ]
O1	1.02044(14)	1.1506(3)	0.82780(11)	0.0388(4)
O2	0.80881(16)	1.1553(4)	0.48108(13)	0.0579(5)
N1	0.82015(17)	1.4292(3)	0.62957(14)	0.0409(5)
C1	0.6757(2)	1.5375(5)	0.5706(2)	0.0508(7)
C2	0.5675(2)	1.5061(5)	0.6436(2)	0.0559(8)
C3	0.6268(2)	1.6299(6)	0.7610(2)	0.0589(9)
C4	0.7772(2)	1.5222(5)	0.8207(2)	0.0499(7)
C5	0.8864(2)	1.5407(4)	0.74508(16)	0.0357(6)
C6	1.0306(2)	1.4224(4)	0.80790(16)	0.0351(6)
C7	1.1151(2)	1.5636(4)	0.91398(19)	0.0412(6)
C8	1.2705(2)	1.4757(5)	0.95908(19)	0.0494(7)
C9	1.3361(3)	1.3131(6)	0.9041(2)	0.0563(8)
C10	1.2680(2)	1.2011(5)	0.7887(2)	0.0524(8)
C11	1.1038(2)	1.2428(4)	0.74785(17)	0.0386(6)
C12	1.0356(2)	1.1748(5)	0.62380(18)	0.0451(7)
C13	0.8784(2)	1.2508(4)	0.57458(17)	0.0426(6)

## Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å <sup>2</sup> ]
H5	0.905(2)	1.725(5)	0.7344(17)	0.039(5)
H8	1.326(2)	1.549(4)	1.043(2)	0.052(6)
H9	1.431(3)	1.264(6)	0.934(2)	0.072(8)
H11	0.692(2)	1.727(6)	0.557(2)	0.057(7)
H12	0.644(3)	1.448(6)	0.494(2)	0.058(6)
H21	0.557(3)	1.320(6)	0.652(2)	0.060(7)
H22	0.469(3)	1.577(5)	0.600(2)	0.075(8)
H31	0.564(3)	1.609(6)	0.815(2)	0.071(8)
H32	0.642(3)	1.821(6)	0.750(2)	0.067(8)
H41	0.823(2)	1.609(5)	0.897(2)	0.053(6)
H42	0.766(2)	1.344(5)	0.8365(19)	0.049(7)
H71	1.113(3)	1.727(6)	0.897(2)	0.058(7)
H72	1.060(2)	1.535(4)	0.9789(19)	0.051(6)
H101	1.286(3)	1.014(6)	0.785(2)	0.060(7)
H102	1.312(2)	1.277(5)	0.729(2)	0.056(6)
H121	1.044(3)	0.978(6)	0.608(2)	0.060(7)
H122	1.090(3)	1.260(5)	0.572(2)	0.058(7)

## (An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O1	0.0443(7)	0.0298(7)	0.0453(7)	0.0052(6)	0.0170(5)	0.0016(6)
O2	0.0601(9)	0.0638(10)	0.0482(8)	-0.0131(8)	0.0106(7)	-0.0088(9)
N1	0.0396(8)	0.0413(10)	0.0394(9)	0.0006(7)	0.0056(7)	-0.0001(8)
C1	0.0429(11)	0.0536(15)	0.0488(12)	0.0040(11)	-0.0016(9)	0.0028(10)
C2	0.0376(10)	0.0572(16)	0.0677(15)	0.0052(12)	0.0041(10)	0.0029(11)
C3	0.0410(11)	0.0710(19)	0.0644(14)	-0.0030(13)	0.0128(10)	0.0116(12)
C4	0.0404(10)	0.0617(15)	0.0473(12)	-0.0028(11)	0.0106(9)	0.0078(10)
C5	0.0374(9)	0.0284(10)	0.0398(10)	0.0001(8)	0.0072(8)	0.0010(8)
C6	0.0365(10)	0.0292(10)	0.0400(10)	0.0049(8)	0.0106(8)	0.0000(8)
C7	0.0420(10)	0.0318(11)	0.0464(11)	0.0014(9)	0.0050(9)	0.0014(9)
C8	0.0395(10)	0.0563(14)	0.0480(12)	0.0048(10)	0.0033(9)	-0.0010(10)
C9	0.0357(11)	0.0715(17)	0.0601(14)	0.0093(13)	0.0095(10)	0.0060(12)
C10	0.0430(12)	0.0569(16)	0.0604(14)	0.0014(11)	0.0190(10)	0.0087(10)
C11	0.0391(10)	0.0363(11)	0.0438(10)	0.0054(8)	0.0170(8)	0.0016(8)
C12	0.0505(11)	0.0457(12)	0.0419(11)	-0.0004(10)	0.0168(9)	0.0020(10)
C13	0.0491(11)	0.0394(11)	0.0417(11)	0.0000(9)	0.0161(9)	-0.0066(9)

## Bond Distances [Å]

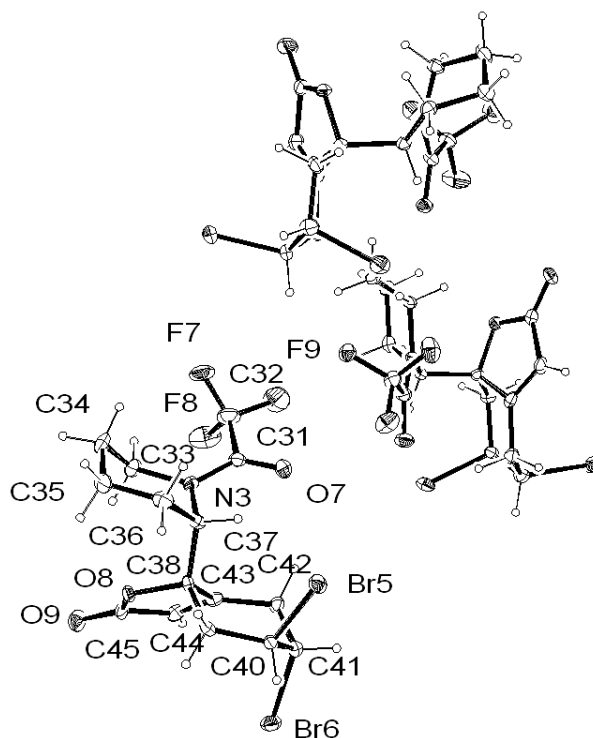
O1-C6	1.460(3)	C12-C13	1.501(3)
O1-C11	1.459(2)	C1-H11	1.03(3)
O2-C13	1.241(3)	C1-H12	1.00(2)
N1-C1	1.477(3)	C2-H21	0.99(3)
N1-C5	1.474(2)	C2-H22	1.01(3)
N1-C13	1.339(3)	C3-H31	0.98(3)
C1-C2	1.504(3)	C3-H32	1.03(3)
C2-C3	1.509(3)	C4-H41	1.01(2)
C3-C4	1.523(3)	C4-H42	0.97(3)
C4-C5	1.529(3)	C5-H5	1.00(3)
C5-C6	1.508(3)	C7-H71	0.88(3)

C6-C7	1.503(3)	C7-H72	1.04(2)
C6-C11	1.459(3)	C8-H8	1.07(2)
C7-C8	1.498(3)	C9-H9	0.91(3)
C8-C9	1.321(4)	C10-H101	1.00(3)
C9-C10	1.478(3)	C10-H102	0.99(2)
C10-C11	1.514(3)	C12-H121	1.06(3)
C11-C12	1.490(3)	C12-H122	1.00(3)

## Bond Angles [°]

C6-O1-C11	59.98(13)	O2-C13-N1	122.05(19)
C1-N1-C5	113.96(16)	O2-C13-C12	118.88(19)
C1-N1-C13	118.93(17)	N1-C13-C12	118.97(18)
C5-N1-C13	127.08(17)	N1-C1-H11	107.1(12)
N1-C1-C2	111.27(18)	N1-C1-H12	105.9(17)
C1-C2-C3	109.66(18)	C2-C1-H11	110.3(12)
C2-C3-C4	110.4(2)	C2-C1-H12	112.4(17)
C3-C4-C5	112.88(18)	H11-C1-H12	110(2)
N1-C5-C4	109.24(16)	C1-C2-H21	105.4(16)
N1-C5-C6	114.11(16)	C1-C2-H22	109.5(15)
C4-C5-C6	109.87(16)	C3-C2-H21	111.0(13)
O1-C6-C5	113.47(16)	C3-C2-H22	112.8(14)
O1-C6-C7	113.21(16)	H21-C2-H22	108(2)
O1-C6-C11	59.98(13)	C2-C3-H31	114.1(16)
C5-C6-C7	115.25(17)	C2-C3-H32	109.7(13)
C5-C6-C11	120.40(16)	C4-C3-H31	107.4(16)
C7-C6-C11	120.94(17)	C4-C3-H32	106.3(16)
C6-C7-C8	113.97(18)	H31-C3-H32	109(2)
C7-C8-C9	124.2(2)	C3-C4-H41	112.5(13)
C8-C9-C10	124.6(2)	C3-C4-H42	108.5(12)
C9-C10-C11	113.9(2)	C5-C4-H41	107.4(12)
O1-C11-C6	60.04(13)	C5-C4-H42	107.3(12)
O1-C11-C10	114.75(16)	H41-C4-H42	108.1(19)
O1-C11-C12	113.08(16)	N1-C5-H5	108.4(11)
C6-C11-C10	120.62(18)	C4-C5-H5	107.5(12)
C6-C11-C12	119.91(17)	C6-C5-H5	107.4(11)
C10-C11-C12	115.41(17)	C6-C7-H71	108.4(16)
C11-C12-C13	116.99(18)	C6-C7-H72	106.8(12)
C8-C7-H71	110.2(19)	C11-C10-H101	107.4(16)
C8-C7-H72	108.5(12)	C11-C10-H102	107.0(12)
H71-C7-H72	109(2)	H101-C10-H102	105(2)
C7-C8-H8	114.9(11)	C11-C12-H121	112.1(13)
C9-C8-H8	120.9(11)	C11-C12-H122	109.7(14)
C8-C9-H9	121.9(17)	C13-C12-H121	107.6(15)
C10-C9-H9	113.5(17)	C13-C12-H122	104.5(15)
C9-C10-H101	113.3(14)	H121-C12-H122	105(2)
C9-C10-H102	109.7(14)		

### 6.3 Röntgenstruktur von (5*S*,6*S*,7*aS*)-5,6-Dibrom-7*a*-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoracetyl)piperidin-2-yl]-5,6,7,7*a*-tetrahydro-4*H*-benzofuran-2-on (189)



#### Crystal Data

Formula	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> Br <sub>2</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>
Formula Weight	475.10
Crystal System	Monoclinic
Space group	P21 (No. 4)
a, b, c [Å]	15.6186(4), 8.0967(2), 20.4950(6)
alpha, beta, gamma [°]	90, 90.7339(15), 90
V [Å <sup>3</sup> ]	2591.57(12)
Z	6
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.827
Mu(MoKa) [1/mm]	4.736
F(000)	1404
Crystal Size [mm]	0.02 x 0.10 x 0.17

#### Data Collection

Temperature (K)	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.2, 24.1
Dataset	-17:17; -9:8; -23:23
Tot., Uniq. Data, R(int)	7416, 7416, 0.000
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	6321

#### Refinement

Nref, Npar	7416, 649
R, wR2, S	0.0420, 0.0933, 1.04



$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0432P)^2 + 0.1016P]$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	0.00(10)
Min. and Max. Resd. Dens. [ $e/\text{\AA}^{-3}$ ]	-0.39, 0.53

## Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [ $\text{\AA}^2$ ]
Br1	0.34677(5)	0.14087(11)	1.06526(3)	0.0510(3)
Br2	0.36427(6)	-0.39997(12)	0.99761(5)	0.0742(4)
F1	0.4329(3)	0.4829(5)	0.7648(2)	0.0510(17)
F2	0.4538(4)	0.2283(7)	0.7375(2)	0.074(2)
F3	0.5438(3)	0.3542(7)	0.8001(3)	0.072(2)
O1	0.4556(3)	0.2674(7)	0.8983(3)	0.0525(19)
O2	0.2140(3)	-0.0452(6)	0.8572(2)	0.0320(14)
O3	0.2161(3)	-0.1972(7)	0.7662(2)	0.0463(17)
N1	0.3293(3)	0.2466(7)	0.8432(2)	0.0314(19)
C1	0.4133(4)	0.2788(9)	0.8478(3)	0.036(3)
C2	0.4608(5)	0.3350(11)	0.7869(4)	0.046(3)
C3	0.2769(5)	0.2669(9)	0.7832(3)	0.042(3)
C4	0.2035(5)	0.3804(10)	0.7953(4)	0.053(3)
C5	0.1483(5)	0.3160(10)	0.8504(4)	0.051(3)
C6	0.2039(5)	0.2953(10)	0.9119(4)	0.044(3)
C7	0.2858(4)	0.1968(9)	0.9036(3)	0.031(2)
C8	0.2751(4)	0.0058(9)	0.9081(3)	0.028(2)
C9	0.2409(4)	-0.0554(10)	0.9733(3)	0.037(3)
C10	0.3100(5)	-0.0765(10)	1.0269(4)	0.046(3)
C11	0.3915(5)	-0.1612(10)	1.0046(4)	0.047(3)
C12	0.4263(4)	-0.1004(10)	0.9404(4)	0.048(3)
C13	0.3553(4)	-0.0897(9)	0.8916(4)	0.037(2)
C14	0.3421(5)	-0.1725(10)	0.8363(4)	0.044(3)
C15	0.2551(4)	-0.1452(9)	0.8134(4)	0.037(2)
Br3	0.49207(5)	0.43416(12)	0.57220(4)	0.0563(3)

## Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [ $\text{\AA}^2$ ]
H3A	0.25500	0.15800	0.76880	0.0500
H3B	0.31280	0.31240	0.74800	0.0500
H4A	0.16830	0.39070	0.75500	0.0630
H4B	0.22560	0.49140	0.80680	0.0630
H5A	0.12270	0.20850	0.83780	0.0620
H5B	0.10120	0.39470	0.85890	0.0620
H6A	0.21920	0.40640	0.92840	0.0530
H6B	0.16910	0.24060	0.94570	0.0530
H7	0.32470	0.22930	0.94050	0.0370
H9A	0.21210	-0.16280	0.96620	0.0440
H9B	0.19740	0.02380	0.98880	0.0440
H10	0.28500	-0.14450	1.06260	0.0550
H11	0.43660	-0.14620	1.03910	0.0570
H12A	0.45280	0.00960	0.94650	0.0570
H12B	0.47080	-0.17750	0.92480	0.0570
H14	0.38340	-0.23910	0.81510	0.0530
H18A	0.12760	0.36120	0.45410	.0500

H18B	0.08220	0.22230	0.49730	0.0500
H19A	0.15000	0.14170	0.38950	0.0650
H19B	0.15340	0.01480	0.44950	0.0650
H20A	0.29420	0.05590	0.46830	0.0630
H20B	0.29170	0.08930	0.39120	0.0630
H21A	0.36650	0.30890	0.43960	0.0490
H21B	0.27700	0.38130	0.41320	0.0490
H22	0.32640	0.31440	0.54460	0.0390
H24A	0.39020	0.57840	0.46560	0.0480
H24B	0.35270	0.75290	0.48780	0.0480
H25	0.47810	0.72990	0.54350	0.0560
H26	0.44780	0.68810	0.65590	0.0510
H27A	0.33810	0.49000	0.65320	0.0460
H27B	0.29760	0.65460	0.68380	0.0460
H29	0.14970	0.71800	0.62320	0.0510
H33A	0.66490	1.14480	0.76010	0.0570
H33B	0.75210	1.20050	0.79580	0.0570
H34A	0.73460	1.35830	0.70270	0.0770
H34B	0.72220	1.19630	0.65870	0.0770
H35A	0.86340	1.28910	0.64540	0.0700
H35B	0.87900	1.29420	0.72280	0.0700
H36A	0.94440	1.06110	0.68470	0.0580
H36B	0.86080	1.00740	0.64430	0.0580
H37	0.86090	0.83540	0.72780	0.0380
H39A	1.02230	0.94480	0.75760	0.0400
H39B	1.03530	0.96730	0.83440	0.0400
H40	1.07750	0.70740	0.81770	0.0440
H41	0.96770	0.51970	0.85570	0.0450
H42A	0.84650	0.65310	0.90630	0.0420
H42B	0.83930	0.64800	0.82810	0.0420
H44	0.82310	0.96700	0.94970	0.0480

## (An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Br1	0.0515(4)	0.0631(6)	0.0382(4)	-0.0034(4)	-0.0099(3)	-0.0117(4)
Br2	0.0677(6)	0.0362(5)	0.1177(8)	0.0213(6)	-0.0417(5)	-0.0083(5)
F1	0.055(3)	0.043(3)	0.055(3)	0.013(2)	0.000(2)	-0.007(2)
F2	0.104(4)	0.061(4)	0.058(3)	-0.014(3)	0.030(3)	-0.001(3)
F3	0.037(3)	0.084(4)	0.096(4)	0.029(3)	0.011(2)	-0.001(2)
O1	0.044(3)	0.060(4)	0.053(3)	0.012(3)	-0.014(3)	-0.014(3)
O2	0.030(2)	0.031(3)	0.035(2)	-0.003(2)	-0.0007(18)	0.000(2)
O3	0.051(3)	0.043(3)	0.045(3)	-0.017(3)	-0.001(2)	-0.006(3)
N1	0.032(3)	0.033(4)	0.029(3)	0.002(3)	-0.007(2)	-0.006(3)
C1	0.035(4)	0.037(5)	0.036(4)	0.004(3)	-0.004(3)	0.000(3)
C2	0.045(5)	0.047(5)	0.047(5)	0.010(4)	0.003(4)	-0.003(4)
C3	0.057(5)	0.031(4)	0.037(4)	0.009(3)	-0.021(3)	-0.014(4)
C4	0.066(5)	0.035(5)	0.057(5)	0.012(4)	-0.033(4)	-0.008(4)
C5	0.036(4)	0.039(5)	0.079(6)	-0.010(4)	-0.016(4)	0.016(4)
C6	0.050(5)	0.034(5)	0.049(5)	-0.007(4)	0.004(4)	0.001(4)
C7	0.034(4)	0.028(4)	0.030(3)	-0.003(3)	-0.007(3)	0.001(3)
C8	0.023(3)	0.032(4)	0.029(4)	0.000(3)	-0.002(3)	0.005(3)
C9	0.032(4)	0.044(5)	0.035(4)	0.006(4)	0.000(3)	-0.005(4)
C10	0.053(5)	0.037(5)	0.048(4)	0.003(4)	-0.024(3)	-0.010(4)
C11	0.042(4)	0.041(5)	0.059(5)	0.011(4)	-0.018(4)	-0.010(4)
C12	0.035(4)	0.037(5)	0.071(5)	0.003(4)	-0.008(4)	-0.001(3)
C13	0.030(4)	0.025(4)	0.057(4)	0.010(4)	0.003(3)	0.002(3)

C14	0.036(4)	0.033(5)	0.063(5)	-0.007(4)	0.005(3)	0.009(3)
C15	0.039(4)	0.029(4)	0.043(4)	0.001(4)	0.003(3)	0.004(3)
Br3	0.0376(4)	0.0651(6)	0.0660(5)	-0.0120(5)	-0.0026(4)	0.0112(4)
Br4	0.0803(6)	0.0336(5)	0.0721(6)	-0.0049(4)	-0.0231(5)	-0.0054(5)
F4	0.070(3)	0.134(6)	0.050(3)	0.029(3)	-0.003(2)	-0.051(4)
F5	0.068(3)	0.052(3)	0.072(3)	0.004(3)	-0.001(2)	-0.029(2)
F6	0.045(3)	0.077(4)	0.068(3)	-0.012(3)	0.010(2)	-0.009(3)
O4	0.050(3)	0.042(3)	0.035(3)	0.006(2)	-0.008(2)	-0.007(2)
O5	0.040(3)	0.038(3)	0.039(3)	0.005(2)	-0.014(2)	-0.003(3)
O6	0.045(3)	0.069(4)	0.087(4)	-0.014(4)	-0.023(3)	0.009(3)
N2	0.039(3)	0.034(4)	0.026(3)	-0.004(2)	-0.005(2)	-0.008(3)
C16	0.041(4)	0.039(5)	0.033(4)	-0.007(3)	-0.004(3)	-0.004(3)
C17	0.049(5)	0.053(5)	0.028(4)	0.004(4)	0.001(3)	-0.012(4)
C18	0.043(4)	0.046(5)	0.036(4)	0.004(3)	-0.006(3)	-0.015(4)
C19	0.077(6)	0.044(5)	0.042(4)	-0.011(4)	-0.004(4)	-0.016(5)
C20	0.069(5)	0.048(6)	0.041(4)	-0.011(4)	-0.005(4)	0.003(5)
C21	0.047(4)	0.042(5)	0.034(4)	-0.003(3)	0.003(3)	0.013(4)
C22	0.036(4)	0.035(4)	0.026(3)	0.003(3)	0.002(3)	0.002(3)
C23	0.035(4)	0.033(4)	0.028(4)	0.003(3)	-0.005(3)	0.000(3)
C24	0.050(4)	0.034(5)	0.037(4)	-0.003(3)	-0.002(3)	-0.013(4)
C25	0.036(4)	0.056(6)	0.048(4)	0.012(4)	-0.001(3)	-0.013(4)
C26	0.053(5)	0.026(4)	0.048(4)	-0.003(4)	-0.013(3)	-0.001(4)
C27	0.045(4)	0.040(4)	0.031(3)	-0.008(3)	-0.003(3)	0.008(4)
C28	0.035(4)	0.029(4)	0.036(4)	-0.005(3)	0.002(3)	0.000(3)
C29	0.045(4)	0.038(5)	0.043(4)	-0.007(4)	0.002(3)	0.006(4)
C30	0.038(4)	0.034(4)	0.064(5)	-0.004(4)	-0.011(4)	0.005(3)
Br5	0.0451(4)	0.0451(5)	0.0524(4)	-0.0157(4)	-0.0023(3)	0.0060(4)
Br6	0.0511(5)	0.0605(6)	0.0463(4)	0.0071(4)	-0.0133(3)	0.0027(4)
F7	0.044(3)	0.097(5)	0.091(4)	0.012(4)	-0.031(2)	0.009(3)
F8	0.044(3)	0.163(7)	0.085(4)	0.022(5)	0.017(3)	0.005(4)
F9	0.051(3)	0.104(6)	0.193(7)	0.036(5)	-0.028(4)	-0.039(4)
O7	0.054(3)	0.039(4)	0.081(4)	0.007(3)	-0.018(3)	-0.015(3)
O8	0.045(3)	0.021(3)	0.033(2)	-0.006(2)	-0.0018(19)	-0.004(2)
O9	0.082(4)	0.042(4)	0.045(3)	-0.007(3)	0.004(3)	0.009(3)
N3	0.029(3)	0.033(4)	0.045(3)	0.001(3)	-0.003(2)	0.003(3)
C31	0.040(4)	0.044(5)	0.043(4)	0.010(4)	-0.014(3)	-0.011(4)
C32	0.038(5)	0.084(8)	0.086(7)	0.014(6)	-0.018(5)	-0.009(5)
C33	0.041(4)	0.043(5)	0.059(5)	-0.012(4)	-0.002(3)	0.018(4)
C34	0.074(6)	0.033(5)	0.084(7)	0.019(5)	-0.020(5)	0.011(4)
C35	0.079(6)	0.045(6)	0.050(5)	0.020(4)	-0.012(4)	-0.026(5)
C36	0.051(5)	0.063(6)	0.030(4)	0.006(4)	0.001(3)	-0.013(4)
C37	0.025(3)	0.038(4)	0.032(3)	-0.007(3)	0.002(3)	0.001(3)
C38	0.032(3)	0.021(4)	0.036(4)	-0.001(3)	0.002(3)	-0.007(3)
C39	0.029(3)	0.038(4)	0.034(3)	-0.008(3)	-0.001(3)	-0.007(3)
C40	0.028(4)	0.032(4)	0.050(4)	-0.013(4)	-0.006(3)	0.003(3)
C41	0.039(4)	0.034(5)	0.040(4)	0.002(3)	-0.003(3)	-0.003(3)
C42	0.036(4)	0.029(4)	0.040(4)	0.009(3)	0.000(3)	-0.001(3)
C43	0.025(3)	0.042(5)	0.031(4)	0.008(3)	0.002(3)	0.003(3)
C44	0.044(4)	0.046(5)	0.032(4)	0.006(4)	0.005(3)	0.007(4)
C45	0.058(5)	0.030(5)	0.036(4)	-0.008(3)	-0.003(3)	0.015(4)

## Bond Distances [Å]

Br1-C10	2.008(8)	N1-C3	1.478(8)
Br2-C11	1.984(8)	N1-C7	1.476(8)
Br3-C25	1.985(8)	N2-C16	1.334(9)
Br4-C26	1.957(7)	N2-C18	1.469(9)

---

Br5-C40	1.976(6)	N2-C22	1.478(8)
Br6-C41	1.989(6)	N3-C31	1.357(10)
F1-C2	1.351(10)	N3-C37	1.477(8)
F2-C2	1.334(10)	N3-C33	1.502(10)
F3-C2	1.330(9)	C1-C2	1.529(10)
F4-C17	1.316(8)	C3-C4	1.492(11)
F5-C17	1.367(9)	C4-C5	1.522(11)
F6-C17	1.324(10)	C5-C6	1.531(11)
F7-C32	1.326(12)	C6-C7	1.519(10)
F8-C32	1.326(12)	C7-C8	1.558(10)
F9-C32	1.322(13)	C8-C9	1.528(9)
O1-C1	1.224(8)	C8-C13	1.514(9)
O2-C15	1.374(9)	C9-C10	1.540(10)
O2-C8	1.464(8)	C10-C11	1.521(11)
O3-C15	1.212(9)	C11-C12	1.512(11)
O4-C16	1.227(8)	C12-C13	1.486(10)
O5-C23	1.441(8)	C13-C14	1.331(11)
O5-C30	1.371(9)	C14-C15	1.449(10)
O6-C30	1.182(9)	C3-H3B	0.9904
O7-C31	1.199(11)	C3-H3A	0.9894
O8-C45	1.373(8)	C4-H4B	0.9901
O8-C38	1.459(8)	C4-H4A	0.9898
O9-C45	1.206(9)	C5-H5B	0.9904
N1-C1	1.340(8)	C5-H5A	0.9907
C6-H6B	0.9905	C20-H20B	0.9899
C6-H6A	0.9892	C20-H20A	0.9903
C7-H7	0.9993	C21-H21A	0.9899
C9-H9B	0.9896	C21-H21B	0.9900
C9-H9A	0.9889	C22-H22	1.0003
C10-H10	0.9991	C24-H24A	0.9899
C11-H11	0.9991	C24-H24B	0.9905
C12-H12B	0.9903	C25-H25	1.0003
C12-H12A	0.9894	C26-H26	0.9995
C14-H14	0.9502	C27-H27B	0.9915
C16-C17	1.512(10)	C27-H27A	0.9895
C18-C19	1.530(11)	C29-H29	0.9504
C19-C20	1.538(11)	C31-C32	1.558(11)
C20-C21	1.529(12)	C33-C34	1.490(13)
C21-C22	1.522(9)	C34-C35	1.536(13)
C22-C23	1.582(10)	C35-C36	1.498(13)
C23-C24	1.543(9)	C36-C37	1.524(10)
C23-C28	1.493(9)	C37-C38	1.543(9)
C24-C25	1.532(9)	C38-C39	1.567(9)
C25-C26	1.502(9)	C38-C43	1.497(9)
C26-C27	1.545(10)	C39-C40	1.526(10)
C27-C28	1.498(9)	C40-C41	1.519(9)
C28-C29	1.308(9)	C41-C42	1.517(9)
C29-C30	1.483(10)	C42-C43	1.519(10)
C18-H18A	0.9902	C43-C44	1.326(10)
C18-H18B	0.9904	C44-C45	1.453(11)
C19-H19A	0.9916	C33-H33A	0.9910
C19-H19B	0.9896	C33-H33B	0.9904
C34-H34A	0.9893	C39-H39A	0.9889
C34-H34B	0.9881	C39-H39B	0.9891
C35-H35A	0.9896	C40-H40	0.9994
C35-H35B	0.9908	C41-H41	1.0000
C36-H36A	0.9890	C42-H42A	0.9897
C36-H36B	0.9902	C42-H42B	0.9905
C37-H37	1.0000	C44-H44	0.9493

---

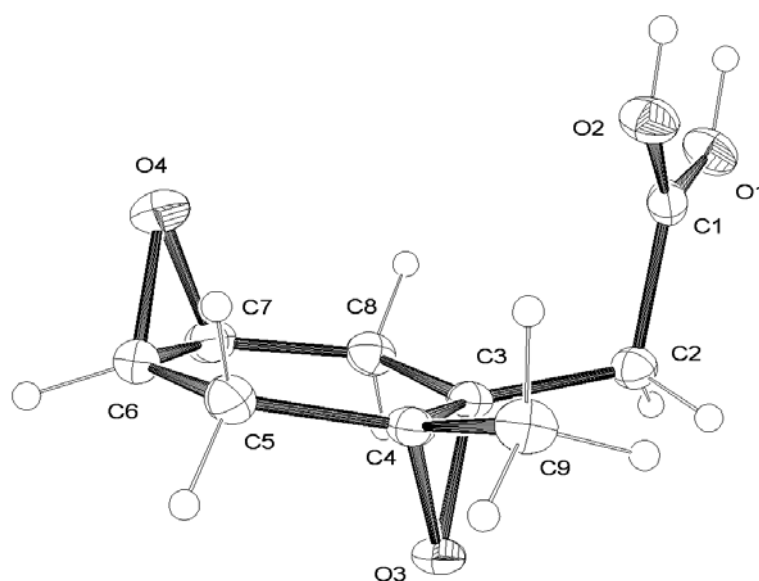
## Bond Angles [°]

C8-O2-C15	109.0(5)	C7-C8-C9	114.4(6)
C23-O5-C30	109.8(5)	C9-C8-C13	109.2(6)
C38-O8-C45	108.9(5)	O2-C8-C13	103.3(5)
C1-N1-C7	117.1(5)	C7-C8-C13	113.8(5)
C1-N1-C3	124.6(5)	O2-C8-C9	107.4(5)
C3-N1-C7	118.2(5)	O2-C8-C7	107.9(5)
C16-N2-C18	126.4(5)	C8-C9	-C10 114.2(5)
C18-N2-C22	115.6(5)	Br1-C10-C11	106.0(5)
C16-N2-C22	116.9(5)	Br1-C10-C9	112.1(5)
C33-N3-C37	115.7(5)	C9-C10-C11	114.7(6)
C31-N3-C37	117.4(6)	Br2-C11-C10	106.3(5)
C31-N3-C33	125.5(6)	C10-C11-C12	115.2(7)
O1-C1-C2	116.8(6)	Br2-C11-C12	109.5(5)
N1-C1-C2	119.0(6)	C11-C12-C13	109.3(6)
O1-C1-N1	124.2(6)	C8-C13-C14	109.1(6)
F2-C2-C1	113.0(7)	C8-C13-C12	119.5(6)
F2-C2-F3	107.5(7)	C12-C13-C14	130.5(7)
F1-C2-F3	105.9(7)	C13-C14-C15	109.5(7)
F1-C2-C1	112.3(6)	O2-C15-C14	108.8(6)
F3-C2-C1	110.5(6)	O2-C15-O3	119.5(6)
F1-C2-F2	107.3(6)	O3-C15-C14	131.7(7)
N1-C3-C4	110.4(6)	C4-C3-H3A	109.57
C3-C4-C5	110.9(6)	N1-C3-H3B	109.57
C4-C5-C6	109.1(6)	C4-C3-H3B	109.59
C5-C6-C7	115.8(6)	H3A-C3-H3B	108.12
N1-C7-C8	111.8(5)	N1-C3-H3A	109.56
C6-C7-C8	115.0(6)	C3-C4-H4A	109.44
N1-C7-C6	110.4(6)	C3-C4-H4B	109.41
C5-C4-H4B	109.48	C13-C12-H12A	109.87
H4A-C4-H4B	108.08	C13-C12-H12B	109.89
C5-C4-H4A	109.53	H12A-C12-H12B	108.30
C6-C5-H5A	109.95	C11-C12-H12A	109.72
C4-C5-H5A	109.77	C13-C14-H14	125.22
C4-C5-H5B	109.83	C15-C14-H14	125.30
H5A-C5-H5B	108.23	N2-C16-C17	119.3(5)
C6-C5-H5B	109.90	O4-C16-N2	124.3(6)
C7-C6-H6B	108.30	O4-C16-C17	116.2(6)
C5-C6-H6B	108.32	F4-C17-F6	107.7(6)
C7-C6-H6A	108.40	F4-C17-C16	112.0(6)
H6A-C6-H6B	107.45	F5-C17-F6	106.4(6)
C5-C6-H6A	108.30	F5-C17-C16	112.1(6)
C6-C7-H7	106.36	F4-C17-F5	105.4(7)
C8-C7-H7	106.33	F6-C17-C16	112.8(7)
N1-C7-H7	106.31	N2-C18-C19	110.8(6)
C8-C9-H9B	108.65	C18-C19-C20	110.5(7)
C10-C9-H9A	108.71	C19-C20-C21	110.8(7)
C10-C9-H9B	108.71	C20-C21-C22	109.9(6)
H9A-C9-H9B	107.71	N2-C22-C21	110.2(6)
C8-C9-H9A	108.66	N2-C22-C23	109.8(5)
Br1-C10-H10	107.98	C21-C22-C23	113.5(6)
C11-C10-H10	107.94	C22-C23-C28	113.9(5)
C9-C10-H10	107.86	C24-C23-C28	110.1(5)
C12-C11-H11	108.55	C22-C23-C24	114.1(5)
Br2-C11-H11	108.55	O5-C23-C22	105.4(5)
C10-C11-H11	108.52	O5-C23-C24	108.8(5)
C11-C12-H12B	109.71	O5-C23-C28	103.9(5)
C23-C24-C25	114.2(5)	C19-C20-H20B	109.53
Br3-C25-C24	112.3(5)	C21-C20-H20A	109.45

Br3-C25-C26	106.8(5)	C20-C21-H21B	109.72
C24-C25-C26	115.3(6)	C22-C21-H21A	109.67
Br4-C26-C25	108.9(5)	C22-C21-H21B	109.73
Br4-C26-C27	110.6(5)	C20-C21-H21A	109.67
C25-C26-C27	111.8(6)	H21A-C21-H21B	108.16
C26-C27-C28	108.7(5)	N2-C22-H22	107.79
C23-C28-C27	119.0(5)	C21-C22-H22	107.75
C23-C28-C29	109.6(6)	C23-C22-H22	107.68
C27-C28-C29	130.8(6)	C23-C24-H24B	108.69
C28-C29-C30	109.4(6)	C25-C24-H24A	108.75
O6-C30-C29	131.4(7)	C23-C24-H24A	108.73
O5-C30-O6	122.0(7)	C25-C24-H24B	108.70
O5-C30-C29	106.5(6)	H24A-C24-H24B	107.57
N2-C18-H18B	109.48	C26-C25-H25	107.42
C19-C18-H18A	109.56	Br3-C25-H25	107.33
N2-C18-H18A	109.52	C24-C25-H25	107.40
C19-C18-H18B	109.47	C25-C26-H26	108.42
H18A-C18-H18B	108.00	C27-C26-H26	108.52
H19A-C19-H19B	107.99	Br4-C26-H26	108.47
C20-C19-H19A	109.53	H27A-C27-H27B	108.35
C20-C19-H19B	109.58	C26-C27-H27B	109.92
C18-C19-H19A	109.51	C28-C27-H27A	109.99
C18-C19-H19B	109.66	C26-C27-H27A	109.97
H20A-C20-H20B	108.11	C28-C27-H27B	109.96
C21-C20-H20B	109.47	C28-C29-H29	125.28
C19-C20-H20A	109.46	C30-C29-H29	125.34
O7-C31-N3	124.9(7)	C40-C41-C421	14.6(6)
O7-C31-C32	118.2(8)	C41-C42-C43	108.2(5)
N3-C31-C32	116.9(7)	C38-C43-C42	118.4(5)
F7-C32-F8	110.6(8)	C38-C43-C44	109.3(6)
F7-C32-F9	106.3(8)	C42-C43-C44	131.5(6)
F7-C32-C31	111.8(7)	C43-C44-C45	109.4(6)
F8-C32-F9	106.3(8)	O8-C45-O9	120.0(6)
F8-C32-C3	1113.0(7)	O8-C45-C44	108.4(6)
F9-C32-C3	1108.5(8)	O9-C45-C44	131.6(6)
N3-C33-C	34111.7(7)	N3-C33-H33A	109.25
C33-C34-C35	110.6(7)	N3-C33-H33B	109.25
C34-C35-C36	111.7(7)	C34-C33-H33A	109.24
C35-C36-C37	115.0(6)	C34-C33-H33B	109.33
N3-C37-C36	110.6(6)	H33A-C33-H33B	107.95
N3-C37-C38	111.9(5)	C33-C34-H34A	109.52
C36-C37-C38	116.4(6)	C33-C34-H34B	109.50
O8-C38-C37	109.7(5)	C35-C34-H34A	109.44
O8-C38-C39	107.0(5)	C35-C34-H34B	109.49
O8-C38-C43	103.9(5)	H34A-C34-H34B	108.23
C37-C38-C39	113.8(5)	C34-C35-H35A	109.29
C37-C38-C43	114.8(5)	C34-C35-H35B	109.21
C39-C38-C43	106.8(5)	C36-C35-H35A	109.30
C38-C39-C40	115.8(5)	C36-C35-H35B	109.26
Br5-C40-C39	111.4(4)	H35A-C35-H35B	108.02
Br5-C40-C41	107.7(5)	C35-C36-H36A	108.54
C39-C40-C41	115.1(5)	C35-C36-H36B	108.51
Br6-C41-C40	106.6(4)	C37-C36-H36A	108.46
Br6-C41-C42	109.4(4)	C37-C36-H36B	108.52
H36A-C36-H36B	107.63	C41-C40-H40	107.45
N3-C37-H37	105.64	Br6-C41-H41	108.60
C36-C37-H37	105.74	C40-C41-H41	108.70
C38-C37-H37	105.78	C42-C41-H41	108.77
C38-C39-H39A	108.27	C41-C42-H42A	110.16
C38-C39-H39B	108.29	C41-C42-H42B	110.06

C40-C39-H39A	108.37	C43-C42-H42A	110.01
C40-C39-H39B	108.37	C43-C42-H42B	110.07
H39A-C39-H39B	107.48	H42A-C42-H42B	108.37
Br5-C40-H40	107.47	C43-C44-H44	125.23
C39-C40-H40	107.39	C45-C44-H44	125.34

#### 6.4 Röntgenstruktur von $\{(1SR,3RS,5SR,7SR)\text{-7-Methyl-4,8-dioxatricyclo[5.1.0.0}^*3,5^*]\text{oct-1-yl}\}$ essigsäure ( $\pm$ )-90



##### Crystal Data

Formula	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>
Formula Weight	184.19
Crystal System	Triclinic
Space group	P-1 (No. 2)
a, b, c [Å]	5.8918(2), 8.3157(3), 9.0672(4)
alpha, beta, gamma [°]	101.292(2), 96.881(2), 101.372(3)
V [Å <sup>3</sup> ]	421.25(3)
Z	2
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.452
Mu(MoKa) [ /mm ]	1.452
F(000)	196
Crystal Size [mm]	0.08 x 0.12 x 0.18

##### Data Collection

Temperature (K)	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.6, 27.6
Dataset	-7: 7; -10: 9; -11: 11
Tot., Uniq. Data, R(int)	3427, 1939, 0.024
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	1483

##### Refinement

Nref, Npar	1939, 171
R, wR2, S	0.0393, 0.0989, 1.
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0409P)^2]$	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	-
Min. and Max. Resd. Dens. [ $e/\text{\AA}^{-3}$ ]	-0.19, 0.15

## Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [ $\text{\AA}^2$ ]
O1	0.9956(2)	0.60505(13)	0.68720(13)	0.0368(3)
O2	0.7344(2)	0.39279(13)	0.52857(12)	0.0359(4)
O3	0.37616(17)	0.28755(12)	0.87653(11)	0.0293(3)
O4	0.8100(2)	-0.00032(15)	0.77565(14)	0.0454(4)
C1	0.8014(3)	0.49713(17)	0.65486(16)	0.0272(4)
C2	0.6428(3)	0.49426(17)	0.77298(16)	0.0277(4)
C3	0.5895(2)	0.32345(17)	0.81305(15)	0.0251(4)
C4	0.3898(2)	0.18768(17)	0.72741(15)	0.0261(4)
C5	0.3877(3)	0.00574(18)	0.72668(19)	0.0346(5)
C6	0.5859(3)	-0.0259(2)	0.82755(19)	0.0392(5)
C7	0.7826(3)	0.1097(2)	0.91310(18)	0.0374(5)
C8	0.7977(3)	0.2889(2)	0.90557(17)	0.0320(5)
C9	0.2240(3)	0.2107(2)	0.59829(18)	0.0339(5)

## Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [ $\text{\AA}^2$ ]
H6	0.553(3)	-0.126(2)	0.870(2)	0.050(5)
H7	0.871(3)	0.094(2)	1.007(2)	0.048(5)
*H11	1.082(8)	0.600(5)	0.615(6)	0.070(17)
H21	0.724(3)	0.5825(19)	0.8678(18)	0.028(4)
H22	0.497(3)	0.524(2)	0.7300(19)	0.036(4)
H51	0.384(3)	-0.054(2)	0.620(2)	0.043(5)
H52	0.233(3)	-0.044(2)	0.755(2)	0.053(5)
H81	0.940(3)	0.331(2)	0.866(2)	0.043(5)
H82	0.814(3)	0.358(2)	1.014(2)	0.049(5)
H91	0.221(3)	0.332(2)	0.609(2)	0.051(5)
H92	0.065(3)	0.144(2)	0.599(2)	0.044(5)
H93	0.272(3)	0.171(2)	0.502(2)	0.054(5)
*H12	0.823(9)	0.393(5)	0.471(6)	0.031(18)

## (An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O1	0.0343(6)	0.0390(6)	0.0322(6)	0.0078(5)	0.0069(5)	-0.0039(5)
O2	0.0405(7)	0.0365(6)	0.0264(6)	0.0010(4)	0.0096(5)	0.0021(5)
O3	0.0276(5)	0.0349(5)	0.0257(5)	0.0037(4)	0.0117(4)	0.0067(4)
O4	0.0450(7)	0.0508(7)	0.0497(7)	0.0120(6)	0.0235(6)	0.0226(6)
C1	0.0313(7)	0.0241(6)	0.0275(7)	0.0083(5)	0.0052(6)	0.0069(6)
C2	0.0285(7)	0.0265(7)	0.0270(7)	0.0035(6)	0.0065(6)	0.0052(6)
C3	0.0245(7)	0.0303(7)	0.0223(6)	0.0060(5)	0.0085(5)	0.0074(6)



C4	0.0266(7)	0.0290(7)	0.0237(7)	0.0051(5)	0.0097(5)	0.0063(6)
C5	0.0373(9)	0.0279(7)	0.0398(9)	0.0076(6)	0.0153(7)	0.0046(6)
C6	0.0470(10)	0.0361(8)	0.0475(9)	0.0193(7)	0.0262(8)	0.0192(7)
C7	0.0400(9)	0.0505(9)	0.0328(8)	0.0171(7)	0.0137(7)	0.0240(8)
C8	0.0285(8)	0.0415(8)	0.0277(8)	0.0104(6)	0.0047(6)	0.0090(6)
C9	0.0297(8)	0.0400(9)	0.0289(8)	0.0048(6)	0.0027(6)	0.0049(7)

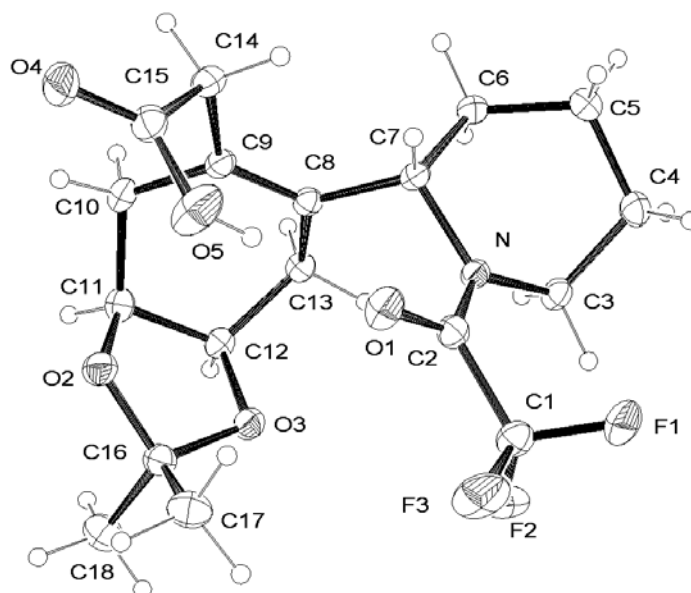
## Bond Distances [Å]

O1-C1	1.270(2)	C5-C6	1.493(2)
O2-C1	1.2599(18)	C6-C7	1.464(2)
O3-C3	1.4467(16)	C7-C8	1.491(2)
O3-C4	1.4618(16)	C2-H21	1.011(16)
O4-C6	1.445(2)	C2-H22	0.996(18)
O4-C7	1.441(2)	C5-H51	0.993(18)
O1-H11	0.88(5)	C5-H52	1.008(18)
O2-H12	0.78(5)	C6-H6	0.979(17)
C1-C2	1.504(2)	C7-H7	0.989(18)
C2-C3	1.517(2)	C8-H81	0.980(18)
C3-C8	1.509(2)	C8-H82	1.020(18)
C3-C4	1.4751(19)	C9-H91	0.998(17)
C4-C9	1.500(2)	C9-H92	0.992(18)
C4-C5	1.509(2)	C9-H93	0.967(18)

## Bond Angles [°]

C3-O3-C4	60.95(8)	C1-C2-H21	108.3(10)
C6-O4-C7	60.97(11)	C1-C2-H22	106.8(10)
C1-O1-H11	115(3)	C3-C2-H21	109.1(9)
C1-O2-H12	116(4)	C3-C2-H22	111.4(10)
O1-C1-C2	118.34(13)	H21-C2-H22	109.6(14)
O1-C1-O2	123.31(15)	C4-C5-H51	108.0(10)
O2-C1-C2	118.34(14)	C4-C5-H52	106.7(10)
C1-C2-C3	111.43(12)	C6-C5-H51	109.3(10)
O3-C3-C4	60.03(8)	C6-C5-H52	110.3(10)
O3-C3-C2	114.64(12)	H51-C5-H52	105.8(14)
C2-C3-C8	112.75(12)	O4-C6-H6	113.1(11)
O3-C3-C8	112.88(11)	C5-C6-H6	117.0(11)
C2-C3-C4	121.76(12)	C7-C6-H6	115.9(10)
C4-C3-C8	122.30(13)	O4-C7-H7	113.9(10)
O3-C4-C9	114.12(11)	C6-C7-H7	118.7(10)
C3-C4-C5	120.82(12)	C8-C7-H7	114.5(10)
O3-C4-C5	113.59(11)	C3-C8-H81	109.0(10)
C5-C4-C9	113.70(12)	C3-C8-H82	107.0(10)
C3-C4-C9	122.35(13)	C7-C8-H81	109.5(10)
O3-C4-C3	59.02(8)	C7-C8-H82	108.0(10)
C4-C5-C6	116.30(13)	H81-C8-H82	107.1(14)
C5-C6-C7	122.34(14)	C4-C9-H91	110.7(10)
O4-C6-C5	115.65(14)	C4-C9-H92	108.5(10)
O4-C6-C7	59.39(11)	C4-C9-H93	110.3(11)
O4-C7-C6	59.65(11)	H91-C9-H92	110.0(15)
O4-C7-C8	115.63(13)	H91-C9-H93	108.5(14)
C6-C7-C8	122.11(15)	H92-C9-H93	108.9(15)
C3-C8-C7	115.80(14)		

### 6.5 **{(3*aR*,7*aS*)-2,2-Dimethyl-6-[(*S*)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-2-yl]-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-5-yl}essigsäure (126)**



#### Crystal Data

Formula	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>
Formula Weight	391.38
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P212121 (No. 19)
a, b, c [Å]	8.4537(1), 8.5671(1), 25.2024(4)
alpha, beta, gamma [°]	-
V [Å <sup>3</sup> ]	1825.25(4)
Z	4
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.424
Mu(MoKa) [1/mm]	0.122
F(000)	824
Crystal Size [mm]	0.05 x 0.07 x 0.17

#### Data Collection

Temperature (K)	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.2, 27.5
Dataset	-10: 10; -11: 11; -32: 32
Tot., Uniq. Data, R(int)	4173, 4173, 0.000
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	3650

#### Refinement

Nref, Npar	4173, 341
R, wR2, S	0.0336, 0.0771, 1.05
w = 1/[s <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> ) + (0.0409P) <sup>2</sup> ]	where P = (Fo <sup>2</sup> + 2Fc <sup>2</sup> )/3
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	-0.30(6)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å <sup>-3</sup> ]	-0.14, 0.16

## Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å <sup>2</sup> ]
F1	0.92925(15)	0.73042(13)	0.25065(4)	0.0533(4)
F2	0.87601(15)	0.97239(13)	0.24226(4)	0.0534(4)
F3	0.69723(13)	0.81342(18)	0.26724(5)	0.0644(5)
O1	0.78542(14)	0.84902(16)	0.36303(5)	0.0396(4)
O2	0.64981(14)	1.29524(15)	0.41267(4)	0.0370(4)
O3	0.81043(13)	1.27764(14)	0.34197(4)	0.0334(3)
O4	0.60703(15)	0.93378(16)	0.53760(5)	0.0439(4)
O5	0.63221(17)	0.8814(2)	0.45369(6)	0.0587(6)
N	1.03969(14)	0.91100(15)	0.34291(5)	0.0254(3)
C1	0.8485(2)	0.8477(2)	0.27220(7)	0.0357(5)
C2	0.89235(19)	0.87140(18)	0.33073(6)	0.0294(5)
C3	1.17448(19)	0.9229(2)	0.30575(6)	0.0301(5)
C4	1.3002(2)	0.8021(2)	0.31904(7)	0.0366(5)
C5	1.3232(2)	0.7844(2)	0.37886(7)	0.0369(5)
C6	1.25399(19)	0.9214(2)	0.40940(6)	0.0319(5)
C7	1.07513(18)	0.93259(19)	0.40073(5)	0.0264(4)
C8	1.00459(17)	1.08472(19)	0.42025(6)	0.0256(4)
C9	0.91195(18)	1.09683(19)	0.46306(6)	0.0275(4)
C10	0.8514(2)	1.2568(2)	0.47855(6)	0.0325(5)
C11	0.7984(2)	1.3538(2)	0.43145(6)	0.0319(5)
C12	0.90858(19)	1.34133(19)	0.38278(6)	0.0290(5)
C13	1.04839(19)	1.23276(18)	0.39107(6)	0.0277(4)
C14	0.8672(2)	0.9654(2)	0.50026(6)	0.0327(5)
C15	0.6924(2)	0.9272(2)	0.49946(7)	0.0346(5)
C16	0.65083(19)	1.30741(19)	0.35636(6)	0.0320(5)
C17	0.5480(2)	1.1819(2)	0.33336(8)	0.0440(6)

## Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å <sup>2</sup> ]
H5	0.693(4)	0.889(4)	0.4281(12)	0.092(10)
H7	1.0248(19)	0.841(2)	0.4195(6)	0.023(4)
H11	0.790(2)	1.465(2)	0.4419(7)	0.034(5)
H12	0.946(2)	1.445(2)	0.3713(7)	0.031(4)
H31	1.137(2)	0.913(2)	0.2689(7)	0.033(4)
H32	1.217(2)	1.028(2)	0.3107(8)	0.042(5)
H41	1.271(2)	0.700(3)	0.3022(8)	0.050(6)
H42	1.401(3)	0.839(3)	0.3040(9)	0.057(6)
H51	1.271(2)	0.690(3)	0.3912(8)	0.045(6)
H52	1.439(3)	0.775(3)	0.3873(8)	0.057(6)
H61	1.308(2)	1.016(2)	0.3988(7)	0.033(5)
H62	1.268(2)	0.907(2)	0.4479(8)	0.045(5)
H101	0.761(2)	1.248(2)	0.5037(7)	0.031(4)
H102	0.937(2)	1.311(2)	0.4982(8)	0.051(6)
H131	1.130(2)	1.291(2)	0.4113(7)	0.032(4)
H132	1.097(2)	1.207(2)	0.3550(7)	0.034(5)
H141	0.920(2)	0.867(2)	0.4903(7)	0.030(4)
H142	0.896(2)	0.998(2)	0.5366(8)	0.043(5)
H171	0.579(3)	1.076(3)	0.3471(9)	0.057(6)
H172	0.433(3)	1.206(3)	0.3422(8)	0.053(6)
H173	0.560(3)	1.188(3)	0.2918(9)	0.065(7)
H181	0.671(3)	1.555(3)	0.3542(9)	0.056(6)
H182	0.487(3)	1.486(3)	0.3504(9)	0.064(7)
H183	0.604(3)	1.478(3)	0.3018(10)	0.071(7)

## (An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
F1	0.0720(8)	0.0468(6)	0.0412(6)	-0.0191(5)	-0.0051(6)	0.0051(6)
F2	0.0660(8)	0.0504(6)	0.0438(6)	0.0114(5)	-0.0185(5)	-0.0033(6)
F3	0.0379(6)	0.1037(11)	0.0515(7)	-0.0117(7)	-0.0130(5)	-0.0199(7)
O1	0.0298(6)	0.0511(7)	0.0378(6)	-0.0079(6)	0.0041(5)	-0.0101(6)
O2	0.0306(6)	0.0492(7)	0.0312(6)	0.0021(5)	0.0015(5)	0.0001(5)
O3	0.0291(6)	0.0424(6)	0.0286(5)	-0.0042(5)	-0.0005(4)	0.0011(5)
O4	0.0411(7)	0.0503(7)	0.0403(7)	0.0055(6)	0.0147(5)	0.0051(6)
O5	0.0409(8)	0.0964(13)	0.0388(7)	-0.0081(8)	0.0055(6)	-0.0250(8)
N	0.0249(6)	0.0289(6)	0.0225(6)	-0.0024(5)	-0.0002(5)	0.0001(5)
C1	0.0353(9)	0.0377(9)	0.0340(8)	-0.0046(7)	-0.0049(7)	-0.0045(8)
C2	0.0301(8)	0.0272(8)	0.0310(8)	-0.0040(6)	-0.0023(6)	-0.0005(6)
C3	0.0287(8)	0.0369(9)	0.0248(8)	-0.0014(7)	0.0040(6)	-0.0016(7)
C4	0.0303(9)	0.0429(10)	0.0366(9)	-0.0060(8)	0.0013(7)	0.0067(8)
C5	0.0351(9)	0.0402(10)	0.0353(9)	0.0004(8)	-0.0021(7)	0.0096(8)
C6	0.0305(8)	0.0383(9)	0.0269(8)	-0.0028(7)	-0.0048(6)	0.0037(7)
C7	0.0293(8)	0.0291(8)	0.0207(7)	-0.0001(6)	-0.0006(6)	0.0001(7)
C8	0.0244(7)	0.0283(7)	0.0240(7)	-0.0019(6)	-0.0023(6)	-0.0017(6)
C9	0.0278(7)	0.0327(8)	0.0221(7)	-0.0011(6)	-0.0013(6)	-0.0012(6)
C10	0.0350(9)	0.0367(9)	0.0258(7)	-0.0054(7)	0.0043(7)	-0.0010(7)
C11	0.0340(9)	0.0295(8)	0.0323(8)	-0.0042(7)	0.0025(7)	0.0003(7)
C12	0.0314(8)	0.0272(8)	0.0285(8)	-0.0011(6)	0.0004(6)	-0.0029(6)
C13	0.0268(8)	0.0292(8)	0.0270(7)	0.0000(6)	0.0018(6)	-0.0035(7)
C14	0.0361(9)	0.0381(9)	0.0240(7)	0.0040(7)	0.0014(7)	0.0010(7)
C15	0.0367(9)	0.0341(8)	0.0330(8)	0.0043(7)	0.0060(7)	0.0010(7)
C16	0.0293(8)	0.0354(9)	0.0313(8)	0.0040(7)	0.0005(6)	0.0015(7)
C17	0.0378(10)	0.0466(11)	0.0475(11)	0.0042(9)	-0.0089(8)	-0.0048(9)
C18	0.0517(12)	0.0399(11)	0.0515(12)	0.0062(9)	-0.0036(10)	0.0098(9)

## Bond Distances [Å]

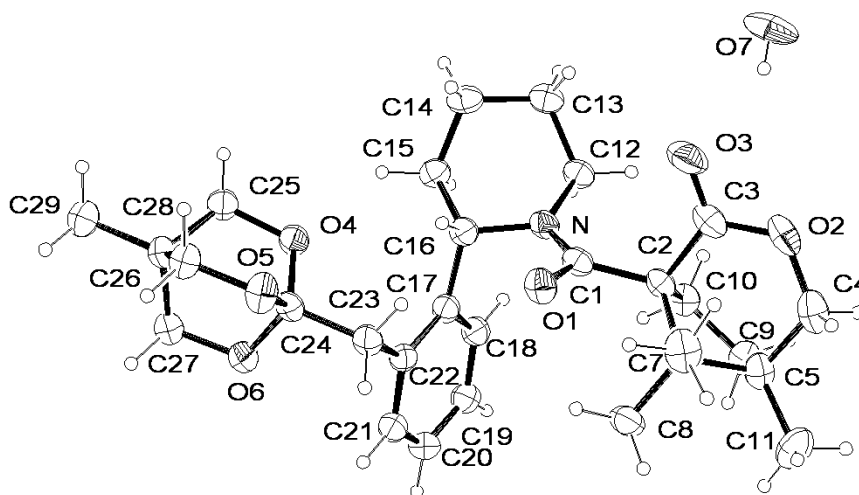
F1-C1	1.331(2)	C14-C15	1.514(2)
F2-C1	1.328(2)	C16-C17	1.499(2)
F3-C1	1.318(2)	C16-C18	1.521(2)
O1-C2	1.231(2)	C3-H31	0.985(18)
O2-C11	1.433(2)	C3-H32	0.977(17)
O2-C16	1.4230(18)	C4-H41	1.00(2)
O3-C12	1.4297(19)	C4-H42	0.98(3)
O3-C16	1.4202(19)	C5-H51	0.97(2)
O4-C15	1.203(2)	C5-H52	1.01(3)
O5-C15	1.320(2)	C6-H61	0.968(17)
O5-H5	0.83(3)	C6-H62	0.99(2)
N-C2	1.327(2)	C7-H7	1.010(17)
N-C7	1.4991(18)	C10-H101	0.996(17)
N-C3	1.478(2)	C10-H102	0.992(18)
C1-C2	1.534(2)	C11-H11	0.991(17)
C3-C4	1.521(2)	C12-H12	0.986(17)
C4-C5	1.528(2)	C13-H131	0.992(17)
C5-C6	1.521(2)	C13-H132	1.022(18)
C6-C7	1.531(2)	C14-H141	0.986(17)
C7-C8	1.515(2)	C14-H142	0.99(2)
C8-C13	1.512(2)	C17-H171	1.01(3)
C8-C9	1.337(2)	C17-H172	1.02(3)
C9-C10	1.514(2)	C17-H173	1.05(2)
C9-C14	1.513(2)	C18-H181	1.02(3)

C10-C11	1.517(2)	C18-H182	1.01(3)
C11-C12	1.544(2)	C18-H183	0.94(3)
C12-C13	1.518(2)		

## Bond Angles [°]

C11-O2-C16	107.36(12)	C9-C10-C11	113.20(13)
C12-O3-C16	107.40(11)	O2-C11-C10	109.00(13)
C15-O5-H5	115(2)	O2-C11-C12	104.02(12)
C2-N-C3	126.48(13)	C10-C11-C12	113.93(14)
C2-N-C7	116.36(12)	O3-C12-C13	108.48(13)
C3-N-C7	116.95(11)	C11-C12-C13	113.74(13)
F1-C1-F2	106.59(14)	O3-C12-C11	104.35(12)
F1-C1-F3	106.91(15)	C8-C13-C12	112.96(13)
F2-C1-F3	107.17(15)	C9-C14-C15	113.37(14)
F2-C1-C2	113.41(14)	O4-C15-O5	118.73(16)
F3-C1-C2	110.80(14)	O4-C15-C14	124.38(16)
F1-C1-C2	111.61(14)	O5-C15-C14	116.88(15)
O1-C2-C1	115.95(14)	O2-C16-C17	109.24(14)
N-C2-C1	118.88(14)	O2-C16-C18	110.76(14)
O1-C2-N	125.16(14)	O2-C16-O3	104.32(12)
N-C3-C4	110.62(13)	O3-C16-C18	110.83(15)
C3-C4-C5	111.95(14)	C17-C16-C18	112.49(15)
C4-C5-C6	111.96(14)	O3-C16-C17	108.86(13)
C5-C6-C7	110.86(13)	N-C3-H31	110.1(10)
N-C7-C6	109.17(11)	N-C3-H32	105.4(11)
N-C7-C8	110.06(12)	C4-C3-H31	112.0(10)
C6-C7-C8	113.34(13)	C4-C3-H32	110.0(10)
C7-C8-C9	124.00(14)	H31-C3-H32	108.5(15)
C7-C8-C13	117.85(12)	C3-C4-H41	109.2(11)
C9-C8-C13	118.08(14)	C3-C4-H42	107.5(15)
C8-C9-C14	126.05(15)	C5-C4-H41	111.2(12)
C10-C9-C14	115.42(13)	C5-C4-H42	107.6(14)
C8-C9-C10	118.44(14)	H41-C4-H42	109.3(18)
C4-C5-H51	109.9(12)	C13-C12-H12	110.0(10)
C4-C5-H52	109.9(12)	C8-C13-H131	110.0(10)
C6-C5-H51	107.8(13)	C8-C13-H132	110.5(10)
C6-C5-H52	109.2(14)	C12-C13-H131	107.7(10)
H51-C5-H52	107.9(18)	C12-C13-H132	108.8(10)
C5-C6-H61	109.0(10)	H131-C13-H132	106.6(14)
C5-C6-H62	110.8(10)	C9-C14-H141	111.4(10)
C7-C6-H61	112.0(10)	C9-C14-H142	107.6(10)
C7-C6-H62	105.5(10)	C15-C14-H141	104.7(10)
H61-C6-H62	108.7(15)	C15-C14-H142	108.3(10)
N-C7-H7	106.0(9)	H141-C14-H142	111.5(14)
C6-C7-H7	107.5(9)	C16-C17-H171	111.3(14)
C8-C7-H7	110.5(9)	C16-C17-H172	108.9(14)
C9-C10-H101	110.8(10)	C16-C17-H173	107.0(14)
C9-C10-H102	107.8(10)	H171-C17-H172	111(2)
C11-C10-H101	108.2(10)	H171-C17-H173	111.2(19)
C11-C10-H102	110.5(11)	H172-C17-H173	107.4(18)
H101-C10-H102	106.1(15)	C16-C18-H181	112.5(14)
O2-C11-H11	111.2(10)	C16-C18-H182	107.8(14)
C10-C11-H11	109.9(10)	C16-C18-H183	110.4(16)
C12-C11-H11	108.7(10)	H181-C18-H182	110(2)
O3-C12-H12	108.6(10)	H181-C18-H183	108(2)
C11-C12-H12	111.4(10)	H182-C18-H183	108(2)

## 6.6 Röntgenstruktur von (1*S*,5*R*)-5,8,8-Trimethyl-1-((*S*)-2-[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-ylmethyl)phenyl]-piperidin-1-carbonyl)-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2-on (42a)



### Crystal Data

Formula	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>6</sub> · 0.5 H <sub>2</sub> O
Formula Weight	506.63
Crystal System	Orthorhombic
Space group	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (No. 19)
a, b, c [Å]	11.2523(4), 15.0170(4), 15.8746(6)
alpha, beta, gamma [°]	-
V [Å <sup>3</sup> ]	2682.42(16)
Z	4
D(calc) [g/cm <sup>3</sup> ]	1.255
Mu(MoKa) [1/mm]	0.088
F(000)	1092
Crystal Size [mm]	0.14 x 0.18 x 0.22

### Data Collection

Temperature (K)	200
Radiation [Å]	MoKa 0.71073
Theta Min-Max [°]	3.3, 27.5
Dataset	-13: 13; -17: 17; -18: 18
Tot., Uniq. Data, R(int)	4702, 4702, 0.000
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	4159

### Refinement

Nref, Npar	4702, 347
R, wR2, S	0.0412, 0.0935, 1.00
w = 1/[s <sup>2</sup> (Fo <sup>2</sup> ) + (0.0409P) <sup>2</sup> ]	where P = (Fo <sup>2</sup> + 2Fc <sup>2</sup> )/3
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00
Flack x	0.10(12)
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Å <sup>-3</sup> ]	-0.14, 0.15

## Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the non-Hydrogen atoms

Atom	x	y	z	U(eq) [Å <sup>2</sup> ]
O1	0.51689(16)	0.81582(9)	0.79514(10)	0.0574(5)
O2	0.30902(17)	0.92926(15)	1.00520(15)	0.0821(8)
O3	0.27657(18)	0.93598(15)	0.86884(15)	0.0853(8)
O4	0.67232(16)	0.82797(10)	0.52421(10)	0.0568(5)
O5	0.66107(17)	0.67615(11)	0.53348(11)	0.0615(6)
O6	0.84206(14)	0.74546(12)	0.53899(10)	0.0600(6)
N	0.52273(17)	0.96089(11)	0.76336(12)	0.0487(6)
C1	0.50317(19)	0.89313(14)	0.81820(15)	0.0480(7)
C2	0.47891(19)	0.91270(13)	0.91201(14)	0.0454(7)
C3	0.3472(2)	0.92521(18)	0.9252(2)	0.0632(9)
C4	0.3806(3)	0.8979(2)	1.0746(2)	0.0768(11)
C5	0.5105(2)	0.88403(15)	1.05674(16)	0.0570(8)
C6	0.5230(2)	0.83653(14)	0.97040(15)	0.0509(7)
C7	0.4466(3)	0.75133(16)	0.96420(18)	0.0707(10)
C8	0.6522(2)	0.81134(19)	0.95302(19)	0.0661(9)
C9	0.5696(3)	0.97516(16)	1.04088(15)	0.0583(8)
C10	0.5446(2)	0.99664(14)	0.94806(15)	0.0523(8)
C11	0.5657(3)	0.83576(19)	1.13150(18)	0.0821(13)
C12	0.4728(2)	1.05093(14)	0.76871(16)	0.0558(8)
C13	0.3924(3)	1.06904(19)	0.69340(18)	0.0676(9)
C14	0.4426(2)	1.03374(15)	0.61130(17)	0.0598(8)
C15	0.5742(2)	1.01153(14)	0.62047(15)	0.0524(8)
C16	0.5890(2)	0.93734(14)	0.68581(14)	0.0480(7)
C17	0.7175(2)	0.91765(14)	0.70982(13)	0.0481(7)
C18	0.7809(2)	0.98362(15)	0.75124(15)	0.0536(8)
C19	0.8958(2)	0.97119(18)	0.77914(16)	0.0592(8)
C20	0.9505(2)	0.89076(18)	0.76446(16)	0.0642(9)
C21	0.8890(2)	0.82341(17)	0.72337(15)	0.0584(8)
C22	0.7724(2)	0.83548(14)	0.69595(13)	0.0482(7)
C23	0.7104(2)	0.75720(14)	65516(14)	0.0510(7)
C24	0.72186(19)	0.75229(14)	0.56053(14)	0.0457(6)
C25	0.6772(2)	0.82594(15)	0.43372(15)	0.0547(8)
C26	0.6682(2)	0.66497(15)	0.44400(15)	0.0539(8)
C27	0.8594(2)	0.74054(17)	0.44920(15)	0.0546(8)
C28	0.73935(19)	0.74101(15)	0.40638(14)	0.0484(7)
C29	0.7501(2)	0.73362(18)	0.31097(15)	0.0620(9)
*O7	0.0941(3)	1.0744(3)	0.8814(4)	0.0940(19)

## Hydrogen Atom Positions and Isotropic Displacement Parameters

Atom	x	y	z	U(iso) [Å <sup>2</sup> ]
H4A	0.34690	0.84070	1.09440	0.0920
H4B	0.37330	0.94110	1.12140	0.0920
H7A	0.46830	0.71040	1.00980	0.1060
H7B	0.46070	0.72240	0.90980	0.1060
H7C	0.36240	0.76710	0.96910	0.1060
H8A	0.65910	0.78750	0.89580	0.0990
H8B	0.67780	0.76610	0.99360	0.0990
H8C	0.70250	0.86430	0.95860	0.0990
H9A	0.53490	1.02130	1.07810	0.0700
H9B	0.65620	0.97190	1.05140	0.0700
H10A	0.61970	1.00740	0.91720	0.0630
H10B	0.49380	1.05020	0.94310	0.0630
H11A	0.53490	0.77480	1.13410	0.1230

H11B	0.54540	0.86720	1.18360	0.1230
H11C	0.65220	0.83420	1.12490	0.1230
H12A	0.53810	1.09510	0.76990	0.0670
H12B	0.42670	1.05710	0.82150	0.0670
H13A	0.31400	1.04120	0.70360	0.0810
H13B	0.38000	1.13410	0.68820	0.0810
H14A	0.43230	1.07900	0.56650	0.0720
H14B	0.39850	0.97960	0.59440	0.0720
H15A	0.61850	1.06510	0.63870	0.0630
H15B	0.60660	0.99190	0.56560	0.0630
H16	0.55350	0.88170	0.66210	0.0580
H18	0.74370	1.03950	0.76080	0.0640
H19	0.93660	1.01740	0.80800	0.0710
H20	1.03010	0.88130	0.78240	0.0770
H21	0.92710	0.76790	0.71370	0.0700
H23A	0.74280	0.70160	0.67960	0.0610
H23B	0.62490	0.75980	0.66970	0.0610
H25A	0.72130	0.87840	0.41260	0.0660
H25B	0.59580	0.82770	0.41020	0.0660
H26A	0.58720	0.66430	0.41950	0.0650
H26B	0.70700	0.60750	0.43070	0.0650
H27A	0.90280	0.68530	0.43470	0.0660
H27B	0.90700	0.79200	0.42980	0.0660
H29A	0.78500	0.67590	0.29620	0.0930
H29B	0.80100	0.78160	0.28980	0.0930
H29C	0.67100	0.73860	0.28550	0.0930
*H74	0.137(4)	1.0334(19)	0.896(3)	0.066(16)
*H75	0.115(5)	1.1172(18)	0.909(3)	0.082(19)

## (An)isotropic Displacement Parameters

Atom	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
O1	0.0718(11)	0.0351(7)	0.0652(10)	-0.0069(7)	0.0062(8)	-0.0006(7)
O2	0.0547(11)	0.0958(15)	0.0957(16)	-0.0105(12)	0.0284(11)	0.0091(10)
O3	0.0470(10)	0.1019(15)	0.1069(16)	-0.0114(13)	-0.0056(11)	0.0148(10)
O4	0.0774(11)	0.0419(8)	0.0512(9)	0.0020(7)	0.0008(8)	0.0170(8)
O5	0.0842(12)	0.0431(8)	0.0572(10)	-0.0015(8)	0.0115(9)	-0.0174(8)
O6	0.0506(9)	0.0755(11)	0.0540(10)	-0.0032(9)	0.0030(7)	0.0069(9)
N	0.0538(11)	0.0360(9)	0.0562(11)	0.0002(8)	0.0011(9)	0.0080(8)
C1	0.0437(12)	0.0393(11)	0.0610(14)	-0.0030(10)	-0.0004(10)	0.0011(9)
C2	0.0428(11)	0.0348(10)	0.0587(13)	-0.0032(9)	0.0047(10)	0.0005(9)
C3	0.0443(13)	0.0612(15)	0.084(2)	-0.0091(13)	0.0077(14)	0.0016(11)
C4	0.0798(19)	0.0736(18)	0.0770(19)	-0.0043(15)	0.0288(16)	-0.0064(15)
C5	0.0681(15)	0.0442(12)	0.0586(14)	0.0018(11)	0.0137(12)	-0.0052(11)
C6	0.0531(13)	0.0380(11)	0.0615(14)	-0.0007(10)	0.0074(11)	-0.0028(10)
C7	0.0859(19)	0.0446(12)	0.0816(18)	0.0011(13)	0.0171(15)	-0.0159(13)
C8	0.0576(15)	0.0629(15)	0.0778(18)	-0.0025(13)	-0.0022(13)	0.0180(12)
C9	0.0718(16)	0.0468(12)	0.0564(14)	0.0000(11)	0.0002(12)	-0.0078(12)
C10	0.0611(14)	0.0385(11)	0.0572(14)	-0.0019(10)	0.0029(11)	-0.0048(10)
C11	0.123(3)	0.0621(16)	0.0612(17)	0.0126(13)	0.0006(17)	-0.0036(17)
C12	0.0623(14)	0.0410(12)	0.0642(15)	-0.0005(10)	0.0004(12)	0.0139(11)
C13	0.0658(16)	0.0621(15)	0.0750(18)	0.0054(13)	-0.0039(14)	0.0173(13)
C14	0.0642(15)	0.0434(12)	0.0717(16)	0.0052(11)	-0.0170(13)	0.0018(11)
C15	0.0626(14)	0.0396(11)	0.0549(14)	0.0011(10)	-0.0071(11)	0.0026(10)
C16	0.0545(13)	0.0390(11)	0.0506(13)	-0.0031(9)	-0.0022(10)	0.0028(9)
C17	0.0572(13)	0.0414(11)	0.0458(12)	0.0002(9)	0.0020(10)	0.0052(10)
C18	0.0611(15)	0.0458(12)	0.0538(13)	-0.0051(10)	-0.0017(12)	0.0059(11)



C19	0.0619(15)	0.0617(15)	0.0541(14)	-0.0067(12)	-0.0052(12)	0.0029(12)
C20	0.0589(15)	0.0751(17)	0.0586(15)	0.0039(13)	-0.0067(12)	0.0147(13)
C21	0.0695(16)	0.0537(13)	0.0520(13)	0.0003(11)	0.0010(12)	0.0167(12)
C22	0.0570(13)	0.0452(11)	0.0425(11)	0.0039(9)	0.0008(10)	0.0083(10)
C23	0.0648(14)	0.0352(11)	0.0529(13)	0.0042(10)	0.0056(11)	0.0068(11)
C24	0.0521(12)	0.0311(9)	0.0540(12)	0.0008(10)	0.0057(10)	0.0033(10)
C25	0.0657(15)	0.0453(12)	0.0532(13)	0.0053(11)	0.0018(11)	0.0051(11)
C26	0.0650(15)	0.0444(12)	0.0524(13)	-0.0023(10)	0.0031(11)	-0.0105(11)
C27	0.0555(13)	0.0535(13)	0.0548(14)	-0.0029(11)	0.0071(10)	0.0003(11)
C28	0.0513(12)	0.0436(11)	0.0502(12)	-0.0035(10)	0.0054(10)	-0.0035(10)
C29	0.0688(16)	0.0640(15)	0.0531(14)	-0.0004(12)	0.0038(12)	-0.0080(12)
O7	0.046(2)	0.058(2)	0.178(5)	-0.049(3)	-0.046(3)	0.0056(18)

## Bond Distances [Å]

O1-C1	1.227(3)	C14-C15	1.525(3)
O2-C3	1.342(4)	C15-C16	1.531(3)
O2-C4	1.444(4)	C16-C17	1.524(3)
O3-C3	1.208(4)	C17-C22	1.397(3)
O4-C24	1.391(3)	C17-C18	1.387(3)
O4-C25	1.438(3)	C18-C19	1.379(3)
O5-C24	1.400(3)	C19-C20	1.375(4)
O5-C26	1.433(3)	C20-C21	1.388(4)
O6-C24	1.399(3)	C21-C22	1.394(3)
O6-C27	1.441(3)	C22-C23	1.513(3)
O7-H74	0.82(4)	C23-C24	1.510(3)
O7-H75	0.81(4)	C25-C28	1.518(3)
N-C16	1.482(3)	C26-C28	1.517(3)
N-C1	1.357(3)	C27-C28	1.512(3)
N-C12	1.467(3)	C28-C29	1.523(3)
C1-C2	1.542(3)	C4-H4A	0.9902
C2-C10	1.569(3)	C4-H4B	0.9897
C2-C3	1.509(3)	C7-H7B	0.9796
C2-C6	1.554(3)	C7-H7C	0.9797
C4-C5	1.503(4)	C7-H7A	0.9805
C5-C11	1.523(4)	C8-H8C	0.9802
C5-C6	1.552(3)	C8-H8A	0.9794
C5-C9	1.542(3)	C8-H8B	0.9795
C6-C8	1.527(3)	C9-H9B	0.9899
C6-C7	1.545(3)	C9-H9A	0.9908
C9-C10	1.534(3)	C10-H10A	0.9901
C12-C13	1.524(4)	C10-H10B	0.9899
C13-C14	1.516(4)	C11-H11B	0.9794
C11-H11A	0.9797	C20-H20	0.9505
C11-H11C	0.9792	C21-H21	0.9499
C12-H12B	0.9899	C23-H23A	0.9902
C12-H12A	0.9901	C23-H23B	0.9901
C13-H13B	0.9904	C25-H25B	0.9895
C13-H13A	0.9896	C25-H25A	0.9896
C14-H14B	0.9896	C26-H26B	0.9900
C14-H14A	0.9905	C26-H26A	0.9910
C15-H15A	0.9896	C27-H27B	0.9894
C15-H15B	0.9892	C27-H27A	0.9898
C16-H16	0.9997	C29-H29C	0.9804
C18-H18	0.9500	C29-H29A	0.9801
C19-H19	0.9498	C29-H29B	0.9799

## Bond Angles [°]

C3-O2-C4	121.9(2)	C2-C6-C8	112.2(2)
C24-O4-C25	112.43(17)	C5-C6-C7	112.7(2)
C24-O5-C26	111.87(17)	C2-C6-C7	113.2(2)
C24-O6-C27	112.12(17)	C7-C6-C8	108.2(2)
H74-O7-H75	106(4)	C5-C6-C8	111.1(2)
C1-N-C12	126.30(19)	C5-C9-C10	105.3(2)
C12-N-C16	117.44(17)	C2-C10-C9	105.53(18)
C1-N-C16	115.82(17)	N-C12-C13	110.3(2)
O1-C1-N	119.8(2)	C12-C13-C14	113.0(2)
N-C1-C2	120.35(18)	C13-C14-C15	110.9(2)
O1-C1-C2	119.38(19)	C14-C15-C16	109.23(19)
C1-C2-C3	109.4(2)	N-C16-C17	108.41(17)
C1-C2-C6	112.29(17)	C15-C16-C17	114.44(18)
C3-C2-C6	108.82(19)	N-C16-C15	109.53(17)
C3-C2-C10	108.19(18)	C16-C17-C22	123.45(19)
C1-C2-C10	114.95(18)	C18-C17-C22	118.6(2)
C6-C2-C10	102.91(17)	C16-C17-C18	117.91(19)
O2-C3-C2	116.8(2)	C17-C18-C19	122.5(2)
O3-C3-C2	124.1(3)	C18-C19-C20	118.9(2)
O2-C3-O3	119.0(2)	C19-C20-C21	119.8(2)
O2-C4-C5	116.3(2)	C20-C21-C22	121.4(2)
C4-C5-C9	109.1(2)	C17-C22-C23	123.4(2)
C4-C5-C11	108.4(2)	C21-C22-C23	117.8(2)
C4-C5-C6	108.6(2)	C17-C22-C21	118.8(2)
C6-C5-C11	115.6(2)	C22-C23-C24	115.12(18)
C9-C5-C11	111.9(2)	O4-C24-O5	110.14(18)
C6-C5-C9	102.98(19)	O4-C24-C23	109.78(17)
C2-C6-C5	99.18(17)	O5-C24-O6	109.73(18)
O4-C24-O6	110.25(18)	C6-C8-H8B	109.44
O6-C24-C23	109.23(18)	C5-C9-H9B	110.67
O5-C24-C23	107.66(18)	C10-C9-H9A	110.70
O4-C25-C28	108.73(18)	C5-C9-H9A	110.69
O5-C26-C28	109.37(18)	H9A-C9-H9B	108.78
O6-C27-C28	108.88(18)	C10-C9-H9B	110.66
C25-C28-C26	106.07(18)	C2-C10-H10A	110.65
C25-C28-C27	106.68(19)	C2-C10-H10B	110.59
C26-C28-C27	106.91(19)	C9-C10-H10B	110.68
C26-C28-C29	112.24(19)	H10A-C10-H10B	108.72
C27-C28-C29	112.06(18)	C9-C10-H10A	110.67
C25-C28-C29	112.46(19)	C5-C11-H11B	109.48
O2-C4-H4A	108.15	C5-C11-H11C	109.47
O2-C4-H4B	108.22	H11A-C11-H11B	109.41
C5-C4-H4B	108.24	H11A-C11-H11C	109.50
H4A-C4-H4B	107.37	H11B-C11-H11C	109.49
C5-C4-H4A	108.18	C5-C11-H11A	109.47
C6-C7-H7B	109.47	N-C12-H12A	109.54
C6-C7-H7C	109.45	C13-C12-H12A	109.64
H7A-C7-H7B	109.42	C13-C12-H12B	109.66
H7A-C7-H7C	109.50	N-C12-H12B	109.64
H7B-C7-H7C	109.50	H12A-C12-H12B	108.06
C6-C7-H7A	109.49	C12-C13-H13B	108.97
C6-C8-H8A	109.48	C14-C13-H13A	108.97
C6-C8-H8C	109.41	C12-C13-H13A	109.00
H8A-C8-H8B	109.46	H13A-C13-H13B	107.75
H8A-C8-H8C	109.55	C14-C13-H13B	109.01
H8B-C8-H8C	109.48	C13-C14-H14A	109.49
C15-C14-H14A	109.41	C22-C23-H23B	108.52
C15-C14-H14B	109.46	H23A-C23-H23B	107.44

---

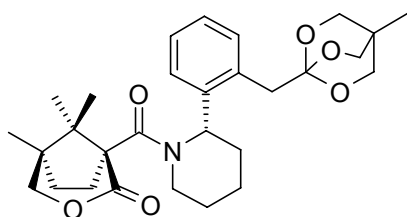
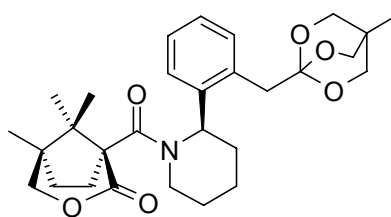
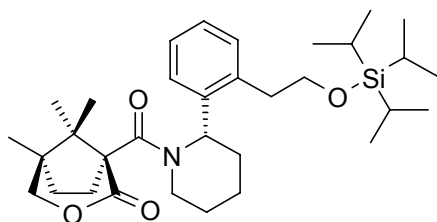
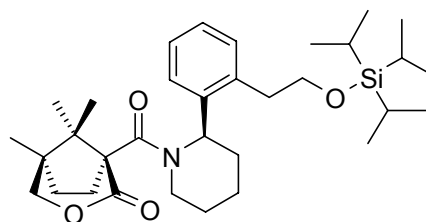
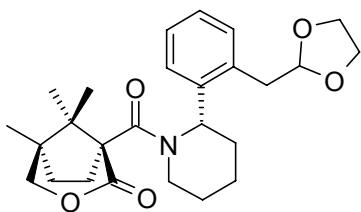
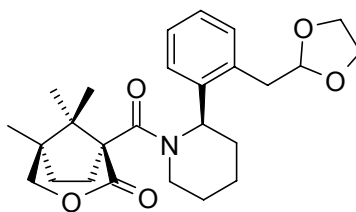
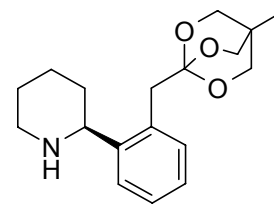
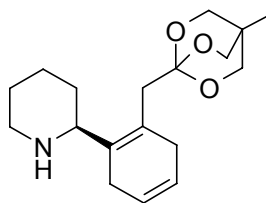
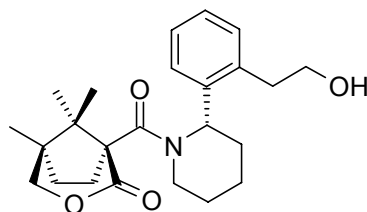
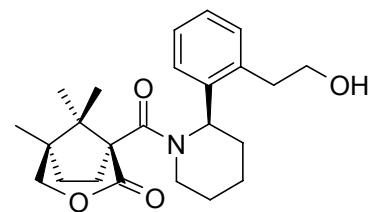
H14A-C14-H14B	108.08	O4-C25-H25B	109.94
C13-C14-H14B	109.48	C28-C25-H25A	109.94
C14-C15-H15A	109.83	O4-C25-H25A	109.92
C16-C15-H15A	109.79	H25A-C25-H25B	108.37
C16-C15-H15B	109.85	C28-C25-H25B	109.94
C14-C15-H15B	109.82	O5-C26-H26A	109.80
H15A-C15-H15B	108.31	C28-C26-H26A	109.79
C15-C16-H16	108.04	C28-C26-H26B	109.85
C17-C16-H16	108.12	H26A-C26-H26B	108.24
N-C16-H16	108.13	O5-C26-H26B	109.78
C19-C18-H18	118.77	O6-C27-H27A	109.87
C17-C18-H18	118.70	C28-C27-H27A	109.88
C18-C19-H19	120.60	C28-C27-H27B	109.88
C20-C19-H19	120.46	O6-C27-H27B	109.95
C21-C20-H20	120.11	H27A-C27-H27B	108.37
C19-C20-H20	120.14	C28-C29-H29B	109.50
C22-C21-H21	119.23	C28-C29-H29C	109.41
C20-C21-H21	119.36	C28-C29-H29A	109.52
C22-C23-H23A	108.53	H29A-C29-H29C	109.42
C24-C23-H23A	108.50	H29B-C29-H29C	109.46
C24-C23-H23B	108.48	H29A-C29-H29B	109.52

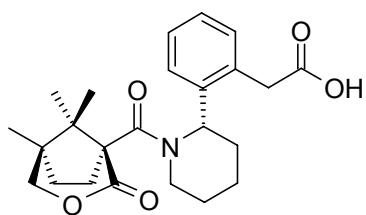
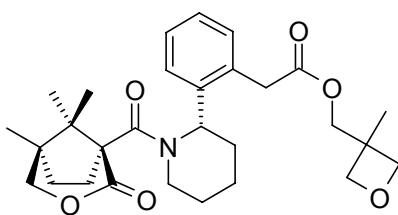
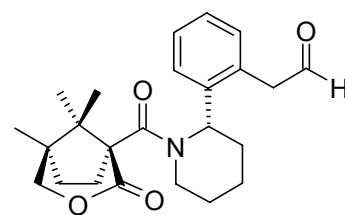
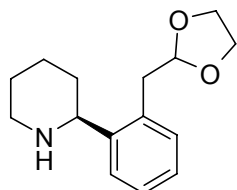
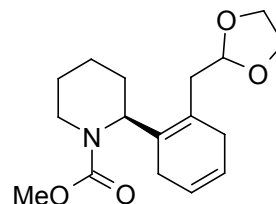
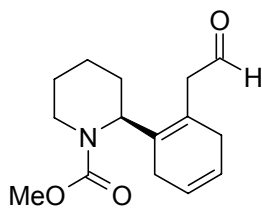
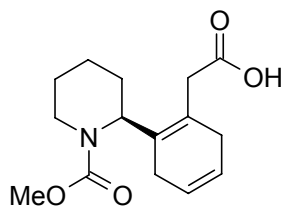
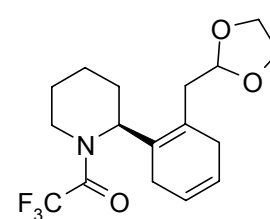
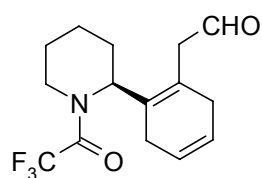
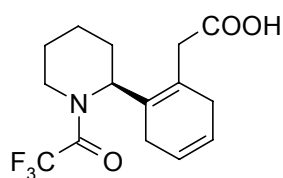
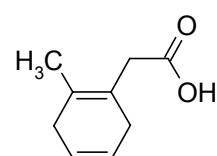
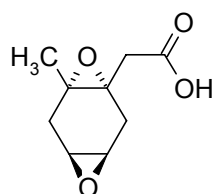
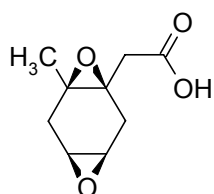
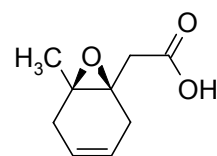
---

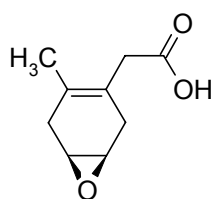
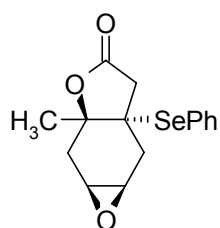
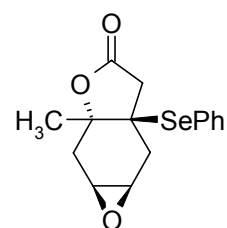
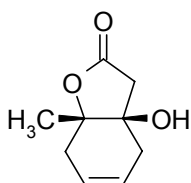
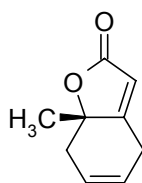
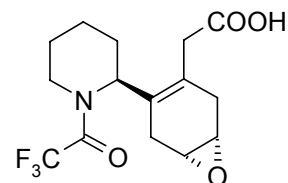
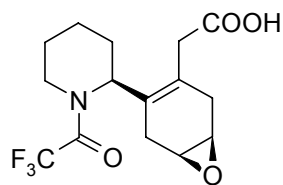
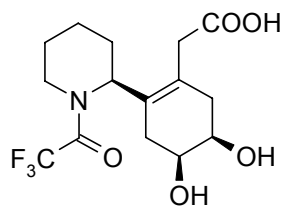
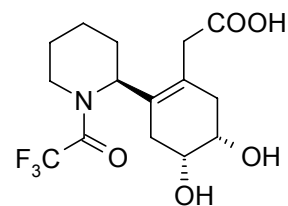
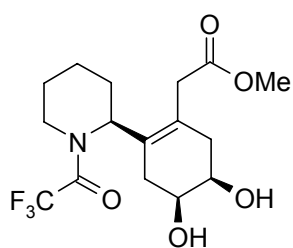
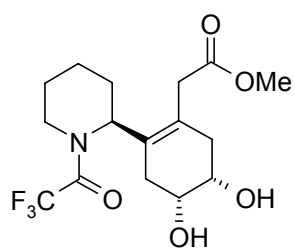
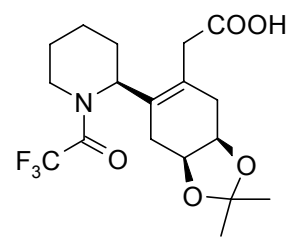
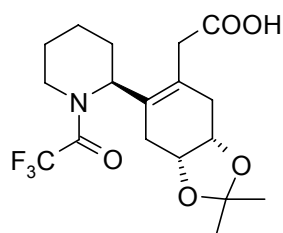
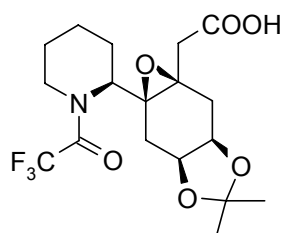
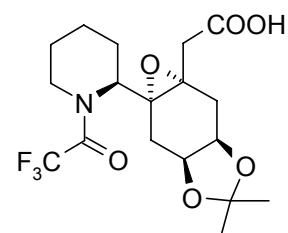


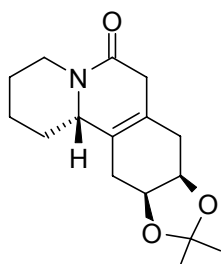
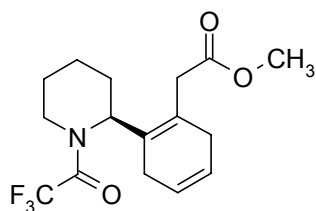
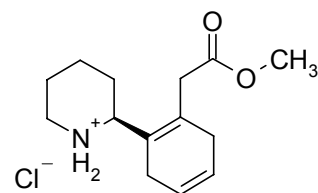
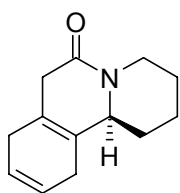
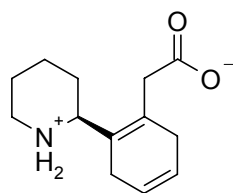
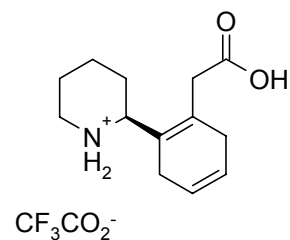
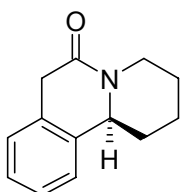
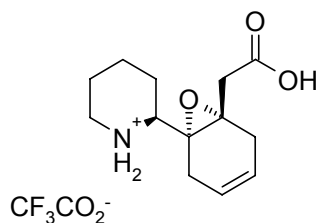
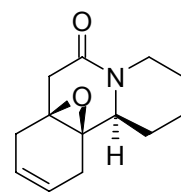
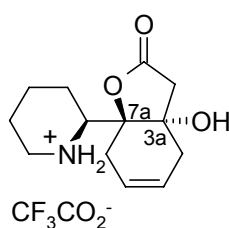
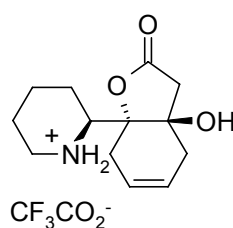
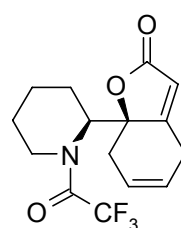
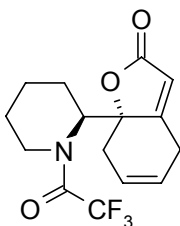
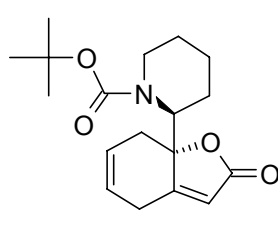
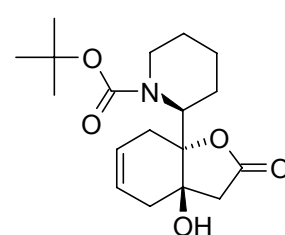
## 7. Formelverzeichnis

Im vorliegenden Formelverzeichnis werden die Strukturformeln aller in dieser Arbeit erstmals dargestellten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen neben den Verbindungsnummern geben an, auf welchen Seiten im allgemeinen und experimentellen Teil die jeweilige Substanz beschrieben wird (Experimenteller Teil: *kursiv*)

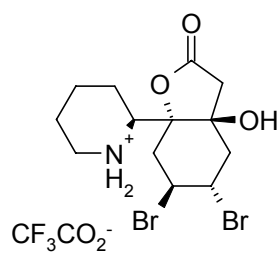
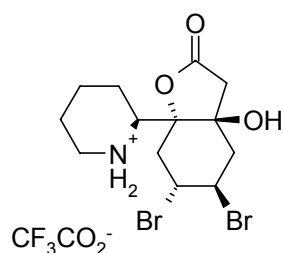
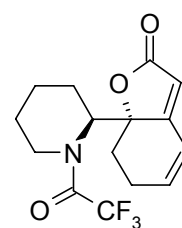
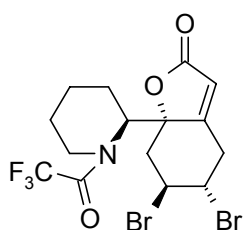
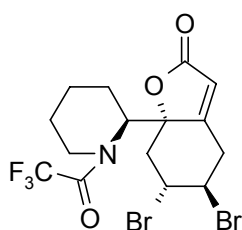
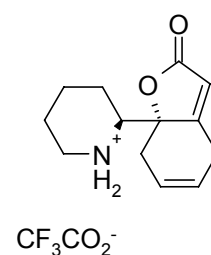
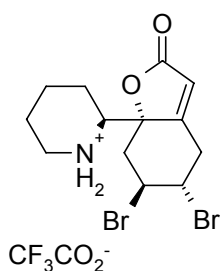
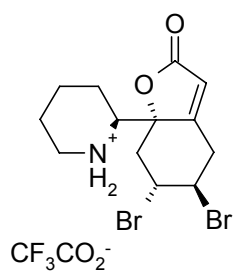
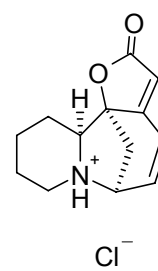
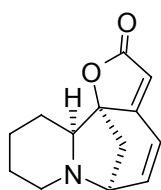
**42a** (23, 162)**43a** (23,162)**42b** (27,165)**43b** (27,165)**42c** (33,166)**43c** (33,166)**44** (37,168)**45** (39,169)**63** (28,170)**64** (28,170)

**65** (28,171)**67** (29,173)**69** (35,174)**70** (38,175)**75** (41,176)**80** (44,177)**81** (45,178)**84** (48,179)**85** (49,180)**86** (49,181)**87** (50,182)**88** (51,183)**(±)-90** (56,184)**(±)-91** (54,185)**(±)-100** (57,186)

**(±) -101** (58,187)**(±) -103** (61,188)**(±) -104** (61,188)**(±) -108** (63,189)**(±) -109** (64,190)**(±) -113** (68,191)**114** (68,191)**121** (74,193)**122** (74,193)**123** (75,194)**124** (75,194)**125** (76,195)**126** (76,195)**128** (82,198)**129** (82,198)

**136** (89,199)**140** (91,200)**141** (91,201)**142** (95,202)**145** (101,204)**146** (101,205)**153** (129,206)**161** (108,207)**162** (110,208)**163** (113,209)**164** (113,209)**175** (122,211)**176** (122,211)**177** (124,213)**179** (124,215)



**181** (131,216)**182** (131,216)**188** (134,217)**189** (135,218)**190** (135,218)**195** (138,219)**196** (139,220)**197** (139,220)**200** (144,222)**(-)-1** (140,221)



## 8. Abkürzungsverzeichnis

Äquiv.	Äquivalente
äq.	Äquatorial
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
ax.	axial
ber.	berechnet
BOC	Tertbutyloxycarbonyl-
CI	Chemical Ionisation
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
DEI	Direkte Elektronenstoßionisation
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
<i>ds</i>	Diastereoselektivität
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
EtOAc	Ethylacetat
FAB	Fast Atom Bombardment
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Inhibitorkonstante
IR	Infrarot
min	Minute(n)
MOC	Methoxycarbonyl-
MTO	Methyltrioxorhenium(VII)
IR	Infrarot

m	Multiplett
M	molar
M <sup>+</sup>	Molekülionenpeak
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
Smp.:	Schmelzpunkt
t	Triplett
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin- <i>N</i> -oxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl-
T <sub>R</sub>	Retentionszeit
q	Quartett
q.	quartär
RF	Rückfluss





## 9. Literaturverzeichnis

- 1 V. I. Murav`eva, A. I. Ban`kovskii, *Chem. Abstr.* **1957**, 51, 8121a.
- 2 I. Satoda, M. Murayama, J. Tsuji, E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1199-1206.
- 3 T. Nakano, T. H. Yang, S. Terao, *Chem. Ind. (London)* **1962**, 1651-1652.
- 4 S. Saito et al., T. H. Yang, S. Terao, *Chem. Ind. (London)* **1964**, 1263.
- 5 V. Snieckus, In *The Alkaloids* (Ed.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, 1973, Bd. 14, 425-506.
- 6 D. Arbain, L. T. Byrne, J. R. Cannon, L. M. Engelhardt, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 439-445.
- 7 G. O. Iketubosin, D. W. Mathieson, *Chem. Abstr.* **1964**, 60, 4370d.
- 8 R. Rouffiac, J. Parello, *Plant. Med. Phytother.* **1969**, 3, 220.
- 9 G. Han, M. G. LaPorte, J. J. Folmer, K. M. Werner, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6293-6306.
- 10 J. A. Beutler, A. N. Brubaker, *Drugs of the Future* **1987**, 12, 957-976.
- 11 Z. Horii, M. Hanaoka, Y. Yamawaki, Y. Tamura, S. Saito, N. Shigematsu, K. Koderu, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 23, 1165-1174.
- 12 C. H. Heathcock, T. W. v. Geldern, *Heterocycles* **1987**, 25, 75-78.
- 13 P. Magnus, J. Rodriguez-Lopez, K. Mulholland, I. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 382-383.
- 14 T. Honda, H. Namiki, M. Kudoh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5927-5930.
- 15 S. Liras, J. E. Davoren, J. Bordner, *Org. Lett.* **2001**, 3, 703-706.
- 16 S. F. Martin, K. J. Barr, D. W. Smith, S. K. Bur, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6990.
- 17 R. Alibe's, P. Bayo'n, P. de March, M. Figueredo, J. Font, E. Garc'ia, D. Gonz'alez-Ga'lvez, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5107-5109.
- 18 P.A. Jacobi, C. A. Blum, R. W. DeSimone, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7173-7176.
- 19 T. Honda, H. Namiki, K. Kaneda, H. Mizutani, *Org. Lett.* **2004**, 6, 87-89.
- 20 R. Alibe's, M. Ballbe', F. Busque', P. de March, L. Elias, M. Figueredo, J. Font, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1813-1816.
- 21 F. Paintner, *Dissertation*, LMU M'unchen **1995**.
- 22 R. Kammler, *Dissertation*, LMU M'unchen, **2000**.

- 23 P. Gebauer, *Diplomarbeit*, LMU München, **1999**.
- 24 Heping X., Rieke R. D., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3247-3249.
- 25 P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.
- 26 E. J. Corey, N. Raju, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5571.
- 27 A. Greiner, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3547-3550.
- 28 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3. Aufl., John Wiley&Sons Inc., New York **1999**.
- 29 L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Herausg.: L. A. Paquette), John Wiley&Sons, New York **1995**, Bd. 7, S. 4533-4534.
- 30 A. Raach, O. Reiser, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 605-608
- 31 G. A. Kraus, B. Roth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4825-4830.
- 32 B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- 33 S. G. Pyne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4737.
- 34 T. W. Craig, G. R. Harvey, D. G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3745-3749.
- 35 Wipf P., Kim Y., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1649.
- 36 W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem.* **1991**, *30*, 1638.
- 37 F. E. Kühn, R. W. Fischer, W. A. Herrmann, *Chemie in Unserer Zeit* **1999**, *33*, 192-198.
- 38 J. Rudolph, K. L. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189-6190.
- 39 F. E. Kühn, M. Groarke, *Applied Homogeneous Catalysis With Organometallic Compounds*, **2002**, *3*, 1304-1323.
- 40 F. Kühn, W. Herrmann, *Structure and Bonding* (Berlin) **2000**, *97*, 213-236.
- 41 K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4097-4109.
- 42 K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3884-3893.
- 43 H. Tan, J. H. Espenson, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1999**, *142*, 333-338.
- 44 J. Nakajama, H. Kamiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7539-7542.
- 45 H. Heaney, *Aldrichim. Acta* **1993**, *26*, 35.
- 46 J. R. Gillard et al., *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 1337-1343.



- 
- 47 H. S. Singh, In *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*, Plenum: New York **1986**, Chapter 12.
- 48 M. F. Semmelhack; R. D. Stauffer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 29, 2667-2670.
- 49 N. A. Milas, S. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1302-1304.
- 50 V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1973-1976.
- 51 M. Minato, K. Yamamoto, K. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766-768.
- 52 H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
- 53 M. E. Evans, F. W. Parrish, L. Long, *Carbohydr. Res.* **1967**, 3, 453.
- 54 O. Th. Schmidt, *Methods Carbohydr. Chem. II*, **1963**, 318.
- 55 A. N. de Belder, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1965**, 20, 219.
- 56 R. M. Cory, B. M. Ritchie, A. M. Shrier, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6789-6792.
- 57 P. v. Zezschwitz, *Synthesis* **2000**, 9, 1327-1340.
- 58 W. R. Roush, *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 3773-3776.
- 59 S. Murata, T. Suzuki, *Chemistry Letters* **1987**, 5, 849.
- 60 Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1061.
- 61 R. J. Bergeron, J.J. McManis, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3108.
- 62 M. Imazawa, F. Eckstein, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2039.
- 63 D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011-4030.
- 64 S. B. King, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 562-570.
- 65 E. Juaristi, J. Escalante, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2396-2398.
- 66 E. Juaristi, J. Escalante, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2282-2285.
- 67 D. L. Bogner, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2498.
- 68 F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2437.
- 69 F. Weygand, W. Swodenk, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 639.
- 70 C. Chambers, H. and D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4556-4559.
- 71 J. Luo, M. D. Smith, D. A. Lantrip, S. Wang, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10004-10013.
- 72 V. K. Aggarwal, G. Y. Fang, *Chem. Commun.* **2005**, 3448-3450.
- 73 A. F. Darby, H. B. Henbest, I. McClenaghan, *Chem. Ind.* **1962**, 462.
- 74 Y.-L. Li, K. Luthman, U. Hacksell, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7187.

- 75 D. P. Rotella, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1913.
- 76 G. Asensio, R. Mello, C. Boix-Bernardini, M. E. Gonzalez-Nunez, G. Castellano, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3692-3699.
- 77 Bernard Testa, *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, Wiley-VCH, **1998**.
- 78 E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 1163-1167.
- 79 K. Th. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 7, 1244-1263.
- 80 R. M. Cory, B. M. Ritchie, A. M. Shrier, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6789-6792.
- 81 C. A. Merlic, B. C. Doroh, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6056-6059.
- 82 R. Zemribo, D. Romo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4159-4162.
- 83 A. R. Katrizky, D. Feng, H. Lang, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4131-4136.
- 84 E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26-31.
- 85 Z. Xia, C. D. Smith, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3459-3466.
- 86 R. B. Harris, I. B. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 231-232.
- 87 T. B. Windholz, D. B. R. Johnston, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2555.
- 88 J. F. Carson, *Synthesis* **1981**, 268.
- 89 G. Hancock, I. J. Galpin, B. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 249.
- 90 P. Magnus, J. Rodriguez-Lopez, K. Mulholland, I. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 382-383.
- 91 H. Tatematsu, *J. Pharm. Sciences* **1991**, 80, 325-327.
- 92 G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2285.
- 93 J. Parelo, A. Melera, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim.* **1963**, 1, 898-910.
- 94 B. Wünsch, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, 323, 493-499.

## Lebenslauf

Peter Gebauer

Geburtsdatum 16.01.1972

Geburtsort Bonn

Staatsangehörigkeit deutsch

Abitur im Mai 1991 am Staatlichen Gymnasium Penzberg

Zivildienst August 1991 – Oktober 1992 in der Ökumenischen Sozialstation Peißenberg

Studium Chemie (Diplom)

November 1992 – November 1998 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Diplomarbeit April 1999 – Dezember 1999

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner („Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese des Alkaloids Securinin“)

Promotion Februar 2000 – Januar 2007

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner („Erste asymmetrische Totalsynthese des Allosecurinins“)

Berufstätigkeit Februar 2000 – Januar 2007

Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München