

**Neue Varianten der Mannich-Reaktion zur  
Synthese von Alkaloiden und Nikkomycinen**

Vom Fachbereich Chemie und Chemietechnik  
der Universität Paderborn  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
- Dr. rer. nat. -  
genehmigte Dissertation

von

**Jeanne Delbos-Krampe**  
aus Caen, Frankreich

Paderborn 2002

*Meinen Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet*

Eingereicht am:

5. Dezember 2001

Mündliche Prüfung am:

18. Januar 2002

Referent:

Prof. Dr. N. Risch

Korreferent:

Prof. Dr. K. Krohn

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1997 bis Dezember 2001 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs Chemie und Chemietechnik der Universität Paderborn unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Nikolaus Risch angefertigt.

Herrn Prof. Dr. N. Risch danke ich herzlich für die Möglichkeit dieses interessante und vielseitige Thema zu bearbeiten, sowie für sein ständiges Interesse am Fortgang dieser Arbeit. Ferner hat seine Unterstützung durch zahlreiche anregende Diskussionen viel zum Gelingen beigetragen.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Krohn möchte ich mich für die Übernahme des Korreferates bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank:

- Herrn Dr. U. Flörke im Arbeitskreis von Prof. Dr. H.-J. Haupt für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen
- Herrn Prof. Dr. H. Marsmann für die Messung von NMR-Spektren
- Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. B. Merla, Frau A. Lefarth-Risse, Herrn S. Piper und Herrn A. Winter für ihre Anregungen und Unterstützung
- Herrn Dr. D. Sielemann, Herrn Dr. H.-J. Grumbach und den anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aller Arbeitskreise der Organischen Chemie für das kollegiale und freundliche Arbeitsklima
- meiner Familie für ihre Omnipräsenz

La science ne sert qu'à nous donner  
une idée de l'étendue de notre ignorance  
(Félicité Lamennais, 1782 - 1854)

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechneter Wert
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
br	breites Signal
Bt	Benzotriazol
BtH	1 <i>H</i> -Benzotriazol
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
ds	Diastereoselektivität
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
gef.	gefundenener Wert
IR	Infrarotspektrum
Kat.	Katalysator
Lit.	Literaturwert(e)
m	Multiplett
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometrie
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
q	Quartett
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt

t	Triplett
Temp.	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
TMSOTf	Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester
Tos	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

Bei der Abbildung chiraler Moleküle wird der Übersichtlichkeit halber in der Regel jeweils nur ein Enantiomer dargestellt.

# Inhaltsverzeichnis

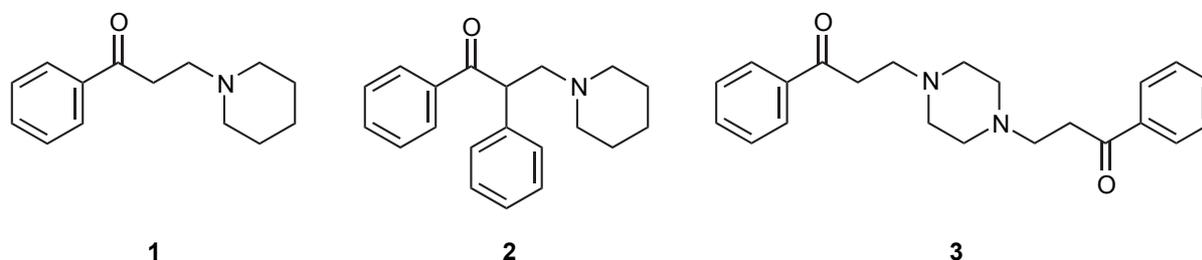
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Moderne Varianten der Mannich-Reaktion</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Anwendung der Mannich-Reaktion zur Darstellung piperidin- und pyrrolidinsubstituierter Alkaloide</b>	<b>8</b>
4.1	Struktur und Eigenschaften von piperidin- und pyrrolidinsubstituierten Alkaloiden	8
4.2	Darstellung cyclischer Iminiumsalze	10
4.3	Bekannte Methoden für die Synthese von piperidin- und pyrrolidinsubstituierten Alkaloiden durch Aminoalkylierung	11
4.3.1	Piperidin- und Pyrrolidinalkaloidsynthese nach <i>Shono</i>	11
4.3.2	Synthese von Sedamin und Norsedamin nach <i>Pilli</i>	13
4.4	Wahl und Darstellung der Edukte	14
4.4.1	Synthese der $\alpha$ -Ethoxyurethane <b>33</b>	14
4.4.2	Wahl und Darstellung der Nucleophile	15
4.5	Aminoalkylierung mit dem aus Ethoxycarbamat <b>33</b> generierten Iminiumsalz <b>40</b>	16
4.6	Aminoalkylierung mit aus Aminosäuren stammenden Iminiumsalzen	19
4.6.1	Erzeugung der Iminiumsalze nach <i>Rapoport</i>	19
4.6.2	Decarboxylierung der Aminosäuren <b>45</b> und <b>46</b> und Aminoalkylierung der Enamine <b>19</b>	21
4.6.3	Aminoalkylierung aromatischer Verbindungen	24
4.6.4	Anwendung des Verfahrens zur Alkaloidsynthese	26

<b>5</b>	<b>Anwendung moderner Varianten der Mannich-Reaktion zur Synthese von Nikkomycin-Derivaten</b>	<b>34</b>
5.1	Nikkomycine, Art und Eigenschaften	34
5.2	Literaturbekannte Darstellung der N-terminalen Komponente der Nikkomycine und Erläuterung der Synthesestrategie	36
5.3	Bekannte Methoden zur Darstellung der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarboxsäureester	38
5.3.1	Darstellung der ternären Iminiumsalze nach <i>Groß</i>	38
5.3.2	<i>In situ</i> generierte ternäre Iminiumsalze aus symmetrischen Aminen des Glyoxysäureethylesters	39
5.3.3	<i>In situ</i> generierte ternäre Glycin-Kation-Äquivalente aus Dialkylaminobenzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern	40
5.4	Darstellung der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarboxsäureethylester <b>74</b> durch Umsetzung von Ketonen mit Dialkylaminobenzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern <b>71</b>	42
5.5	Diastereoselektive Synthese der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarboxsäureethylester	51
5.5.1	Aminoalkylierung mit Dialkylaminobenzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern <b>71</b>	51
5.5.2	Anwendung der silylogenen Mannich-Reaktion	54
5.6	Darstellung der Aminoalkohole	60
5.6.1	Versuche zur Allylgruppen-Spaltung	60
5.6.2	Darstellung der vier Diastereomeren der N-terminalen Aminosäure-Komponente der Nikkomycine durch katalytische Debenzylierung	62
5.7	Zusammenfassende Betrachtung der neuen Synthese der N-terminalen Aminosäure der Nikkomycine mittels Mannich-Reaktion	66
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>74</b>
7.1	Methoden und Meßverfahren	74
7.2	Darstellung der Enamine	76
7.3	Darstellung der Imine	77
7.4	Darstellung der Hydrazone	79
7.5	Trimethyl-(( <i>E</i> )-1-phenyl-1-propenyloxy)-silan	82

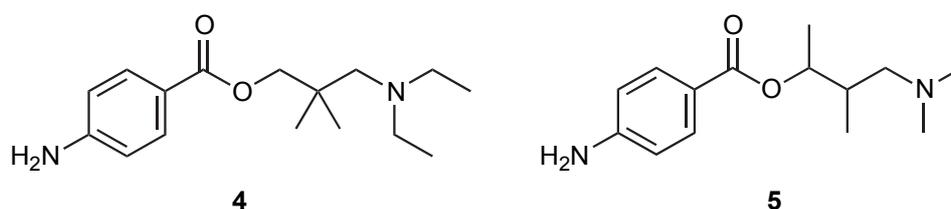
7.6	Aminoalkylierung mit dem aus Ethoxycarbamat <b>33</b> generierten Iminiumsalz <b>40</b>	83
7.6.1	Darstellung der geschützten Lactame <b>32</b>	83
7.6.2	Reduktion zum Urethan <b>33</b>	84
7.6.3	Lewis-Säure-katalysierte Aminoalkylierung von Nucleophilen	85
7.7	Aminoalkylierung mit aus Aminosäuren stammenden Iminiumsalzen	89
7.7.1	Darstellung der N-Benzyl-Aminosäuren <b>45</b>	
7.7.2	Darstellung der N-Methyl-Aminosäuren <b>46</b>	91
7.7.3	Generierung der Iminiumsalze und Aminoalkylierung	92
7.8	Aminoalkylierung mit Benzotriazolaminale	104
7.8.1	Darstellung der Benzotriazolaminale <b>71</b>	104
7.8.2	TiCl <sub>4</sub> -katalysierte Synthese der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureester <b>74</b>	106
7.8.3	Aminoalkylierung des Silylenolether <b>76</b> und der Hydrazone <b>77</b>	120
7.9	Die silyloge Mannich-Reaktion	122
7.10	Darstellung der Lactone <b>84</b>	122
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>126</b>

## 1 Einleitung

Im Jahre 1915 wurde durch den Apotheker und Chemiker Carl Mannich zufällig ein neuer Reaktionstyp entdeckt, der später den Namen seines Entdeckers erhielt. Mannichs Interesse wurde geweckt, als er zufällig beobachtete, daß beim Mischen der beiden Arzneimittel Hexamethylentetramin  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$  und Antipyrin in Gegenwart von Säuren neuartige Kondensationsprodukte entstehen<sup>[1,2]</sup>. Er begann daraufhin mit der systematischen Untersuchung solcher Substanzen und fand mehrere Verbindungen wie die Mannich-Basen **1-3** mit beträchtlicher anästhetischer Wirkung<sup>[3]</sup>.

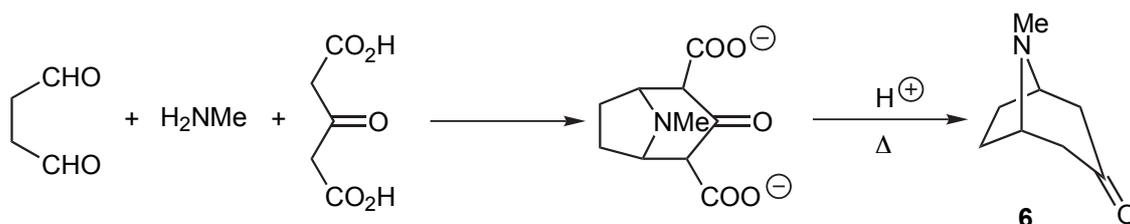


Durch Reduktion der  $\beta$ -Aminoketone zu 1,3-Aminoalkoholen und anschließender Veresterung mit Benzoesäure- oder *p*-Aminobenzoesäure erhielt Mannich Substanzen wie zum Beispiel die Arzneimittel Larocain (**4**) oder Tucain (**5**). Beide wiesen stärkere anästhetische Wirkung auf, als das damals bereits bekannte und weit verbreitete Cocain<sup>[4-6]</sup>.



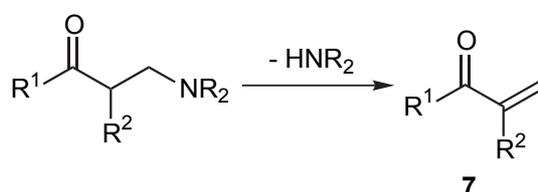
Ausgelöst durch diese vielversprechenden Ergebnisse wurde eine Vielzahl von  $\beta$ -Aminoketonen synthetisiert und auf ihre pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht. Neben Verbindungen mit anästhetischer Wirkung konnten auch Mannich-Basen mit cytostatischem<sup>[7]</sup>, antimikrobiellem<sup>[8]</sup> oder kardiotonischem Potenzial<sup>[9]</sup> gefunden werden.

Schon kurze Zeit nach ihrer Entdeckung eroberte sich die Mannich-Reaktion einen festen Platz in der Alkaloidsynthese. Es sei an die elegante Robinson'sche Tropinonsynthese erinnert, bei welcher sich unter physiologischen Bedingungen (Raumtemperatur, Pufferlösung) in einer zweifachen Mannich-Reaktion (inter- und intramolekular) und nachfolgender Decarboxylierung aus Succindialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure Tropinon (**6**) bildet (**Schema 1.1**).



**Schema 1.1:** Synthese von Tropinon (**6**)<sup>[10,11]</sup>

Aufgrund der leichten Eliminierbarkeit der Aminogruppe sind  $\beta$ -Aminocarbonylverbindungen zur Darstellung von Michael-Akzeptoren **7** (**Schema 1.2**) besonders geeignet.



**Schema 1.2:** Darstellung von Michael-Akzeptoren **7**

Darüberhinaus gelten Mannich-Basen als nützliche Verbindungen zur Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen, die durch Reduktion leicht erhältlich sind<sup>[12,13]</sup>.

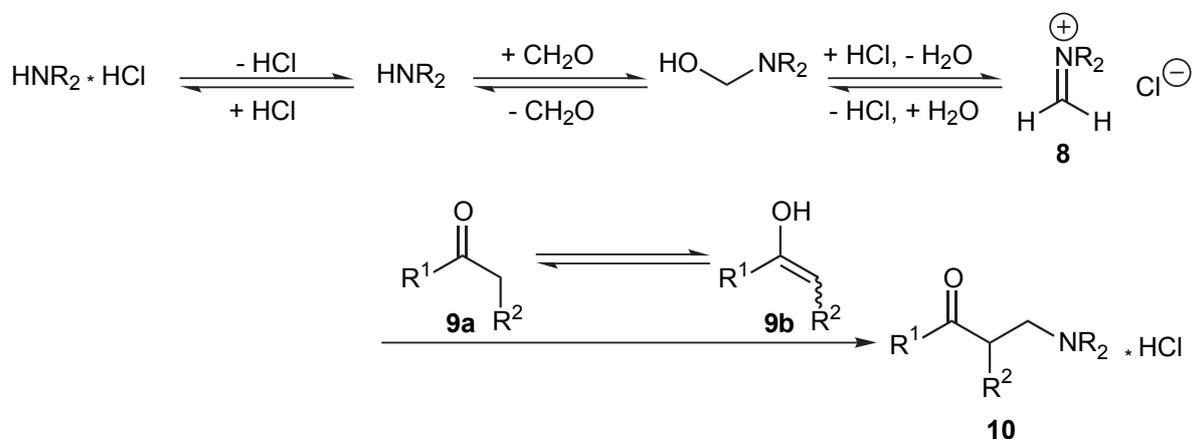
Seit der Entdeckung durch Carl Mannich und seiner Forschungen bezüglich der pharmakologischen Eigenschaften dieser Synthesebausteine dienen Mannich-Basen zur Herstellung einer umfangreichen Palette verschiedenster Medikamente<sup>[14-18]</sup>. Hierzu zählen beispielsweise Antibiotika, Analgetika, Lokalanästhetika, Antiparkinsonika, Spasmolytika, Antitussiva, Neuroleptika oder Antidepressiva. Daneben wird der Einsatz von  $\beta$ -Aminocarbonylverbindungen als Cytostatika in der

Krebstherapie intensiv untersucht, seit bekannt wurde, daß einige Mannich-Basen Antitumorwirkung besitzen<sup>[19,20]</sup>.

Weitere Anwendungsbereiche finden Mannich-Basen und ihre Derivate im Pflanzenschutz, als Farbstoffe und in der Polymerchemie als Härter oder auch als Reaktionsbeschleuniger. Wichtige Synthesebausteine zur Darstellung zahlreicher Wirk- und Naturstoffe<sup>[14,21-25]</sup> werden ebenfalls nach Mannichs Methode gewonnen.

## 2 Moderne Varianten der Mannich-Reaktion

Bei der klassischen Mannich-Reaktion wird formal ein zu einer Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständiges H-Atom durch eine Aminomethylgruppe ersetzt. Die so gebildeten Kondensationsprodukte werden als Mannich-Basen bezeichnet. Da Formaldehyd aufgrund seiner hohen Reaktivität die weitaus am häufigsten verwendete Carbonylkomponente ist, wird die klassische Mannich-Reaktion oft als Aminomethylierung bezeichnet (**Schema 2.1**). Bei der klassischen Reaktionsdurchführung wird eine  $\alpha$ -CH-acide Ketoverbindung (Aldehyd oder Keton), Formaldehyd und das Hydrochlorid einesamins in Wasser oder Alkohol unter Rückfluß erhitzt. Man nimmt an, daß sich unter diesen Bedingungen über Gleichgewichtsreaktionen in sehr geringen Mengen das Methyleneiminiumsalz **8** bildet. Dieses reagiert mit der nur in geringer Gleichgewichtskonzentration vorliegenden Enolform **9b** der Ketoverbindung **9a** zum Hydrochlorid der Mannich-Base **10**.

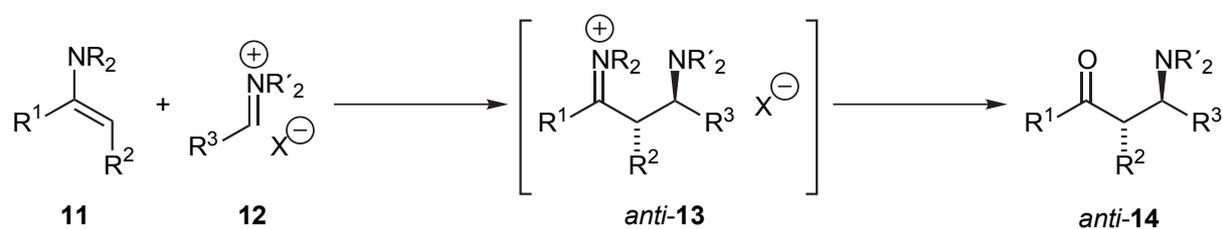


**Schema 2.1:** Vereinfachter Mechanismus der Mannich-Reaktion

Die Variationsmöglichkeiten auf Seiten der eingesetzten Elektrophile und Nucleophile sind sehr gering. Zudem kommt es häufig auf Grund der drastischen Reaktionsbedingungen (lange Reaktionszeiten, hohe Temperatur, Zugabe von Säuren) zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte. Weiterhin lassen sich Regio- und Stereoselektivität kaum kontrollieren.

Die Nachteile der klassischen Mannich-Reaktion können zum Teil umgangen werden, wenn vorgeformte Iminiumsalze eingesetzt werden.

Die Mannich-Basen können bei milderen Reaktionsbedingungen ausgehend auch von anderen Aldehyden als Formaldehyd hergestellt werden. Darauf aufbauend ist eine Vielzahl von Reaktionsvarianten zur Aminoalkylierung von Keto- und Aldehydderivaten wie Enolethern<sup>[26]</sup>, Enolaten<sup>[27]</sup>, Enaminen<sup>[28,29]</sup> oder Iminen<sup>[30]</sup> auch im Arbeitskreis Risch<sup>[30,31]</sup> entwickelt worden. Diese Verbindungen haben zudem gegenüber Ketoverbindungen den Vorteil, daß sie sich hoch regioselektiv darstellen lassen, und dadurch regioselektive Aminoalkylierung ermöglichen. Ihre hohe Reaktivität ermöglicht eine Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen (-70 °C). Bei der Aminoalkylierung von Enaminen **11** mit ternären Iminiumsalzen **12** entstehen  $\beta$ -Aminoketone **14**, die zwei stereogene Zentren besitzen (**Schema 2.2**).



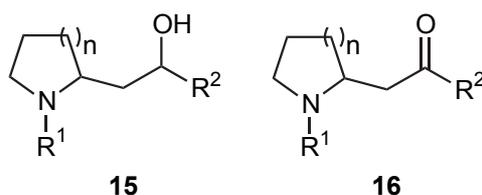
**Schema 2.2:** Aminoalkylierung von Enaminen **11** mit vorgeformten Iminiumsalzen **12**

Nach Addition des Iminiumsalzes **12** an das Enamin **11** entsteht zuerst ein quartäres Iminiumsalz **13**, das zur Mannich-Base **14** hydrolysiert wird. *Arend*<sup>[32]</sup> konnte zeigen, daß bei dieser Variante der Mannich-Reaktion, unabhängig von den Edukten und vom Gegenion, immer das *anti*-Produkt gebildet wird.

Eine enantioselektive Reaktionsdurchführung ist auf Grund des Bedarfes an enantiomerenreinen Wirk- und Naturstoffen die konsequente Weiterentwicklung. *Esser* und *Risch*<sup>[33]</sup> gelang erstmals die enantioselektive Synthese von Mannich-Basen durch den Einsatz chiral modifizierter Enamine (SMP<sup>[34]</sup> -als chirales Auxiliar). Die Enantioselektivität ist zwar gering, aber diese Methode ermöglicht die Synthese enantiomerenangereicherter Mannich-Basen ohne Racematspaltung<sup>[21,22,35-40]</sup>. Synthesen mit hohen Enantioselektivitäten wurden später publiziert<sup>[41-46]</sup>. Die Anwendungsbreite ist jedoch begrenzt, da die Synthese nur für einige spezielle Fälle geeignet ist.

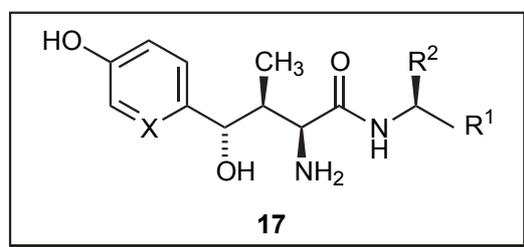
### 3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war es, das aktuelle Know-how der modernen Varianten der Mannich-Reaktion für die Naturstoffsynthese anzuwenden. Mit der Mannich-Reaktion als Schlüsselschritt sollen zwei voneinander unabhängige Naturstoffklassen synthetisiert werden. Im ersten Teil der Arbeit wird die Darstellung von Piperidin- und Pyrrolidinalkaloiden **15** und **16** thematisiert (**Abb. 3.1**).



**Abb 3.1:** Zielverbindungen **15** und **16**

Im zweiten Teil der Arbeit wird eine neues Verfahren vorgestellt, um die N-terminale Aminosäurekomponente von Nikkomycinen **17** (**Abb. 3.2**) darzustellen.



**Abb 3.2:** Struktur der Nikkomycine (X = CH oder N)

Beide Substanzklassen sind auf Grund ihrer vielversprechenden pharmakologischen Eigenschaften (siehe **Kap. 4.1** und **5.1**) von Bedeutung. Zudem können die so dargestellten Produkte **15** und **16** als Bausteine für die Synthese höhermolekularer Alkaloide dienen.

Bei der Entwicklung beider Synthesen sollten die folgenden Leitmotive berücksichtigt werden:

- für beide Stoffklassen sollte ein effizienter Syntheseweg gefunden werden, der mit überschaubarem präparativen Aufwand gute Ausbeuten ermöglicht

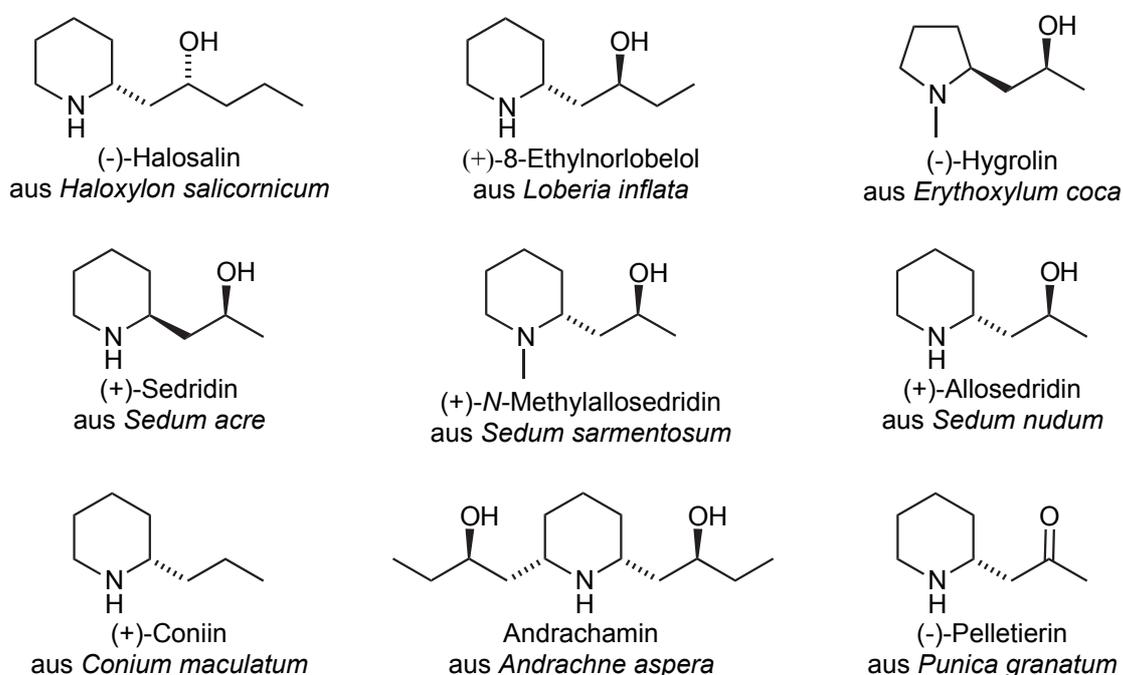
- das Reaktionsschema sollte möglichst so gehalten werden, daß durch Variation der Substituenten oder der Stereochemie sowohl natürliche als auch unnatürliche Derivate zugänglich sind.

Die neuen Verbindungen werden im Rahmen einer Industriekooperation hinsichtlich ihres Wirkpotenzials getestet.

## 4 Anwendung der Mannich-Reaktion zur Darstellung piperidin- und pyrrolidinsubstituierter Alkaloide

### 4.1 Struktur und Eigenschaften von piperidin- und pyrrolidinsubstituierten Alkaloiden

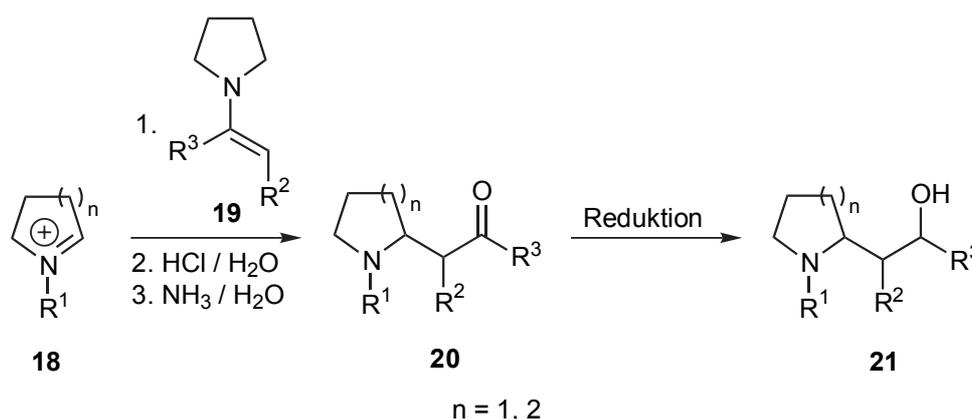
Die breite Palette der biologischen Aktivitäten von Pyrrolidin- und Piperidinalkaloiden und deren synthetischer Derivate haben besonders das Interesse der pharmazeutischen Industrie geweckt. Kurze und flexible Synthesen für diese Gruppe von Verbindungen stellen daher ein wichtiges Ziel für den organischen Chemiker dar. Die Struktur dieser Alkaloide ist vielfältig. Als Substituenten von einfach oder mehrfach substituierten Pyrrolidin- oder Piperidin-Basen finden sich Methyl-, Carboxyl-, Hydroxyl-, und Aminogruppen sowie aliphatische Seitenketten unterschiedlicher Länge. Die Substitution erfolgt bevorzugt an den C-Atomen 2, 3 und 6 sowie am Heteroatom. In dieser Arbeit befassen wir uns ausschließlich mit den  $\alpha$ -substituierten Alkaloiden, von denen einige Beispiele in **Abb. 4.1** zusammengestellt sind.



**Abb. 4.1:** Beispiele und Herkunft von Piperidin- und Pyrrolidinnaturstoffen

Zahlreiche Synthesen dieser Naturstoffe sind in der Literatur beschrieben<sup>[47-49]</sup>. Schlüsselreaktionen enantioselektiver Synthesen sind die Cycloaddition von Nitronen an Vinylsulfoxide<sup>[47]</sup>, die asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung<sup>[48]</sup> und die Ruthenium-katalysierte Metathese von Cyclopentenderivaten<sup>[49]</sup>, bei denen die Enantioselektivität sichergestellt werden kann.

Das hohe Potenzial der Aminoalkylierung einer aktivierten Carbonylverbindung (Enolether, Enolate, Enamine oder Imine)<sup>[32]</sup> mit einem cyclischen Iminiumsalz zur Darstellung von  $\beta$ -Aminoketonen ist dagegen kaum untersucht worden. **Schema 4.1** illustriert eine solche Mannich-artige Synthesestrategie am Beispiel der Aminoalkylierung eines Enamins **19** mit einem cyclischen Iminiumsalz **18**. Das Alkaloid **21** erhält man durch Reduktion des cyclischen  $\beta$ -Aminoketons **20**. Diese Strategie ist bisher in wenigen Einzelfällen angewendet worden<sup>[50,51]</sup>.



#### Schema 4.1: Mannich-artige Synthese von Pyrrolidin- und Piperidin-Basen

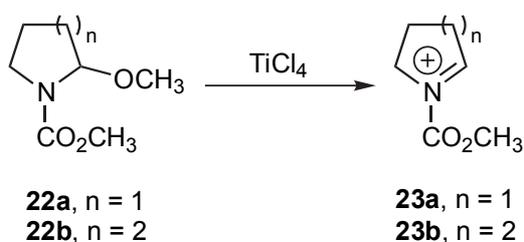
Die Gruppe  $R^1$  muß so gewählt werden, daß die Aminofunktion durch Spaltung in die freie Form übergeführt werden kann. Dieses ist leicht möglich, sofern der Rest  $R^1$  z.B. ein Allyl-, Benzyl- oder Carbamat-Rest ist. Für den Fall, daß  $R^1$  ein Methylrest ist, sind N-Methyl-substituierte Alkaloide wie Hygrolin oder N-Methylallosedridin zugänglich.

Um mit anderen bekannten Synthesen konkurrieren zu können, darf die Alkaloidsynthese durch Mannich-Reaktion hinsichtlich einer ausreichenden Ausbeute nicht zu aufwendig gestaltet sein. In diesem Sinn ist ein leichter Zugang zu den cyclischen Iminiumsalzen **18** eine Bedingung für die Rechtfertigung dieses neuen Reaktionsweges.

## 4.2 Darstellung cyclischer Iminiumsalze

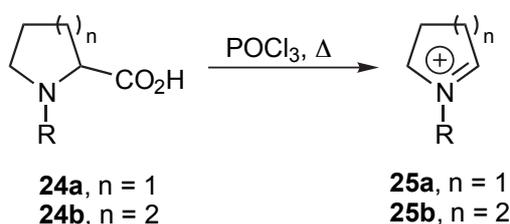
Für die Synthese cyclischer Iminiumsalze sind zwei Verfahren bekannt:

- Spaltung eines Methoxycarbamates **22** mit einer Lewis-Säure<sup>[50]</sup> (**Schema 4.2**)



**Schema 4.2:** Lewis-Säure katalysierte Spaltung von Methoxycarbamaten **22**

- Decarboxylierung einer Aminosäure **24** mit  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  oder  $(\text{COCl})_2$ <sup>[52]</sup> (**Schema 4.3**).



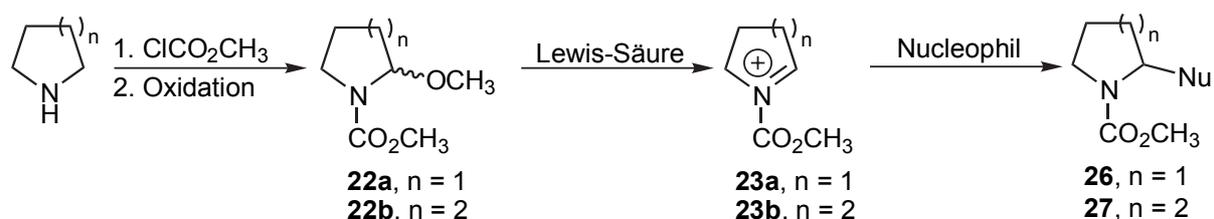
**Schema 4.3:** Synthese der Iminiumsalze **25** durch Decarboxylierung

Im nachfolgenden Kapitel werden die beiden Verfahren in Bezug auf die angestrebten Produkte näher beschrieben und zur Darstellung der Alkaloide angewendet.

### 4.3 Bekannte Methoden für die Synthese von Piperidin- und Pyrrolidin-alkaloiden durch Aminoalkylierung

#### 4.3.1 Piperidin- und Pyrrolidinalkaloidsynthese nach Shono<sup>[50]</sup>

Arbeiten über die Spaltung eines Methoxycarbamates **22** mit einer Lewis-Säure sowie die Aminoalkylierung mit cyclischen Iminiumsalzen sind von *Shono et al.*<sup>[50]</sup> 1981 publiziert worden. Piperidin und Pyrrolidin werden als Urethan geschützt und durch anodische Oxidation in Methanol in das  $\alpha$ -methoxylierte Urethan **22** übergeführt. Durch die Lewis-Säure katalysierte Spaltung von **22** bei tiefer Temperatur wird das Iminiumsalz **23** generiert. Die Wahl des Nucleophils und die Ergebnisse der Umsetzungen sind in **Tabelle 4.1** zusammengefasst.

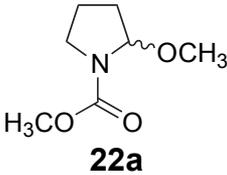
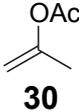
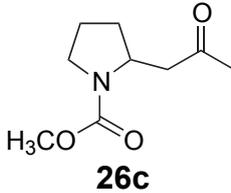
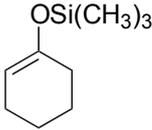
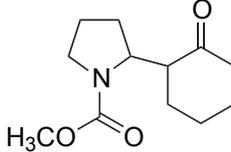
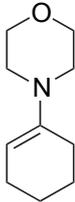
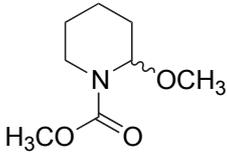
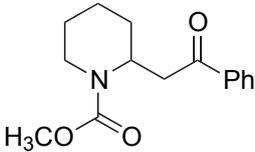


**Schema 4.4:** Generierung cyclischer Iminiumsalze **23** nach *Shono*<sup>[50]</sup>

**Tabelle 4.1:** Zusammenfassung der Umsetzung von *Shono*

Urethan <b>22</b>	Nucleophil	Produkt <b>26, 27</b>	Ausb. [%]
 <b>22a</b>	 <b>28a</b>	 <b>26a</b>	92 (BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> )
<b>22a</b>	 <b>29</b>	 <b>26b</b>	56 (BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> ) 75 (TiCl <sub>4</sub> )

**Tabelle 4.1:** Fortsetzung

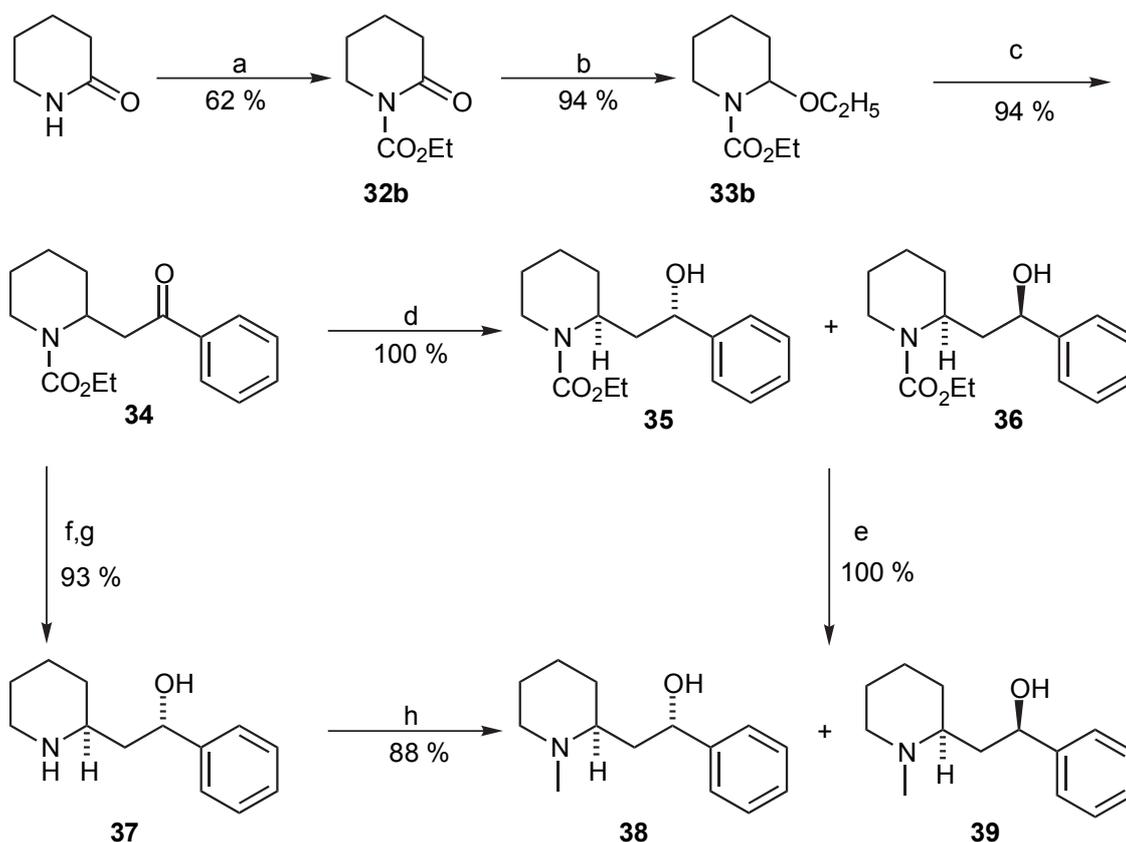
Urethane <b>22</b>	Nucleophil	Produkt <b>26, 27</b>	Ausb. [%]
 <p><b>22a</b></p>	 <p><b>30</b></p>	 <p><b>26c</b></p>	52 (BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> ) 84 (TiCl <sub>4</sub> )
<p><b>22a</b></p>	 <p><b>28b</b></p>	 <p><b>26d</b></p>	90 (BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> )
<p><b>22a</b></p>	 <p><b>31</b></p>	<p><b>26d</b></p>	50 (TiCl <sub>4</sub> )
 <p><b>22b</b></p>	<p><b>28a</b></p>	 <p><b>27a</b></p>	93 (TiCl <sub>4</sub> )

Die Aminoalkylierungsmethode wurde mit dem Silylenolether **28**, dem Vinylether **29**, dem Vinylester **30** und dem Enamin **31a** durchgeführt. Die Mannich-Basen **26** und **27** erhält *Shono* mit guten bis exzellenten Ausbeuten, vor allem unter Verwendung von TiCl<sub>4</sub> als Lewis-Säure. Über die Diastereoselektivität bei der Synthese von **26d** wird keine Angabe gemacht.

Diese Ergebnisse von *Shono* sind für die Untersuchung über die Anwendung der Mannich-Reaktion zur Synthese der gewünschten Alkaloide vielversprechend. Analog **Schema 4.4** sollen diverse Nucleophile wie Enamine und Imine eingesetzt werden, um die Anwendungsbreite dieser Synthese zu bestimmen. Darüber hinaus sollten sich unnatürliche Derivate synthetisieren lassen, die im Rahmen einer Kooperation getestet werden.

### 4.3.2 Synthese von Sedamin und Norsedamin nach Pilli<sup>[51]</sup>

Das von *Pilli* entwickelte Syntheseverfahren unterscheidet sich von *Shonos* nur geringfügig. Die Alkoxycarbamate **22** werden nicht durch anodische Oxidation des als Carbamat geschützten Pyrrolidins oder Piperidins synthetisiert (**Schema 4.4**), sondern durch Reduktion mit anschließender saurer Alkohololyse von Pyrrolidinon- und Piperidinon-Derivaten (**Schema 4.5**) erhalten. **33b** wird in exzellenter Ausbeute isoliert. Das durch Einwirkung von Ethanol erhaltene Ethoxylactam **33b** wird mit Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat (TMSOTf) bei tiefer Temperatur gespalten und mit dem Silylenolether **28a** zur Reaktion gebracht. Man erhält die Mannich-Base **34**, die nur noch reduziert und entschützt werden muß.



**Schema 4.5:** Synthese des (±)-Norsedamins (**37**) und (±)-Sedamins (**38**) nach *Pilli*.

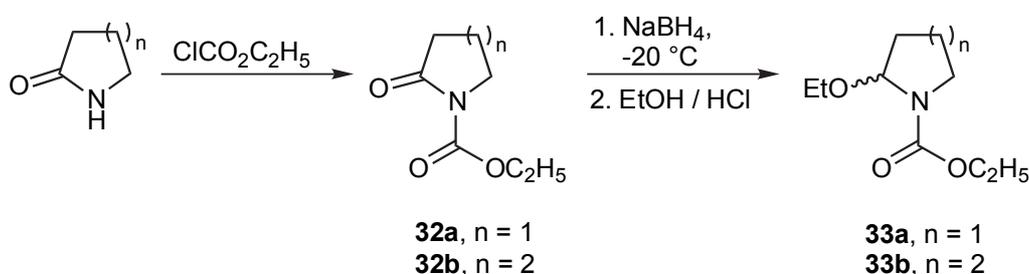
a) i: LDA, THF, -78 °C; ii: ClCO<sub>2</sub>Et, -78 °C; b) i: NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -23 °C, 3 h; ii: 2N HCl, EtOH, pH = 3, 1 h, iii: KOH, EtOH, pH = 7; c) PhCH(OSiMe<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> (**28a**), TMSOTf (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; d) LiBH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, THF, -78 °C; e) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 20 h; f) i: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 25 °C, 30 min; ii: aq. NaHCO<sub>3</sub>; g) Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, THF, -78 °C; h) HCHO, CH<sub>3</sub>CN, NaBH<sub>3</sub>CN, 25 °C.

Über die Auswahl des Reduktionsmittels kann die Selektivität gesteuert werden. Durch Verwendung von  $\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  wird ausschließlich die Ketofunktion reduziert; die Carbamatfunktion kann anschließend mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert werden, was zu ( $\pm$ )-Sedamin (**38**) und dem Diastereomer **39** führt. Eine diastereoselektive Reduktion ist durch Verwendung von  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  als reduzierende Spezies möglich. Durch die Behandlung des  $\beta$ -Aminoketons **34** mit  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  und Reduktion mit  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  wird ( $\pm$ )-Norsedamin (**37**) synthetisiert.

#### 4.4 Wahl und Darstellung der Edukte

##### 4.4.1 Synthese der $\alpha$ -Ethoxyurethane **33**

Pillis Weg zu den Ethoxycarbamaten **33** wurde demjenigen mittels anodischer Oxidation bevorzugt, da der Laboraufwand überschaubar und die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse überzeugend waren. Pyrrolidin-2-on und Piperidin-2-on werden mit Chlorameisensäureethylester als Carbamate geschützt (**Schema 4.6**). Man erhält **32a** und **32b** in 54 % bzw. 50 % Ausbeute.



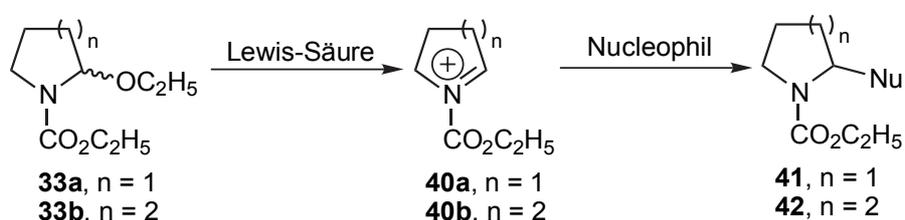
#### Schema 4.6: Synthese der Ethoxycarbamate **33**

Die Reduktion zu den Ethoxycarbamaten **33** erfolgt mit  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}/\text{H}^+$  nach *Speckamps* Verfahren<sup>[53,54]</sup>. Als Reduktionbedingungen (Art der Säure, Reaktionstemperatur und Durchführung) wurden veröffentlichte Optimierungsarbeiten berücksichtigt. Die besten Ausbeuten der Reduktion von **32a** mit  $\text{NaBH}_4$  in Ethanol mit anschließender Ethanolyse zu **33a** werden von Nagasaka<sup>[55]</sup> beschrieben (83 %). Die Reaktion erfolgt bei einer Temperatur zwischen  $-6$  und  $0$  °C. Für die Synthese des Homologen **33b** beschreibt Pilli eine Ausbeute von 94 % bei  $-23$  °C (**Kap. 4.3.2**).

Nach einer dreistündigen Reduktion des Lactams **32a** bei den oben genannten Temperaturen, wird 1 %-ige HCl-Lösung zugegeben, bis sich ein pH-Wert von drei einstellt. Aufgrund der pH-Schwankungen wird Bromkresolgrün als interner Indikator zugegeben. **33a** wird mit 74 % und **33b** mit 85 % Ausbeute erhalten.

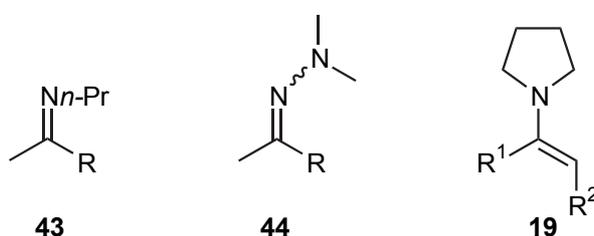
#### 4.4.2 Wahl und Darstellung der Nucleophile

Das Aminoalkylierungspotenzial der Iminiumsalze **40** soll untersucht werden. Hierfür soll **40** mit verschiedenen Nucleophilen zur Reaktion gebracht werden (**Schema 4.7**).



**Schema 4.7:** Synthese von Piperidin- und Pyrrolidinalkaloiden **41** und **42** durch Aminoalkylierung von Nucleophilen mit den Iminiumsalzen **40**

Die Wahl fiel auf die Imine **43** und die Hydrazone **44** ( $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$ ), die durch erfolgreiche Aminoalkylierung direkt zu Vorstufen von den in **Abb. 4.1** vorgestellten Alkaloiden führen. Die Enamine **19** wurden auch hinsichtlich der Aminoalkylierung getestet, um die Anwendungsbreite der Reaktion zu eruieren (**Abb. 4.2**).

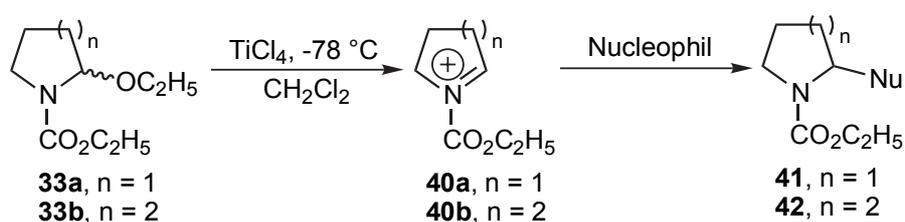


**Abb. 4.2:** Ausgewählte Nucleophile

- Darstellung der Imine **43**  
Die Imine **43** lassen sich in sehr guten Ausbeuten durch Säure-katalysierte Kondensation der Ketone mit *n*-Propylamin gewinnen<sup>[56,57]</sup>.
- Darstellung der Hydrazone **44**  
Sie erfolgt ebenfalls in hoher Ausbeute durch Kondensation der Ketone mit Dimethylhydrazin bei Raumtemperatur<sup>[58,59]</sup>.
- Darstellung der Enamine **19**  
Mit Ausnahme des käuflichen 1-Cyclohex-1-enylpyrrolidin wurden sie durch die Titan-tetrachlorid-Methode gewonnen<sup>[60-63]</sup>.

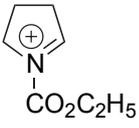
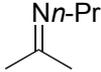
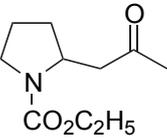
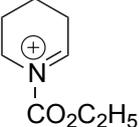
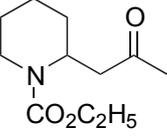
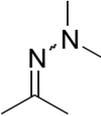
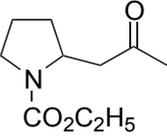
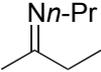
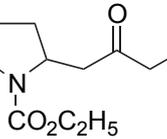
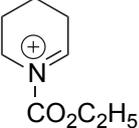
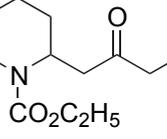
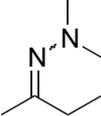
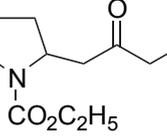
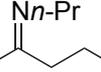
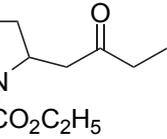
#### 4.5 Aminoalkylierung mit dem aus Ethoxycarbamat **33** generierten Iminiumsalz **40**

Die Aminoalkylierung der ausgewählten Nucleophile wurde nach *Shonos* Verfahren durchgeführt. Hierfür wurde das Ethoxycarbamat **33** in Dichlormethan aufgelöst und bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit  $\text{TiCl}_4$  gespalten (**Schema 4.8**). Das dadurch generierte Iminiumsalz **40** wird durch Zugabe des Nucleophils auf sein Aminoalkylierungspotenzial hin untersucht. Die Ergebnisse der Umsetzungen sind in der **Tabelle 4.2** zusammengefaßt.



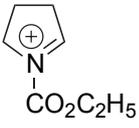
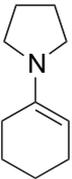
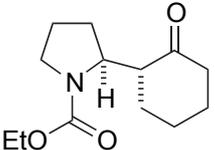
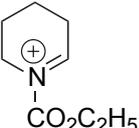
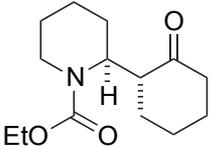
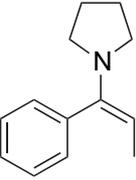
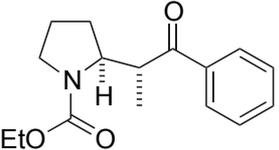
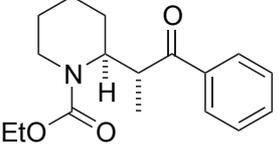
**Schema 4.8:** Synthese von Piperidin- und Pyrrolidinalkaloiden durch Aminoalkylierung von Nucleophilen mit den Iminiumsalzen **40**

**Tabelle 4.2:** Aminoalkylierung von diversen Nucleophilen

Nr	Iminiumsalz	Nucleophil	Produkt	Reaktions- temp.	Ausb. [%]
	<b>40</b>		<b>41, 42</b>		[a]
1	 <b>40a</b>	 <b>43a</b>	 <b>41a</b>	-78 bis -30 °C	_[a]
2	 <b>40b</b>	<b>43a</b>	 <b>42a</b>	-78 bis -30 °C	_[a]
3	<b>40a</b>	 <b>44a</b>	 <b>41a</b>	-78 bis 20 °C	_[a]
4	<b>40b</b>	<b>44a</b>	<b>42a</b>	-78 bis 20 °C	_[a]
5	<b>40a</b>	 <b>43b</b>	 <b>41b</b>	-78 bis -30 °C	_[a]
6	 <b>40b</b>	<b>43b</b>	 <b>42b</b>	-78 bis -30 °C	_[a]
7	<b>40a</b>	 <b>44b</b>	 <b>41b</b>	-78 bis 20 °C	_[a]
8	<b>40a</b>	 <b>43c</b>	 <b>41c</b>	-78 bis -30 °C	_[a]

[a] Die gewünschte Mannich-Base konnte nicht nachgewiesen werden

**Tabelle 4.2:** Fortsetzung

Nr	Iminiumsalz	Nucleophil	Produkt <sup>[b]</sup>	Reaktions- temp.	Ausb. [%]
	<b>40</b>		<b>41, 42</b>		
9	 <b>40a</b>	 <b>19a</b>	 <b>41d</b>	-78 bis -30 °C	42
10	 <b>40b</b>	<b>19a</b>	 <b>42d</b>	-78 bis -30 °C	40
11	<b>40a</b>	 <b>19b</b>	 <b>41e</b>	-78 bis -30 °C	36
12	<b>40b</b>	<b>19b</b>	 <b>42e</b>	-78 bis -30 °C	45

[b] Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren wird in der CIP-Nomenklatur angegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und des besseren Verständnisses wird auf die korrekte Einhaltung der CIP-Konvention zur Abbildung von Molekülen in einigen Fällen verzichtet.

Aus **Tabelle 4.2** kann man entnehmen, daß die aus  $\alpha$ -Methylketonen dargestellten Imine **43** und Hydrazone **44** sich nicht durch Reaktion mit den cyclischen Iminium-Salzen **40** aminoalkylieren lassen. Reaktionsbedingungen wie das verwendete Lösungsmittel und die Reaktionstemperatur wurden erfolglos variiert. Weitere Lewis-Säuren wie  $\text{BH}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  und TMSOTf wurden bei der Reaktionsnummer 1 eingesetzt, ohne daß eine positive Auswirkung beobachtet werden konnte. Eine mögliche Erklärung ist die zu geringe Reaktivität der Imine und Hydrazone. Dagegen liefert die Aminoalkylierung der Enamine **19b** und **19c** einen Zugang zu den Mannich-Basen in akzeptablen Ausbeuten. Dabei wird durch Kontrolle mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie nur ein Produkt beobachtet ( $\geq 99$  % ds). Auf Grund

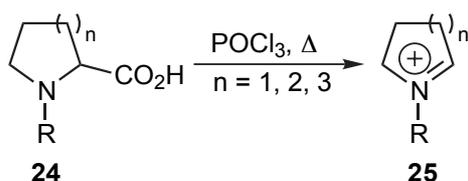
früherer Untersuchungen<sup>[32]</sup> kann man davon ausgehen, daß ausschließlich *anti*-Produkte gebildet werden.

Eine zusammenfassende Betrachtung dieser Ergebnisse zeigt, daß die in **Abb. 4.1** vorgestellten Alkaloide nach dieser Synthesemethode nicht leicht dargestellt werden können. Die durch *in situ* Spaltung von Ethoxycarbamaten mit einer Lewis-Säure erhaltenen Iminium-Salze **40** reagieren nicht mit Imin- und Hydrazon-Derivaten der  $\alpha$ -Methylketone. Da es keine leistungsstarke Methode zur Darstellung von Enaminen der  $\alpha$ -Methylketone gibt, können die Vorstufen der Alkaloide somit nicht zugänglich gemacht werden. Durch Reaktion mit Enaminen **19** sind mit dieser Methode jedoch durchaus interessante Verbindungen darstellbar. Die Reaktion von **40** mit den Enaminen **19** verläuft hoch diastereoselektiv und führt zu den *anti*-konfigurierten Mannich-Basen.

## 4.6 Aminoalkylierung mit aus Aminosäuren stammenden Iminiumsalzen

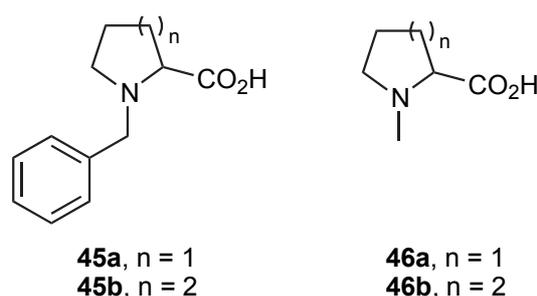
### 4.6.1 Erzeugung der Iminiumsalze nach Rapoport<sup>[52]</sup>

Diese Methode beruht auf der Instabilität der Säurechloride von  $\alpha$ -tertiären Aminosäuren. Diese Beobachtung wurde erstmals von *Maksimov*<sup>[64-66]</sup> veröffentlicht. Er entdeckte, daß aktivierte Acyl-Derivate von  $\alpha$ -tertiären Aminosäuren thermisch decarboxylieren und nach Reaktion mit Wasser zu einem Aldehyd und einer sekundären Amin-Komponente führen. Diese Eigenschaft wurde von *Rapoport et al.*<sup>[52]</sup> ausgenutzt, um ein gängiges Verfahren für die Darstellung von Iminium-Salzen solcher Verbindungen in guten Ausbeuten zu entwickeln. Bei seinem Verfahren wird eine cyclische Aminosäure **24** kurzzeitig (3 – 5 min) mit POCl<sub>3</sub> erhitzt (**Schema 4.9**).



**Schema 4.9:** Decarboxylierung cyclischer  $\alpha$ -Aminosäuren mit POCl<sub>3</sub>

Bei der Wahl des Substituenten R wird keine Einschränkung gemacht. Es werden R = Methyl, Benzyl, Phenylethyl, aber auch lange estersubstituierte- oder ethoxysubstituierte Ketten beschrieben. Für die Darstellung der Pyrrolidin- und Piperidin-Basen (**Abb. 4.1**) werden N-Methyl und N-Benzyl-substituierte Aminosäuren ausgewählt, da sie entweder einen direkten Zugang zu Alkaloiden wie Hygrolin, N-Methylallosedridin oder - nach Debenzylierung - für die anderen Alkaloide eröffnen (**Abb 4.3**).

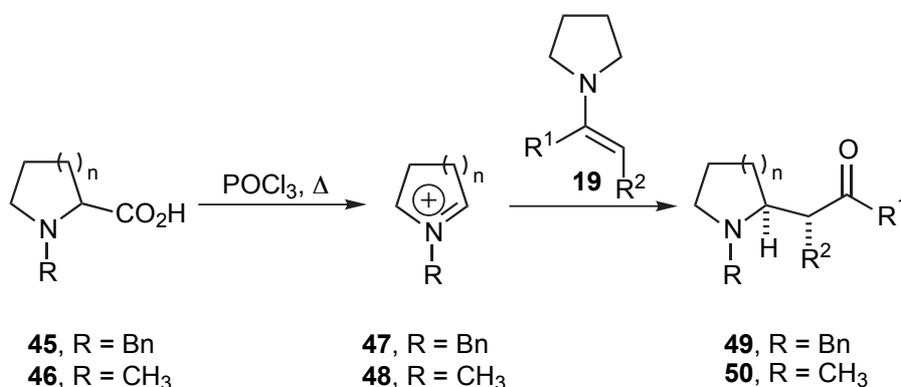


**Abb 4.3:** Eingesetzte Aminosäuren bei der Decarboxylierung mit anschließender Aminoalkylierung

- Die N-Benzyl-substituierten Aminosäuren **45** wurden durch Benzylierung<sup>[67]</sup> erhalten. Die Ausbeuten der Reaktionen sind eher mäßig (39 % für n = 1, 25 % für n = 2). Diese Beobachtung erklärt sich durch die konkurrierende Benzylester-Bildung und korreliert mit den Resultaten, die in der Literatur beschrieben sind. Versuche, das Benzyl-1-benzylprolinat selektiv zum N-Benzyl-derivat **45a** zu debenzylieren<sup>[68]</sup>, konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden.
- Die Aminosäuren **46a** und **46b** wurden auf verschiedenen Wegen synthetisiert. **46a** erhält man durch Oxidation<sup>[69,70]</sup> von N-Methyl-1-methoxy-pyrrolidin in 63 % Ausbeute und **46b** durch Esterverseifung<sup>[71]</sup> des käuflichen N-Methylpipercolinsäureethylesters in 96 % Ausbeute.

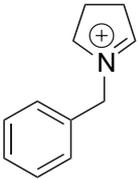
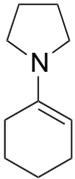
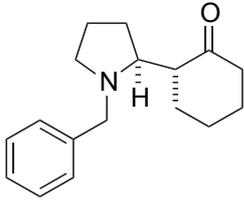
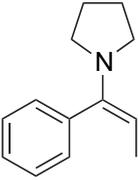
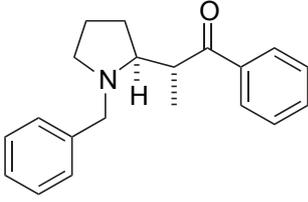
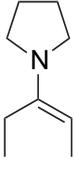
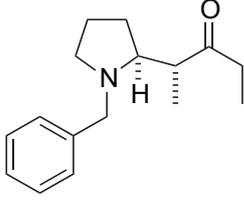
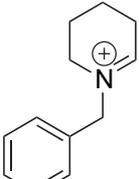
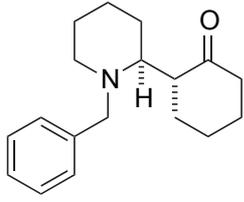
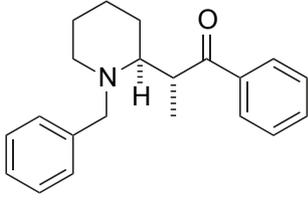
#### 4.6.2 Decarboxylierung der Aminosäuren **45** und **46** und Aminoalkylierung der Enamine **19**

Es wurde in dem **Kapitel 4.5** gezeigt, daß die Enamine **19** bezüglich einer Aminoalkylierung viel reaktiver sind als die Imine **43**. Mittels einiger Vorversuche wurde zunächst überprüft, ob die durch Decarboxylierung entstehenden Iminiumsalze **47** und **48** mit Enaminen reagieren. Die Aminosäure wurden durch kurzzeitiges Erhitzen über einen Zeitraum von 3 bis 4 min bei einer Temperatur von 100 °C, die bis zur Beendigung der Gasentwicklung beibehalten wurde, mit einem Überschuß an POCl<sub>3</sub> decarboxyliert. *Rapoport* beschreibt, daß die Reinigung der Iminiumsalze durch mehrfache Behandlung mit trockenem Diethylether erfolgt. Die Ausbeuten der vorgestellten Aminoalkylierungen konnten deutlich verbessert werden, wenn nach Beendigung der Gasentwicklung das überschüssige POCl<sub>3</sub> im Hochvakuum verdampft wurde. Die Iminiumsalze **47** und **48** werden in THF aufgenommen und auf –80 °C abgekühlt. Nach Zugabe des Enamins **19** rührt man 4 h und läßt dabei die Reaktionstemperatur auf maximal –30 °C ansteigen (**Schema 4.10**). Um in jedem Fall eine möglichst hohe Ausbeute zu erzielen, wird die Reaktionsmischung über Nacht bei dieser Temperatur im Eisfach gelagert, bevor die Aufarbeitung beginnt. Durch Zugabe von Salzsäure und Ether lassen sich die nichtbasischen Bestandteile durch Extraktion herauswaschen. Nach Zugabe verdünnter Ammoniaklösung wird die freie Mannich-Base in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und eingeeengt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4.3** aufgeführt.

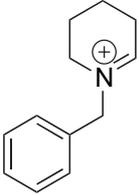
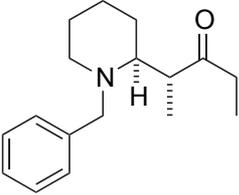
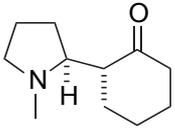
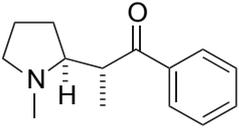
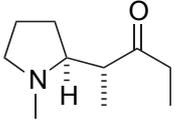


**Schema 4.10:** Decarboxylierung von cyclischen Aminosäuren und Reaktion mit Enaminen

**Tabelle 4.3:** Aminoalkylierung von Enaminen **19** mit den Iminiumsalzen **47** und **48**

Nr	Iminiumsalz <b>47</b> bzw. <b>48</b>	Enamin <b>19</b>	$\beta$ -Aminoketon <b>49</b> bzw. <b>50</b>	Ausb. [%]
1	 <b>47a</b>	 <b>19a</b>	 <b>49a</b>	52
2	<b>47a</b>	 <b>19b</b>	 <b>49b</b>	53
3	<b>47a</b>	 <b>19c</b>	 <b>49c</b>	63
4	 <b>47b</b>	<b>19a</b>	 <b>49d</b>	53
5	<b>47b</b>	<b>19b</b>	 <b>49e</b>	60

**Tabelle 4.3:** Fortsetzung

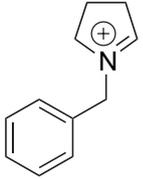
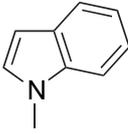
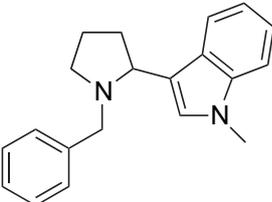
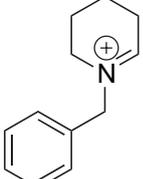
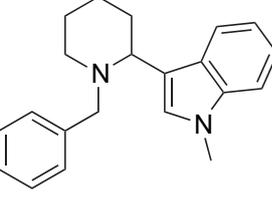
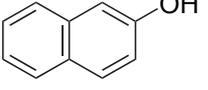
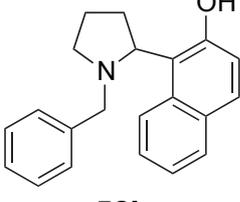
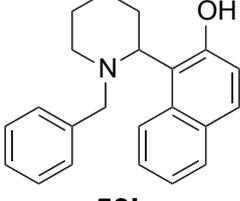
Nr	Iminiumsalz <b>47</b> bzw. <b>48</b>	Enamin <b>19</b>	$\beta$ -Aminoketon <b>49</b> bzw. <b>50</b>	Ausb. [%]
6	 <b>47b</b>	<b>19c</b>	 <b>49f</b>	54
7	 <b>48a</b>	<b>19a</b>	 <b>50a</b>	67
8	<b>48a</b>	<b>19b</b>	 <b>50b</b>	64
9	<b>48a</b>	<b>19c</b>	 <b>50c</b>	54

Die Aminoalkylierung der Enamine **19** verläuft mit zufriedenstellenden Ausbeuten von bis zu 67 %. Es wird bei allen Versuchen nur ein Diastereomer im  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nachgewiesen. Aufgrund früher gesammelter Erkenntnisse und des postulierten Mechanismus der Aminoalkylierung<sup>[32]</sup>, wird den Produkten die *anti*-Konfiguration zugeordnet. **Tabelle 4.3** weist zudem darauf hin, daß der Substituent R am Stickstoffatom im Verlauf der Aminoalkylierung keinerlei Auswirkung auf die Höhe der erreichten Ausbeute hat. Dies bedeutet, daß die Stabilitäten der Iminiumsalze **47** und **48** vergleichbar sind. Durch Decarboxylierung der Aminosäuren **45** und **46** und Aminoalkylierung der Enamine **19** sind sowohl die N-Methyl-substituierten, als auch nach Debenzylierung die freien Alkaloide zu synthetisieren. Dies gilt jedoch nur unter der Voraussetzung, daß die Reaktivität des Nucleophils hinreichend ist.

### 4.6.3 Aminoalkylierung aromatischer Verbindungen

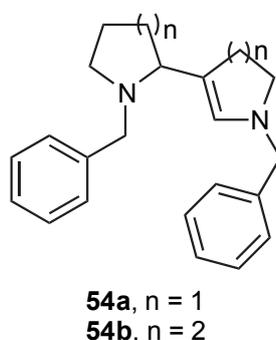
Die Elektrophilie der cyclischen Iminiumsalze **47** wurde durch Umsetzungen mit elektronreichen Aromaten weiter untersucht. Ausgewählt wurden hierfür *N*-Methylindol (**51a**) und 2-Naphthol (**51b**). Vor der Aminoalkylierung wird das 2-Naphthol mit einem Äquivalent Triethylamin behandelt, um eine Aktivierung der  $\alpha$ -Position zu erzielen. Nach Decarboxylierung von **45a** und **45b** und Verdampfen des überschüssigen POCl<sub>3</sub> wurden die Iminiumsalze **47** in THF aufgenommen und bei Raumtemperatur mit den Aromaten zur Reaktion gebracht (**Tabelle 4.4**).

**Tabelle 4.4:** Aminoalkylierung von Aromaten **51**

Nr	Iminiumsalz <b>47</b>	Aromat <b>51</b>	Produkt <b>52, 53</b>	Ausb. [%]
1				64
	<b>47a</b>	<b>51a</b>	<b>52a</b>	
2		<b>51a</b>		50
	<b>47b</b>	<b>51a</b>	<b>53a</b>	
3	<b>47a</b>			_[a]
		<b>51b</b>	<b>52b</b>	
4	<b>47b</b>	<b>51b</b>		_[a]
			<b>53b</b>	

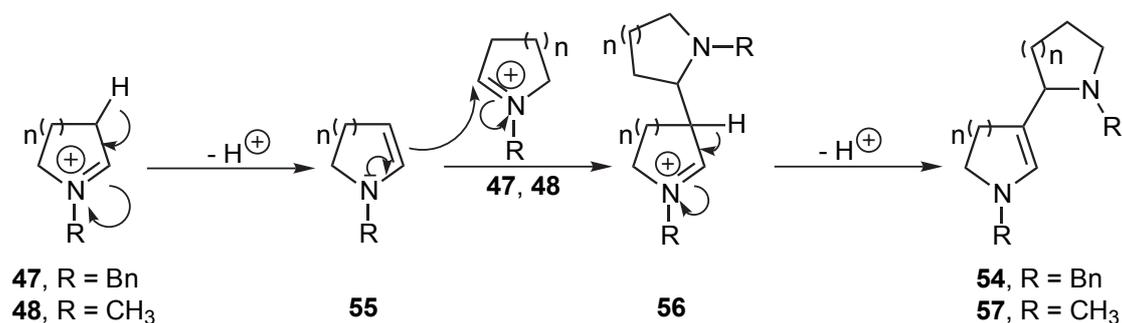
[a] Das gewünschte Produkt wird in Spuren durch Massenspektrometrie nachgewiesen.

Die Reaktion mit *N*-Methylindol verläuft mit einer Ausbeute von 64 %. Bei der Reaktion Nr. 4 und 5 mit 2-Naphthol wurden **52b** und **53b** nur in Spuren mittels Massenspektrometrie nachgewiesen. Als Hauptprodukte der Reaktion wird die Verbindung **54** isoliert (**Abb. 4.4**).



**Abb. 4.4:** Hauptprodukt der Aminoalkylierung von 2-Naphthol

Wird das 2-Naphthol vor der Umsetzung mit dem Iminiumsalz **47** nicht mit Triethylamin behandelt, wird ebenfalls kein Aminoalkylierungsprodukt **52b** bzw. **53b** isoliert, sondern auch **54**. Der Mechanismus der konkurrierenden Reaktion ist im **Schema 4.11** verdeutlicht. Die Iminiumsalze **47** und **48** können durch Deprotonierung zu den Enaminen **55** reagieren. Durch Reaktion von **55** mit einem Äquivalent des Iminiumsalzes erhält man die Zwischenstufe **56**, die nach Deprotonierung zu den Bicyclen **54** und **57** führt.

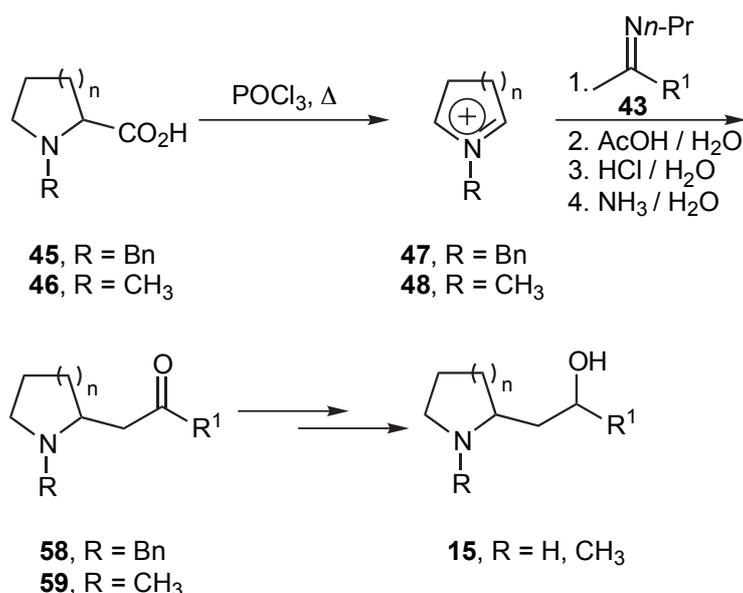


**Schema 4.11:** Mechanismus der konkurrierenden Reaktion

Diese konkurrierende Reaktion tritt vermutlich ein, wenn die Reaktivität des zugesetzten Nucleophils zu gering ist. In diesem Fall weist die konkurrierende Reaktion eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit auf als die gewünschte Aminoalkylierung. Dieser Sachverhalt wird in **Kap. 4.6.4** näher erläutert.

#### 4.6.4 Anwendung des Verfahrens zur Alkaloidsynthese

Für die Anwendung der Mannich-Reaktion auf die Synthese der Piperidin- und Pyrrolidinalkaloide wurden die aus  $\alpha$ -Methylketonen und *n*-Propylamin dargestellten Imine **43** zur Reaktion gebracht (**Schema 4.12**). Nach Reduktion der Mannich-Basen **58** und **59** und Debenzylierung von **58** sind eine Vielzahl der in **Abb. 4.1** gezeigten natürlichen und unnatürlichen Alkaloide erhältlich.

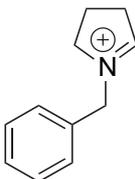
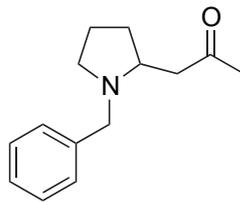
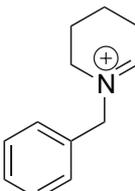
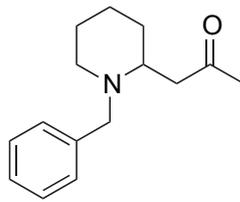
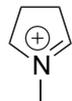
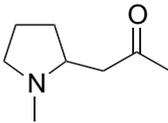
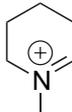
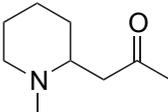
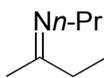
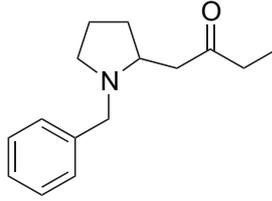


**Schema 4.12:** Darstellung der Alkaloide durch Aminoalkylierung der Imine **43**

Die Aminosäuren **45** und **46** wurden analog **Kapitel 4.6.1** decarboxyliert. Nach Verdampfen des überschüssigen POCl<sub>3</sub> im Hochvakuum werden die Iminiumsalze **47** und **48** in THF aufgenommen und auf –80 °C abgekühlt. Nach Zugabe des Imins **43** rührt man 4 h und lässt dabei die Reaktionstemperatur auf –30 °C ansteigen. Um in jedem Fall eine möglichst hohe Ausbeute zu erzielen, wird die Reaktionsmischung vor der Aufarbeitung über Nacht bei dieser Temperatur im Eisfach gelagert. Die

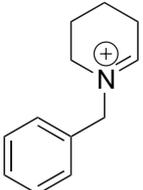
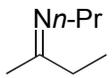
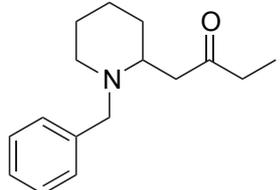
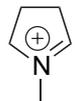
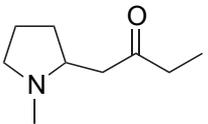
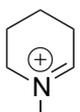
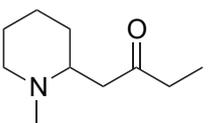
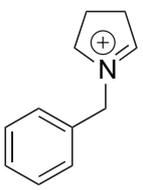
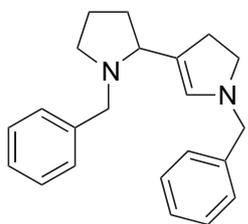
Iminfunktionalität wird durch Rühren in Essigsäure hydrolysiert. Durch Zugabe von Salzsäure und Ether lassen sich die nichtbasischen Bestandteile durch Extraktion herauswaschen. Nach Zugabe verdünnter Ammoniaklösung wird die freie Mannich-Base in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und eingeeengt.

**Tabelle 4.5:** Aminoalkylierung der Imine **43** mit den Iminiumsalzen **47** und **48**

Nr	Iminiumsalz <b>47</b> bzw. <b>48</b>	Imin <b>43</b>	$\beta$ -Aminoketon <b>58</b> bzw. <b>59</b>	Ausb. [%]
1	 <b>47a</b>	 <b>43a</b>	 <b>58a</b>	64
2	 <b>47b</b>	<b>43a</b>	 <b>58b</b>	61
3	 <b>48a</b>	<b>43a</b>	 <b>59a</b>	71
4	 <b>48b</b>	<b>43a</b>	 <b>59b</b>	61
5	<b>47a</b>	 <b>43b</b>	 <b>58c</b>	— <sup>[a]</sup>

[a] Die gewünschte Mannich-Base konnte nicht nachgewiesen werden

**Tabelle 4.5:** Fortsetzung

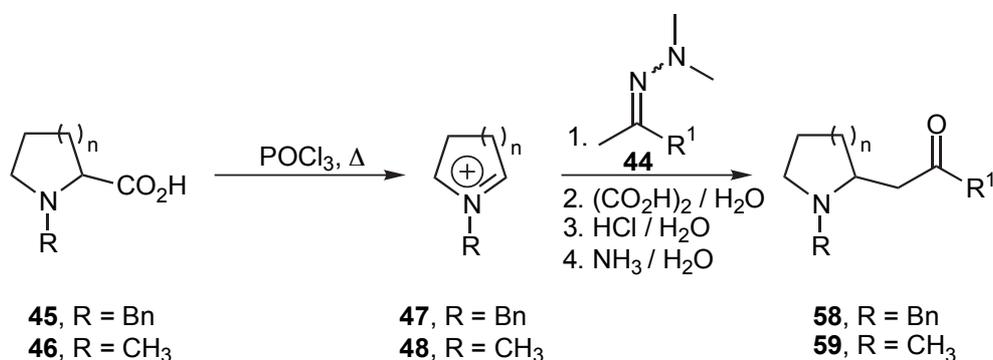
Nr	Iminiumsalz <b>47</b> bzw. <b>48</b>	Imin <b>43</b>	$\beta$ -Aminoketon <b>42</b> bzw. <b>43</b>	Ausb. [%]
6	 <b>47b</b>	 <b>43b</b>	 <b>58d</b>	_[a]
7	 <b>48a</b>	<b>43b</b>	 <b>59c</b>	_[a]
8	 <b>48b</b>	<b>43b</b>	 <b>59d</b>	_[a]
9	 <b>47a</b>		 <b>54a</b>	88

[a] Die gewünschte Mannich-Base konnte nicht nachgewiesen werden

Es wurden die Iminen **43a**, **b** und **c** unter den oben beschriebenen Bedingungen aminoalkyliert. In **Tabelle 4.5** sind die Ergebnisse der Aminoalkylierung von **43a** und **43b** aufgeführt. Dabei fällt auf, daß das aus Aceton dargestellte Imin **43a** mit guter Ausbeute (61 – 71 %) mit den Iminiumsalzen **47** und **48** reagiert. Deren Homologe **43b** und **43c** (die Ergebnisse der Reaktionen mit **43c** sind nicht aufgeführt, da sie mit denen von **43b** identisch sind) ergeben dagegen keinerlei Aminoalkylierungsprodukte. Bei den Versuchen 5 bis 8 wurden ausschließlich die Produkte **54a,b** und **57a,b** isoliert. Es fand demnach keine Reaktion des Iminiumsalzes mit dem Imin

statt. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Wahl des Lösungsmittels) konnte dieses Ergebnis nicht verbessert werden. Die Gründe hierfür sind vermutlich in der geringeren Reaktivität der Imine **43b** und **43c** im Vergleich zum Imin **43a** zu sehen. Aceton wurde bei der Aminoalkylierung herangezogen (Versuch 9) um zu überprüfen, ob eine Reaktion stattfindet. Dafür wurde das Iminiumsalz **47a** in abs. Aceton aufgelöst, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und wie im Fall der Imine sauer und basisch aufgearbeitet. Wegen der niedrigen Reaktivität der Ketone wird wie erwartet kein Aminoalkylierungsprodukt **58a** isoliert, sondern man erhält den Heterocyclus **54a**. Dieser entsteht durch Reaktion des Iminiumsalzes **47a** mit dem sich nach Deprotonierung in der Reaktionslösung befindenden Enamin **55**.

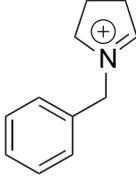
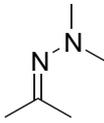
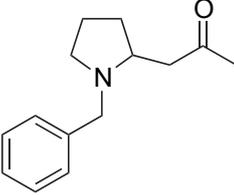
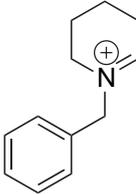
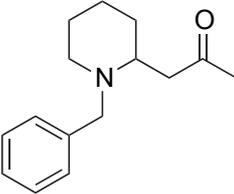
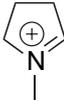
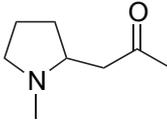
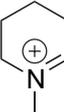
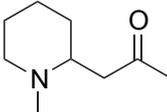
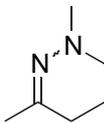
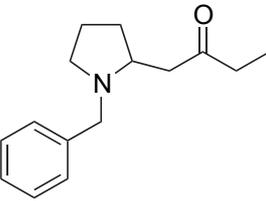
Analog zu **Kap. 4.5** wurden auch Hydrazone **44** zur Reaktion gebracht (**Schema 4.13**). Dieser Ansatz ermöglicht eine direkte Vergleichbarkeit mit dem oben beschriebenen Verfahren. Es sollte weiterhin überprüft werden, ob auf Grund höherer Reaktivität der Hydrazone gegenüber der Aminoalkylierung von Iminen eine Verlängerung der acyclischen Alkylkette des  $\beta$ -Aminoketons möglich ist.



**Schema 4.13:** Reaktion der Hydrazone **44** mit cyclischen Iminiumsalzen **47** und **48**

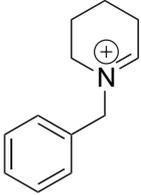
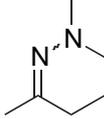
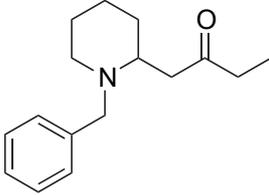
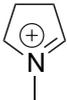
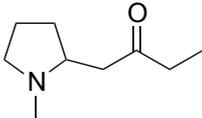
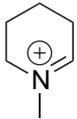
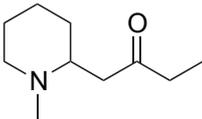
Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur in Dichlormethan als Lösungsmittel. Die Wahl des Lösungsmittels fiel auf Dichlormethan, da hiermit bessere Ausbeuten als bei der Verwendung von THF erzielt werden konnten. Nach 10 h wird das Hydrazon durch Zusatz gesättigter Oxalsäure-Lösung gespalten. Nach 10 h erfolgt eine saure und eine basische Aufarbeitung, welche analog zu den oben mit den Iminen **44** beschriebenen abläuft. Die Ergebnisse der Umsetzungen sind in der **Tabelle 4.6** aufgeführt.

**Tabelle 4.6:** Reaktion der Hydrazone **44** mit den Iminiumsalzen **47** und **48**

Nr	Iminiumsalz <b>47</b> bzw. <b>48</b>	Hydrazon <b>44</b>	$\beta$ -Aminoketon <b>58</b> bzw. <b>59</b>	Ausb. [%]
1	 <b>47a</b>	 <b>44a</b>	 <b>58a</b>	53
2	 <b>47b</b>	<b>44a</b>	 <b>58b</b>	59
3	 <b>48a</b>	<b>44a</b>	 <b>59a</b>	54
4	 <b>48b</b>	<b>44a</b>	 <b>59b</b>	51
5	<b>47a</b>	 <b>44b</b>	 <b>58c</b>	_[a]

[a] Die gewünschte Mannich-Base konnte nicht nachgewiesen werden

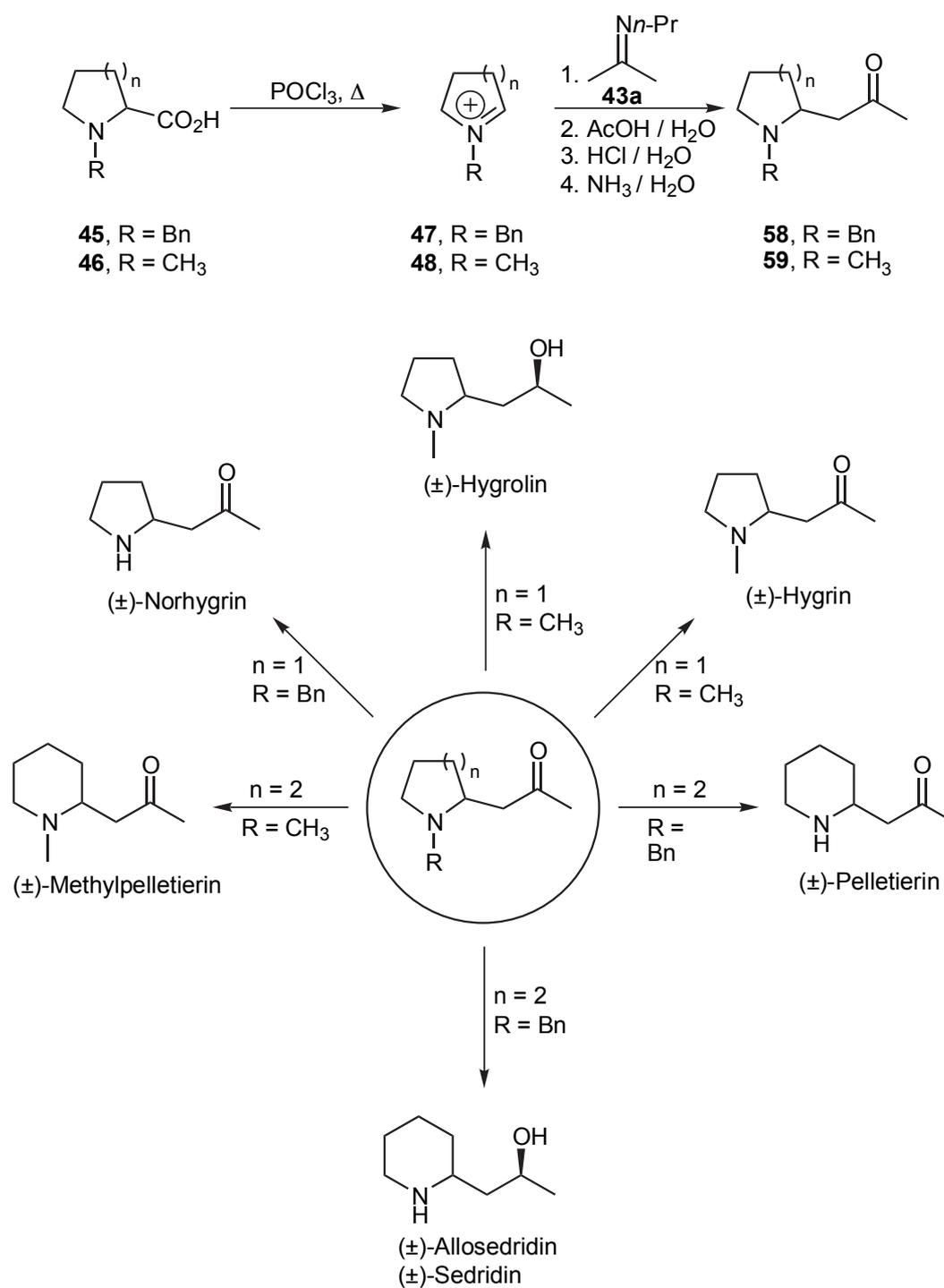
**Tabelle 4.6:** Fortsetzung

Nr	Iminiumsalz <b>47</b> bzw. <b>48</b>	Hydrazon <b>44</b>	$\beta$ -Aminoketon <b>58</b> bzw. <b>59</b>	Ausb. [%]
6	 <b>47b</b>	 <b>44b</b>	 <b>58d</b>	_[a]
7	 <b>48a</b>	<b>44b</b>	 <b>59c</b>	_[a]
8	 <b>48b</b>	<b>44b</b>	 <b>59d</b>	_[a]

[a] Die gewünschte Mannich-Base konnte nicht nachgewiesen werden

Die Versuche machen deutlich, daß die Hydrazone **44** auf kein Fall reaktiver als die entsprechenden Imine **43** sind. Die Ausbeuten der Umsetzungen mit den Iminiumsalzen **47** und **48** liegen mit 51 % bis 59 % niedriger als die bei der Aminoalkylierung der Imine erhaltenen Resultate. Ebenso läßt sich mit dieser Methode keine Alkylkettenverlängerung erreichen. Die Reaktionen mit den aus Butan-2-on und Pentan-2-on dargestellten Hydrazonen **44b** und **44c** führen nicht zu den gewünschten Produkten, sondern nur zu den Bicyclen **54a,b** und **57a,b**. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur die Ergebnisse der Aminoalkylierung von **44b** aufgeführt, da die Ergebnisse der Umsetzungen mit **44c** ebenfalls nicht zu den gewünschten Produkten führten.

Es wurde jedoch beobachtet, daß die Aminoalkylierung aktivierter Aceton-Derivate mit Ausbeuten zwischen 51 % bis 71 % verliefen. Die Ringgröße des Iminiumsalzes sowie der Substituent am Stickstoffatom, der aus einem Methyl- oder Benzylrest bestand, haben auf den Verlauf der Aminoalkylierung keinen erkennbaren Einfluß. Wird dagegen die Alkylkette des Nucleophils um eine Methylen-Einheit verlängert, findet keine Aminoalkylierung statt. Bei einer Verlängerung um zwei Methylenheiten, wie sie aus der Verwendung von Pentan-2-on resultiert, konnte ebenfalls keine Aminoalkylierung festgestellt werden. Nach diesem zweistufigen Verfahren, welches zuerst die Spaltung cyclischer Aminosäuren nach *Rapoport*<sup>[52]</sup> und die anschließende Aminoalkylierung aktivierter Ketone umfasst, sind aus **58a** und **59a** erhältliche Piperidin- und Pyrrolidinalkaloide in guten Ausbeuten darstellbar. Die Verbindungen **58** und **59** lassen sich durch Reduktion und Debenzylierung in die gewünschten Piperidin- und Pyrrolidin-Alkaloide überführen. Diese Reaktionen wurden auf Grund zahlreicher Literaturbeschreibungen<sup>[50,51,72,73]</sup> nicht durchgeführt. Eine Übersicht der möglichen zugänglichen Verbindungen wird aus **Schema 4.14** ersichtlich.

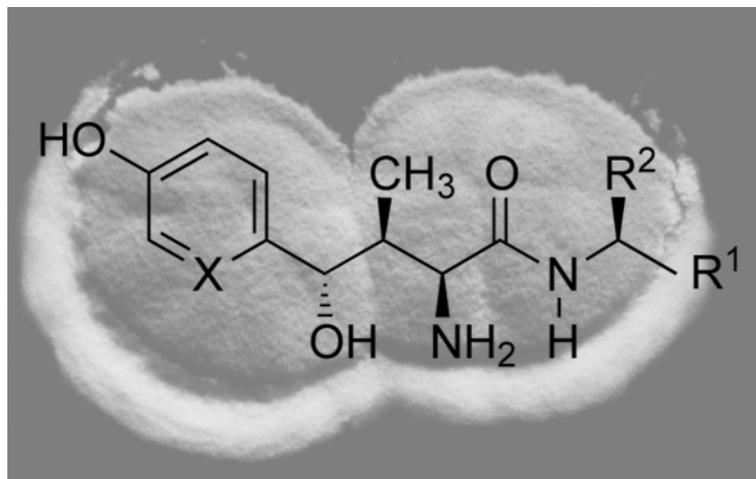


**Schema 4.14:** Zusammenfassung der durch Decarboxylierung mit anschließender Aminoalkylierung synthetisierbaren Alkaloide.

## 5 Anwendung moderner Varianten der Mannich-Reaktion zur Synthese von Nikkomycin-Derivaten

### 5.1 Nikkomycine, Art und Eigenschaften

Die Nikkomycine sind Peptid-Nucleosid-Antibiotika mit fungiziden, insektiziden und akariziden Eigenschaften<sup>[74-84]</sup>. Ihre biologische Wirkung beruht auf der Hemmung der Chitinbiosynthese. Erzeugerstämme sind *Streptomyces tendae* (**Photo 5.1**), die hauptsächlich die Nikkomycine Z und X produzieren, *Streptomyces-cacaoi* und *-asoensis*.

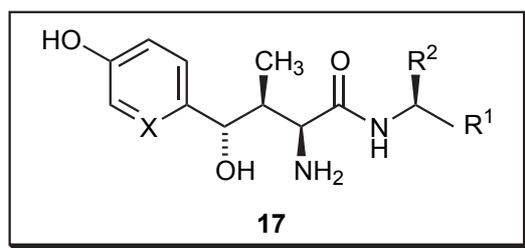


**Photo 5.1:** *Streptomyces tendae* und allgemeine Formel der Nikkomycine

Einige Nikkomycine sind in **Abb. 5.1** aufgeführt.

Die Stereochemie der verschiedenen Nikkomycine ist identisch. Sie unterscheiden sich jedoch voneinander durch:

- die Struktur des N-terminalen- $\gamma$ -Hydroxyaminosäure-Bausteins ( $X = \text{CH}, \text{N}$ ).
- durch die Nucleosid-Komponente (Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$ ).

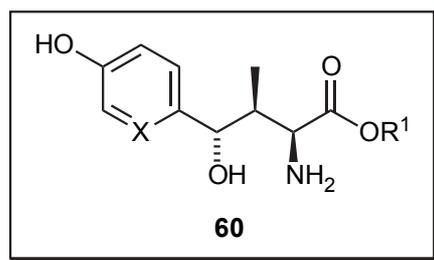


Name	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Nikkomycin B ( <b>17a</b> )	CH		-CO <sub>2</sub> H
Nikkomycin B <sub>x</sub> ( <b>17b</b> )	CH		-CO <sub>2</sub> H
Nikkomycin J ( <b>17c</b> )	N		
Nikkomycin X ( <b>17d</b> )	N		-CO <sub>2</sub> H
Nikkomycin Z ( <b>17e</b> )	N		-CO <sub>2</sub> H

**Abb. 5.1:** Nikkomycin B, B<sub>x</sub>, J, X und Z

## 5.2 Literaturbekannte Darstellung der N-terminalen Komponente der Nikkomycine und Erläuterung der Synthesestrategie

Wir befassen uns mit dem  $\gamma$ -Hydroxyaminosäure-Derivat **60** (Abb. 5.2). Die absolute Konfiguration der Einheit **60** ist (2S,3S,4S). Variationen betreffen den Arylsubstituenten X = CH (Nikkomycin B, B<sub>x</sub>) oder X = N (Nikkomycin I, J, X, Z).



**Abb. 5.2:** Hydroxyaminosäure-Baustein der Nikkomycine

In der Literatur sind mehrere Beispiele zur Totalsynthese natürlicher Nikkomycine beschrieben, die die Darstellung der Hydroxyaminosäure-Einheit **60** als Zwischenprodukt enthalten. Vergleichende Daten zum Syntheseaufwand und zur Gesamtausbeute bei der Darstellung von **60** sind in **Tabelle 5.1** zusammengestellt. Bei einer zusammenfassenden Betrachtung der zitierten Literatur fällt auf, daß die Synthesen nur für den Phenylrest mit X = CH beschrieben sind. Lediglich die Nikkomycin-Darstellung von *König et al.*, die um entsprechende Pyridin-Systeme später ergänzt wurde<sup>[85]</sup>, erweiterte dieses Spektrum. Dazu ist anzumerken, daß die Zahl der Reaktionsstufen zum Teil hoch ist und die Gesamtausbeuten niedrig sind, obwohl der zu synthetisierende Baustein relativ klein ist. Dieses wird vor allem bei den enantioselektiven Synthesen deutlich.

**Tabelle 5.1:** Überblick der publizierten Synthesen des Bausteins **60**

Jahr	Autor	Stufen	X	Ausbeute	Referenz
1980	<i>König et al.</i>	4 <sup>[a]</sup>	CH	20 % <sup>[b,c]</sup>	[75]
1983	<i>Jäger et al.</i>	4 <sup>[a]</sup>	CH	36 % <sup>[b,d]</sup>	[86]
1988	<i>Weinreb et al.</i>	7	CH	3.2 % <sup>[d]</sup>	[87]
1991	<i>Barrett et al.</i>	4	CH	8.6 % <sup>[d]</sup>	[88]
1993	<i>Barluenga et al.</i>	7	CH	9 % <sup>[e]</sup>	[89]
1994	<i>Hanaoka et al.</i>	6	CH	8.8 % <sup>[e]</sup>	[90]
1995	<i>Akita et al.</i>	5	CH	2 % <sup>[e,f]</sup>	[91]
1996	<i>Bloch et al.</i>	7	CH	22 % <sup>[b,e]</sup>	[92]
1997	<i>Griengl et al.</i>	5	CH	11 % <sup>[e,g]</sup>	[93]

[a] Die Angabe bezieht sich auf die in der Primärpublikation beschriebene Anzahl der Stufen.

[b] Als p-Methoxyderivat synthetisiert.

[c] Als Diastereomergemisch synthetisiert.

[d] Aminosäure als Racemat dargestellt.

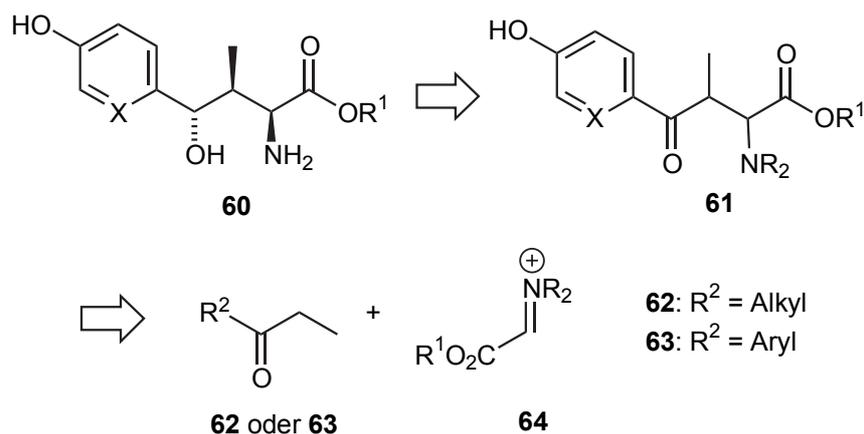
[e] Enantiomerenrein.

[f] Als  $\gamma$ -Silyloxy- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -azidobutansäureaminosäureester synthetisiert.

[g] Als p-Acetoxyderivat synthetisiert.

Aufgabe unserer Arbeit war es, eine einfache und leistungsstarke Methode für die Darstellung der  $\gamma$ -Hydroxyaminosäure-Bausteine **60** zu entwickeln. Für die Synthese des Zielmoleküls wurde folgende Strategie verfolgt (**Schema 5.1**):

- Darstellung der Mannich-Base **61** durch Aminoalkylierung eines Ketons bzw. einer aktivierten Carbonylverbindung mit einem estersubstituierten Iminiumsalz **64**. Dazu muß die Diastereoselektivität der Reaktion betrachtet werden, da *syn*-Produkte eine Vorstufe natürlicher und *anti*-Produkte unnatürlicher Nikkomycine sind. Um die Anwendungsbreite der Reaktion zu definieren, werden Alkylketone **62** und Arylketone **63** aminoalkyliert.
- Reduktion der  $\beta$ -Aminoketone **61** und Schutzgruppenspaltung, wobei die Reihenfolge frei wählbar ist. Aufgrund dieser letzten Reaktion müssen die Substituenten des Iminium-Salzes **64** so gewählt werden, daß eine Spaltung leicht möglich ist.

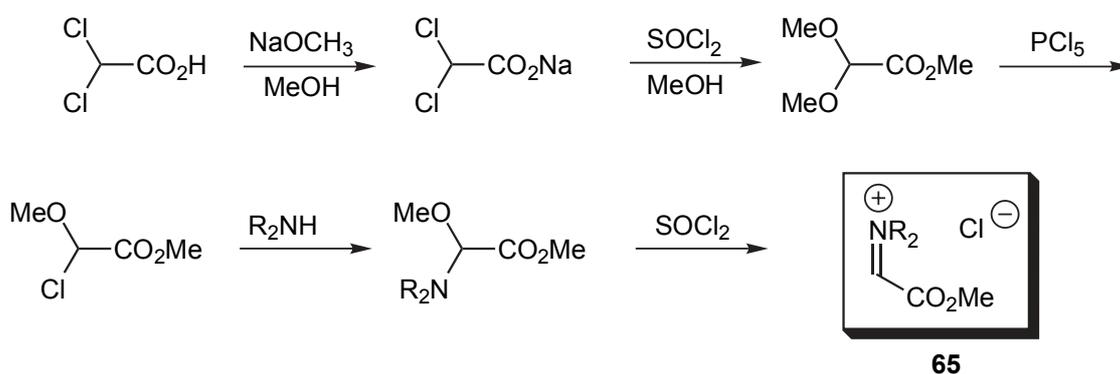


**Schema 5.1:** Retrosynthetische Überlegung zur Synthese des Bausteins **60**

### 5.3 Bekannte Methoden zur Darstellung der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureester

#### 5.3.1 Darstellung der ternären Iminiumsalze nach *Groß*<sup>[94]</sup>

*Groß*<sup>[94,95]</sup> beschreibt in seinen Arbeiten die Darstellung estersubstituierter Iminium-Salze **64** (Piperidinderivat von Glyoxylsäuremethylestern) und die Umsetzung mit Ketonen. Über die Diastereoselektivität der Umsetzung macht er keine Angaben. Die Iminium-Salze werden aus Dichloressigsäure durch Spaltung von *N,N*-Acetalen bzw. *N,O*-Acetalen mit Sulfurylchlorid und Acetylchlorid generiert (**Schema 5.2**).



**Schema 5.2:** Darstellung der ternären Iminiumsalze **65** nach *Groß*<sup>[94]</sup>

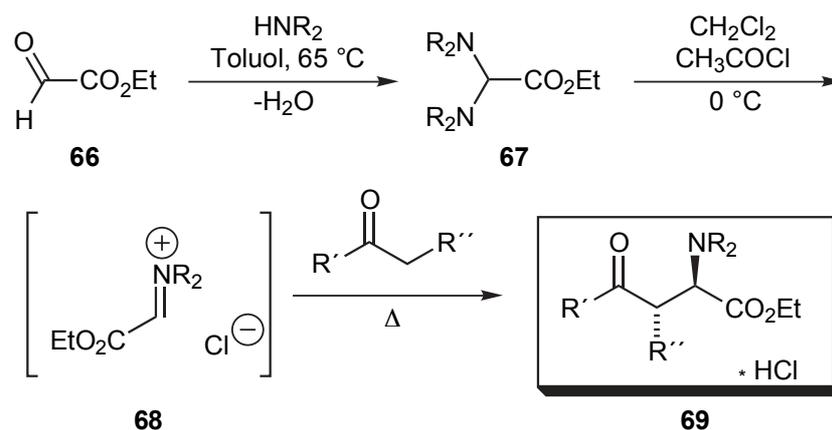
Die Mannich-Reaktion stellt für die Nikkomycinsynthese dann eine effiziente Methode dar, wenn die Ergebnisse (Ausbeute, Diastereoselektivität) der Aminoalkylierung zu

**61** zufriedenstellend sind, aber auch wenn die Edukte leicht zugänglich sind. Darüberhinaus muß die Aminokomponente  $\text{NR}_2$  im großen Umfang variiert werden können. Der von *Groß* vorgeschlagene Weg zur Synthese des Iminiumsalzes **65** erfüllt diese Kriterien nur in eingeschränktem Umfang.

Umfangreiche Untersuchungen in unserem Arbeitskreis<sup>[96,97]</sup> haben hingegen gezeigt, daß estersubstituierte Iminiumsalze erheblich einfacher als nach der von *Groß* beschriebenen Methode erhältlich sind. Hinzu kommt, daß sie nach unseren Arbeitsmethoden *in situ* zugänglich sind, was im Sinn einer effizienten Synthese von Nikkomycin-Derivaten von Bedeutung ist. Auf diese Weise ist die Einsparung einer Reaktionsstufe möglich.

### 5.3.2 *In situ* generierte ternäre Iminiumsalze aus symmetrischen Aminen des Glyoxylsäureethylesters

Bei Untersuchungen in unserem Arbeitskreis zur Synthese von  $\gamma$ -Oxo- $\alpha$ -aminosäure-Derivaten **69** hat sich die *in situ* Generierung der carbonsäureethylester-substituierten Iminiumsalze **68** aus symmetrischen Aminen **67** des Glyoxylsäureethylesters (**66**) als Methode der Wahl erwiesen (**Schema 5.3**)<sup>[96-98]</sup>.



**Schema 5.3:** Aminoalkylierung von Ketonen mit *in situ* generierten ternären Carbonsäureethylester-substituierten Iminiumsalzen **68**

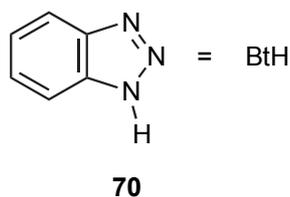
Die Darstellung der Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **67** verläuft problemlos und in guten bis sehr guten Ausbeuten in Anlehnung an klassische Aminal-

synthesen<sup>[99,100]</sup> aus Glyoxylsäureethylester (**66**) und einem sekundären Amin. Für die Auswahl des einsetzbarenamins gibt es keine wesentliche Begrenzung. Die Generierung des ternären Iminiumsalzes **68** erfolgt *in situ* mit Acetylchlorid bei 0 °C. Diese Art der Reaktionsführung ermöglicht eine „Ein-Topf-Reaktion“ und vermeidet die Isolierung des sehr hygroskopischen Salzes **68**. Als Ketoverbindungen sind Cyclohexanon-Derivate eingesetzt worden. Nach dem Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückfluß entsteht das Hydrochlorid der Mannich-Base in guter Ausbeute.

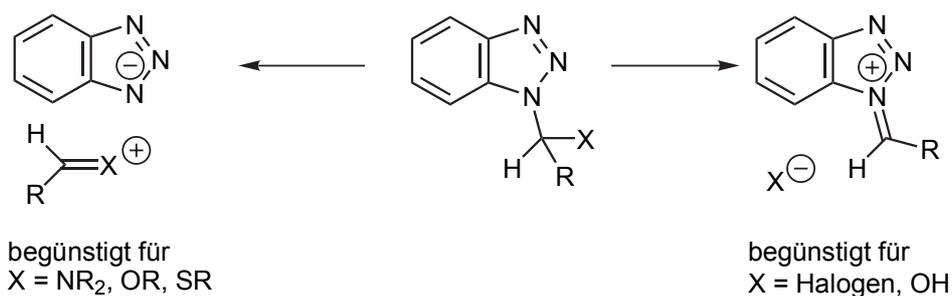
Dieses Verfahren wurde erfolglos zur Aminoalkylierung des Diethylketons und des Propiophenons sowie ihrer Enamin-Derivate angewendet. Es konnte in allen Versuchen hauptsächlich das Edukt (Keton, Amin) und nur Spuren des gewünschten Aminoalkylierungsproduktes durch GC-MS-Analyse nachgewiesen werden. Die Variation des Amins **67** und der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Reaktionstemperaturen) konnten das Ergebnis nicht positiv beeinflussen. Auf Grund der enttäuschenden Ergebnisse wurde diese Aminoalkylierungsmethode nicht weiter untersucht.

### 5.3.3 *In situ* generierte Glycin-Kation-Äquivalente aus Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern

Diese Arbeiten sind auf Untersuchungen von *Katritzky* zurückzuführen, der sich in den vergangenen Jahren intensiv mit den Eigenschaften und dem Synthesepotential von 1-*H*-Benzotriazol (**70**) beschäftigt hat<sup>[101,102]</sup>. **70** hat sich als exzellentes Auxiliar zur *in situ* Erzeugung von Iminiumsalzen in Aminoalkylierungsreaktionen erwiesen.



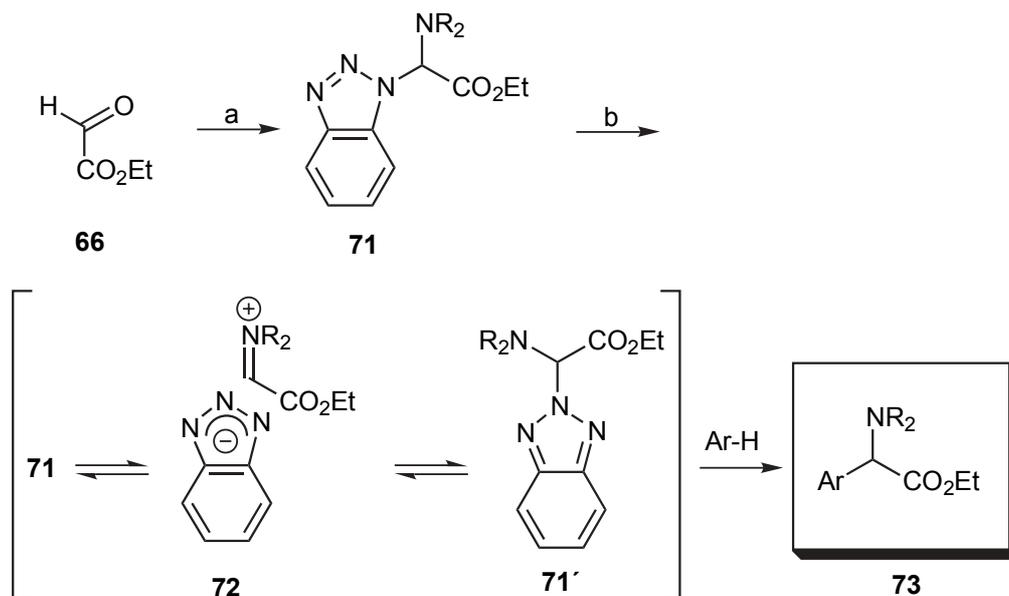
Dieses Potenzial ist auf die Eigenschaften der Derivate<sup>[102]</sup> von **70** zurückzuführen. Benzotriazolverbindungen bilden in Abhängigkeit ihrer Substituenten bevorzugt ionische Formen (**Schema 5.4**).



#### Schema 5.4: Bevorzugte Reaktion unterschiedlich substituierter Benzotriazole

Die kovalente Form befindet sich in Lösung im Gleichgewicht mit den Benzotriazol-1-yl- und Benzotriazol-2-yl-Verbindungen<sup>[103-105]</sup>.

Wir konnten ausgehend von *Katritzky's* Ergebnissen<sup>[101-108]</sup> zeigen, daß sich die Iminiumsalze **72** exzellent zur Aminoalkylierung für elektronenreiche Aromaten<sup>[97,109]</sup> eignen (**Schema 5.5**).

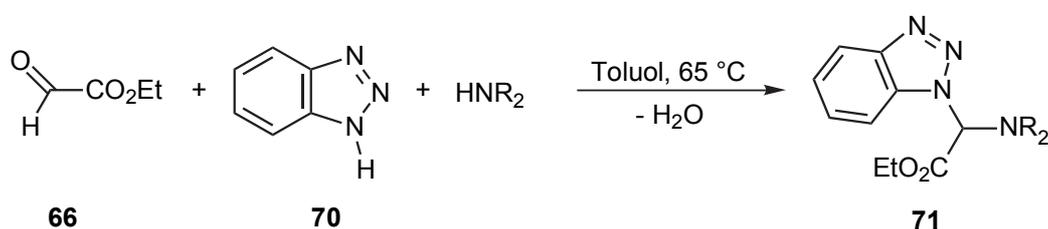


**Schema 5.5:** Aminoalkylierung von Aromaten mit aus Benzotriazolaminen *in situ* dargestellten Iminiumsalzen; a) Bt-H/HNR<sub>2</sub>/Toluol, 65 °C; b) Lewis-Säure.

Diese Methode stellt auf Grund der leicht darstellbaren Aminoalkyle, der freien Wählbarkeit der Aminofunktion R und der exzellenten Ausbeuten (70 – 93 %) der Aminoalkylierungen einen wichtigen Ausgangspunkt für die angestrebte Synthese dar.

#### 5.4 Darstellung der $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo-carbonsäureethylester **74** durch Umsetzung von Ketonen mit Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern **71**

Die Darstellung der Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester **71** erfolgt analog zur Synthese der 1,1-Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **67** aus monomerisierter Glyoxylsäureethylesterlösung (**66**), 1 *H*-Benzotriazol (**70**) und einem sekundären Amin (**Schema 5.6**).



**Schema 5.6:** Darstellung der Dialkylaminobenzotriazol-1-yl-essigsäureethylester **71**

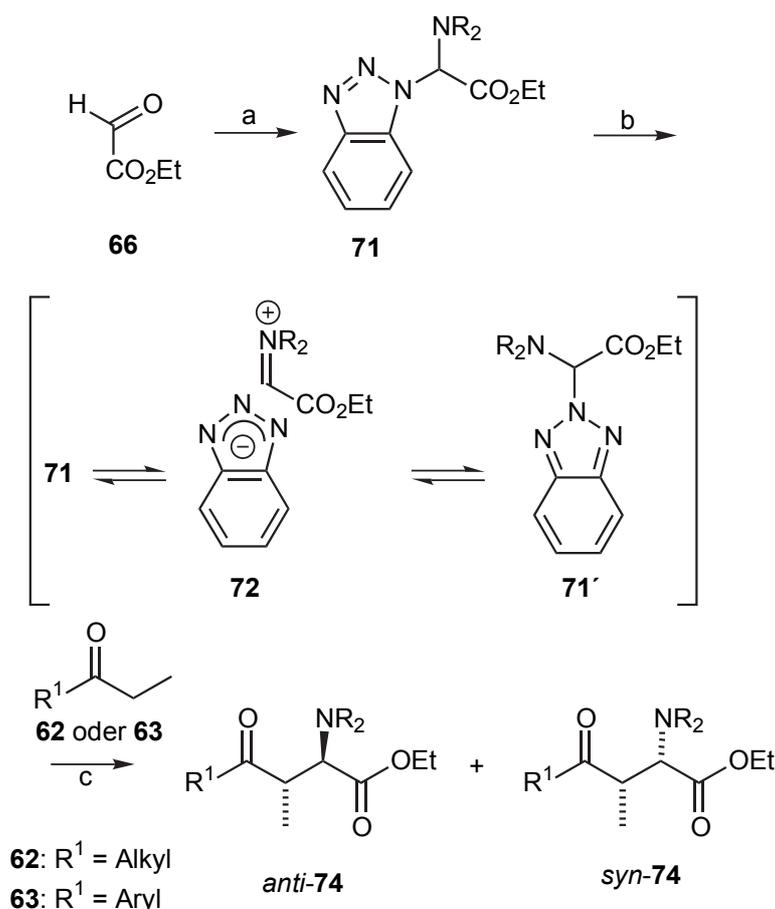
Das entstehende Wasser wird durch Zugabe von  $\text{MgSO}_4$  während der Reaktion nahezu quantitativ aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Es wurde gezeigt<sup>[97]</sup>, daß die Gruppe R frei variierbar ist, und daß die Reaktion nahezu quantitativ und selektiv zu den Aminen **71** führt.

**Schema 5.7** faßt die Synthesestrategie zur Darstellung der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureester **74** zusammen. Die Aminoalkylierung wurde zunächst mit Ketonen durchgeführt. Für ein vollständiges Studium der Aminoalkylierung zu den  $\gamma$ -Oxo- $\alpha$ -aminosäure-Derivaten **74** (Aussagen über die Reaktivitäten und die Diastereoselektivitäten der Aminoalkylierung, aber auch über die Stabilität der entstandenen Mannich-Basen) wurden sowohl verschiedene käufliche Ketone ausgewählt (Aryl- und Alkylketone) als auch verschiedene Amine zur Darstellung der Benzotriazol-aminale eingesetzt (Piperidin, Diallylamin, Dibenzylamin).

Die Amine **71a**, **71b**, **71c** wurden wie oben beschrieben synthetisiert. Die aus Dibenzylamin und Diallylamin dargestellten Amine ermöglichen den Zugang zu den

entschützten  $\beta$ -Aminoketonen durch Allyl-<sup>[110-114]</sup> bzw. Benzylgruppen<sup>[115-121]</sup>-Spaltung.

Die Aminale wurden in THF aufgelöst und mit  $\text{TiCl}_4$  bei  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  gespalten. Für jedes Sauerstoff- bzw. Stickstoffatom des Ketons wurde ein weiteres Äquivalent Lewis-Säure zugesetzt. Nach 30 min Rühren (vollständige Bildung des Iminiumsalses **72**) wurde das Keton hinzugefügt und die Reaktionslösung 10 h bei Raumtemperatur weiter gerührt.



**Schema 5.7:** Synthesestrategie zur Darstellung von  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureestern **74**. a)  $\text{Bt-H}/\text{HNR}_2/\text{Toluol}$ ,  $65\text{ }^\circ\text{C}$ ; b) Lewis-Säure, THF,  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ ; c)  $20\text{ }^\circ\text{C}$ .

<b>63, 63</b>		<b>71, 72</b>	$\text{R}_2$
Pentan-3-on ( <b>62</b> )		<b>a</b>	$-(\text{CH}_2)_5-$
1-Phenyl-propan-1-on ( <b>63a</b> )		<b>b</b>	$(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)_2$
1-(4-Methoxy-phenyl)-propan-1-on ( <b>63b</b> )		<b>c</b>	$(-\text{CH}_2-\text{Ph})_2$
1-(4-Hydroxy-phenyl)-propan-1-on ( <b>63c</b> )			
Essigsäure -4-propionyl-phenylester ( <b>63d</b> )			
1-Pyridin-4-yl-propan-1-on ( <b>63e</b> )			

**Tabelle 5.2:** Umsetzung der Ketone **62** und **63** mit den Aminen **71**

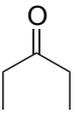
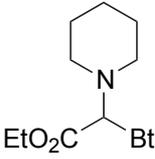
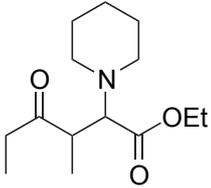
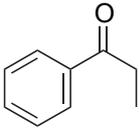
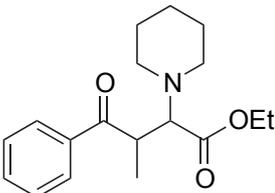
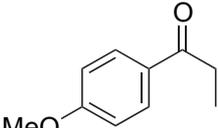
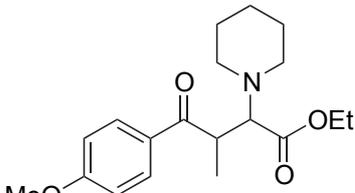
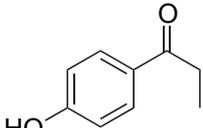
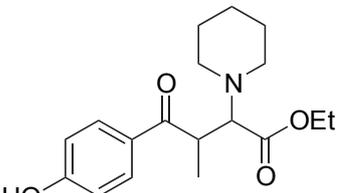
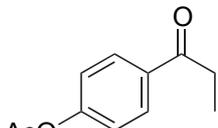
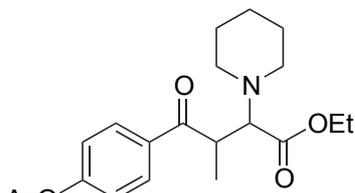
Nr	Keton <b>62</b> bzw. <b>63</b>	Aminal <b>71</b>	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo- carbonsäureester <b>74</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	 <b>62</b>	 <b>71a</b>	 <b>74a</b>	49	2 : 1
2	 <b>63a</b>	<b>71a</b>	 <b>74b</b>	69	3 : 2
3	 <b>63b</b>	<b>71a</b>	 <b>74c</b>	67	3 : 2
4	 <b>63c</b>	<b>71a</b>	 <b>74d</b>	97	4 : 1
5	 <b>63d</b>	<b>71a</b>	 <b>74e</b>	71	2 : 1

Tabelle 5.2: Fortsetzung

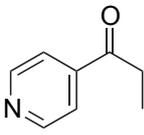
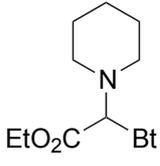
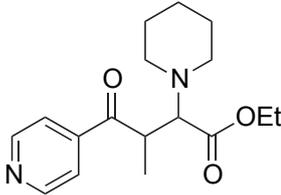
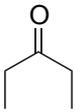
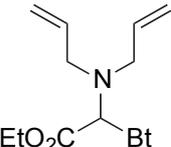
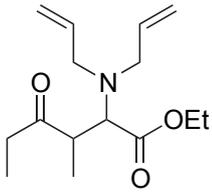
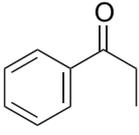
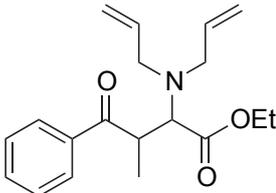
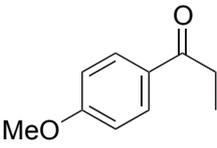
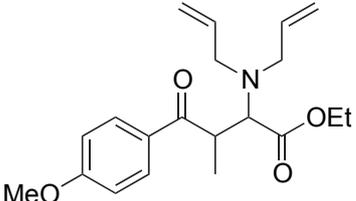
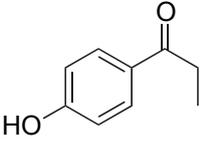
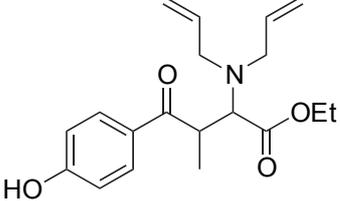
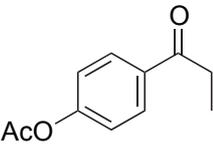
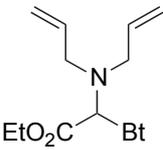
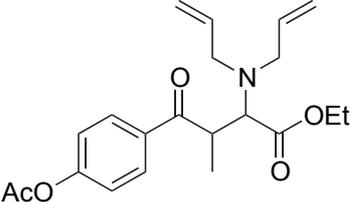
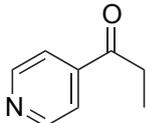
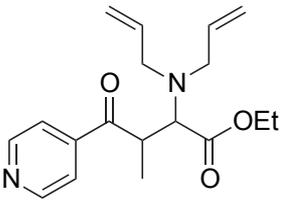
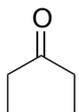
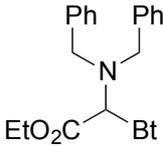
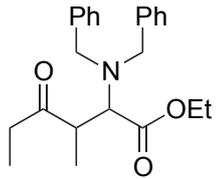
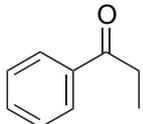
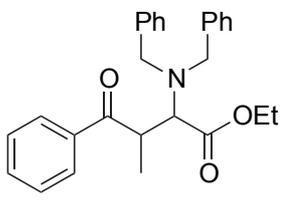
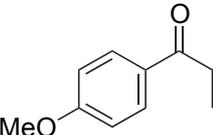
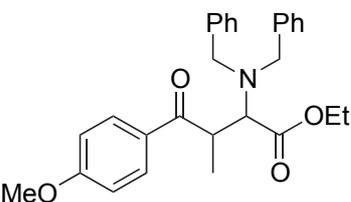
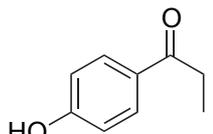
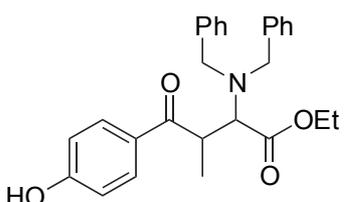
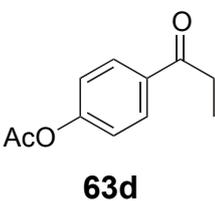
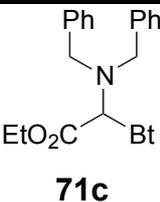
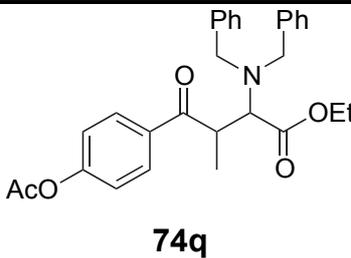
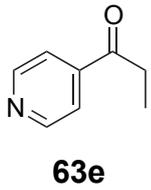
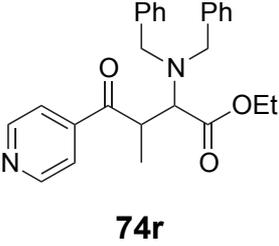
Nr	Keton <b>62</b> bzw. <b>63</b>	Aminal <b>71</b>	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo- carbonsäureester <b>74</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
6	 <b>63e</b>	 <b>71a</b>	 <b>74f</b>	51	2 : 1
7	 <b>62</b>	 <b>71b</b>	 <b>74g</b>	47	3 : 1
8	 <b>63a</b>	<b>71b</b>	 <b>74h</b>	33	2 : 1
9	 <b>63b</b>	<b>71b</b>	 <b>74i</b>	60	3 : 2
10	 <b>63c</b>	<b>71b</b>	 <b>74j</b>	96	2 : 1

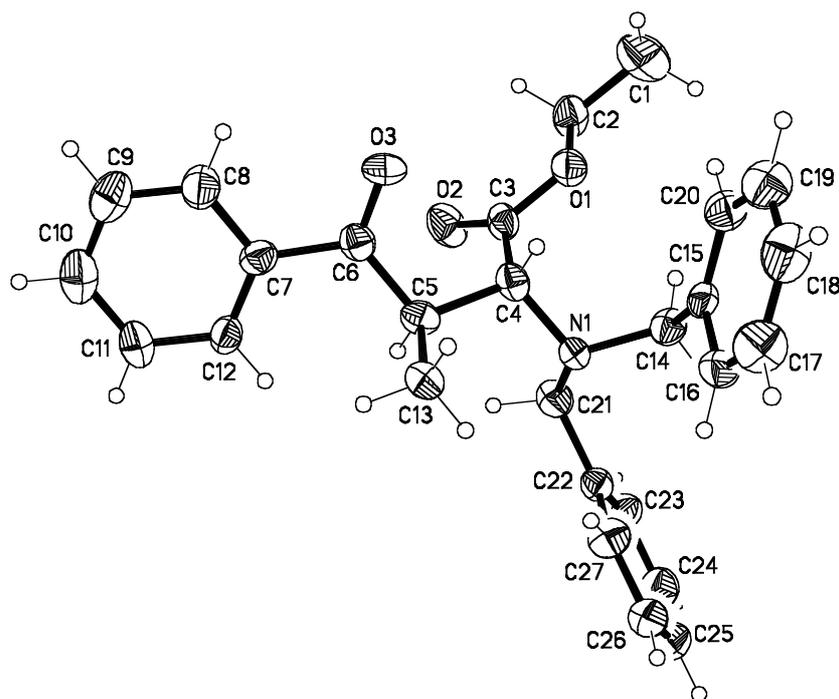
Tabelle 5.2: Fortsetzung

Nr	Keton <b>62</b> bzw. <b>63</b>	Aminal <b>71</b>	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo- carbonsäureester <b>74</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
11	 <b>63d</b>	 <b>71b</b>	 <b>74k</b>	83	2 : 1
12	 <b>63e</b>	<b>71b</b>	 <b>74l</b>	69	4 : 1
13	 <b>62</b>	 <b>71c</b>	 <b>74m</b>	60	5 : 1
14	 <b>63a</b>	<b>71c</b>	 <b>74n</b>	86	3 : 2
15	 <b>63b</b>	<b>71c</b>	 <b>74o</b>	95	2 : 1
16	 <b>63c</b>	<b>71c</b>	 <b>74p</b>	65	2 : 1

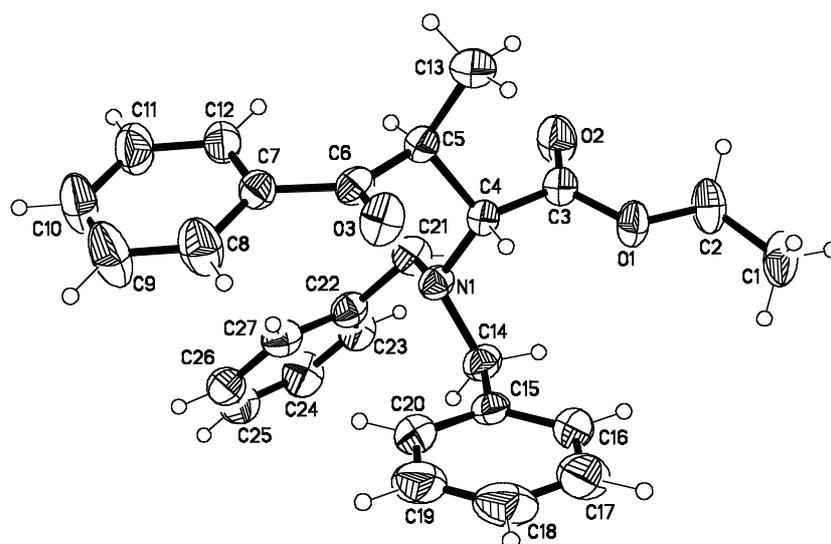
**Tabelle 5.2:** Fortsetzung

Nr	Keton <b>62</b> bzw. <b>63</b>	Aminal <b>71</b>	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo- carbonsäureester <b>74</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
17	 <b>63d</b>	 <b>71c</b>	 <b>74q</b>	80	2 : 1
18	 <b>63e</b>	<b>71c</b>	 <b>74r</b>	89	2 : 1

Da sich die Mannich-Basen **74** nicht säulenchromatographisch reinigen lassen, ohne daß eine Amin-Eliminierung erfolgt, konnten die Diastereomeren *syn*- und *anti*-**74** auf diese Art und Weise nicht getrennt werden. Um eine Aussage über die relative Konfiguration treffen zu können, wurden beide Diastereomere **74n** (*syn*-**74n** aus EtOH und *anti*-**74n** aus CHCl<sub>3</sub> / *n*-Hexan) kristallisiert, getrennt und nacheinander mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse untersucht. **Abb. 5.3** und **Abb. 5.4** zeigen die räumliche Anordnung der Diastereomere<sup>[122,123]</sup>.



**Abb. 5.3:** Kristallstruktur der Mannich-Base *syn-74n*



**Abb. 5.4:** Kristallstruktur der Mannich-Base *anti-74n*

Durch Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen eines Diastereomerenmischs mit diastereomerenreinem *syn*- bzw. *anti-74n* konnten die NMR-Signale zugeordnet werden. Somit war auch eine Aussage über das Diastereomeren-Verhältnis möglich. Die Ergebnisse wurden durch GC-Analysen verifiziert.

Aus der **Tabelle 5.2** kann man entnehmen, daß sich die Ketone **62** und **63** mit guten bis exzellenten Ausbeuten mit den aus Benzotriazolaminalen **71** gebildeten ester-

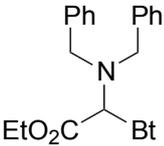
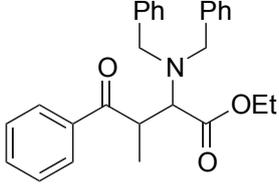
substituierten Iminiumsalzen **72** aminoalkylieren lassen. Weiterhin stellt man fest, daß die *syn*-Produkte immer im Überschuß (3 : 2 bis 5 : 1) gebildet werden. Die Diastereoselektivität der Aminoalkylierung ist nicht besonders hoch. Dies ist hinsichtlich einer Synthese natürlicher und unnatürlicher Nikkomycin-Derivate dann ein Vorteil, wenn man – wie wir – den Zugang zu allen Diastereomeren dieser Verbindungsklasse anstrebt. Alkyl- und Arylketone lassen sich ohne wesentlichen Einfluß des Substituenten am Propionylrest aminoalkylieren. Die Substituenten am Stickstoff sind hinsichtlich der Ausbeute und Diastereoselektivität ebenso von untergeordneter Bedeutung.

Um den Einfluß der Temperatur auf die Diastereoselektivität zu untersuchen, wurde die Aminoalkylierung von Propiophenon **63a** mit dem Benzotriazolaminal **71c** nach Spaltung bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  und unter Rückfluß durchgeführt. In beiden Fällen konnte die Mannich-Base **74b** nicht isoliert werden:

- bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde das Keton **63a** zurückgewonnen und das durch Abbau des Aminals **71c** entstandene Dibenzylamin isoliert. Es hat keine Aminoalkylierung stattgefunden.
- bei der unter Rückfluß durchgeführten Reaktion konnte nur das Eliminierungsprodukte der Mannich-Base und Dibenzylamin nachgewiesen werden. Die Aminoalkylierung hat stattgefunden, die Mannich-Base hat beim Erwärmen das Amin eliminiert. Solche Eliminierungsprodukte können durchaus als Michael-Akzeptoren von weiterem Interesse sein.

Der Einfluß des Lösungsmittels auf die Aminoalkylierung und auf das Diastereomerenverhältnis wurde überprüft (**Tabelle 5.3**). Die Aminoalkylierung des Ketons **63a** mit dem Aminal **71c** wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Die Ausbeuten blieben sehr gut. Bemerkenswert ist die Umkehr der Diastereoselektivität, die bei Verwendung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{CH}_3\text{CN}$  als Lösungsmittel bei Raumtemperatur festgestellt wird.

**Tabelle 5.3:** Einfluß der Temperatur und des Lösungsmittels bei der Aminoalkylierung

Keton	Aminal <b>71</b>	Lösungsmittel / Reaktionstemperatur	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo- carbonsäureester <b>74</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
<b>63a</b>		THF -80 → 20 °C		86	3 : 2
<b>63a</b>	<b>71c</b>	THF -80 → 66 °C	— <sup>[a]</sup>	—	—
<b>63a</b>	<b>71c</b>	THF -80 → -30 °C	— <sup>[b]</sup>	—	—
<b>63a</b>	<b>71c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -80 → 20 °C	<b>74n</b>	72	1 : 2
<b>63a</b>	<b>71c</b>	CH <sub>3</sub> CN -80 → 20 °C	<b>74n</b>	83	3 : 4
<b>63a</b>	<b>71c</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -80 → -30 °C	— <sup>[b]</sup>	—	—

[a] Es konnte nur Eliminierungsprodukt und Dibenzylamin nachgewiesen werden.

[b] Es konnte nur Propiophenon **63a** und Dibenzylamin nachgewiesen werden.

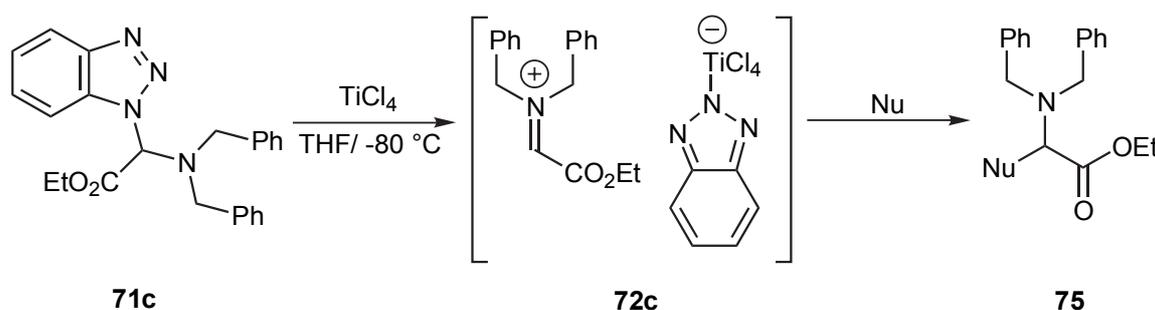
Bei tiefer Temperatur fand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel keine Aminoalkylierung mehr statt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Aminoalkylierung von Ketonen (Alkyl- und Arylketonen) mit aus Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern **71** dargestellten estersubstituierten Iminiumsalzen **6** einen effizienten Zugang zum  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureethylester **74** darstellt. Die Ausbeuten der Reaktion erwiesen sich als gut bis sehr gut (**Tabelle 5.2**). Zwei Diastereomere werden bei der Aminoalkylierung gebildet: *syn*- und *anti*-Mannich-Basen **74**, wobei *syn*-Produkte bei Durchführung bei Raumtemperatur und in THF als Lösungsmittel immer im leichten Überschuß gebildet wurden. *syn*-Mannich-Basen **74** sind Vorstufen von natürlichen Nikkomycinen und *anti*-**74** von unnatürlichen Nikkomycinen.

## 5.5 Diastereoselektive Synthese der $\gamma$ -Oxo- $\alpha$ -aminocarbonsäureethylester 74

### 5.5.1 Aminoalkylierung mit Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern 71

Frühere in unserem Arbeitskreis durchgeführte und publizierte Arbeiten haben gezeigt, daß sich Enamine und Imine mit exzellenten Diastereoselektivitäten zu *anti*- $\beta$ -Aminoketonen aminoalkylieren lassen<sup>[32,96,124]</sup>. Um eine weitere Aussage über das Aminoalkylierungspotenzial der aus Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern **71** dargestellten Iminiumsalze **72** treffen zu können und möglicherweise die Diastereoselektivität der Aminoalkylierung steuern zu können, wurden verschiedene Nucleophile (**Schema 5.8**) zur Reaktion gebracht.

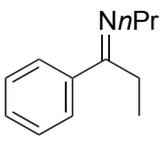
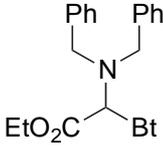
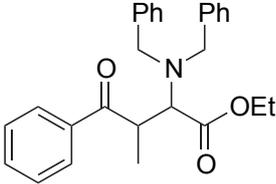
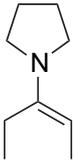
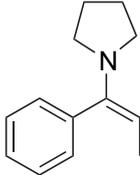
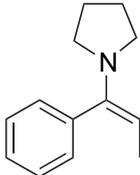
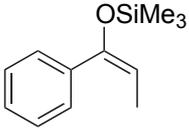
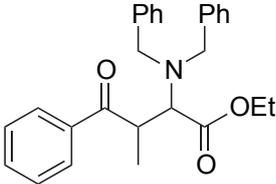


#### **Schema 5.8** : Aminoalkylierung von Nucleophilen mit dem Iminiumsalz **72c**

Als Nucleophile wurden die aus Propiophenon und Pentan-3-on mittels Titantetrachlorid-Methode<sup>[60-63]</sup> dargestellten Enamine ausgewählt. Das Imin **43d** (Synthese nach der Titantetrachlorid-Methode<sup>[125,126]</sup>), der Silylenolether **76**<sup>[127]</sup> und die Hydrazone **77a**<sup>[128]</sup> und **77b**<sup>[58,59]</sup> wurden aus Propiophenon dargestellt. Die Bedingungen und Ergebnisse der Aminoalkylierung sind in der **Tabelle 5.4** zusammengefaßt.

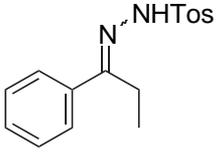
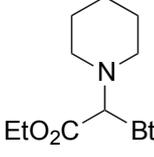
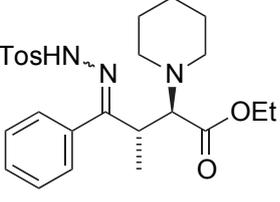
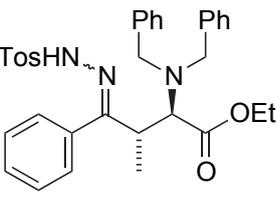
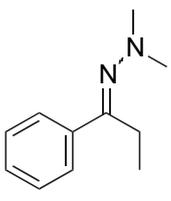
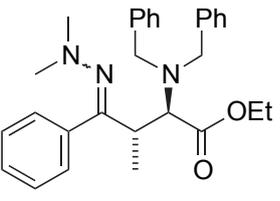
Die Wahl tiefer Temperaturen für die Aminoalkylierung von Enaminen und Iminen ist auf die sehr guten Ergebnisse (bezogen auf Ausbeute und Diastereoselektivität) früherer, in unserem Arbeitskreis durchgeführter und veröffentlichter Arbeiten zurückzuführen<sup>[32,96]</sup>. Im Rahmen der hier geschilderten Untersuchungen konnten unter diesen Bedingungen jedoch keine Mannich-Basen isoliert werden, sondern ausschließlich Hydrolyseprodukte (Amine, Ketone). Eine Durchführung bei Raumtemperatur führte zu den gleichen Ergebnissen.

**Tabelle 5.4:** Aminoalkylierung verschiedener Nucleophile mit aus Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern **71** dargestellten Iminiums Salzen **72c**

Reaktions- bedingung	Nucleophil	Aminal <b>71</b>	Mannich-Base <b>74, 78</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
-80 → -30 °C	 <b>43d</b>	 <b>71c</b>	 <b>74n</b>	_[a]	—
-80 → -30 °C	 <b>19c</b>	<b>71c</b>	—	_[a]	—
-80 → -30 °C	 <b>19b</b>	<b>71c</b>	—	_[a]	—
-80 → 20 °C	 <b>19b</b>	<b>71c</b>	—	_[a]	—
-80 → -30 °C	 <b>76</b>	<b>71c</b>	 <b>74n</b>	90	1 : 1

[a] Es konnte nur Dibenzylamin und das aus der Hydrolyse des eingesetzten Enamins, Imins bzw. Hydrazons erhaltene Keton nachgewiesen werden.

**Tabelle 5.4:** Fortsetzung

Reaktions- bedingung	Nucleophil	Aminal <b>71</b>	Mannich-Base <b>74, 78</b>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
-80 → 20 °C	 <b>77a</b>	 <b>71a</b>	 <b>78a</b>	44	≤ 2 : ≥ 98
-80 → 20 °C	<b>77a</b>	<b>71c</b>	 <b>78b</b>	60	≤ 2 : ≥ 98
-80 → 20 °C	 <b>77b</b>	<b>71c</b>	 <b>78c</b>	— <sup>[a]</sup>	—

[a] Es konnte nur Dibenzylamin und das aus der Hydrolyse des eingesetzten Enamins, Imins bzw. Hydrazons erhaltene Keton nachgewiesen werden.

Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der Aminoalkylierung der Enamine **19b** und **19c** und des Imins **43d** wurde auf andere Nucleophile wie Silylenolether **76** und Hydrazone **77** zurückgegriffen (**Tabelle 5.4**). Der Silylenolether **76** reagiert in sehr guter Ausbeute zur Mannich-Base **74n**, allerdings konnte keine Diastereoselektivität festgestellt werden (*syn-74n* : *anti-74n* = 1 : 1). Vielversprechender sind die Ergebnisse der Aminoalkylierung des Tosylhydrazons **77a**, welche ausschließlich zu nur einem Diastereomeren führen.

Das Hydrazone **77b** wurde ausgewählt, weil es ein analoges Substitutionsmuster wie SAMP- oder RAMP-Hydrazone beinhaltet. Positive Aminoalkylierungsergebnisse hätten auf die SAMP- oder RAMP-Hydrazone übertragen werden können und somit einen Zugang zu einer enantioselektiver Mannich-Reaktion ergeben. Leider konnte kein Aminoalkylierungsprodukt mit NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden,

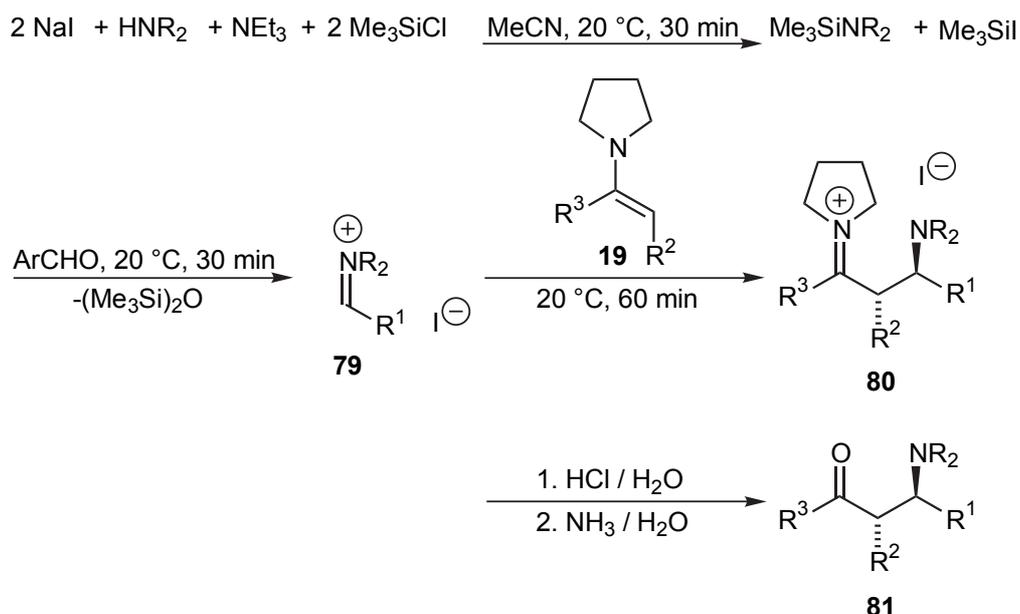
sondern nur das durch die Lewis-Säure gesplattene Dibenzylamin und das aus der Hydrolyse des Hydrazons entstandene Propiophenon.

Die diastereoselektive Aminoalkylierung des Tosylhydrazons **77a** liefert in akzeptablen Ausbeuten einen Zugang zu diastereomerenreinen Mannich-Base **74n**. Durch Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der Substanzen **78a** und **78b** mit den Mannich-Basen **74b** und **74n** kann die Konfiguration jedoch nicht eindeutig zugeordnet werden. Die strukturellen Veränderungen sind nicht vernachlässigbar und die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen variieren stark. Auf Grund früherer Untersuchungen<sup>[32,96]</sup> handelt es sich bei den Derivaten **78a** und **78b** um die *anti*-konfigurierten Produkte. Das Tosylhydrazon der Mannich-Base *anti*-**74n**, das einen direkten Vergleich ermöglicht, konnte nicht synthetisiert werden<sup>[129]</sup>. Bei Raumtemperatur findet keine Reaktion des Toluol-4-sulfonsäurehydrazids mit *anti*-**74n** statt, während die notwendige thermische Behandlung zur Deaminierung und Bildung des Michael-Akzeptors führt.

### 5.5.2 Anwendung der silylogenen Mannich-Reaktion<sup>[32,130]</sup>

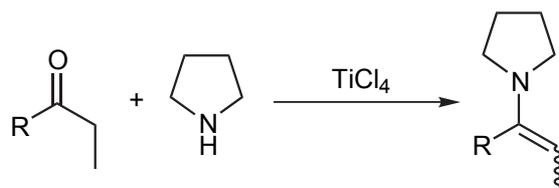
Die silyloge Mannich-Reaktion ist eine hocheffiziente Methode zur Aminoalkylierung von Nucleophilen. Hierbei werden aus sekundären Aminen (oder deren Hydrochloriden) und nicht enolisierbaren Aldehyden *in situ* nahezu quantitativ ternäre Iminiumsalze gebildet, die ohne vorherige Isolierung mit einem Nucleophil reagieren können. Von uns bereits publizierte Ergebnisse<sup>[32,130]</sup> haben gezeigt, daß auf Grund der milden Reaktionsbedingungen, der kurzen Reaktionszeiten, der hohen Ausbeuten und sehr guter Regio- und Diastereoselektivität, die silyloge Mannich-Reaktion ein leistungsstarkes Aminoalkylierungsverfahren darstellt.

Bei den ausführlich beschriebenen Systemen wurden arylsubstituierte Iminiumsalze genutzt und mit einer breiten Palette an Nucleophilen wie Enaminen (**Schema 5.9**) aber auch Iminen oder elektronenreichen Aromaten in „einem Topf“ zur Reaktion gebracht.



**Schema 5.9:** Anwendung der silylogenen Variante der Mannich-Reaktion zur Aminoalkylierung von Enaminen mit *in situ* generierten Iminiumsalzen.

Für die Synthese von  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureethylestern **61** muß  $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$  gewählt werden, was bedeutet, daß der Glyoxylsäureethylester als Aldehyd-Komponente eingesetzt wird. Die Enamine der Ketone **62** und **63** wurden nach der Titantrichlorid-Methode<sup>[60-63,125]</sup> in guten Ausbeuten erhalten. Eine Ausnahme bildet das Enamin des 1-(4-Hydroxy-phenyl)-propan-1-on **5c**, das offenbar wegen der freien phenolischen OH-Gruppe nicht auf diese Art und Weise dargestellt werden konnte (**Tabelle 5.5**).

**Tabelle 5.5:** Darstellung der Enamine<sup>[60-63,125]</sup>

62: R = Alkyl

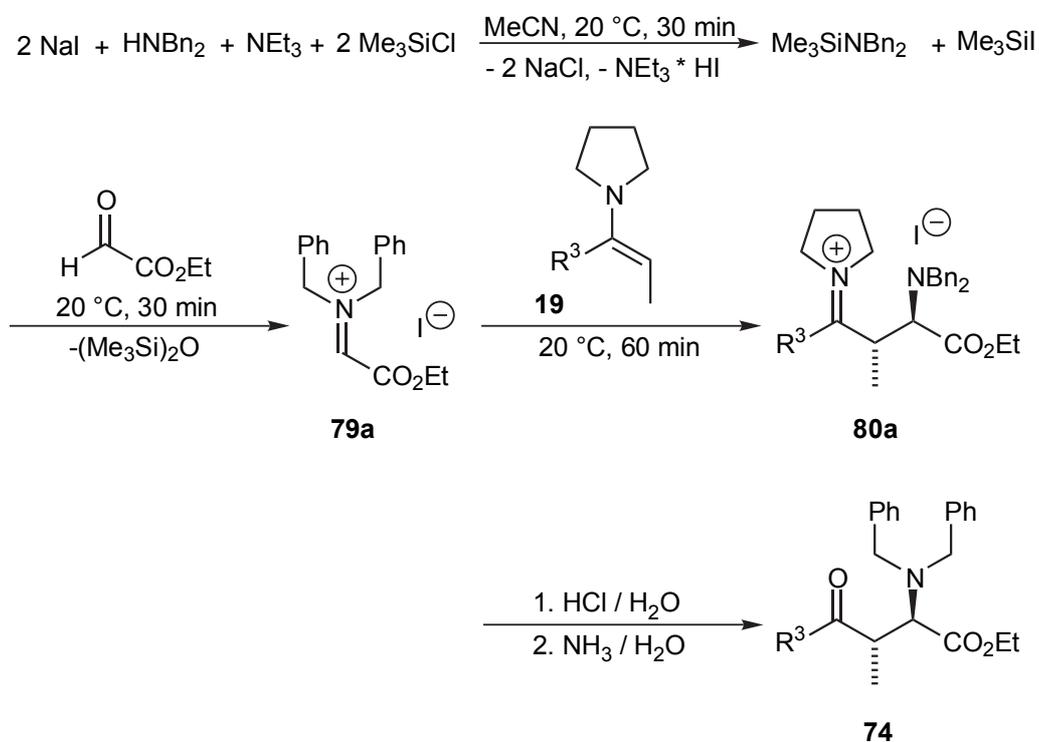
63: R = Aryl

19

Nr	Keton <b>62,63</b>	Enamin <b>19</b>	Aubeute [%]
1	 <b>62</b>	 <b>19c</b>	83
2	 <b>63a</b>	 <b>19b</b>	67
3	 <b>63b</b>	 <b>19d</b>	50
4	 <b>63c</b>	 <b>19e</b>	_[a]
5	 <b>63d</b>	 <b>19f</b>	53

[a] Das Enamin konnte nicht synthetisiert werden

Die estersubstituierten Mannich-Basen **74** wurden durch eine sequentielle „Ein-Topf-Reaktion“ erhalten (**Schema 5.10**).



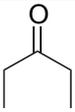
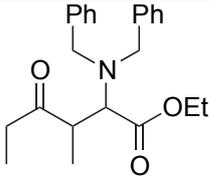
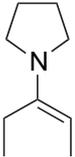
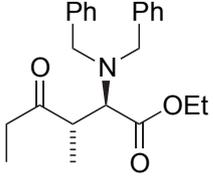
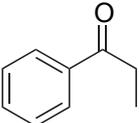
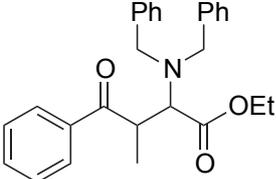
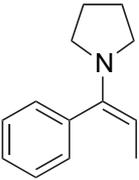
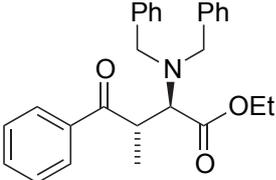
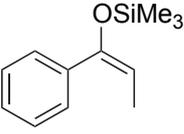
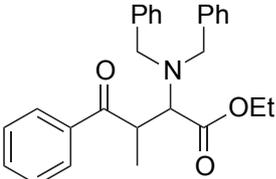
**Schema 5.10:** Darstellung der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureethylester **74** mit der silylogenen Variante der Mannich-Reaktion

Um die silyloge Variante der Mannich-Reaktion mit der Aminoalkylierung mit aus Benzotriazolaminalen stammenden Iminiumsalzen **72** vergleichen zu können (Diastereoselektivitäten, Ausbeute), sind sowohl Enamine **19**, als auch Ketone **62** und **63** unter den gleichen Bedingungen nach **Schema 5.10** eingesetzt worden.

Wie **Tabelle 5.6** zeigt, verläuft die Aminoalkylierung selbst für Ketone mit deutlich niedrigeren Ausbeuten als bei der Aminoalkylierung mit aus Benzotriazolaminalen generierten Iminiumsalzen. Eine einheitliche Tendenz bei der Diastereoselektivität der Aminoalkylierung von Ketonen ist nicht zu beobachten. **62** und **63** reagieren zu den Mannich-Basen **74m** und **74n** mit einem Diastereomerenverhältnis *syn* : *anti* = 1 : 1, während **63b** zu einem Überschuss an *syn*-Mannich-Base **74o** (*syn* : *anti* = 5 : 3) und **63e** an *anti*-**74r** (*syn* : *anti* = 1 : 5) führt. Der Silylenolether **76** wurde ebenfalls zur Aminoalkylierung eingesetzt. Mit passabler Ausbeute (32 %) erhält man **74n** mit einem Diastereomerenverhältnis von *syn* : *anti* = 4 : 3. Die Enamine **19** reagieren mit den Iminiumsalzen in noch niedrigeren Ausbeuten (zwischen 10 und 19

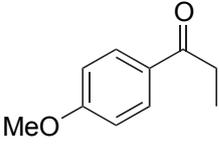
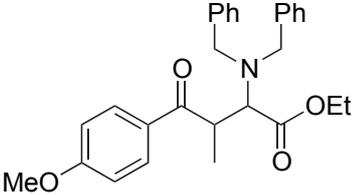
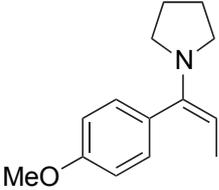
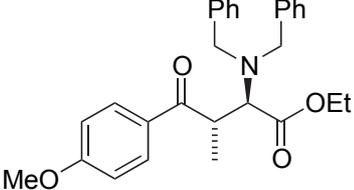
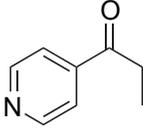
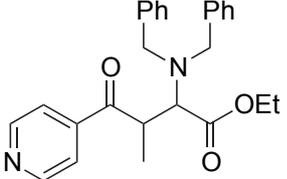
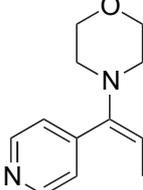
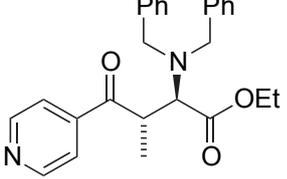
%), jedoch bietet die silyloge Variante die wichtige Möglichkeit, *anti*-Mannich-Basen mit sehr guten Diastereoselektivitäten darzustellen (*syn* : *anti* =  $\leq 4$  :  $\geq 96$ ).

**Table 5.6:** Ausbeute und Diastereoselektivitäten der NaI/Me<sub>3</sub>SiCl/NEt<sub>3</sub>-vermittelten Mannich-Reaktion

Nr	Nucleophil	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo-carbonsäureester <b>74</b> <sup>[a]</sup>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	 <b>62</b>	 <b>74m</b>	19	1 : 1
2	 <b>19c</b>	 <b>74m</b>	10	$\leq 4$ : $\geq 96$
3	 <b>63a</b>	 <b>74n</b>	29	1 : 1
4	 <b>19b</b>	 <b>74n</b>	19	$\leq 4$ : $\geq 96$
5	 <b>76</b>	 <b>74n</b>	32	4 : 3

[a] Die zeichnerische Darstellung der relativen Konfiguration der Mannich-Basen erfolgt nur bei hoher Diastereoselektivität.

Tabelle 5.6: Fortsetzung

Nr	Nucleophil	$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxo-carbonsäureester <b>74</b> <sup>[a]</sup>	Ausb. [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
6	 <b>63b</b>	 <b>74o</b>	18	5 : 3
7	 <b>19d</b>	 <b>74o</b>	11	≤ 4 : ≥ 96
8	 <b>63e</b>	 <b>74r</b>	13	1 : 5
9	 <b>19f</b>	 <b>74r</b>	10	≤ 4 : ≥ 96

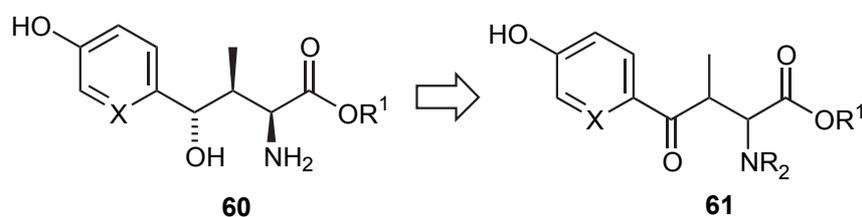
[a] Die zeichnerische Darstellung der relativen Konfiguration der Mannich-Basen erfolgt nur bei hoher Diastereoselektivität.

Zusammenfassend kann man sagen, daß durch Anwendung der silylogenen Variante der Mannich-Reaktion estersubstituierte Mannich-Basen **74** erhältlich sind. Sowohl aktivierte Ketoverbindungen (Silylenolether, Enamine), als auch die Ketone lassen sich in kurzen Reaktionszeiten (1 h), bei milden Bedingungen (20°C) und durch ein einfaches „Ein-Topf-Verfahren“ aminoalkylieren. Die Ausbeuten sind niedrig, aber diese Methode bietet den großen Vorteil, daß durch den Einsatz von Enaminen die  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureethylester **74** mit exzellenten Diastereoselektivitäten erhältlich sind. Es werden fast ausschließlich die *anti*-Produkte, die im Rahmen einer

Synthese unnatürlicher Nikkomycin-Derivate weiter eingesetzt werden, gebildet. Die Diastereoselektivitätsunterschiede bei der Aminoalkylierung eines Ketons bzw. ihres Enaminderivats zeigen, daß die C–C-Verknüpfung nach einem unterschiedlichen Mechanismus abläuft.

## 5.6 Darstellung der Aminoalkohole

Die zweite Aufgabe innerhalb der Synthesestrategie zur Darstellung natürlicher und unnatürlicher Nikkomycine besteht darin (vgl. **Kapitel 5.2**), einen effizienten Weg zu finden, um  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureester **61** zu reduzieren und zu entschützen, um zur Zielverbindung **60** (**Schema 5.11**) zu gelangen.



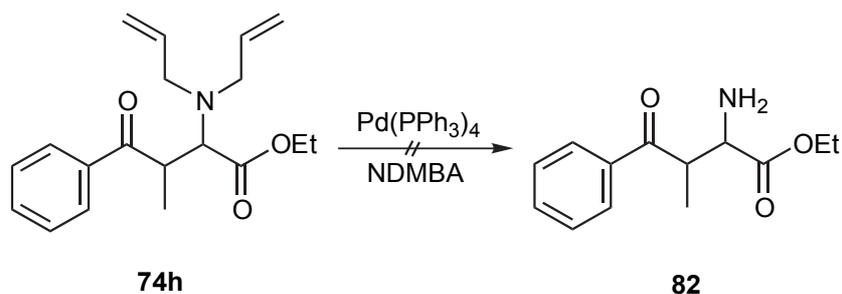
**Schema 5.11:** Retrosynthese des Zielmoleküls **60** durch Reduktion und Schutzgruppenspaltung von **61**.

Für diese Stufe mußte beachtet werden, daß

- im Rahmen einer effizienten Synthese preiswerte Chemikalien und möglichst wenig Aufwand bei der Durchführung erwünscht sind.
- die Stereoselektivität der Reduktion eine untergeordnete Rolle spielt, da alle Diastereomeren zugänglich gemacht werden sollten.

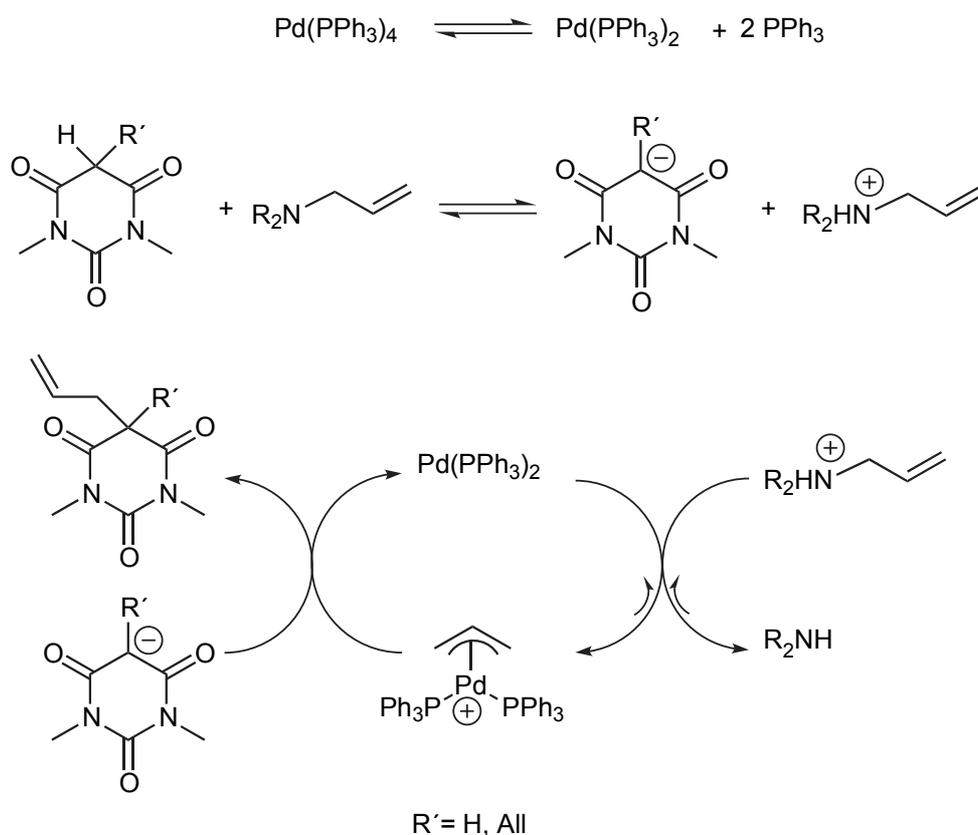
### 5.6.1 Versuche zur Allylgruppen-Spaltung

Die ersten Versuche betrafen die Allylgruppen-Spaltung (**Schema 5.12**). Sie konnten nicht erfolgreich durchgeführt werden. Für die Experimente wurde das  $\beta$ -Aminoketon **74h** und auf Grund der milden Bedingungen die von *Guibé et al.* veröffentlichte Deallylierung ausgewählt<sup>[114]</sup>. Die Reaktion erfolgt bei 30 °C in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und in Anwesenheit von *N,N'*-Dimethylbarbitursäure (NDMBA), die als Nucleophil wirkt.



**Schema 5.12:** Entschützung von Allylaminen

Trotz Variation der Reaktionsbedingungen, die aus einer Verlängerung der üblichen Reaktionszeiten von 1.5 – 3 h und einer Erhöhung der Reaktionstemperatur bestand, konnte nur Edukt **74h** isoliert werden. Höhere Reaktionstemperaturen führten zur Eliminierung der Amin-Funktion. Eine mögliche Erklärung hierfür ist bei einer mechanistischen Betrachtung der Reaktion in der fehlenden Basizität des N-Atoms der estersubstituierten Mannich-Base **74** zu sehen (**Schema 5.13**).

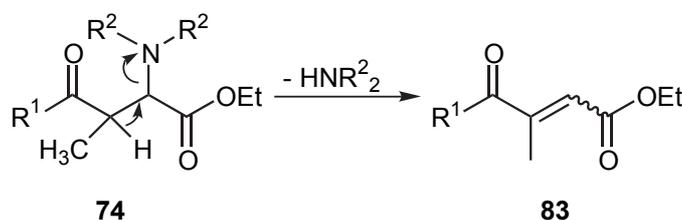


**Schema 5.13:** Mechanismus der Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / NDMBA katalysierten Allylsplattung

Diese komplexe Reaktion wurde aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der alternativen Debenzylierung und deren einfacher Reaktionsdurchführung nicht weiter verfolgt.

### 5.6.2 Darstellung der vier Diastereomeren der N-terminalen Aminosäure-Komponente der Nikkomycine durch katalytische Debenzylierung

Ein weiterer Zugang zur freien Mannich-Base **82** stellt die Benzylgruppen-Spaltung dar. Es existieren in der Literatur zahlreiche Beispiele für die erfolgreiche Debenzylierung von verschiedenen Aminen.<sup>[115-121]</sup> Diese erfolgt durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Kohle-Katalysatoren in siedendem Alkohol (Methanol, Ethanol). Ein Kriterium für die Wahl der Durchführung ist eine Debenzylierung bei Raumtemperatur, um eine Amineliminierung zum Michael-Akzeptor zu vermeiden (**Schema 5.14**).



**Schema 5.14:** Amineliminierung durch Einwirkung einer Base oder Wärme auf den  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureester **74**

Durch die Verwendung des Pearlman-Katalysators (20 % Pd(OH)<sub>2</sub> / C)<sup>[131,132]</sup> bei 20°C wurde sichergestellt, daß eine Amineliminierung nicht eintritt. Dieser Katalysator erzielt auch bei kurzen Reaktionszeiten und sehr milden Temperaturen (20°C) hohe TON-Werte. Um eine Umesterung zu vermeiden, fiel die Wahl auf Ethanol als Lösungsmittel. Die Debenzylierung wurde an der Mannich-Base **74n** bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei Verwendung von getrocknetem Katalysator und absolutem Lösungsmittel wurde sie nach einer als kurz anzusehenden Reaktionszeit von vier Stunden abgeschlossen. Die Kontrolle des Reaktionsverlaufs erfolgte mittels DC. Die entschützte Mannich-Base fällt als gräuliches in Ethanol oder Methanol

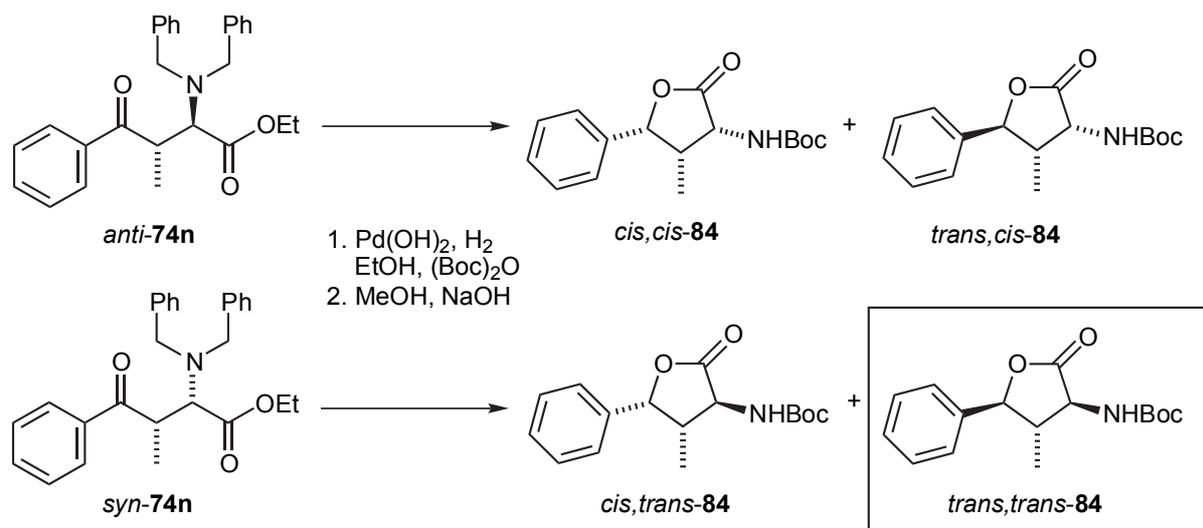
unlösliches Präzipitat aus. Dies erschwert die Abtrennung des Katalysators vom Reaktionsprodukt.

Es wurde deshalb eine Methode entwickelt, die das Problem der Trennung der entschützten Mannich-Base vom Katalysator beseitigt. Aufgrund des basischen Charakters des freien Stickstoff-Atoms wurde zur Lösung Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc)<sub>2</sub>O zugegeben, um das entschützte N-Atom wiederum sukzessiv zu schützen<sup>[133]</sup>. Somit konnte eine gute Löslichkeit in Ethanol und damit verbunden eine Abtrennung des Produktes vom Katalysator erreicht werden. Die Wahl der Schutzgruppe fiel auf Boc, da diese wegen der häufigen Verwendung in Nikkomycin-Synthesen eine Vergleichbarkeit der NMR-Daten mit Literaturwerten gewährleistet. Die Kontrolle der Reaktion erfolgt zugleich via Dünnschichtchromatographie. NMR-Messungen haben gezeigt, daß die Keto-Funktionalität ebenfalls hydriert wurde. Mit diesem Reaktionsschritt wurde somit das letzte stereogene Zentrum eingeführt. Nach Beendigung der Reaktion mußte nur noch der Katalysator durch Filtration über Celite<sup>®</sup> entfernt werden. Die schon partiell beginnende Lactonisierung wurde durch Basenbehandlung mit Natriumhydroxid über Nacht vervollständigt.

Durch diese Art der Reaktionsführung konnte somit erstmals in einer „Ein-Topf-Reaktion“:

- die Debenzylierung,
- die Einführung der Boc-Schutzgruppe,
- die Hydrierung der Ketofunktionalität und somit die Bildung des 1,3-Aminoalkohols
- und die vollständige Lactonisierung

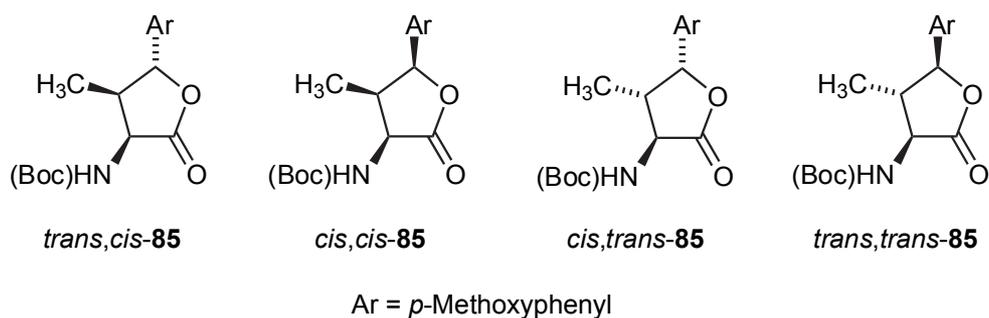
erreicht werden.



**Schema 5.15:** Darstellung der vier Diastereomeren der N-terminalen Aminosäurekomponente der Nikkomycine

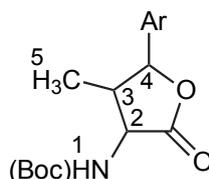
Die Mannich-Base **74n** kann sowohl diastereomerenrein als auch im Gemisch eingesetzt werden. Debenzyliert man ein Diastereomergemisch von *syn*- und *anti*-**74n** unter diesen Bedingungen, so erhält man alle vier Diastereomere in gleichen Verhältnissen: *trans,cis*- : *cis,cis*- : *cis,trans*- : *trans,trans-84* = 1 : 1 : 1 : 1. Die Diastereomere lassen sich leicht säulen- oder auch dickschichtchromatographisch an Silicagel trennen.

Die Zuordnung der Konfiguration ist auf publizierte Arbeiten von *Barluenga et al.* zurückzuführen<sup>[89]</sup>. In einem 1983 veröffentlichten Artikel stellt *Barluenga* einen Weg vor, die vier Diastereomere der Aminosäure-Komponente der Nikkomycine enantioselektiv darzustellen. Dieses Verfahren besteht aus insgesamt sieben Reaktionsstufen (vgl. **Tabelle 5.1**). Die von ihm synthetisierten Aminoalkohole werden als Lacton **85** erhalten und säulenchromatographisch getrennt (**Schema 5.16**).



### Schema 5.16: *Barluenga* enantiomerenreine Lactone

Die Unterschiede zwischen den von *Barluenga* dargestellten Lactonen und den hier beschriebenen Beispielen bestehen lediglich in der Variation des aromatischen Molekülfragments. Ein Vergleich der Kopplungskonstanten (**Tabelle 5.8**) und der  $^1\text{H-NMR}$  Verschiebungen ist deswegen statthaft und ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der Konfiguration der vier Lactone, die aus **74n** synthetisiert wurden.

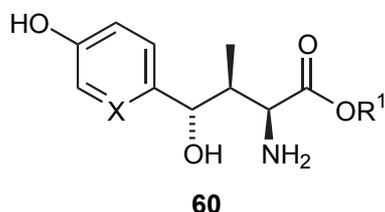


**Tabelle 5.8:** Kopplungskonstanten der diastereomeren Lactone **84** und **85**<sup>[89]</sup>

Lacton	$J_{1\text{-H},2\text{-H}}$ [Hz]	$J_{2\text{-H},3\text{-H}}$ [Hz]	$J_{3\text{-H},4\text{-H}}$ [Hz]	$J_{3\text{-H},5\text{-H}}$ [Hz]
<b>84</b> bzw. <b>85</b>	[Hz]	[Hz]	[Hz]	[Hz]
<i>trans,cis-85</i>	5.4	6.8	br s	7.2
<i>trans,cis-84</i>	br d	_ <sup>[a]</sup>	br s	7.2
<i>cis,cis-85</i>	5.6	6.4	4.7	6.9
<i>cis,cis-84</i>	br d	_ <sup>[a]</sup>	4.7	7.3
<i>cis,trans-85</i>	7.7	9.7	8.2	6.9
<i>cis,trans-84</i>	7.6	_ <sup>[a]</sup>	8.3	6.8
<i>trans,trans-85</i>	7.6	11.5	10.2	6.4
<i>trans,trans-84</i>	7.3	_ <sup>[a]</sup>	10.1	6.6

[a] Die Kopplungskonstante konnte nicht bestimmt werden

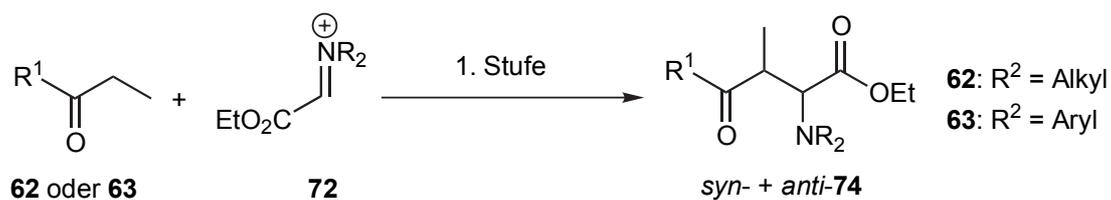
## 5.7 Zusammenfassende Betrachtung der neuen Synthese der N-terminalen Aminosäure der Nikkomycine mittels Mannich-Reaktion



**Abb. 5.2:** Zielverbindung **60**

Wir haben gezeigt, daß die 1,3-Aminoalkohol-Bausteine der Nikkomycine sich durch eine zweistufige Synthese darstellen lassen.

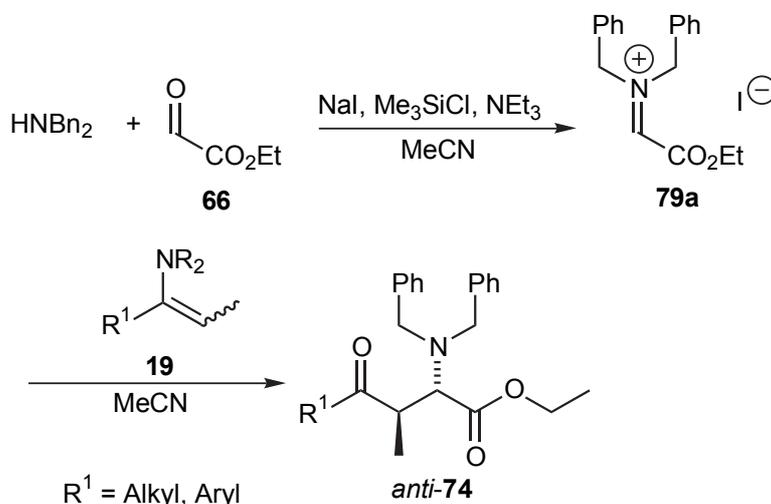
In einer ersten Stufe wird ein Keton durch Addition mit einem *in situ* dargestellten estersubstituierten Iminiumsalm (Schema 5.17) aminoalkyliert. Die besten Ausbeuten von bis zu 97 Prozent werden erreicht, wenn die Iminiumsalm aus einer durch Lewis-Säure katalysierten Spaltung von Benzotriazolaminalen erhalten werden (Kap. 5.4). Die Mannich-Base wird als Diastereomergemisch in Form der *syn*- und *anti*-Produkte **74** erhalten. Die Bildung eines Diastereomergemisches ermöglicht die Synthese sowohl natürlicher als auch unnatürlicher Nikkomycinderivate. Die *syn*-Produkte werden dabei in leichtem Überschuß erhalten.



**Schema 5.17:** Erste Stufe der Synthese von Nikkomycin-Derivaten

Eine diastereoselektive Synthese der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureestern ist durch Anwendung der silylogenen Mannich-Reaktion ebenfalls möglich (Kap. 5.5.2). In einer „Ein-Topf-Reaktion“ wurde das Iminiumsalm aus einem Amin und dem Aldehyd **66** durch Reaktion mit NaI/Me<sub>3</sub>SiCl/NEt<sub>3</sub> generiert. Durch Zugabe des Ketons als

Enamin konnte so die Mannich-Base *anti*-**74** mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (*syn* : *anti* =  $\leq 4$  :  $\geq 96$ ) gebildet werden (**Schema 5.18**).



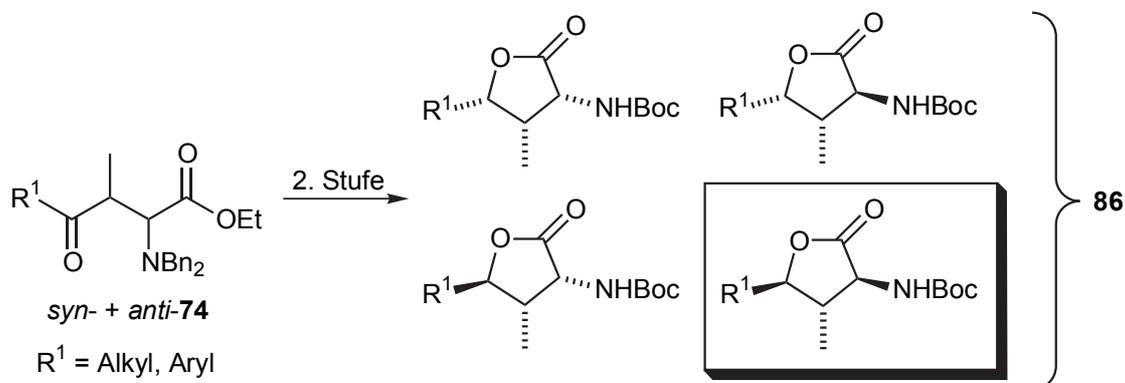
**Schema 5.18:** Diastereoselektive Synthese der  $\beta$ -Aminoketone **74**

Ein gravierender Nachteil dieses Verfahren ist allerdings die niedrigere Ausbeute (10-30 %) im Vergleich zur Aminoalkylierung mit Iminiumsalzen aus Benzotriazolaminale.

Die Aminoalkylierungsreaktionen erfordern einen geringeren präparativen Aufwand, da diese *in situ* durchgeführt werden. Zudem sind die Reaktionsbedingungen mild, da Raumtemperatur zur Überwindung der Aktivierungsbarriere ausreichend ist.

Die zweite Stufe zur Synthese der 1,3-Aminoalkohol-Bausteine der Nikkomycine beinhaltet die Einführung des dritten stereogenen Zentrums durch Hydrierung der Keto-Funktionalität, die Debenzylierung des Stickstoff-Atoms, die Einführung der Schutzgruppe (Boc) und, durch die basischen Bedingungen, eine vollständige Lacton-Bildung (**Schema 5.19, Kap. 5.6.2**). Die Wahl des Schutzgruppe fiel auf *tert*-Butoxycarbonyl aufgrund der vielfältigen positiven Resultate, die in der Literatur<sup>[89]</sup> beschrieben sind. Ein Vergleich der Kopplungskonstanten ermöglicht eine eindeutige Zuordnung der relativen Konfiguration. Diese Methode wurde an Propiophenon-Derivaten optimiert. Ein Diastereomergemisch der Mannich-Base **74n** reagiert auf diese Weise nahezu quantitativ zu den Lactonen **84**. Die Diastereomere werden zu

gleichen Verhältnissen gebildet. Die Lactonöffnung ist in der Literatur beschrieben und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt<sup>[75,134]</sup>.



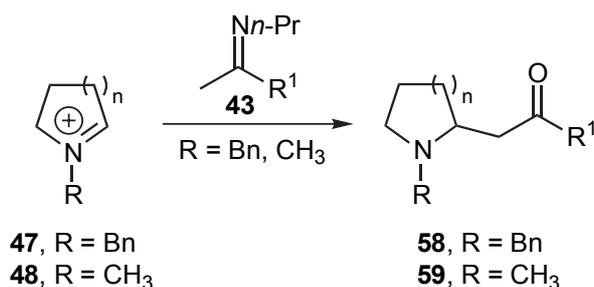
**Schema 5.19:** Synthese der vier Diastereomeren der N-terminalen Aminosäure-Derivate **86** der Nikkomycine

Die Anwendung der modernen Variante der Mannich-Reaktion ist der Schlüsselschritt dieses Syntheseweges. Wir haben gezeigt, daß keine Limitierung auf der Seite des Nucleophils gegeben ist. Ketone, Enamine, Imine und sogar Beispiele für die Aminoalkylierung eines Silylenolethers und eines Tosylhydrazons sind gegeben. Die Gruppe  $R^1$  des Nucleophils hat ebenfalls kaum Einfluß auf die Ausbeute und die Diastereoselektivität. Die 1,3-Aminoalkohol-Komponente der Nikkomycine ist aus preiswerten Edukten und mit einem als niedrig zu bezeichnenden Reaktionsaufwand erhältlich. Dieser zeichnet sich dadurch aus, daß er mit nur zwei Stufen durchgeführt werden kann.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Synthese zweier Naturstoffklassen vorgestellt. In **Kapitel 4** ist die Darstellung spezieller Piperidin- und Pyrrolidinalkaloide beschrieben und in **Kapitel 5** die einer gänzlich anderen Stoffklasse, der Nikkomycine. Obwohl sich Alkaloide und Nikkomycine strukturell voneinander sehr unterscheiden, besitzen sie dennoch eine Gemeinsamkeit: der Schlüsselschritt beider Synthesen kann durch die Mannich-Reaktion über eine  $\beta$ -Aminoketon-Zwischenstufe erfolgreich gestaltet werden. In beiden Fällen entsteht das  $\beta$ -Aminoketon durch Addition eines Iminiumsalses an ein Nucleophil.

Die synthetisierten Alkaloide sind durch Reaktion eines cyclischen Iminiumsalses mit einem Imin (**Schema 6.1**) oder Hydrazone zugänglich.

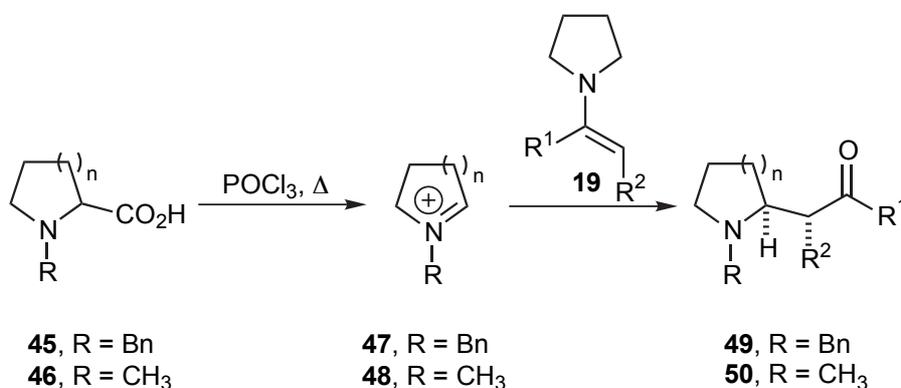


**Schema 6.1:** Aminoalkylierung eines Imins mit einem cyclischen Iminiumsalsz

Für die Darstellung des Iminiumsalses gibt es zwei Verfahren. Die erste Möglichkeit besteht in der *in situ* Spaltung eines Ethoxycarbamates mit einer Lewis-Säure als Katalysator (**Kap. 4.3** und **Kap. 4.5**). Die Arbeiten von *Pilli*<sup>[51]</sup> und *Shono*<sup>[50]</sup> beschreiben diesen Weg. Einen weiteren Zugang ermöglicht die thermische Decarboxylierung cyclischer  $\alpha$ -Aminosäuren in Anwesenheit von POCl<sub>3</sub> nach *Rapoport*<sup>[52]</sup> (**Kap. 4.6**). Dessen Vorgehensweise hat sich letztlich als die flexiblere Methode erwiesen, die den Zugang zu den angestrebten Naturstoffen eröffnet. Der Vorteil einer Umsetzung nach *Rapoport* liegt darin begründet, daß im Gegensatz zum Weg nach *Pilli* und *Shono* nicht nur reaktive Enamine, sondern auch andere Nucleophile erfolgreich zu den gewünschten Produkten reagieren. Verschiedene Nucleophile wie Enamine, aus Aceton generierte Imine (R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, **Schema 6.1**) oder

Hydrazone werden unter milden Bedingungen mit zufriedenstellender Ausbeute aminoalkyliert. Die Wahl des Substituenten R konnte variiert werden. Es wurden sowohl N-Methyl-, als auch N-Benzyl-substituierte Iminiumsalze ausgewählt. Diese eröffnen entweder einen direkten Zugang zu N-methylsubstituierten Alkaloiden wie Hygrolin und N-Methylallosedridin oder nach erfolgter Debenzylierung zu Alkaloiden wie Pelletierin.

Wir konnten erstmals zeigen, daß die Aminoalkylierung von Enaminen mit Iminiumsalzen hochdiastereoselektiv verläuft (**Kap. 4.6.2**). Entsteht nach der Aminoalkylierung ein zweites stereogenes Zentrum, wird nur ein  $\beta$ -Aminoketon gebildet, nämlich das *anti*-Produkt (**Schema 6.2**).



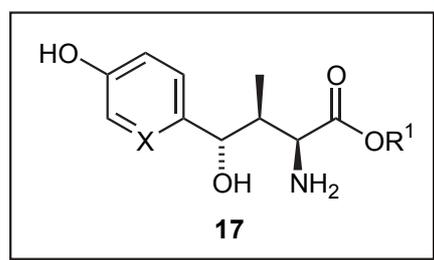
**Schema 6.2:** Aminoalkylierung von Enaminen **19** mit cyclischen Iminiumsalzen

Einen weiteren wichtigen Aspekt dieser Arbeit im Sinne der Wirkstoff-Forschung stellt der Zugang zu unbekanntem unnatürlichen Alkaloiden dar.

Die durch Aminoalkylierung von aktivierten Aceton-Derivaten wie Iminen und Hydrazonen mit den cyclischen Iminiumsalzen **47** und **48** erhaltenen Mannich-Basen müssen nur noch analog zu literaturbekanntem Verfahren reduziert<sup>[47,73,135]</sup> und gegebenenfalls debenzyliert<sup>[72,136-138]</sup> werden. Mit dieser Methode sind natürliche und unnatürliche Alkaloide in drei bis vier Stufen erhältlich, die man wie folgt skizzieren kann: Darstellung der Ausgangs-Aminosäure, Decarboxylierung zum cyclischen Iminiumsalz mit anschließender Aminoalkylierung, Reduktion zum Aminoalkohol – und sofern erforderlich – eine Schutzgruppen-Spaltung.

Eine interessante Erweiterung dieses Verfahrens hinsichtlich einer enantioselektiven Synthese sollte durch Einsatz enantiomerenreiner Nucleophile, wie z.B. enantiomerenreiner 1-Phenylethylimine, sowie SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone gelingen.

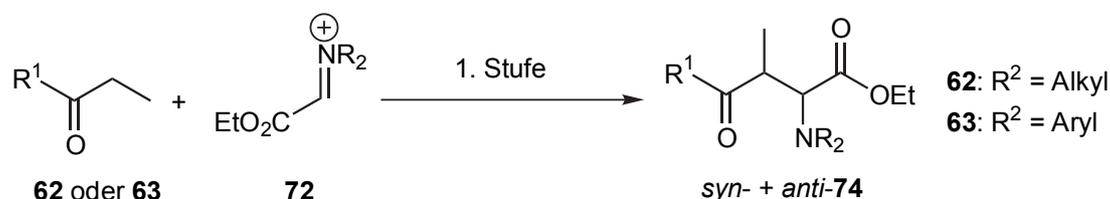
Im zweiten Teil der Arbeit (**Kap. 5**) wurde eine neue Synthese der Aminosäure-Komponente **17** des Nikkomycins beschrieben (Abb. 6.1).



**Abb. 6.1:** N-terminaler  $\gamma$ -Hydroxyamino-säure-Baustein der Nikkomycine

Erstmalig gelang es, die Nikkomycin-Bausteine in einheitlicher Form in nur zwei Stufen zur Verfügung zu stellen. Bei beiden Stufen handelt es sich um neue Reaktionen.

In einer ersten Stufe wird die Mannich-Base **74** durch Reaktion eines Ketons mit einem *in situ* dargestellten estersubstituierten Iminiumsalz synthetisiert (**Schema 6.3**). Diese Reaktion von ternären Iminiumsalzen, die bislang nur mit aktivierten Carbonylkomponenten (Enamine, Imine, Silylenolether) und elektronenreichen Aromaten gelungen ist, konnte hier auch mit Ketonen erfolgreich durchgeführt werden. Der Substituent am Stickstoffatom sowie die Art des Ketons sind uneingeschränkt wählbar. Die Ausbeuten der Aminoalkylierungen sind sehr gut, wenn die Iminiumsalze aus Lewis-Säure katalysierter Spaltung von Benzotriazolaminalen stammen (**Kap. 5.4**). Die Mannich-Base wird als Diastereomerengemisch in Form der *syn*- und *anti*-Produkte **74** erhalten. Die *syn*-Produkte werden dabei im leichten Überschuss gebildet.

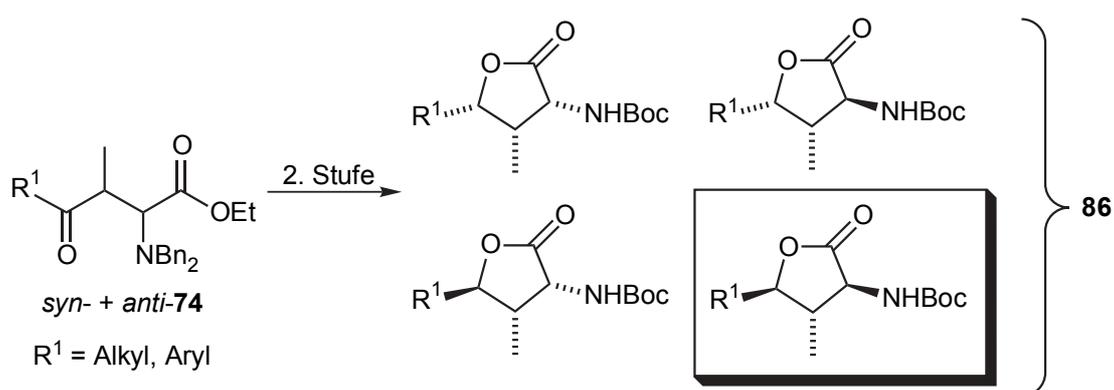


**Schema 6.3:** Erste Stufe der Synthese von Nikkomycin-Derivaten

Eine diastereoselektive Synthese des  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureesters ist durch Anwendung der silylogenen Mannich-Reaktion ebenfalls möglich (**Kap. 5.5.2**). Die Ausbeuten der Reaktion sind zwar schlechter als bei der oben erwähnten Methode, jedoch wird die Mannich-Base *anti*-**74** mit exzellenter Diastereoselektivität (*syn* : *anti* =  $\leq 4$  :  $\geq 96$ ) gebildet. Die Aminoalkylierung erfolgt nach einer „Ein-Topf-Reaktion“, bei der das Iminiumsalz aus einem Amin und einem Aldehyd durch Reaktion mit NaI/Me<sub>3</sub>SiCl/NEt<sub>3</sub> generiert wurde und anschließend mit einem in die Reaktionslösung zugegebenen Enamin reagiert.

Zukünftige Arbeiten werden sich auf enantioselektive Synthesen der  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxocarbonsäureester und die kinetische Racemat-Spaltung der diastereomerenreinen Produkte konzentrieren.

Ebenfalls neu ist die zweite Stufe zur Synthese der 1,3-Aminoalkohol-Bausteine der Nikkomycine, bei der eine Reihe von Einzelschritten konsekutiv ablaufen. Diese Methode, die an Propiophenon-Derivaten optimiert wurde, beinhaltet die Einführung des dritten stereogenen Zentrums durch Hydrierung der Keto-Funktionalität, die Debenzylierung des Stickstoff-Atoms, sowie Einführung der Schutzgruppe (Boc) nach einer Art „Ein-Topf-Reaktion“ (**Kap. 5.6.2**).



**Schema 6.4:** Zweite Stufe der Synthese von Nikkomycin-Derivaten

Bei der Aminoalkoholsynthese werden die unnatürlich und natürlich konfigurierten Produkte **86** in einheitlicher Form zur Verfügung gestellt. Die Trennung der Lactone erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel.

Mittels der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen neuen Produkte steht eine breite Palette von Mannich-Basen und Derivaten mit unterschiedlicher Stereochemie zur Verfügung. Die hergestellten Verbindungen sollten bei zukünftigen Untersuchungen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität getestet werden. Vor diesem Hintergrund bietet die vorgelegte Arbeit interessante Aspekte auf der Suche nach neuen Wirkstoffen für die Forschung.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Methoden und Meßverfahren

#### **Analytische Dünnschichtchromatographie:**

Die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgelfertigfolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.2 mm) und mit Aluminiumoxid beschichteten Aluminiumfertigfolien (Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub>, neutral Typ E, 0.2 mm) der Firma E. Merck AG, Darmstadt durchgeführt. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von

- UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ).
- Ninhydrin-Lösung<sup>[71]</sup> für Amine und Aminosäuren; nach dem Besprühen mit diesem Reagenz wird das Dünnschichtchromatogramm erhitzt, detektierbare Substanzen ergeben braune Flecken.

#### **Säulenchromatographie:**

Als stationäre Phase diente Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040 – 0.200 mm) bzw. Aluminiumoxid 90 (neutral, Aktivitätsstufe: II – III, Korngröße: 0.040 – 0.200 mm) der Firma E. Merck AG, Darmstadt. Die Lösungsmittel bzw. –gemische sind bei den jeweiligen Versuchsvorschriften angegeben.

#### **Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln:**

Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach gängigen Methoden<sup>[71]</sup>. Absolutes THF wurde direkt vor der Reaktion vom Natrium abdestilliert.

#### **Instrumentelle Analytik:**

#### **Schmelzpunkte:**

Die Schmelzpunkte wurden an einer Gallenkamp Melting Point Apparatur in offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert.

#### **Gaschromatographie:**

Die gaschromatographischen Analysen wurden an einem Hewlett Packard 5890 Series II mit einer 25 m Kapillarsäule HP-1, N<sub>2</sub> als Trägergas und einem FID-Detektor durchgeführt. Temperaturprogramm: 100-250 °C; 10 °C / min.

### **IR-Spektroskopie:**

Die Messung der IR-Spektren erfolgte an einem FT-IR Spektrometer NICOLET 510 P. Dabei wurden Flüssigkeiten und Öle als Filme, Feststoffe als KBr-Presslinge vermessen.

### **Massenspektrometrie:**

Die Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT Magnum TM GC/MS-System aufgenommen.

### **NMR-Spektroskopie:**

Die Messung der NMR-Spektren erfolgte an einem Bruker ARX 200 (200/50 MHz) und an einem Bruker AMX 300 (300/75 MHz) Gerät. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in [ppm] relativ zu TMS. Der Substitutionsgrad der Kohlenstoffatome wurde den zugehörigen DEPT-Spektrum entnommen.

### **Einkristall-Röntgenstrukturanalysen:**

Für die Einkristall-Röntgenstrukturanalysen wurde das Diffraktometer R3m/V der Firma Nicolet eingesetzt. Die Meßbedingungen, Lagekoordinaten und Temperaturfaktoren sowie sämtliche Bindungsabstände und  $\beta$ -winkel sind im Fach für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Paderborn zugänglich.

Für die Durchführung der Massenspektrometrie danke ich **Herrn E. Jonk** und Frau **S. Becker**. Für die Aufnahme der NMR-Spektren am Bruker AMX 300 danke ich **Herrn Prof. Dr. H. Marsmann** und **Frau A. Cimburek**. Für die Aufnahme einiger zweidimensionaler NMR-Spektren bedanke ich mich bei **Herrn Dr. K. Steingröver**.

Einige Ausgangssubstanzen wurden von Praktikanten hergestellt, denen ich an dieser Stelle ebenfalls danken möchte.

Die Ausbeute dieser Synthesen wurden nicht optimiert. Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren wird in der CIP-Nomenklatur angegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und des besseren Verständnisses wird auf die korrekte Einhaltung der CIP-Konvention zur Abbildung von Molekülen in einigen Fällen verzichtet.

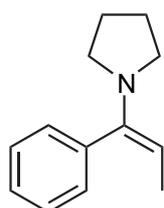
## 7.2 Darstellung der Enamine<sup>[60,62,63,139,140]</sup>

### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1)<sup>[63]</sup>

Zu einer eisgekühlten Mischung aus Pyrrolidin (0.18 mol, 12.78 g) in Petrolether (40 ml) tropft man eine Lösung von  $\text{TiCl}_4$  (0.03 mol, 3.10 ml) in Petrolether (20 ml). Danach zerkleinert man gegebenenfalls den hierbei gebildeten klumpigen Niederschlag mit einem Spatel, um eine rührfähige Mischung zu erhalten. Anschließend gibt man das Keton (0.02 mol) hinzu und erhitzt das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß und möglichst kräftigem Rühren. Die Lösung wird abgekühlt, abgenutscht und der Niederschlag wird mit Petrolether (3 x 30 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Enamin destillativ aufgereinigt.

### 1-((E)-1-Phenyl-propenyl)-pyrrolidin (19b)

Aus Propiophenon (0.02 mol, 2.65 g).

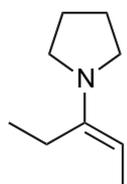


Ausb.: 2.50 g (67 %, Lit.<sup>[142]</sup> Ausb.: 90 %).–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.59 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.83 – 1.90 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ), 2.86 – 2.93 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ), 4.49 (q, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{N-C=CH}$ ), 7.29 – 7.41 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).

### 1-((E)-1-Ethyl-propenyl)-pyrrolidin (19c)

Aus Diethylketon (0.02 mol, 1.72 g).

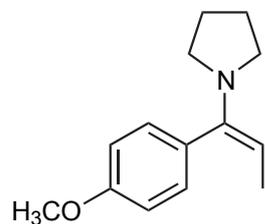


Ausb.: 2.80 g (83 %, Lit.<sup>[141]</sup> Ausb.: 51 %).–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (t, 3 H,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.67 (d, 3 H,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.79 – 1.93 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ), 2.28 (q, 2 H,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02 (t, 4 H,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ), 4.05 (q, 1 H,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{N-C=CH}$ ).

**1-[(E)-1-(4-Methoxyphenyl)-propenyl]-pyrrolidin (19d)**

Aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-propan-1-on (0.02 mol, 3.28 g)

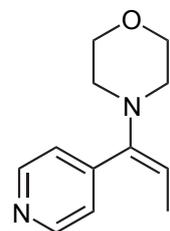


Ausb.: 2.12 g (49 %).–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.81 – 1.87 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ), 2.76 – 2.89 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ), 3.86 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.42 (q, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{N-C=CH}$ ), 6.92 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.23 (d, 2 H,  $J$  = 8.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).

**4-[(E)-1-Pyridin-4-yl-propenyl]-morpholin (19f)**

Aus 1-Pyridin-4-yl-propan-1-on (0.02 mol, 2.70 g)



Ausb.: 2.16 g (53 %).–

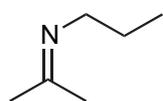
$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.60 (d, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2.67 (t, 4 H,  $J$  = 4.6 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3.69 (t, 4 H,  $J$  = 4.5 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 4.82 (q, 1 H,  $J$  = 4.8 Hz,  $\text{N-C=CH}$ ), 7.26 (d, 2 H,  $J$  = 4.5 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.58 (d, 2 H,  $J$  = 4.5 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).

**7.3 Darstellung der Imine<sup>[56,57]</sup>****Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)<sup>[56]</sup>**

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung eines Ketons (0.50 mol) und *n*-Propylamin (0.50 mol, 41.6 ml) werden 0.25 ml konz. HCl vorsichtig zugegeben. Die Reaktionslösung wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von NaOH-Plätzchen neutralisiert. Die entstandene wäßrige Phase wird abgetrennt und das Imin destillativ aufgereinigt.

**Isopropyliden-propyl-amin (43a)**

Aus Aceton (0.50 mol, 36.7 ml).



Ausb.: 32.17 g (65 %, Lit.<sup>[57]</sup> Ausb.: 67 %).–

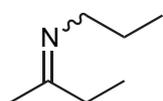
Sdp.: 107 °C (Lit.<sup>[57]</sup> Sdp.: 107.2 °C).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.80 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 – 1.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CN), 1.87 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CN), 3.04 (t, 2 H, *J* = 7.2 Hz, =N-CH<sub>2</sub>-).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.30 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.50 (q, CH<sub>3</sub>-CN), 24.30 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.49 (q, CH<sub>3</sub>-CN), 53.62 (t, =N-CH<sub>2</sub>), 166.85 (s, C=N).

**sec-Butyliden-propyl-amin (43b)**

Aus Butan-2-on (0.50 mol, 44.6 ml). Man erhält die *E/Z*-Isomeren im Verhältnis 10 : 3<sup>[a]</sup>.



Ausb.: 42.4 g (75%, Lit.<sup>[57]</sup> Ausb.: 77 %).–

Sdp.: 126 – 128 °C (Lit.<sup>[57]</sup> Sdp.: 129.2 °C).–

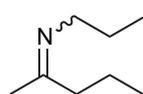
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 (dt, 3 H, *J* = 7.5 Hz, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 – 1.72 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN), 1.98 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN)\*, 2.13 – 2.35 (m, 2 H, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.18 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.10 (q, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 11.43 (q, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.40 (q, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.96 (q, CH<sub>3</sub>CN), 24.41 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.68 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 25.46 (t, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.79 (q, CH<sub>3</sub>-CN)\*, 36.11 (t, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.84 (t, =N-CH<sub>2</sub>)\*, 53.59 (t, =N-CH<sub>2</sub>), 170.96 (s, C=N), 171.65 (s, C=N)\*.

<sup>[a]</sup> Die Signale des *Z*-Isomeren sind mit \* gekennzeichnet.

**(1-Methyl-butyliden)-propyl-amin (43c)**

Aus Pentan-2-on (0.50 mol, 53.09 ml). Man erhält die *E/Z*-Isomeren im Verhältnis 3 : 1<sup>[a]</sup>.



Ausb.: 38.10 g (60 %, Lit.<sup>[56]</sup> Ausb.: 35 %).–

Sdp.: 51 - 53 °C im Wasserstrahlvakuum (Lit.<sup>[56]</sup> Sdp.: 145-154 °C).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 – 1.69 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CN), 1.94 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-CN)\*, 2.06 – 2.21 (m, 2 H, CNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.14 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, =N-CH<sub>2</sub>-).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.38 (q, CN-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.12 (q, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14.55 (q, N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)\*, 17.15 (q, CH<sub>3</sub>CN), 20.07 (t)\*, 20.41 (t), 24.37 (t), 24.67 (t)\*, 27.30 (q, CH<sub>3</sub>CN)\*, 34.42 (t, CNCH<sub>2</sub>)\*, 45.16 (t, CN-CH<sub>2</sub>), 53.01 (t, =N-CH<sub>2</sub>)\*, 53.55 (t, =N-CH<sub>2</sub>), 169.97 (s, C=N), 170.43 (s, C=N)\*.

**7.4 Darstellung der Hydrazone****Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)<sup>[143]</sup>**

**Methode A<sup>[58,59]</sup>**: Zu einer kräftig gerührten Suspension von *N,N*-Dimethylhydrazin (0.2 mol, 15.2 ml) und MgSO<sub>4</sub> (4 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) gibt man langsam das Keton (0.2 mol) und rührt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Filtrieren und anschließendem Einengen unter vermindertem Druck erhält man das Hydrazone, welches destillativ aufgereinigt wird.

**Methode B<sup>[128]</sup>**: Das Keton (50 mmol) wird in Ethanol (50 ml) aufgelöst und nach Zugabe von Toluol-4-sulfonsäurehydrazid (50 mmol, 9.30 g) 10 h unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fällt das Hydrazone als weißer Feststoff aus, das abgenutscht und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen wird.

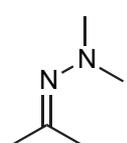
**Methode C<sup>[144]</sup>**: Das in abs. Ethanol (20 ml) gelöste Keton (25 ml) versetzt man mit *N,N*-Dimethylhydrazin (75 mmol, 5.7 ml) und konz. AcOH (1 ml) und erhitzt die Reaktionslösung für 48 h unter Rückfluß. Anschließend werden am Rotations-

<sup>[a]</sup> Die Signale des *Z*-Isomeren sind mit \* gekennzeichnet.

verdampfer EtOH und überschüssiges Hydrazin entfernt. Den Rückstand nimmt man in Et<sub>2</sub>O auf, wobei es zur Ausbildung zweier Phasen kommt. Die obere Phase wird abgetrennt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und destilliert.

### ***N'*-Isopropyliden-*N,N*-dimethylhydrazon (44a)**<sup>[145]</sup>

**Methode A:** Aus Aceton (0.20 mol, 14.68 ml).



Ausb.: 18.0 g (90 %, Lit.<sup>[145]</sup> Ausb.: 92 %).–

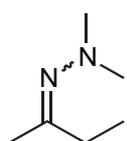
Sdp.: 90 - 95 °C (Lit.<sup>[145]</sup> Sdp.: 95 °C).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN), 1.93 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN), 2.39 (s, 6 H, NCH<sub>3</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.45 (q, CH<sub>3</sub>CN), 25.54 (q, CH<sub>3</sub>CN), 47.40 (q, CH<sub>3</sub>N), 165.22 (s, C=N).

### ***N'*-sec-Butyliden-*N,N*-dimethylhydrazon (44b)**

**Methode A:** Aus Propan-2-on (0.20 mol, 17.84 ml). Man erhält die *E/Z*-Isomeren im Verhältnis 5 : 1<sup>[a]</sup>.



Ausb.: 15.3 g (67 %, Lit.<sup>[146]</sup> Ausb.: 97 %).–

Sdp.: 110 °C (Lit.<sup>[146]</sup> Sdp.: 105 - 110 °C).–

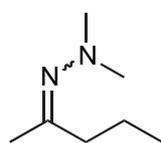
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.03 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN)\*, 1.89 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN), 2.15 (q, 2 H, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3 H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)\*, 2.37 (s, 3 H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.34 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 11.84 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.33 (q, CH<sub>3</sub>CN), 22.40 (q, CH<sub>3</sub>CN)\*, 24.84 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 32.51 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.32 (q, –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.89 (q, –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)\*, 169.13 (s, C=N), 170.71 (s, C=N)\*.–

<sup>[a]</sup> Die Signale des *Z*-Isomeren sind mit \* gekennzeichnet.

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(1-methyl-butyliden)-hydrazon (44c)**

**Methode A:** Aus Pentan-2-on (0.20 mol, 21.24 ml). Man erhält die *E/Z*-Isomeren im Verhältnis 4 : 1<sup>[a]</sup>.



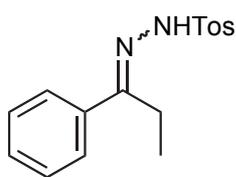
Ausb.: 16.0 g (62.5 %, Lit.<sup>[147]</sup> Ausb.: 86 %).–

Sdp.: 130 - 135 °C.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.94 (q, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 – 1.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN)\*, 1.94 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CN), 2.18 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)\*, 2.44 (s, 3 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).–  
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.99 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.60 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 16.75 (q, CH<sub>3</sub>CN), 20.18 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>\*, 20.71 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.96 (q, CH<sub>3</sub>CN)\*, 33.78 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, 41.32 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.43 (q, –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.89 (q, –N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)\*, 168.24 (s, C=N), 169.82 (s, C=N)\*.

**1-Propiophenon-*p*-toluensulfonylhydrazon (77a)**

**Methode B:** Aus Propiophenon (50 mmol, 6.70 g). Man erhält die *E/Z*-Isomeren im Verhältnis 1 : 1.



Ausb.: 9.38 g (62 %, Lit.<sup>[128]</sup> Ausb.: 96 %).–

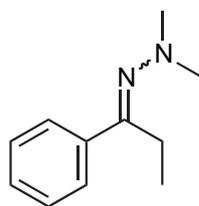
Smp.: 122 °C (Lit.<sup>[128]</sup> Smp.: 120 - 121 °C).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>Tos), 4.09 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.4 (s, 1 H, NH), 5.78 (s, 1 H, NH), 7.07 – 7.90 (m, 9 H, CH<sub>arom</sub>).

<sup>[a]</sup> Die Signale des *Z*-Isomeren sind mit \* gekennzeichnet.

***N,N*-Dimethyl-*N'*-(1-phenyl-propyliden)-hydrazon (77b)**

**Methode C:** Aus Propiophenon (25 mmol, 3.35 g). Man erhält ausschließlich das *E*-Isomere.



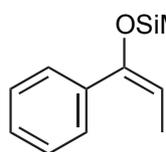
Ausb.: 2.51 g (57 %).–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.11 (t, 3 H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.61 (s, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.92 (q, 2 H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.37 – 7.41 (m, 3 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.66 – 7.70 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.32 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 22.25 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48.31 (q,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 127.47, 128.76, 129.65 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.06 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 170.08 (s,  $\text{C}=\text{N}$ ).

**7.5 Trimethyl-((*E*)-1-phenyl-1-propenyloxy)-silan (76)<sup>[127]</sup>**

Zu einem Gemisch aus Diisopropylamin (22 mmol, 2.22 g) und abs. THF (80 ml) wird eine Lösung aus *n*-Butyllithium in *n*-Hexan (22 mmol der 1 M-Lösung, 22 ml) bei 0 °C langsam zugetropft. Anschließend wird die Lösung nach 10 min Rühren auf –70 °C abgekühlt und Propiophenon (20 mmol, 2.68 g) vorsichtig zugegeben. Man rührt 20 min bei dieser Temperatur und tropft anschließend Trimethylsilylchlorid (22 mmol, 2.17 g) zu. Die Lösung wird bis auf 20 °C erwärmt, eine weitere Stunde gerührt und mit Pentan (50 ml) und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Man erhält 2.95 g Rohprodukt (72 %), das ohne weitere Aufreinigung eingesetzt werden kann.



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.22 (s, 9 H,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.82 (d, 3 H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 5.41 (q,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.28 – 7.56 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (q,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 12.13 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 105.77 (d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 125.62, 127.72, 128.45 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.63 (s,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 150.32 (s,  $\text{C}=\text{CHCH}_3$ ).

## 7.6 Aminoalkylierung mit dem aus Ethoxycarbamat 33 generierten Iminiumsalz 40

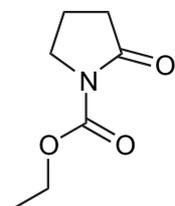
### 7.6.1 Darstellung der geschützten Lactame 32

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4)

Das zu schützende Lactam (0.1 mol) wird in abs. Toluol gelöst und mit NaH (1.1 Äq) versetzt. Nach 10 min wird Chlorameisensäureethylester (1.5 Äq) zugesetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (PE:EE = 1:1) erhält man ein leicht gelbliches Öl.

#### 2-Oxo-pyrrolidin-1-carbonsäureethylester (32a)<sup>[148]</sup>

Aus Pyrrolidin-2-on (0.10 mol 5.50 g).



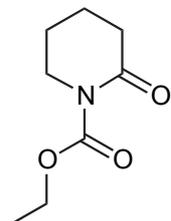
Ausb.: 4.28 g (27 %).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.94 – 2.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Pyrrolidin), 2.51 (t, 2 H, *J* = 8.1 Hz, CH<sub>2</sub>Pyrrolidin), 3.78 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>Pyrrolidin), 4.31 (q, 2 H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.58 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.79, 33.09, 46.71 (t, CH<sub>2</sub>Pyrrolidin), 62.75 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 151.84 (s, C=O<sub>Carbamat</sub>), 174.67 (s, C=O<sub>Lactam</sub>).

**2-Oxo-piperidin-1-carbonsäureethylester (32b)**

Aus  $\delta$ -Valerolactam (0.1 mol, 9.9 g).



Ausb.: 4.35 g (25 %, Lit.<sup>[51]</sup> Ausb.: 67 %).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.28 (t, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 – 1.85 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>Piperidin), 2.43 – 2.50 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Piperidin), 3.64 – 3.70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Piperidin), 4.24 (q, 2 H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).–

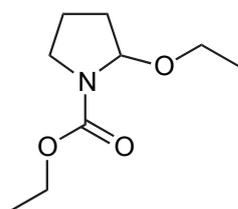
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.58 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.73, 23.00, 35.16, 46.77 (t, CH<sub>2</sub>Piperidin), 63.32 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 154.55 (s, C=O<sub>Carbamat</sub>), 171.61 (s, C=O<sub>Lactam</sub>).

**7.6.2 Reduktion zum Urethan 33<sup>[51]</sup>****Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5)**

Zu dem geschützten Lactam **32** (10 mmol) in Ethanol (100 ml) wird NaBH<sub>4</sub> (40 mmol, 1.52 g) auf einmal unter den angegebenen Reaktionsbedingungen zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei dieser Temperatur gerührt und anschließend gibt man 1% HCl-Lösung zu, bis ein pH-Wert von 3 erreicht ist. Man rührt noch 1h und neutralisiert mit ethanolischer KOH-Lösung (1%). Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Die vereinigten Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

**2-Ethoxy-pyrrolidin-1-carbonsäureethylester (33a)**

Aus 2-Oxo-pyrrolidin-1-carbonsäureethylester **32a** (10 mmol, 1.57 g). Die Reduktion und Hydrolyse verlaufen bei –6 °C.



Ausb.: 1.45 g (78 %, Lit.<sup>[55]</sup> Ausb.: 83 %).–

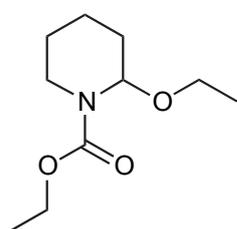
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.08 – 1.38 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 – 1.63 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> Pyrrolidin), 1.70 – 1.75 (m, 2 H, CH<sub>2</sub> Pyrrolidin), 3.31 – 3.50 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10 – 4.19 (m, 2 H,

$\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.70 – 4.81 (m, 1 H, NCH).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.39, 14.82 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.21, 28.43, 41.14 (t,  $\text{CH}_2$  Pyrrolidin), 57.32, 58.67 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 85.65 (d, NCH), 159.79 (s, C=O).

## 2-Ethoxy-piperidin-1-carbonsäureethylester (33b)

Aus 2-Oxo-piperidin-1-carbonsäureethylester **32b** (10 mmol, 1.71 g). Die Reduktion und Hydrolyse verlaufen bei  $-23\text{ }^\circ\text{C}$ .



Ausb.: 1.70 g (85 %, Lit.<sup>[51]</sup> Ausb.: 95 %).–

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (t, 3 H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (t, 3 H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 – 1.92 (m, 6 H,  $\text{CH}_2$ Piperidin), 2.92 – 3.08 (m, 1 H, -N- $\text{CH}_2$ ), 3.38 – 3.48 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.91 – 3.99 (m, 1 H, -N- $\text{CH}_2$ ), 4.04 – 4.35 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),

5.62 – 5.67 (m, 1 H, NCH).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.93, 15.38 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.86, 25.48, 30.74, 38.94 (t,  $\text{CH}_2$ Piperidin), 61.55, 62.07 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 80.41 (d, NCH), 155.97 (s, C=O).

### 7.6.3 Lewis-Säure-katalysierte Aminoalkylierung von Nucleophilen

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6)<sup>[50]</sup>

Das Urethan **33** (1mmol) wird in 5 ml abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von 1.1 Äquivalenten  $\text{TiCl}_4$  rührt man 30 min bei dieser Temperatur unter Argonatmosphäre und spritzt 1 mmol des Nucleophils in die Lösung. Der weitere Syntheseverlauf erfolgt nach **Methode A**, **B** oder **C**, je nach Nucleophil.

**Methode A: Aminoalkylierung von Enaminen 19.** Die Reaktionslösung wird 4 h gerührt, wobei die Temperatur nicht über  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  steigen soll. Zur Vervollständigung der Reaktion wird das Gefäß über Nacht im Eisfach bei einer Temperatur von  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  gelagert. Die Hydrolyse erfolgt durch Zugabe von 100 ml gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung. Das Produkt wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

**Methode B: Aminoalkylierung von Iminen 43.** Die Reaktionslösung wird 4 h gerührt, wobei die Temperatur nicht über  $-20^{\circ}\text{C}$  steigen soll. Zur Vervollständigung der Reaktion wird das Gefäß über Nacht im Eisfach bei einer Temperatur von  $-15^{\circ}\text{C}$  gelagert. Die Reaktion wird durch Zugabe wässriger AcOH-Lösung (5 ml, 2 N) beendet. Die Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur zur Hydrolyse der Iminfunktionalität gerührt. Man gibt HCl-Lösung (HCl:H<sub>2</sub>O = 1:1.5 ml) hinzu. Nach 10 min extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml) zur Entfernung nichtbasischer Bestandteile. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) wird der wässrigen Phase hinzugegeben. Der pH-Wert wird durch Zugabe einiger Tropfen verd. NH<sub>3</sub>-Lösung schwach basisch eingestellt. Nach Trennung der Phasen wird die Mannich-Base mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt.

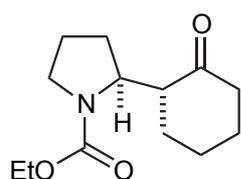
**Methode C: Aminoalkylierung von Hydrazone 44.** Die Reaktionslösung wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird ges. Oxalsäure-Lösung (5 ml) zugegeben und die Lösung wird weitere 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt anschließend HCl-Lösung (HCl:H<sub>2</sub>O = 1:1, 5 ml) hinzu. Die Aufarbeitung verläuft analog zu Methode B.

### Umsetzung der Imine 43 und Hydrazone 44

Umsetzung der Imine **43a**, **43b** und **43c** und Hydrazone **44a**, **44b** und **44c** mit den Ethoxycarbamaten **33** (siehe Kap. 4.5, Tabelle 4.2) führten nicht zu den gewünschten Ergebnissen. Es konnten nur Hydrolyseprodukte isoliert werden.

### 2-(2-Oxo-cyclohexyl)-pyrrolidin-1-carbonsäureethylester (41d)

Aus 1-Cyclohexyl-1-enyl-pyrrolidin **19a** (1 mmol, 0.15 g).



Ausb.: 0.10 g (42 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–  
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.02 – 1.19 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
1.22 – 2.57 (m, 14 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub><sub>Pyrrolidin</sub>), 2.95 – 3.72 (m,  
2 H, NCH, COCH), 3.92 – 4.19 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.06 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.42, 21.50, 23.11, 25.83, 31.89, 43.02, 46.71 (t), 49.22 (d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 50.96 (d, NCH), 61.88 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 155.50 (s,  $\text{C}=\text{O}_{\text{Lactam}}$ ), 212.15 (s,  $\text{C}=\text{O}_{\text{Keton}}$ ).–

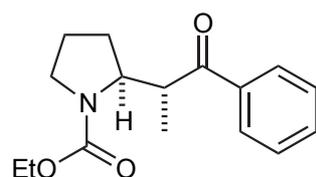
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3358.6, 3043.1, 2939.7, 1693.1 (br), 1418.9, 1119.0, 901.7.–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 240  $[\text{M} + 1]^+$  (80), 166 (20), 142 (100), 98 (10).–

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (239.3)	ber.: C 65.25	H 8.84	N 5.85
	gef.: C 65.11	H 8.98	N 5.80.

## 2-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-1-carbonsäureethylester (41e)

Aus (*E*)-1-(1-Phenylpropyl)-pyrrolidin **19b** (1 mmol, 0.19 g).



Ausb.: 0.10 g (36 %) nach Chromatographie an Kieselgel (PE : EE = 50 : 50). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (d, 3 H,  $J$  = 6.4 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.15 – 1.35 (m, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.57 – 2.09 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.31 – 3.48 (m, 2 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ , NCH), 4.10 – 4.20 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.29 – 7.59 (m, 3 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.85 – 8.18 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.65 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 15.64 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.95, 25.64 (t), 42.73 (d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 47.73 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 59.29 (d, NCH), 61.36 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 129.073, 133.46 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.67 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.77 (s,  $\text{C}=\text{O}_{\text{Lactam}}$ ), 202.41 (s,  $\text{C}=\text{O}_{\text{Keton}}$ ).–

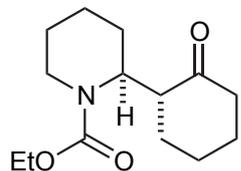
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3343.1, 3063.8, 2986.2, 2872.4, 2313.8, 1967.2, 1920.7, 1786.2, 1687.9, 1413.8, 1253.4, 1031.0  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 276  $[\text{M} + 1]^+$  (10), 142 (100), 105 (10), 70 (15).–

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (275.3)	ber.: C 69.78	H 7.69	N 5.09
	gef.: C 69.85	H 7.60	N 5.19.

**2-(2-oxo-cyclohexyl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (42d)**

Aus 1-Cyclohexyl-1-enyl-pyrrolidin **19a** (1 mmol, 0.15 g).



Ausb.: 0.10 g (40 %) nach Chromatographie an Kieselgel (PE : EE : NEt<sub>3</sub> = 50 : 50 : 1). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.14 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

1.26 – 1.85 (m, 12 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.07 – 2.91 (m, 5 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, COCH, COCH<sub>2</sub>), 3.79 – 4.15 (m, 1 H, NCH), 4.01 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.90 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.11, 25.46, 25.78, 27.84, 28.92, 29.60, 39.70, 39.98 (t), 49.14 (d, COCH), 50.19 (d, NCH), 61.60 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 155.85 (s, C=O<sub>Lactam</sub>), 212.52 (s, C=O<sub>Keton</sub>).–

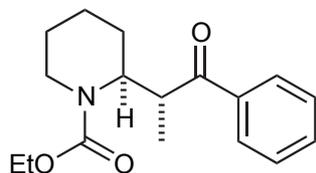
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3363.8, 2934.5, 2872.4, 2670.7, 2515.5, 1708.9, 1693.1, 1419.0, 1263.8, 1170.7, 1031.0, 979.3 cm<sup>-1</sup>.–

MS (80 eV): *m/z* (%) = 254 [M + 1]<sup>+</sup> (5), 180 (10), 156 (100), 128 (10), 112 (10), 84 (40), 56 (10), 41 (10).–

C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (253.34)	ber.: C 66.37	H 9.15	N 5.53
	gef.: C 66.28	H 9.20	N 5.51.

**2-(1-Methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (42e)**

Aus (*E*)-1-(1-Phenylpropyl)-pyrrolidin **19b** (1 mmol, 0.19 g)



Ausb.: 0.13 g (45 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 – 1.29 (m, 6 H, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 – 1.72 (m, 6 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.77 – 2.05 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 3.74 – 3.82 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09 – 4.19 (m, NCH), 7.29 – 7.61 (m, 3 H, CH<sub>arom</sub>), 7.81 – 8.04 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.96, 15.07 (q, CH<sub>3</sub>CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.56, 24.81, 25.37 (t), 39.58 (d, CH<sub>3</sub>CH), 40.16 (t, NCH<sub>2</sub>), 54.44 (d, NCH), 61.60 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>),

128.33, 129.01, 133.31 (d, CH<sub>arom</sub>), 137.20 (s, C<sub>arom</sub>), 155.72 (C=O<sub>Lactam</sub>), 203.54 (C=O<sub>Keton</sub>).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3358.6, 3058.6, 2986.2, 2934.5, 2308.6, 1962.1, 1915.5, 1693.1 (br), 1444.8, 1263.8, 1072.4 cm<sup>-1</sup>.–

MS (80 eV): *m/z* (%) = 290 [M + 1]<sup>+</sup> (10), 156 (100), 128 (12), 105 (10), 84 (25), 77 (10), 56 (10).–

C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (289.4)	ber.: C 70.56	H 8.01	N 4.84
	gef.: C 70.59	H 7.91	N 4.92.

## 7.7 Aminoalkylierung mit aus Aminosäuren stammenden Iminiumsalzen

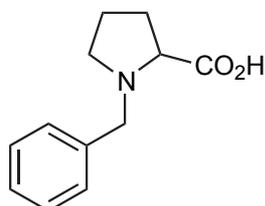
### 7.7.1 Darstellung der N-Benzyl-Aminosäuren 45<sup>[67]</sup>

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 7)

Zur Aminosäure **45** (40 mmol) werden H<sub>2</sub>O (30 ml), 2 N NaOH-Lösung (20 ml), 1 ml einer 10%igen Bu<sub>4</sub>NOH und KI (0.1 g). Frisch destilliertes Benzylchlorid (50 mmol, 5.8 ml) wird zugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei 65°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Benzylchlorid (17 mmol, 2 ml) und 2 N NaOH (5 ml) nach 1 h Rühren bei 65°C vervollständigt. Der pH-Wert wird mit 1 N HCl-Lösung neutral eingestellt und das Lösungsmittel sowie das überschüssige Benzylchlorid im Vakuum verdampft. Durch Zugabe von EtOH fällt ein weißer Feststoff aus, der durch Filtration abgetrennt wird. Das Filtrat wird über Celite<sup>®</sup> gereinigt und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, wobei die Aminosäure als weißes Pulver ausfällt.

**1-Benzyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (45a)**

Aus Prolin (40 mmol, 4.60 g).

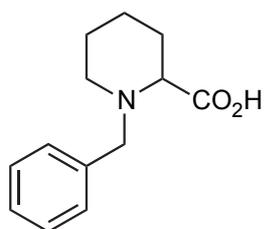
Ausb.: 3.21 g (39 %, Lit.<sup>[67]</sup> Ausb.: 42 %).–Smp.: 160 °C (Lit.<sup>[67]</sup> Smp.: 164-165 °C).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 20:1): δ = 2.13 – 2.44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.91 – 3.10 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (t, 1 H, *J* = 7.7 Hz, CH), 4.26 (d, 1 H, *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.39 (d, 1 H, *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.19 – 7.53 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 20:1): δ = 23.16, 29.17, 53.83 (t, CH<sub>2</sub>), 58.04 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 68.10 (d, CH), 129.61, 130.13 (d, CH<sub>arom</sub>), 130.45 (s, C<sub>arom</sub>), 131.09 (d, CH<sub>arom</sub>), 171.23 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2970.7, 1641.4, 1372.4, 1300.0, 1155.2, 710.3 cm<sup>-1</sup>.**1-Benzyl-piperidin-2-carbonsäure (45b)**

Aus Pipecolinsäure (40 mmol, 5.16 g).



Ausb.: 2.16 g (25%).–

Smp.: 227 °C (Lit.<sup>[149]</sup> Smp.: 223-228 °C).–

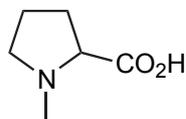
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.58 – 1.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 – 2.32 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.92 – 3.04 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.33 – 3.62 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>, CH), 4.19 (d, *J* = 12.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (d, 1 H, *J* = 12.6 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.37 – 7.70 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 22.20, 22.55, 27.13, 43.75 (t, CH<sub>2</sub>), 59.41 (d, CH), 59.54 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 129.13, 129.99 (d, CH<sub>arom</sub>), 131.60 (s, C<sub>arom</sub>), 131.65 (d, CH<sub>arom</sub>), 173.13 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2918.9, 2856.9, 1615.5, 1450.0, 1367.2, 1331.0, 1155.1, 700.0 cm<sup>-1</sup>.

## 7.7.2 Darstellung der N-Methyl-Aminosäuren 46

### 1-Methyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (46a)



$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  (10.0 g) wird in  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) aufgelöst und konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (7.4 ml) vorsichtig zugegeben. Die Lösung wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  auf 50 ml verdünnt und zu *N*-Methyl-1-methoxypyrrolidin (20 mmol, 2.3 g) in Aceton (100 ml) getropft bei  $0^\circ\text{C}$ . Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird durch Zugabe von 2-Propanol beendet. Der pH-Wert wird mit verd.  $\text{NH}_3$ -Lösung ( $\text{NH}_3 : \text{H}_2\text{O} = 1 : 4$ ) basisch eingestellt, wobei das Chromsalz als dunkelblauer Ammoniak-Komplex ausfällt. Dieser wird durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird mit 1 N HCl-Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in EtOH (50 ml) aufgenommen und die ausgefallenen anorganischen Salze durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird über Celite<sup>®</sup> gereinigt und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Zugabe von  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) fällt die Aminosäure als graues Pulver aus. Nach Filtration erhält man 1.64 g (63 %) der Verbindung **46a**.

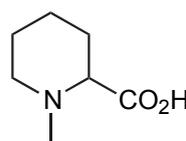
Smp.:  $165^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>[150]</sup> Smp.:  $169 - 179^\circ\text{C}$ )

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , 20:1):  $\delta = 1.90 - 2.23$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ), 3.62 – 3.90 (m, 3 H, NCH, N $\text{CH}_2$ ).–

$^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ , 20:1):  $\delta = 23.62$ , 29.46 (t,  $\text{CH}_2$ ), 41.42 (q, N- $\text{CH}_3$ ), 59.74 (t, N $\text{CH}_2$ ), 71.51 (d, NCH), 171.36 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3431.0$ , 3053, 2836.2, 1625.8, 1398.3  $\text{cm}^{-1}$ .

### 1-Methyl-piperidin-2-carbonsäure (46b)



*N*-Methylpipercolinsäureethylester (30 mmol, 5.13 g) wird mit 20% NaOH-Lösung (25 ml) 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend neutralisiert man die Lösung mit 1 N HCl und rotiert das Wasser ab. Der Feststoff wird in EtOH (50 ml) aufgenommen und die ungelösten anorganischen Salze abgetrennt. Eine weitere Aufreinigung erfolgt durch Filtration

über Celite®. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird durch Zugabe von CHCl<sub>3</sub> (50 ml) zum Rückstand die Aminosäure **46b** als weißer Feststoff ausgefällt. Nach Filtration und Trocknung erhält man 4.11 g Produkt (96 %).

Smp.: 210 °C (Lit.<sup>[151]</sup> Smp.: 214 - 216°C).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 20:1): δ = 1.52 – 1.92 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 3.26 – 3.49 (m, 3 H, NCH<sub>2</sub>, NCH).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 20:1): δ = 21.79, 23.15, 28.57 (t, CH<sub>2</sub>), 42.59 (q, NCH<sub>3</sub>), 54.56 (t, NCH<sub>2</sub>), 69.58 (d, NCH), 172.34 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3384.5, 2939.7, 2862.1, 1610.3, 1398.3 cm<sup>-1</sup>.

### 7.7.3 Generierung der Iminiumsalze und Aminoalkylierung

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8)

Die N-geschützten Aminosäuren **45** bzw. **46** (2 mmol) werden mit POCl<sub>3</sub> (20 mmol, 1.83 ml) versetzt und auf 100°C – bis die Kohlensäureentwicklung beendet ist – erhitzt. Nach Möglichkeit sollte die Reaktionszeit 3 Minuten nicht überschreiten. Das überschüssige POCl<sub>3</sub> wird im Hochvakuum verdampft.

**Aminoalkylierung der Enamine (Methode A):** Das Iminiumsalz wird unter Argonatmosphäre in THF (5 ml) gelöst, auf -80°C abgekühlt und das Enamin **19** (2 mmol) wird zugegeben. Man rührt 8 h und läßt dabei die Temperatur auf -30°C ansteigen.

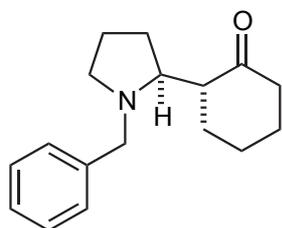
**Aminoalkylierung der Imine (Methode B):** Das Iminiumsalz wird unter Argonatmosphäre in THF (5 ml) gelöst, auf -80°C abgekühlt und das Imin **43** (2 mmol) wird zugegeben. Man rührt 8 h und läßt dabei die Temperatur auf -30°C ansteigen. Die Reaktion wird durch Zugabe wäßriger AcOH-Lösung (5 ml, 2 N) und Et<sub>2</sub>O (50 ml) beendet. Die Lösung wird 4 h bei Raumtemperatur zur Hydrolyse der Iminfunktionalität gerührt.

**Aminoalkylierung der Hydrazone (Methode C):** Das Iminiumsalz wird unter Argonatmosphäre in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) gelöst und das Hydrazone **44** (2 mmol) wird zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, gibt gesättigte Oxalsäure-Lösung (5 ml) zur Hydrolyse des Hydrazons zu und rührt weitere 10 h.

**Aufarbeitung:** Man gibt HCl-Lösung (HCl:H<sub>2</sub>O = 1:1, 5 ml) hinzu. Nach 10 min extrahiert man mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) zur Entfernung nichtbasischer Bestandteile. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) wird der wässrigen Phase hinzugegeben und der pH-Wert durch Zugabe einiger Tropfen verd. NH<sub>3</sub>-Lösung schwach basisch eingestellt. Nach Trennung der Phasen extrahiert man die Mannich-Base mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub>. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer ohne zu erwärmen entfernt und anschließend der Rückstand an der Ölpumpe getrocknet. Die Mannich-Base wird als braunes Öl erhalten und kann gegebenenfalls an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Laufmittel: PE : EE = 1 : 1) säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

### 2-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclohexanon (49a)

Aus Aminosäure **45a** (2 mmol, 0.41 g) und 1-Cyclohex-1-enyl-pyrrolidin **19a** (2 mmol, 0.30 g).



Methode A.: Ausb.: 0.27 g (52 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.26 – 3.17 (m, 16 H), 3.28 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.85 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.23 – 7.41 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD, 20:1): δ = 23.93, 25.35, 26.90, 27.39, 27.68 (t), 43.08 (t, COCH<sub>2</sub>), 54.66 (d, CH<sub>2</sub>CH), 58.49 (t, NCH<sub>2</sub>), 59.40 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 62.59 (d, NCH), 127.22, 128.76, 129.06 (d, CH<sub>arom</sub>), 140.46 (s, C<sub>arom</sub>), 213.13 (s, C=O).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3374.1, 3037.9, 2934.5, 2800.0, 1956.9, 1879.3, 1708.6, 1491.4, 1444.8, 1118.9 cm<sup>-1</sup>.–

MS (80 eV): *m/z* (%) = 256 [M - 1]<sup>+</sup> (4), 160 (100), 91 (80), 65 (12), 49 (10), 41 (15).

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO (257.4)

ber.: C 79.33

H 9.01

N 5.44

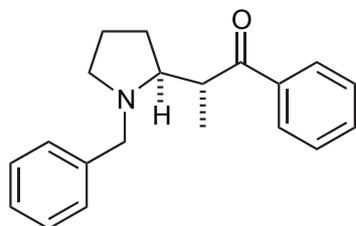
gef.: C 79.26

H 8.98

N 5.49.

**2-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-1-phenyl-propan-1-on-3-on (49b)**

Aus Aminosäure **45a** (2 mmol , 0.41 g) und Enamin **19b** (2 mmol , 0.37 g).



Methode A: Ausb.: 0.31 g (53 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.61 – 1.89 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 – 2.24 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.75 – 3.13 (m, 3 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{NCH}$ ), 3.42 (d, 1 H,  $J$  = 13.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.10 (d, 1 H,  $J$  = 13.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.15 – 7.58 (m, 8 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.94 – 8.03 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.70 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 23.73, 26.76 (t), 44.13 (d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 54.83 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 59.98 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.88 (d,  $\text{NCH}$ ), 127.28, 128.63, 128.78, 129.04, 133.21 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.66, 140.40 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 204.27 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

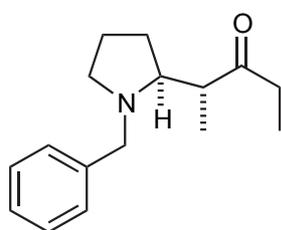
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3379.3, 3032.7, 2950.0, 2794.8, 1687.9, 1496.5, 1460.3, 1362.0, 1217.2  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 292 [ $\text{M} - 1$ ] $^+$  (8), 160 (100), 91 (75), 65 (10), 49 (5), 41 (10).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ (293.4)	ber.: C 81.87	H 7.90	N 4.77
	gef.: C 81.92	H 7.81	N 4.83.

**2-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-pentan-3-on (49c)**

Aus Aminosäure **45a** (2 mmol , 0.41 g) und Enamin **19c** (2 mmol, 0.28 g).



Methode A: Ausb.: 0.31 g (63 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (d, 3 H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.11 (t, 3 H,  $J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.67 – 1.81 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.12 – 2.25 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.47 – 2.57 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.75 – 2.95 (m, 3 H,  $\text{NCH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.31 (d, 1 H,  $J$  = 13.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.96 (d, 1 H,  $J$  = 13.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.30 – 7.35 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

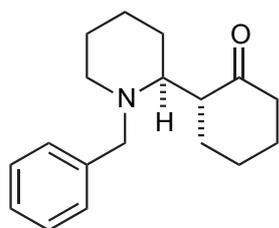
$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.21 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 11.23 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 23.64, 26.94 (t), 36.02 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 49.09 (d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 54.41 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 59.73 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.56 (d,  $\text{NCH}$ ), 127.23, 128.61, 128.98 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 140.24 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 214.55 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3374.1, 3058.6, 2313.8, 2800.0, 1956.9, 1884.5, 1703.4, 1455.2, 1362.1  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 244 [ $\text{M} - 1$ ] $^+$  (5), 160 (100), 91 (55), 65 (18), 49 (15), 41 (8).

### 2-(1-Benzyl-piperidin-2-yl)-cyclohexanon (49d)

Aus Aminosäure **45b** (2 mmol, 0.44 g) und 1-Cyclohex-1-enyl-pyrrolidin **19a** (2 mmol, 0.30 g).



Methode A: Ausb.: 0.29 g (53 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41 – 2.55 (m, 18 H), 3.29 (d, 1 H,  $J$  = 13.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.07 (d, 1 H,  $J$  = 13.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.24 – 7.32 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.57, 25.21, 27.43, 27.56, 28.01, 28.54, 42.38, 51.55 (t), 51.63 (d,  $\text{COCH}$ ), 53.58 (d,  $\text{NCH}$ ), 57.35 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) 127.24, 128.75, 128.89, 129.15 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 140.07 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 213.03 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

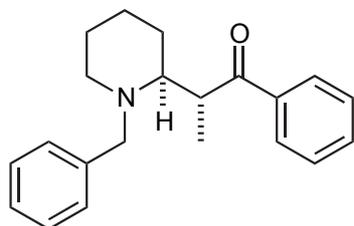
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3381.3, 2946.1, 1703.2, 1489.2, 1261.8, 1041.0  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 270 [ $\text{M} - 1$ ] $^+$  (4), 174 (100), 91 (20), 65 (2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$ (271.4)	ber.: C 79.66	H 9.28	N 5.16
	gef.: C 79.59	H 9.36	N 5.12.

**2-(1-Benzyl-piperidin-2-yl)-1-phenyl-propan-1-on-3-on (49e)**

Aus Aminosäure **45b** (2 mmol , 0.44 g) und Enamin **19b** (2 mmol , 0.37 g).



Methode A: Ausb.: 0.37 g (60 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.34 (d, 3 H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.43 – 3.25 (m, 10 H), 3.49 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.15 – 8.18

(m, 10 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.22 (q, CH<sub>3</sub>CH), 23.92, 26.87, 27.69 (t), 45.74 (d, CH<sub>3</sub>CH), 54.98 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.14 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 65.57 (d, NCH), 127.64, 128.78, 128.44, 129.67, 133.85 (d, CH<sub>arom</sub>), 137.36, 140.82 (s, C<sub>arom</sub>), 204.79 (s, C=O).–

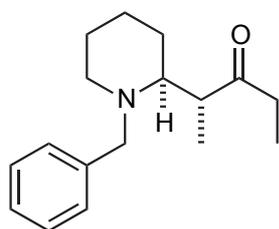
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3015.7, 1692.9, 1498.2, 1464.8, 1375.8, 1029.2.2 cm<sup>-1</sup>.–

MS (80 eV): *m/z* (%) = 306 [M - 1]<sup>+</sup> (2), 174 (100), 91 (15).–

C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO (307.4)	ber.: C 82.04	H 8.20	N 4.56
	gef.: C 81.97	H 8.37	N 4.52.

**2-(1-Benzyl-piperidin-2-yl)-pentan-3-on (49f)**

Aus Aminosäure **45b** (2 mmol , 0.44 g) und Enamin **19c** (2 mmol, 0.28 g).



Methode A: Ausb.: 0.28 g (54 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 – 1.21 (m, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.38 – 1.54 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 2.19 – 2.75 (m, 6 H, NCH<sub>2</sub>, NCH, COCH<sub>2</sub>, COCH), 3.28 (d, 1 H, *J* = 13.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.91 (d, 1 H,

*J* = 13.1 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 7.25 – 7.36 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.09 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 11.13 (q, CH<sub>3</sub>CH), 24.08, 25.94, 27.42 (t), 35.83 (t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 48.92 (d, CH<sub>3</sub>CH), 53.96 (t, NCH<sub>2</sub>), 59.62 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 64.78 (d, NCH), 127.45, 128.72, 129.23 (d, CH<sub>arom</sub>), 140.36 (s, C<sub>arom</sub>), 214.63 (s, C=O).–

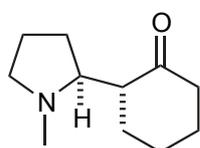
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3371.6, 2947.2, 1954.8, 1887.9, 1704.7, 1501.3, 1357.5, 1124.5  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 260  $[\text{M} + 1]^+$  (2), 174 (100), 91 (70), 65 (15).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ (259.4)	ber.: C 78.72	H 9.71	N 5.40
	gef.: C 78.79	H 8.74	N 5.29.

### 2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclohexanon (50a)

Aus Aminosäure **46a** (2 mmol, 0.26 g) und 1-Cyclohex-1-enyl-pyrrolidin **19a** (2 mmol, 0.30 g).



Methode A: Ausb.: 0.19 g (52 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.32, 25.22, 26.79, 26.87, 27.59 (t), 40.96 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 42.43 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 52.03 (d,  $\text{COCH}$ ), 57.37 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 64.27 (d,  $\text{NCH}$ ), 212.91 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

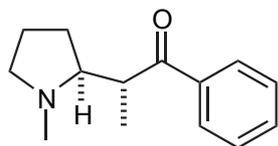
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3394.8, 2939.6, 2779.3, 1682.7, 1460.3, 1263.8  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 182  $[\text{M} + 1]^+$  (2), 84 (100), 49 (5), 42 (15).–

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181.3)	ber.: C 72.88	H 10.56	N 7.73
	gef.: C 72.79	H 10.65	N 7.62.

### 2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-1-phenyl-propan-1-on (50b)

Aus Aminosäure **46a** (2 mmol, 0.26 g) und Enamin **19b** (2 mmol, 0.37 g);



Methode A: Ausb.: 0.24 g (55 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.60 – 1.89 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.27 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.94 – 3.01 (m, 1 H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.50 – 3.82 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 7.37 – 7.60 (m, 3 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.86 – 8.00 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.95 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 22.79, 26.76 (t), 41.40 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 43.22 (d,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 57.54 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 67.31 (d,  $\text{NCH}$ ), 128.89, 129.11, 133.22 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.30 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 203.82 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

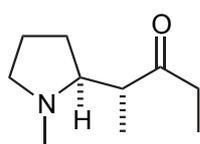
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 34000, 2960.3, 2872.4, 2774.1, 1693.1, 1450.0, 1124.14  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 218 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  (2), 105 (5), 84 (100), 49 (10), 42 (15).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (217.3)	ber.: C 77.38	H 8.81	N 6.45
	gef.: C 77.32	H 8.89	N 6.51.

### 2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-pentan-3-on (50c)

Aus Aminosäure **46a** (2 mmol, 0.26 g) und Enamin **19c** (2 mmol, 0.28 g).



Methode A. Ausb.: 0.22 g (65 %). Man erhält ausschließlich das *anti*-Produkt.–

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86 – 1.06 (m, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 – 1.88 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.93 – 3.01 (m, 6H,  $\text{NCH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{COCH}_2$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.96 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11.00 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 23.47, 26.79 (t), 35.64 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 41.30 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 44.45 (t,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 51.94 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 67.01 (d,  $\text{NCH}$ ), 213.85 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

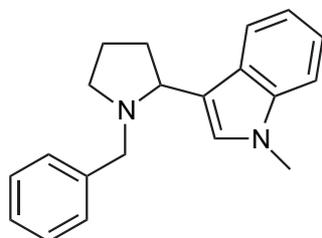
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3389.7, 3043.1, 2965.5, 2789.6, 2308.6, 1672.4, 1455.1, 1269.0, 1124.1  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 170 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  (5), 84 (100), 49 (8), 42 (10).–

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ (169.3)	ber.: C 70.96	H 11.31	N 8.27
	gef.: C 70.91	H 11.43	N 8.33.

**3-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-1-methyl-1H-indol (52a)**

Aus Aminosäure **45a** (2 mmol, 0.41 g) und 1-Methylindol (2 mmol, 0.26 g). Die Reaktion wurde nach Methode A bei Raumtemperatur durchgeführt.



Ausb.: 0.37 g (64 %).–

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.01 – 2.63 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.37 (d, 1 H,  $J$  = 13.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.38 – 3.58 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.92 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.86 – 4.15 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 4.38 (d, 1 H,  $J$  = 13.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.35 (s, 1 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.44 –

7.65 (m, 9 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.28 (d, 1 H,  $J$  = 7.6 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.98 (t), 33.24 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 34.01 (t), 54.22 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 59.19 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.12 (d,  $\text{NCH}$ ), 110.01 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 117.11 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 119.42, 121.03, 122.29, 127.26, 127.53, 127.86, 128.78, 128.87 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.29, 140.96 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058.6, 2965.5, 2784.5, 2712.07, 1946.5, 1879.3, 1687.9, 1625.8, 1470.7, 1263.8, 1020.7  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 290 [ $\text{M}$ ] $^+$  (100), 247 (10), 171 (10), 160 (40), 144 (10), 91 (5).–

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$  (290.4)

ber.: C 82.72

H 7.64

N 9.65

gef.: C 82.80

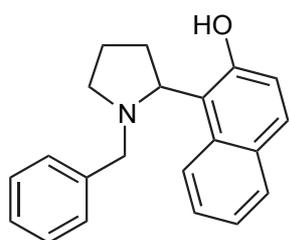
H 7.49

N 9.67.

**1-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-naphthalin-2-ol (52b)**

Aus Aminosäure **45a** (2 mmol, 0.41 g) und 2-Hydroxy-naphthalin (2 mmol, 0.29 g). Die Reaktion wurde nach Methode A bei Raumtemperatur durchgeführt.

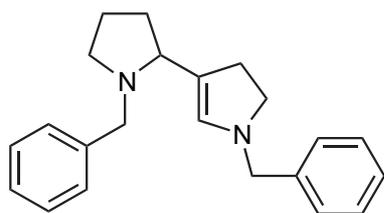
Ausb.: 0.18 g das Rohprodukt besteht aus:



– 5 % 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-naphthalen-2-ol (**52b**)

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 303 [ $\text{M}$ ] $^+$  (60), 170 (15), 160 (20), 120 (30), 115 (20), 91 (100), 84 (28), 65 (30), 49 (60).

– 95 % 1,1'-Dibenzyl-2,3,4,5,4',5'-hexadihydro-1*H*,1'*H*-[2,3']-bipyrrrol **54a**



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.71 – 1.93 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05 – 2.24 (m, 2 H,  $=\text{C-CH}_2$ ), 2.50 – 2.79 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.94 – 3.29 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{NCHCH}_2$ ), 3.90 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.11 (d, 1 H,  $J$  = 13.0 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.02 (s, 1 H,  $\text{NCH=C}$ ), 7.26 – 7.51

(m,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.36, 28.88, 30.13 (t), 53.87, 54.45 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 58.64, 59.33 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 64.12 (d,  $\text{NCH}$ ), 118.42 (s,  $\text{NCH=C}$ ), 127.03, 127.59, 128.57, 128.82, 129.08, 129.16, 129.32 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.71 (d,  $\text{NCH=C}$ ), 139.04, 140.67 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058.6, 3027.6, 2960.3, 2805.2, 2303.4, 1856.9, 1889.7, 1806.9, 1677.6, 1491.4, 1460.3, 1268.9  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS ( $\text{FAB}^+$ ):  $m/z$  (%) = 318 [ $\text{M}$ ] $^+$  (5), 159 (22), 144 (100), 115 (50), 91 (90), 86 (40), 58 (30), 28 (62).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2$  (318.5)

ber.: C 82.97

H 8.23

N 8.80

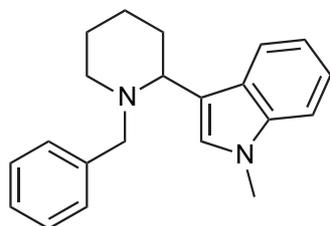
gef.: C 82.89

H 8.20

N 8.92.

**3-(1-Benzyl-piperidin-2-yl)-1-methyl-1*H*-indol (53a)**

Aus Aminosäure **45b** (2 mmol, 0.44 g) und 1-Methylindol (2 mmol, 0.26 g); Methode A; die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.



Ausb.: 0.30 g (50 %).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.38, 26.03, 30.40 (t), 33.10 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 54.34 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 60.13 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.36 (d,  $\text{NCH}$ ), 109.45 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 112.20 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 118.77, 120.55, 121.69, 126.23, 128.59, 128.77, 128.83, 128.94, (d,

$\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 137.71, 140.27 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3062.9, 2785.2, 1959.1, 1859.4, 1693.6, 1642.6, 1261.4, 1017.9  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 304 [ $\text{M}$ ] $^+$  (5), 222 (20), 173 (80), 91 (100), 82 (70), 65 (60), 43 (45).

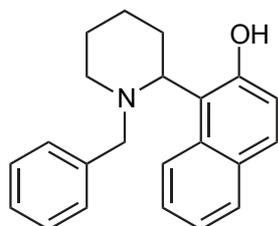
C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> (304.4)	ber.: C 82.85	H 7.95	N 9.20
	gef.: C 82.79	H 7.99	N 9.23.

### 1-(1-Benzyl-piperidin-2-yl)-naphthalin-2-ol (**53b**)

Aus Aminosäure **45b** (2 mmol, 0.44 g) und 2-Hydroxy-naphthalin (2 mmol, 0.29 g); Methode A; die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.

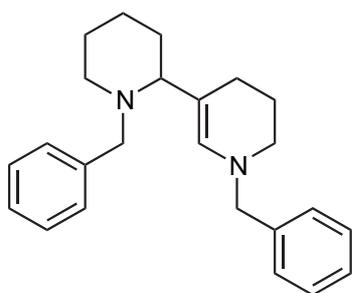
Ausb.: 0.10 g; das Rohprodukt besteht aus:

– 5 % 1-(1-Benzyl-piperidin-2-yl)-naphthalin-2-ol (**53b**), das massenspektrometrisch nachgewiesen wird:



MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 303 [M]<sup>+</sup> (60), 170 (15), 160 (20), 120 (30), 115 (20), 91 (100), 84 (28), 65 (30), 49 (60).

– 95 % 1,1'-Dibenzyl-1,2,3,4,5,6,1',4',5',6'-decahydro-[2,3']-bipyridinyl **54b**



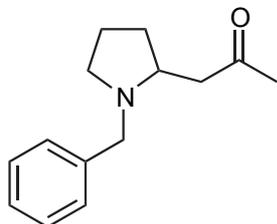
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 – 2.02 (m, 10 H), 2.19 (t, 2 H, *J* = 6.3 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.43 – 2.58 (m, 1 H), 2.77 – 2.94 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>Ph, NCH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.24 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 6.10 (s, 1 H, -N-CH=), 7.23 – 7.44 (m, 10 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.19, 23.05, 25.65, 26.51, 33.02, 47.91, 53.84, 59.76, 60.09 (t), 69.53 (d, NCHCH<sub>2</sub>), 112.31 (s, NCH=C), 126.78, 127.50, 128.49, 128.62, 128.75, 129.27 (d, CH<sub>arom</sub>), 134.14 (d, NCH=C) 139.14, 141.19 (s, C<sub>arom</sub>).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058.6, 3032.7, 2929.1, 1946.5, 1662.0, 1491.4, 1460.3, 1263.8.–

MS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 346 [M]<sup>+</sup> (5), 173 (90), 91 (100), 65 (20), 39 (10)

C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> (346.5)	ber.: C 83.52	H 8.73	N 8.08
	gef.: C 83.59	H 8.65	N 7.97.

**(±)-N-Benzylhygrin (58a)**Aus Aminosäure **45a** (2 mmol, 0.41 g).

Ausb.: Methode B: 0.28 g (64 %).–

Methode C: 0.23 g (53 %).–

 $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.66 – 1.97 (m, 2 H,  $\text{CH}_2^{\text{Prolin}}$ ),  
 2.03 – 2.30 (m, 2 H,  $\text{CH}_2^{\text{Prolin}}$ ), 2.16 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.34 –  
 3.04 (m, 5H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{NCH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.31 (d, 1 H,  $J$  = 12.9 Hz,
 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.95 (d, 1 H,  $J$  = 12.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.26 – 7.47 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–
 $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.67 (t,  $\text{CH}_2^{\text{Prolin}}$ ), 31.51 (q,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 31.59 (t,  
 $\text{CH}_2^{\text{Prolin}}$ ), 49.40 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 54.37 (t,  $\text{NCH}_2^{\text{Prolin}}$ ), 59.26 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.54 (d,  
 $\text{NCH}^{\text{Prolin}}$ ), 127.35, 128.68, 129.24 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.82 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 208.66 (s,  $\text{C=O}$ ).–
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2955.2, 2789.7, 1708.6, 1496.5, 1455.4  $\text{cm}^{-1}$ .–MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 218 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  (30), 160 (100), 91 (40), 43 (40).– $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$  (217.3)

ber.: C 77.38

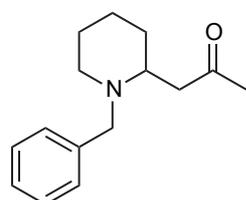
H 8.81

N 6.45

gef.: C 77.52

H 8.74

N 6.50.

**(±)-N-Benzylpiperiderin (58b)**Aus Aminosäure **45b** (2 mmol, 0.44 g).

Ausb.: Methode B: 0.28 g (61 %).–

Methode C: 0.27 g (59 %).–

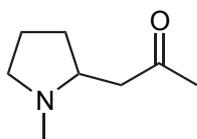
 $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.51 – 1.96 (m, 6 H,  $\text{CH}_2^{\text{Piperidin}}$ ),  
 2.17 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.39 – 3.07 (m, 5 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{NCH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ),  
 3.38 (d, 1 H,  $J$  = 13.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.75 (d, 1 H,  $J$  = 13.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.25 – 7.58 (m,
5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–
 $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.76, 25.28 (t,  $\text{CH}_2^{\text{Piperidin}}$ ), 31.01 (q,  $\text{COCH}_3$ ), 31.22  
 (t,  $\text{CH}_2^{\text{Piperidin}}$ ), 45.78 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 50.68 (t,  $\text{NCH}_2^{\text{Piperidin}}$ ), 56.67 (d,  $\text{NCH}^{\text{Piperidin}}$ ), 58.88  
 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.14, 128.54, 129.00 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.91 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 208.61 (s,  $\text{C=O}$ ).–
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2929.3, 2800.0, 1708.6, 1620.7, 1491.4, 1452.1, 1357.6  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 232 [M + 1]<sup>+</sup> (2), 174 (100), 91 (90), 65 (10), 43 (30).–

C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO (231.3)	ber.: C 77.88	H 9.15	N 6.05
	gef.: C 77.97	H 9.02	N 6.21.

### (±)-Hygrin (59a)

Aus Aminosäure **46a** (2 mmol, 0.26 g).



Ausb.: Methode B: 0.20 g (71 %).–

Methode C: 0.15 g (54 %).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.54 - 1.81 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>Prolin), 2.11 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.14 - 2.77 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO), 2.24 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.87 - 3.02 (m, 1 H, NCH).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.40 (t, CH<sub>2</sub>Prolin), 31.19 (q, CH<sub>3</sub>CO), 31.62 (t, CH<sub>2</sub>Prolin), 40.77 (q, NCH<sub>3</sub>), 48.74 (t, CH<sub>2</sub>CO), 56.08 (t, NCH<sub>2</sub>Prolin), 62.01 (d, NCH<sub>Prolin</sub>), 208.27 (s, C=O).–

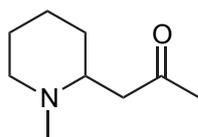
IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2932.9, 1711.5, 1439.7, 1356.9 cm<sup>-1</sup>.–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 142 [M + 1]<sup>+</sup> (25), 84 (100).–

C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO (141.2)	ber.: C 68.04	H 10.71	N 9.92
	gef.: C 68.21	H 10.73	N 9.85.

### (±)-N-Methylpiperiderin (59b)

Aus Aminosäure **46b** (2 mmol, 0.28 g).



Ausb.: Methode B: 0.19 g (61 %).–

Methode C: 0.16 g (52 %).–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19 - 1.40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Piperidin), 1.47 - 1.67 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>Piperidin), 2.18 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.31 - 2.54 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CO, NCH<sub>2</sub> Piperidin), 2.75 - 2.85 (m, 2 H, NCH<sub>Piperidin</sub>).–

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.05, 26.14 (t,  $\text{CH}_2$ Piperidin), 31.28 (q,  $\text{COCH}_3$ ), 32.44 (t,  $\text{CH}_2$ Piperidin), 43.79 (q,  $\text{NCH}_3$ ), 48.01 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 56.62 (t,  $\text{NCH}_2$ Piperidin), 59.33 (d,  $\text{NCH}$ Piperidin), 208.25 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2934.5, 1713.8, 1439.7, 1356.9  $\text{cm}^{-1}$ .–

MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 156 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$  (10), 98 (100), 49 (10).–

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$ (155.2)	ber.: C 69.63	H 11.04	N 9.02
	gef.: C 69.56	H 11.19	N 9.16.

## 7.8 Aminoalkylierung mit Benzotriazolaminale

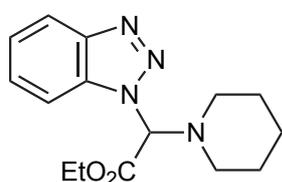
### 7.8.1 Darstellung der Benzotriazolaminale 71

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 9)

Ein Gemisch aus einer 50 %-igen Lösung von Glyoxalsäureethylester in Toluol (0.05 mol, 9.4 ml) und Toluol (50 ml) wird 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend werden nacheinander 1-*H*-Benzotriazol (0.05 mol, 5.96 g) und das sekundäre Amin (0.05 mol) bei 65 °C zu der heißen Glyoxalsäureethylesterlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 65 °C gerührt und dabei mehrfach mit trockenem  $\text{MgSO}_4$  versetzt, um das bei der Reaktion gebildete Wasser sukzessive aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Anschließend wird der Reaktionsansatz filtriert, der Rückstand mit wenig Toluol gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Je nach eingesetztem sek. Amin wird das Produkt aus dem gegebenen Lösungsmittel kristallisiert oder ohne weitere Aufreinigung zur Aminoalkylierung verwendet.

#### Benzotriazol-1-yl-piperidin-1-yl-essigsäureethylester (71a)

Aus Piperidin (0.05 mol, 4.25 g).



Ausb.: 13.0 g (90 %, Lit.<sup>[103]</sup> Ausb.: 78 %), weißer Feststoff aus Diethylether kristallisiert.–

Smp.: 85 °C (Lit.<sup>[103]</sup> Smp.: 84 – 85 °C).–

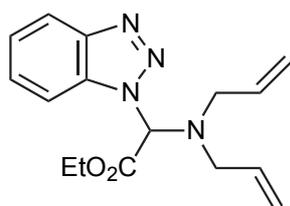
Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl<sub>3</sub>) = 86 : 14.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[152]</sup>: δ = 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 – 1.42 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 1.59 – 1.69 (m, 4 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.49 – 2.77 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 4.28 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.16 (s, 1 H, Bt-(1)-CH-N), 6.26 (s, 1 H, Bt-(2)-CH-N), 7.34 – 7.53 (m, 4 H, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.69 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 7.89 – 7.95 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 8.09 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[153]</sup>: δ = 14.08 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.14 (t, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 26.13 (t, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> [Bt-(1)]), 26.32 (t, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> [Bt-(2)]), 50.77 (t, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> [Bt-(2)]), 51.04 (t, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> [Bt-(1)]), 62.80 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 80.55 (d, Bt-(1)-CH-N), 85.93 (d, Bt-(2)-CH-N), 111.90 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 118.89 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 120.29 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 124.37 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 126.98 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 127.99 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 133.84 (s, C<sub>arom</sub>), 144.39 (s, C<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 146.37 (s, C<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 166.53 (s, C=O).

### Benzotriazol-1-yl-diallylamino-essigsäureethylester (71b)

Aus Diallylamin (0.05 mol, 4.85 g).



Ausb.: 14.6 g (96 %), gelbes Öl.–

Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl<sub>3</sub>) = 78 : 22.–

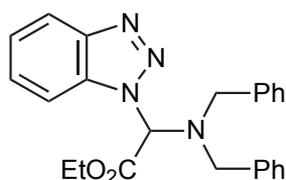
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[152]</sup>: δ = 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.05 – 3.19 (m, 2 H, N-CH<sub>2</sub>-), 3.61 – 3.73 (m, 2 H, N-CH<sub>2</sub>-), 4.27 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.16 – 5.32 (m, 4 H, N-(CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.72 – 5.93 (m, 2 H, N-(CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 6.35 (s, 1 H, Bt-(1)-CH-N), 6.46 (s, 1 H, Bt-(2)-CH-N), 7.29 – 7.65 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>, [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.86 – 7.96 (m, 2 H, CH<sub>arom</sub>, [Bt-(2)]), 8.09 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, [Bt-(1)]).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[153]</sup>: δ = 14.34 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.55 (t, N-CH<sub>2</sub>-), 62.74 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 75.05 (d, Bt-(1)-CH-N), 81.53 (d, Bt-(2)-CH-N), 110.75 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 118.88 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 119.01 (t, N-(CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 120.38 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 124.41 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 126.90 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 127.97 (d, CH<sub>arom</sub> [Bt-(1)]),

133.93 (s, C<sub>arom</sub>), 135.20 (d, N-(CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 144.47 (s, C<sub>arom</sub> [Bt-(2)]), 146.02 (s, C<sub>arom</sub> [Bt-(1)]), 166.94 (s, C=O).

### Benzotriazol-1-yl-dibenzylamino-essigsäureethylester (71c)

Aus Dibenzylamin (0.05 mol, 9.85 g).



Ausb.: 18.9 g (95 %) braunes Öl, das in EtOH als braunes Feststoff ausfällt. Smp.: 97 – 100 °C.–

Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl<sub>3</sub>) = 44 : 1.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[152]</sup>: δ = 1.27 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.57 (d, 2 H, J = 13.9, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.29 (d, 2 H, J = 13.9, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.33 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.26 (s, 1 H, Bt-(1)-CH-N), 6.37 (s, 1 H, Bt-(2)-CH-N), 7.23 – 7.61 (m, 13 H, CH<sub>arom</sub>, [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.86 – 8.01 (m, 1 H, CH<sub>arom</sub>, [Bt-(2)]), 8.18 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, CH<sub>arom</sub>, [Bt-(1)]).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>[153]</sup>: δ = 14.44 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.88 (t, N-CH<sub>2</sub>-Ph), 62.98 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.12 (d, Bt-(1)-CH-N), 81.02 (d, Bt-(2)-CH-N), 110.41, 119.04, 120.53, 124.47, 127.02, 128.07, 128.66, 128.99, 129.40, 129.54 (d, CH<sub>arom</sub>), 134.21, 138.42, 145.91 (s, C<sub>arom</sub>), 167.07 (s, C=O).

## 7.8.2 TiCl<sub>4</sub>-katalysierte Synthese der α-Amino-γ-oxocarbonsäureester 74

### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 10)

In einem Schlenkkolben wird unter Argonatmosphäre Benzotriazol-Aminal **71** (2 mmol) in abs. THF (5 ml) aufgelöst und auf –78 °C abgekühlt. TiCl<sub>4</sub> (2 mmol, 0.22 ml)<sup>[a]</sup> wird zugegeben und nach 1 h Rühren gibt man das Keton **62** bzw. **63** (2 mmol) zu der Lösung. Die Reaktionsmischung wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von HCl-Lösung (HCl:H<sub>2</sub>O = 1:1, 5 ml) und Et<sub>2</sub>O (50 ml) abgebrochen.

Die Aufarbeitung erfolgt je nach Mannich-Base nach Methode A oder B.

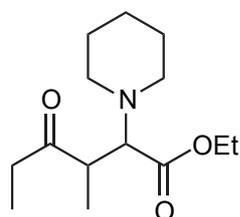
<sup>[a]</sup> Für jedes O- oder N-Atom am eingesetzten Keton ist ein weiteres Äquivalent TiCl<sub>4</sub> einzusetzen.

**Methode A:** Man rührt ca. 10 min, extrahiert die Mischung zur Entfernung nichtbasischer Bestandteile mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) und neutralisiert unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die  $\beta$ -Aminoketone werden mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ohne zu erwärmen, um eine Eliminierung des Amins zu vermeiden.

**Methode B:** Nach 10 min Rühren trennt man die wässrige Phase ab, wäscht die organische Phase nochmals mit HCl-Lösung (2 x 20 ml, HCl:H<sub>2</sub>O = 1:4) und trocknet sie über MgSO<sub>4</sub>. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer ohne zu erwärmen eingengt, um eine Eliminierung des Amins zu vermeiden.

### 3-Methyl-4-oxo-2-piperidin-1-yl-hexansäureethylester (74a)

Aus Diethylketon (2 mmol, 0.17 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.25 g (49 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

**syn-74a:** <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.01 (d, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.13 (t, 3 H, *J* = 7.2 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 - 1.51 (m, 6 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.15 - 2.27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 2.27 - 2.47 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.48 - 2.85 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 2.96 - 3.07 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 3.17 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz, NCH), 3.90 - 4.15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.28 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO), 14.18 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.24 (q, CHCH<sub>3</sub>), 24.32, 26.44 (t, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 34.71 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.38 (d, CHCH<sub>3</sub>), 50.98 (t, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 59.62 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.03 (d, NCH), 171.06, 214.09 (s, C=O).–

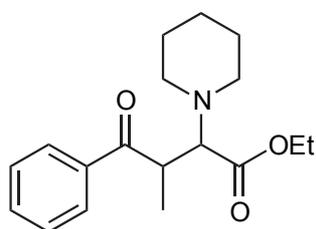
**anti-74a:** <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.22 (q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO), 13.67 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.34 (q, CHCH<sub>3</sub>), 24.20, 26.31 (t, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 34.57 (t, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.83 (d, CHCH<sub>3</sub>), 50.98 (t, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 59.71 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 71.47 (d, NCH), 169.12, 212.79 (s, C=O).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 256 (2)  $[M + 1]^+$ , 182 (100), 170 (21), 142 (8), 126 (65), 110 (8), 68 (7), 58 (13), 41 (21).–

$C_{14}H_{25}NO_3$ (255.3)	ber.: C 65.85	H 9.87	N 5.59
	gef.: C 65.66	H 8.90	N 5.56.

### 3-Methyl-4-oxo-4-phenyl-2-piperidin-1-yl-buttersäureethylester (74b)

Aus Propiophenon (2 mmol, 0.27 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.42 g (69%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 3 : 2).–

**syn-74b**:  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.00 (q,  $CH_2CH_3$ ), 15.25 (q,  $CHCH_3$ ), 24.19, 26.34 (t,  $N(CH_2)_5$ ), 39.73 (d,  $CHCH_3$ ), 51.06 (t,  $-CH_2-N-CH_2-$ ), 59.53 (t,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 69.50 (d, NCH), 127.44, 127.87, 128.07, 128.09 (d,  $CH_{arom}$ ),

135.91 (s,  $C_{arom}$ ), 170.76, 203.29 (s, C=O).–

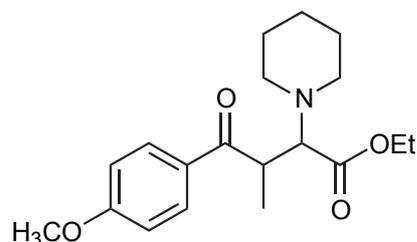
**anti-74b**:  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.24 (q,  $CH_2CH_3$ ), 15.25 (q,  $CHCH_3$ ), 23.86, 25.60 (t,  $N(CH_2)_5$ ), 38.72 (d,  $CHCH_3$ ), 51.06 (t,  $-CH_2-N-CH_2-$ ), 59.60 (t,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 71.93 (d, NCH), 127.44, 127.87, 128.07, 128.09 (d,  $CH_{arom}$ ), 137.69 (s,  $C_{arom}$ ), 169.39, 203.01 (s, C=O).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 304 (2)  $[M + 1]^+$ , 230 (100), 198 (2), 170 (50), 124 (13), 105 (54), 77 (11), 51 (6), 41 (15).–

$C_{18}H_{25}NO_3$ (304.4)	ber.: C 71.26	H 8.31	N 4.62
	gef.: C 71.11	H 8.39	N 4.55.

**4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-2-piperidin-yl-buttersäureethylester (74c)**

Aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-propan-1-on (2 mmol, 0.33 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.45 g (67%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 3 : 2).–

*syn*-**74c**:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.83 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.43 19 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 24.98, 27.13 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 40.26 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.97 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ),

55.84 (q,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.63 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 70.41 (d, NCH), 114.18, 130.75, 130.89, 131.07 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 146.40, 163.84 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.03, 203.22 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

*anti*-**74c**:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.03 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.41 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 24.65, 26.43 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 39.25 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.97 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 55.84 (q,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 60.63 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 72.50 (d, NCH), 114.18, 130.75, 130.89, 131.07 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 146.40, 163.84 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 170.80, 202.66 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

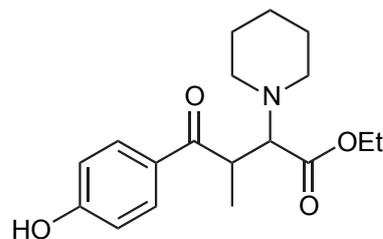
GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 256 (2)  $[\text{M} + 1]^+$ , 182 (100), 170 (21), 142 (8) 126 (65), 110 (8), 68 (7), 58 (13), 41 (21).–

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (333.4) ber.: C 68.44 H 8.16 N 4.20

gef.: C 68.26 H 8.24 N 4.16.

**4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-2-piperidin-yl-buttersäureethylester (74d)**

Aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-propan-1-on (2 mmol, 0.30 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.62 g (97%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 4 : 1).–

*syn*-**74d**:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.89 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.53 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 25.06, 26.01 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 40.21 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.96 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 60.79 (t,

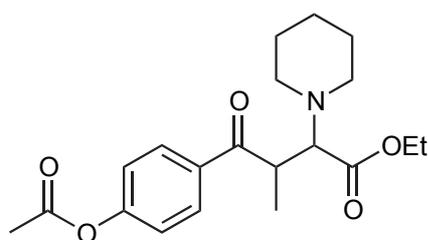
$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 70.44 (d, NCH), 115.30, 116.00, 126.48, 131.45 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.16, 162.14 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.48, 203.55 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).

**anti-74d**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.09 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.61 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 26.48, 27.21 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 39.18 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.96 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 60.79 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 72.48 (d, NCH), 115.30, 116.00, 126.47, 131.45 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.16, 162.14 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.48, 203.08 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (319.4)	ber.: C 67.69	H 7.89	N 4.39
	gef.: C 67.78	H 7.80	N 4.51.

#### 4-(4-Acetoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-2-piperidin-1-yl-buttersäureethylester (74e)

Aus Essigsäure-4-propionyl-phenylester (2 mmol, 0.38 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.51 g (71 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

**syn-74e**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.82 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.19 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 21.19 (q,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 25.63, 26.95 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 39.78 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.65 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 60.11 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 70.17 (d, NCH), 131.10 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.59 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 139.21 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 154.55 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 168.90, 171.41, 202.65 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

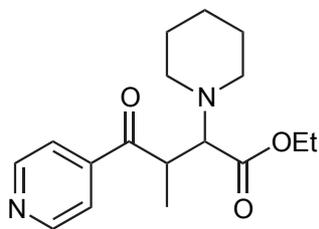
**anti-74e**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.15 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.09 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 20.84 (q,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 24.81, 26.40 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 39.40 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.65 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 60.60 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 72.30 (d, NCH), 130.78 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.12 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 138.79 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 154.36 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 168.90, 170.25, 202.36 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 362 (2) [ $\text{M} + 1$ ] $^+$ , 288 (15), 246 (10), 170 (18), 121 (100), 93 (20), 65 (25), 43 (20).–

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (361.4)	ber.: C 66.46	H 7.53	N 3.88
	gef.: C 66.31	H 7.75	N, 3.76.

**3-Methyl-4-oxo-2-piperidin-1-yl-4-pyridin-4-yl-buttersäureethylester (74f)**

Aus 1-Pyridin-4-yl-propan-1-on (2 mmol, 0.27 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.31 g (51%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–  
*syn-74f*:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.88 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.68 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 24.91, 25.95 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 41.00 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.84 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 60.72 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 70.25 (d, NCH), 121.92 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 143.08 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.08

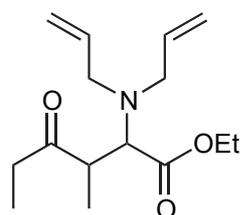
(d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 171.96, 203.83 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

*anti-74f*:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.49 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.07 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 24.44, 26.29 (t,  $\text{N}(\text{CH}_2)_5$ ), 40.13 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 51.84 (t,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 61.37 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 72.99 (d, NCH), 121.83 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 143.57 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 150.53 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 169.73, 203.74 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (304.4)	ber.: C 67.08	H 7.95	N 9.20
	gef.: C 66.97	H 7.99	N 9.14.

**Diallylamino-methyl-oxo-hexansäureethylester (74g)**

Aus Diethylketon (2 mmol, 0.17 g) und Benzotriazolaminal **71b** (2 mmol, 0.60 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.25 g (47%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 3 : 1).–  
*syn-74g*:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.06 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 14.82 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.28 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 35.56 (t,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 45.77 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.34 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.74 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) 63.65

(d, NCH), 120.27 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 136.53 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 172.92, 215.55 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

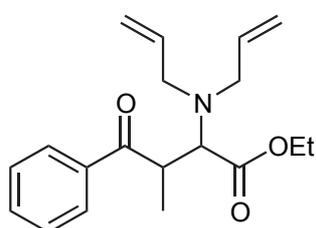
*anti-74g*:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.85 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 14.67 (q,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.28 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 35.56 (t,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 46.10 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 53.98 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.74 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.36 (d, NCH), 120.02 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 136.05 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 170.90, 214.17 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 268 (100)  $[M + 1]^+$ , 194 (30), 134 (5), 108 (5).–

$C_{15}H_{25}NO_3$ (267.4)	ber.: C 67.38	H 9.42	N 5.24
	gef.: C 67.49	H 9.30	N 5.13.

### Diallylamino-methyl-oxo-phenyl-buttersäurethylester (10h)

Aus Propiophenon (2 mmol, 0.27 g) und Benzotriazolaminal **71b** (2 mmol, 0.60 g);  
Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.21 g (33 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

–

**syn-74h**:  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.67 (q,  $CH_2CH_3$ ), 16.24 (q,  $CHCH_3$ ), 41.04 (d,  $CHCH_3$ ), 54.49 (t,  $NCH_2$ ), 60.60 (t,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 64.15 (d,  $NCH$ ), 117.91 (t,  $CH_2=CH-$ ),

128.37, 128.96, 136.56 (d,  $CH_{arom}$ ), 146.01 (s,  $C_{arom}$ ), 172.54, 204.11 (s,  $C=O$ ).–

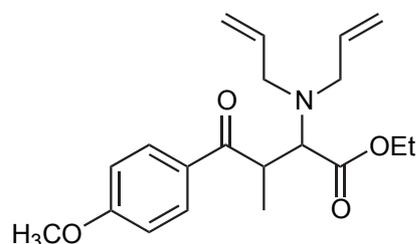
**anti-74h**:  $^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.91 (q,  $CH_2CH_3$ ), 15.36 (q,  $CHCH_3$ ), 39.86 (d,  $CHCH_3$ ), 54.12 (t,  $NCH_2$ ), 60.60 (t,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 65.86 (d,  $NCH$ ), 117.70 (t,  $CH_2=CH-$ ), 127.97, 128.63, 136.61 (d,  $CH_{arom}$ ), 146.01 (s,  $C_{arom}$ ), 170.98, 203.23 (s,  $C=O$ ).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 316 (7)  $[M + 1]^+$ , 274 (20), 242 (72), 182 (25), 105 (100), 77 (25), 49 (29), 41 (33).–

$C_{19}H_{25}NO_3$ (315.4)	ber.: C 72.35	H 7.99	N 4.44
	gef.: C 72.29	H 8.11	N 4.59.

**2-Diallylamino-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-buttersäureethylester (10i)**

Aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-propan-1-on (2 mmol, 0.33 g) und Benzotriazolaminal **71b** (2 mmol, 0.60 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.41 g (60 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 3 : 2).–

*syn*-**74i**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.79 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.47 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 40.73 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.57 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 55.86 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 60.61 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ),

64.24 (d, NCH), 114.12 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 117.91 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 131.02 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.74 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 163.77 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.62, 202.59 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

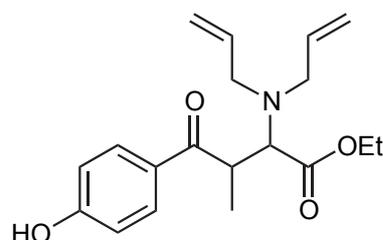
*anti*-**74i**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.00 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.59 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 39.55 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.21 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 55.86 (q,  $\text{OCH}_3$ ), 60.61 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.81 (d, NCH), 114.12 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 117.65 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 130.80 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.30 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 163.77 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 171.38, 201.46 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 345 (100) [ $\text{M} + 1$ ] $^+$ , 272 (10) 182 (50).–

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (345.4)	ber.: C 69.54	H 7.88	N 4.05
	gef.: C 69.40	H 7.93	N 4.18.

**2-Diallylamino-4-(4-hydroxy-phenyl)3-methyl-oxo-buttersäureethylester (74j)**

Aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-propan-1-on (2 mmol, 0.30 g) und Benzotriazolaminal **71b** (2 mmol, 0.60 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.64 g (96 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

*syn*-**74j**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.75 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.69 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 40.75 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.54 (t,  $\text{N-CH}_2$ ), 60.94 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 64.26 (d, NCH), 115.31,

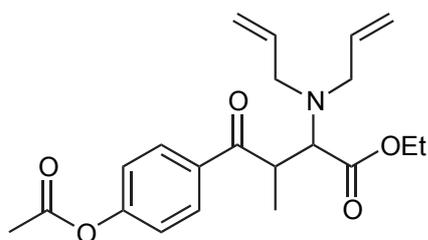
116.08 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 118.07 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 126.49, 131.44 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.60 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 139.14, 162.30 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 173.18, 203.53 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

**anti-74j**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.99 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.72 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 39.49 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.21 (t,  $\text{N-CH}_2^-$ ), 60.80 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.90 (d, NCH), 115.31, 116.16 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 117.89 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 126.49, 131.27 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.14 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 139.14, 162.37 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 171.67, 202.59 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (331.4)	ber.: C 68.86	H 7.60	N 4.23
	gef.: C 68.76	H 7.54	N 4.35.

#### 4-(4-Acetoxy-phenyl)-2-diallylamino-3-methyl-4-oxo-buttersäureethylester (74k)

Aus Essigsäure-4-propionyl-phenylester (2 mmol, 0.38 g) und Benzotriazolaminal **71b** (2 mmol, 0.60 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.62 g (83 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

**syn-74k**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.70 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.62 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 40.66 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.49 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.78 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 64.21 (d, NCH), 115.21, 115.93 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 117.96 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 126.34 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 128.44 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.36 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.59 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 139.10 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 162.31, 172.92, 203.30 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

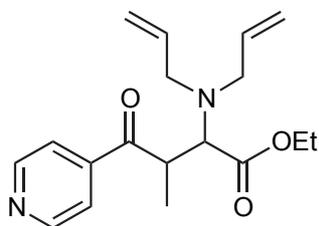
**anti-74k**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.94 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.63 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 38.97 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.16 (t, NCH<sub>2</sub>), 60.70 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 66.35 (d, NCH), 115.21, 116.01 (d,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 117.76 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 126.34 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.81 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 131.18 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.14 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH-}$ ), 139.10 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 162.36, 171.55, 202.34 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 373 (4)  $[\text{M}]^+$ , 332 (100), 290 (20), 258 (30), 182 (25), 138 (12), 121 (17), 41 (15).–

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (373.4)	ber.: C 67.54	H 7.29	N 3.75
	gef.: C 67.59	H 7.21	N 3.66.

**Diallylamino-methyl-oxo-pyridin-4-yl-buttersäureethylester (74l)**

Aus 1-Pyridin-4-yl-propan-1-on (2 mmol, 0.27 g) und Benzotriazolaminal **71b** (2 mmol, 0.60 g); Aufarbeitung nach Methode A.



Ausb.: 0.44 g (69 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 4 : 1).–

*syn*-**74l**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.77 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.82 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 41.49 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 54.09 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 60.93 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 64.20 (d,  $\text{NCH}$ ), 118.14 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ),

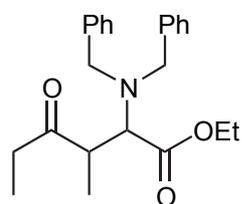
121.48 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.39 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 143.05 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.16 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 172.84, 203.61 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

*anti*-**74l**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.51 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.08 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 40.46 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 53.89 (t,  $\text{NCH}_2$ ), 60.97 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.83 (d,  $\text{NCH}$ ), 117.95 (t,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 121.99 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.49 (d,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 143.10 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.10 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 171.28, 207.76 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (316.4)	ber.: C 68.33	H 7.65	N, 8.85
	gef.: C 68.24	H 7.73	N 8.71.

**Dibenzylamino-methyl-oxo-hexansäureethylester (74m)**

Aus Diethylketon (2 mmol, 0.17 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g); Aufarbeitung nach Methode B.



Ausb.: 0.44 g (60%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 5 : 1).–

*syn*-**74m**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.04 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 15.04 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.24 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 31.73 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 45.39 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.50 (t,  $\text{N-CH}_2-$ ), 60.97 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.93

(d,  $\text{NCH}$ ), 125.47, 127.61, 128.67, 129.61 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.21 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.03, 214.10 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

*anti*-**74m**:  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.81 (q,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 13.81 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.61 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 32.38 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 46.72 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.08 (t,  $\text{N-CH}_2-$ ), 60.71

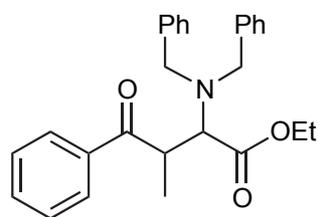
(t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.63 (d, NCH), 125.47, 127.61, 128.67, 129.61 (d, CH<sub>arom</sub>), 139.21 (s, C<sub>arom</sub>), 170.18, 211.86 (s, C=O).–

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 368 (40) [M + 1]<sup>+</sup>, 294 (100), 282 (70), 146 (10), 91 (10).–

C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> (367.5)	ber.: C 75.17	H 7.95	N 3.81
	gef.: C 75.10	H 7.91	N 3.87.

### Dibenzylamino-methyl-oxo-phenyl-buttersäureethylester (74n)

Aus Propiophenon (2 mmol, 0.27 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g); Aufarbeitung nach Methode B.



Ausb.: 0.71 g (86%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 3 : 2).–

*syn*-**74n**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.2 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.34 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.59 (d, 2 H, *J* = 13.4 Hz, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3.82 (d, 1 H, *J* = 10.7 Hz, NCH), 3.88 - 3.94 (m, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 4.01 (d, 2 H, *J* = 13.4 Hz, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 7.21 - 7.94 (m, 15 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.81 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.81 (q, CHCH<sub>3</sub>), 40.41 (d, CHCH<sub>3</sub>), 55.46 (t, N-CH<sub>2</sub>-), 60.37 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.37 (d, NCH), 127.19, 128.26, 128.30, 128.50, 129.18, 132.84 (d, CH<sub>arom</sub>), 136.14, 138.91 (s, C<sub>arom</sub>), 171.74, 203.37 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3062.4, 1725.9, 1673.9, 1180.2, 748.2, 698.7 cm<sup>-1</sup>.–

Smp.: 94 °C / EtOH.–

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 414 (5) [M - 1]<sup>+</sup>, 342 (100), 324 (20), 282 (35), 105 (35), 91 (20), 77 (10).–

*anti*-**74n**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.44 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (d, 2 H, *J* = 13.9 Hz, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3.93 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, NCH), 3.96 (d, 2 H, *J* = 13.9 Hz, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 4.35 (q, 2 H, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.13 - 4.47 (d, 1 H, CH<sub>3</sub>CH), 7.21 - 7.94 (m, 15 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.17 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.89 (q, CHCH<sub>3</sub>), 39.92 (d, CHCH<sub>3</sub>), 55.76 (t, N-CH<sub>2</sub>-), 60.68 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.93 (d, NCH), 127.40, 128.39,

128.61, 129.19, 129.31, 133.35 (d, CH<sub>arom</sub>), 137.78, 138.93 (s, C<sub>arom</sub>), 170.91, 201.75 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3058.5, 2983.3, 1725.9, 1681.6, 1448.3, 1286.3, 1182.1, 1149.4, 748.2, 715.5, 696.2 cm<sup>-1</sup>.–

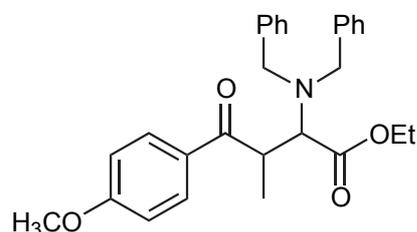
Smp.: 86 °C / CHCl<sub>3</sub> – *n*-Hexan.–

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 414 (15) [M - 1]<sup>+</sup>, 342 (100), 324 (10), 282 (50), 105 (55), 91 (20).–

C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> (415.5)	ber.: C 78.04	H 7.03	N 3.37
	gef.: C 78.17	H 6.98	N 3.49.

## 2-Dibenzylamino-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-buttersäureethylester (74o)

Aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-propan-1-on (2 mmol, 0.33 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g); Aufarbeitung nach Methode B.



Ausb.: 0.85 g (95%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

*syn*-**74o**: <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.97 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.32 (q, CHCH<sub>3</sub>), 40.47 (d, CHCH<sub>3</sub>), 55.69 (t, N-CH<sub>2</sub>-), 55.92 (q, OCH<sub>3</sub>), 60.75 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.86 (d, NCH), 114.15, 128.75, 129.66 (d, CH<sub>arom</sub>), 139.00, 163.86 (s, C<sub>arom</sub>), 172.10, 202.29 (s, C=O).–

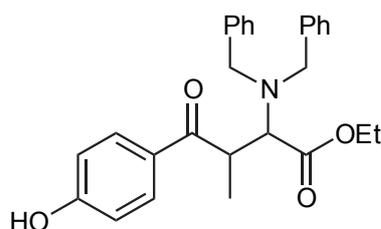
*anti*-**74o**: <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.14 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.53 (q, CHCH<sub>3</sub>), 39.49 (d, CHCH<sub>3</sub>), 55.76 (t, N-CH<sub>2</sub>-), 55.92 (q, OCH<sub>3</sub>), 60.66 (t, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.94 (d, NCH), 114.36, 128.37, 129.25 (d, CH<sub>arom</sub>), 139.41, 163.74 (s, C<sub>arom</sub>), 170.98, 200.34 (s, C=O).–

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 446 (20) [M + 1]<sup>+</sup>, 372 (80), 354 (100), 282 (55), 135 (55), 91 (40), 65 (10).–

C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> (445.5)	ber.: C 75.48	H 7.01	N 3.14
	gef.: C 75.60	H 7.09	N 3.08.

## 2-Dibenzylamino-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-4-oxo-buttersäureethylester (74p)

Aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-propan-1-on (2 mmol, 0.30 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g); Aufarbeitung nach Methode B.



Ausb.: 0.56 g (65 %); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

**syn-74p**:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.97 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.80 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 40.54 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.91 (t,  $\text{N-CH}_2$ -), 61.06 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.93 (d, NCH), 115.42, 116.30, 126.34, 127.71, 128.13, 128.23, 129.21, 129.36, 131.50 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.94, 139.44, 162.96 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 172.62, 203.35 (s,  $\text{C=O}$ ).–

**anti-74p**:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.20 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.11 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 39.41 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.69 (t,  $\text{N-CH}_2$ -), 60.90 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 66.01 (d, NCH), 115.42, 116.58, 126.34, 127.43, 128.29, 128.43, 129.21, 129.36, 131.50 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.36, 139.44, 163.17 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 171.30, 201.3 (s,  $\text{C=O}$ ).–

$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  (431.5)

ber.: C 75.15

H 6.77

N 3.25

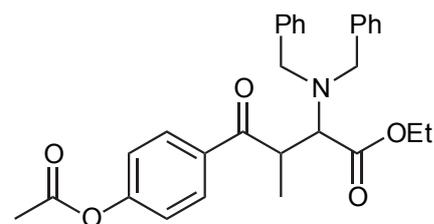
gef.: C 75.09

H 6.81

N 3.14.

## 4-(4-Acetoxy-phenyl)-2-dibenzylamino-3-methyl-4-oxo-buttersäureethylester (74q)

Aus Essigsäure-4-propionyl-phenylester (2 mmol, 0.38 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g); Aufarbeitung nach Methode B.



Ausb.: 0.76 g (80%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

**syn-74q**:  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.88 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.20 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 21.35 (q,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 40.73 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.87 (t,  $\text{N-CH}_2$ -), 60.79 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.83 (d, NCH), 122.11, 127.62, 129.22, 129.88, 130.27 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 134.7, 139.25, 154.65 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 169.13, 172.05, 202.54 (s,  $\text{C=O}$ ).–

**anti-74q:**  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (d, 3 H,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.42 (t, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.33 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 3.36 (d, 2 H,  $J$  = 13.8 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3.89 (d, 1 H,  $J$  = 10.9 Hz, NCH), 3.92 (d, 2 H,  $J$  = 13.8 Hz,  $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 4.10 dq, 1 H,  $J$  = 6.6 Hz,  $J$  = 10.9 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.23 - 4.41 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.01 - 7.29 (m, 12 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.97 (d, 2 H,  $J$  = 8.7 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.09 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.79 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 21.54 (q,  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 40.01 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.80 (t,  $\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 60.80 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.97 (d, NCH), 122.35, 127.45, 128.44, 129.27, 130.19 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.15, 138.84, 154.72 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 169.33, 170.90, 200.77 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2979.5, 1754.9, 1722.1, 1661.6, 1203.4, 1162.9, 744.4, 696.2  $\text{cm}^{-1}$ .–

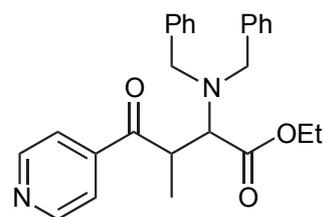
GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 474 (35)  $[\text{M} + 1]^+$ , 400 (100), 382 (50), 282 (80), 163 (10), 146 (30), 121 (60), 91 (80), 65 (20).–

Smp.: 122 °C /  $\text{CHCl}_3$  – *n*-Hexan.–

$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (473.6)	ber.: C 73.55	H 6.60	N 2.96
	gef.: C 73.69	H 6.67	N 2.90.

### Dibenzylamino-methyl-oxo-pyridin-4-yl-buttersäureethylester (74r)

Aus 1-Pyridin-4-yl-propan-1-on (2 mmol, 0.27 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g); Aufarbeitung nach Methode B.



Ausb.: 0.74 g (89%); zwei Diastereomere (*syn* : *anti* = 2 : 1).–

**syn-74r:**  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.57 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.71 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 41.27 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 56.05 (t,  $\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 61.46 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.94 (d, NCH), 121.81, 122.96, 125.81, 127.62, 129.33 (d,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 140.24, 143.62 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.16, (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 172.47, 203.40 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

**anti-74r:**  $^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.01 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.17 (q,  $\text{CHCH}_3$ ), 40.90 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 55.95 (t,  $\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 61.19 (t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.83 (d, NCH), 121.81, 122.96, 125.81, 127.81, 129.66 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 139.59, 143.13 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 151.24, (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 171.90, 201.22 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ).–

$C_{26}H_{28}N_2O_3$ (416.5)	ber.: C 74.98	H 6.78	N 6.73
	gef.: C 74.92	H 6.85	N 6.60.

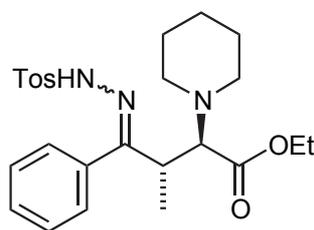
### 7.8.3 Aminoalkylierung des Silylenolether **76** und der Hydrazone **77**

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 11)

In einem Schlenkcolben wird unter Argonatmosphäre das Benzotriazol-Aminal **71** (2 mmol) in abs. THF (5 ml) aufgelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt.  $TiCl_4$  (2 mmol, 0.22 ml) wird zugegeben und nach 1 h Rühren gibt man das Nucleophil **76** bzw. **77** (2 mmol) zu der Lösung. Die Reaktionsmischung wird 10 h bei Raumtemperatur gerührt und durch Zugabe von HCl-Lösung (5 ml, HCl:H<sub>2</sub>O = 1:1) und Et<sub>2</sub>O (50 ml) abgebrochen. Nach 10 min Rühren trennt man die wäßrige Phase ab, wäscht die organische Phase nochmals mit HCl-Lösung (2 x 20 ml, HCl:H<sub>2</sub>O = 1:4) und trocknet sie über MgSO<sub>4</sub>. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer ohne zu Erwärmen eingeeengt, um eine Eliminierung des Amins zu vermeiden.

#### 3-Methyl-4-phenyl-2-piperidin-1-yl-4-(*p*-toluolsulfonylhydrazono)-buttersäure-ethylester (**78a**)

Aus 1-Propiophenon-*p*-toluensulfonylhydrazon **77a** (2 mmol, 0.60 g) und Benzotriazolaminal **71a** (2 mmol, 0.58 g).



Ausb.: 0.42 g (44 %); Man erhält ein Diastereomer.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (d, 3 H,  $J$  = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.22 (t, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.76 – 1.90 (m, 6 H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 2.02 – 2.65 (m, 4 H, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 2.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.79 (d, 1 H,  $J$  = 11.7 Hz, NCH), 3.22 – 3.49 (m,

1 H, CH<sub>3</sub>CH), 4.12 (q, 2 H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.03 – 7.87 (m, 9 H, CH<sub>arom</sub>).–

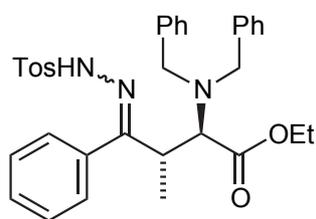
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.98, 16.14 (q, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.93 (q, CH<sub>3</sub>), 24.69, 26.72 (t, N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 41.60 (d, CH<sub>3</sub>CH), 51.57 (t, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 60.17 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 71.15 (d, NCH), 109.93, 120.18, 124.30, 125.82, 127.64, 128.25, 128.75,

129.67, 129.94 (d, C<sub>arom</sub>), 131.41, 136.06, 144.30 (s, C<sub>arom</sub>), 160.68 (s, C=N), 170.03 (s, C=O).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2947.2 (br), 2256.3, 1936.2, 1728.3, 1591.7, 1458.1, 1166.9, 1010.5 cm<sup>-1</sup>.

### 2-Dibenzylamino-3-methyl-4-phenyl-4-(*p*-Toluolsulfonylhydrazono)-buttersäure-ethylester (78b)

Aus 1-Propiophenon-*p*-toluensulfonylhydrazon **77a** (2 mmol, 0.60 g) und Benzotriazolaminal **71c** (2 mmol, 0.80 g).



Ausb.: 0.70 g (60 %); Man erhält ein Diastereomer.–

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.99 (d, 3 H, J = 6.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1.22 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.45 – 3.75 (m, 4 H, NCH, CH<sub>3</sub>CH, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 3.96 (d, 2 H, J = 13.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 4.23 – 4.35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.31 – 7.94 (m, 19 H, CH<sub>arom</sub>).–

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.93, 18.73 (q, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.01 (q, CH<sub>3</sub>), 41.31 (d, CHCH<sub>3</sub>), 58.55 (t, -CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-), 62.11 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.27 (d, NCH), 115.36, 126.10, 127.44, 127.63, 128.27, 128.38, 128.56, 128.77, 128.98, 129.79, 129.86, 130.12, 130.32 (d, CH<sub>arom</sub>), 135.58, 141.17, 141.54, 144.12 (s, C<sub>arom</sub>), 161.25 (s, C=N), 1171.90 (s, C=N).–

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3045.0 (br), 1957.4, 1914.9, 1808.9, 1737.5, 1596.7, 1494.6 cm<sup>-1</sup>.

## 7.9 Die silyloge Mannich-Reaktion

### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 12)

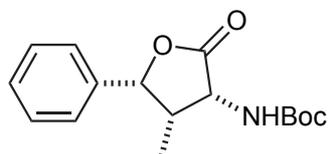
Die Reaktionen werden in einem trockenen Schlenkkolben unter Argon durchgeführt. Zu einer 1 M Lösung von wasserfreiem NaI in MeCN (5.5 mmol) gibt man nacheinander das sekundäre Amin (2.5 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.18 g, 2.5 mmol), sowie Me<sub>3</sub>SiCl (5.5 mmol, 0.60 g) und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Dann fügt man den Glyoxalsäureethylester (2.5 mmol, 0.50 g) hinzu, rührt nochmals 30 min und versetzt mit dem Nucleophil (2.5 mmol). Nach 1 h wird die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (5ml HCl:H<sub>2</sub>O = 1:1.5) abgebrochen. Die Aufarbeitung erfolgt (wie bei den physikalischen Daten der Mannich-Basen **74a** bis **74r** angegeben) nach **Methode A** oder **B** gemäß AAV 10.

Die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten sind in der **Tabelle 5.6**, S. 58-59 zusammengefaßt. Für die physikalischen Daten der Mannich-Basen *anti-74* : siehe **Kap. 7.7.2**

## 7.10 Darstellung der Lactone 84

### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 13)

Die Mannich-Base **74n** (2 mmol, 0.83 g) und (Boc)<sub>2</sub>O (4 mmol, 0.87 g) werden in abs. EtOH (10 ml) gelöst und nach Zugabe von 20 %igem Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 mg) wird bis zur vollständigen Debenzylierung (DC-Kontrolle) H<sub>2</sub> eingeleitet. Die Lösung wird durch Filtration über Celite<sup>®</sup> gereinigt und anschließend eingeeengt. Das aus Lacton und Aminoalkohol bestehende Rohprodukt wird in MeOH (10 ml) aufgenommen und 10 h bei Raumtemperatur mit 12 N NaOH-Lösung (2 ml) gerührt, um eine vollständige Lactonisierung zu erhalten. Durch Zugabe 1 N HCl-Lösung wird pH = 1 eingestellt und das Produkt mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Die Diastereomere werden säulenchromatographisch (n-Hexan : Essigsäureethylester = 4 : 1) getrennt.

**(3SR,4RS,5SR)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-4-methyltetrahydrofuranon (cis,cis-84)**Aus *anti*-74n erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.56 (d, 3 H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.49 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.14 – 3.30 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.81 – 4.87 (m, 1 H,  $\text{CHNHBoc}$ ), 5.20 (brd, 1 H,  $\text{NHBoc}$ ), 5.66 (d, 1 H,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{CH-O-CO}$ ), 7.23 – 7.47 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

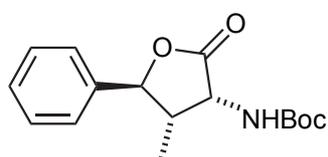
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.77 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.67 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 40.77 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 56.83 (d,  $\text{CHN}$ ), 81.01 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.78 (d,  $\text{CH-O-CO}$ ), 125.51, 128.55, 129.05 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 135.68 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.78, 175.05 (s,  $\text{C=O}$ ).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3278.4, 1781.9, 1679.7, 1548.6, 1172.5, 975.8  $\text{cm}^{-1}$ .–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 236 (50) [ $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7$ ] $^+$ , 191 (20), 147 (30), 132 (60), 115 (20), 57 (100), 49 (40), 41 (55).

Smp.: 149 °C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (291.3)	ber.: C 65.96	H 7.27	N 4.81
	gef.: C 65.84	H 7.32	N, 4.75.

**(3SR,4RS,5RS)-3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-4-methyltetrahydrofuranon (trans,cis-84)**Aus *anti*-74n erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21 (d, 3 H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.48 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.87 – 3.05 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.49–4.56 (m, 1 H,  $\text{CHNHBoc}$ ), 4.86 – 5.02 (brd, 1 H,  $\text{NHBoc}$ ), 5.35 (brs, 1H,  $\text{CH-O-CO}$ ), 7.16 – 7.47 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.21 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.64 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 41.48 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 52.99 (d,  $\text{CHN}$ ), 81.06 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 85.89 (d,  $\text{CH-O-CO}$ ), 125.18, 128.82, 129.08, 129.30 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 138.49 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.84, 175.42 (s,  $\text{C=O}$ ).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3357.4, 1781.9, 1708.6, 1513.8, 1162.9, 998.9  $\text{cm}^{-1}$ .–

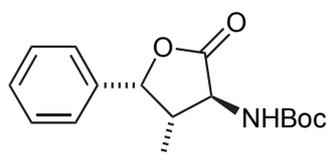
GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 236 (20) [M - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 191 (20), 147 (30), 132 (70), 115 (30), 57 (90), 49 (100), 41 (65).–

Smp.: 122 °C.–

C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> (291.3)	ber.: C65.96	H 7.27	N 4.81
	gef.: C 66.09	H 7.39	N 4.62.

**(3*SR*,4*SR*,5*RS*)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-4-methyltetrahydrofuranon (*cis,trans*-84)**

Aus *syn*-74n erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.77 – 2.91 (m, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 4.15 - 4.31 (m, 1 H, CHNHBoc), 4.98 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz, NHBoc), 5.57 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, CH-O-CO), 7.08 - 7.47 (m, 5 H, CH<sub>arom</sub>).–

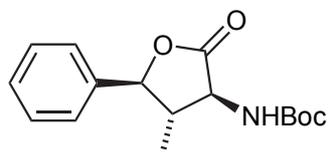
<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.16 (q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.64 (q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41.69 (d, CHCH<sub>3</sub>), 54.92 (d, CHN), 81.06 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.56 (d, CH-O-CO), 126.30, 128.93, 129.05 (d, CH<sub>arom</sub>), 135.75 (s, C<sub>arom</sub>), 156.06, 175.63 (s, C=O).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3341.8, 1783.6, 1696.3, 1535.1, 1152.2, 991.0 cm<sup>-1</sup>.–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 236 (50) [M - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 191 (20), 147 (30), 132 (70), 115 (20), 57 (100), 49 (40), 41 (50).–

Smp.: 158 °C.–

C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> (291.3)	ber.: C 65.96	H 7.27	N 4.81
	gef.: C 66.12	H 7.17	N 4.89.

**(3SR,4SR,5SR)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-phenyl-4-methyltetrahydrofuranon (*trans,trans*-84)**Aus *syn*-74n erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.25 (d, 3 H,  $J$  = 6.6 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.51 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.27 – 2.48 (m, 1 H,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.10 - 4.37 (m, 1 H,  $\text{CHNHBoc}$ ), 4.92 (d, 1 H,  $J$  = 10.1 Hz,  $\text{CH-O-CO}$ ), 5.03 (brd, 1 H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{NHBoc}$ ), 7.16 - 7.50 (m, 5 H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ).–

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.08 (q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 28.67 (q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 47.67 (d,  $\text{CHCH}_3$ ), 58.27 (d,  $\text{CHN}$ ), 81.07 (d,  $\text{CH-O-CO}$ ), 85.25 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.93, 129.19, 129.55 (d,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 136.87 (s,  $\text{C}_{\text{arom}}$ ), 155.89, 174.71 (s,  $\text{C=O}$ ).–

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3311.1, 1787.7, 1677.8, 1529.3, 1160.9, 997.0  $\text{cm}^{-1}$ .–

GC-MS (80 eV):  $m/z$  (%) = 236 (80) [ $\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7$ ] $^+$ , 191 (20), 147 (20), 132 (60), 115 (20), 57 (100), 49 (20), 41 (60).–

Smp.: 143 °C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (291.3)	ber.: C 65.96	H 7.27	N 4.81
	gef.: C 65.86	H 7.35	N 4.95.

**8 Literaturverzeichnis**

- [1] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm* **1912**, 250, 647.
- [2] R. Neidlein, *Deutsche Apotheker-Zeitung* **1977**, 117, 1215.
- [3] C. Mannich, D. Lammering, *Ber.* **1922**, 55, 3510.
- [4] B. Reichert, *Die Mannich-Reaktion*, Springer Verlag, Berlin, **1959**.
- [5] C. Mannich, B. Lessner, F. Silten, *Ber.* **1932**, 65, 378.
- [6] C. Mannich, F. Borkowsky, W. Ho Liu, *Arch. Pharm.* **1957**, 275, 54.
- [7] W. Werner, W. Jungstand, W. Gutsche, *Arzneimittelforschung* **1970**, 20, 246-249.
- [8] H. Schönberger, T. Bastug, D. Adam, *Arzneimittelforschung* **1969**, 19, 1082-1091.
- [9] K. von Thiele, U. Schimassek, A. von Schlichtegroll, *Arzneimittelforschung* **1966**, 16, 1064-1067.
- [10] R. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1917**, 762-768.
- [11] C. Schöpf, G. Lehmann, W. Arnold, *Angew. Chem.* **1937**, 50 783.
- [12] M. Tramontini, *Synthesis* **1982**, 607-644.
- [13] A. K. Samaddar, S. K. Konar, D. J. Nasipuri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1983**, 1449-1451.
- [14] H. Hellmann, G. Opitz,  *$\alpha$ -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, **1960**.
- [15] G. Ehrhart, H. Ruschig, *Arzneimittel*, Verlag Chemie, Weinheim, **1972**.
- [16] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1973**.
- [17] S. Ebel, *Synthetische Arzneimittel*, VCH, Weinheim, **1979**.
- [18] A. Kleemann, E. Lindler, J. Engel, *Arzneimittel*, VCH, Weinheim, **1987**.
- [19] J. R. Dimmock, E. Erciyas, S. K. Raghavan, D. L. Kirkpatrick, *Pharmazie* **1990**, 45, 755-757; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 220852.
- [20] J. R. Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt, *Eu. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 313; *Chem. Abstr.* **1993**, 119, 203032.
- [21] M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 703-775.
- [22] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791-1837.
- [23] J. P. Yardley, H. Fletcher III, P. B. Russel, *Experientia* **1978**, 34, 1124-1125.

- [24] E. F. Kleinmann, *The Bimolecular Aliphatic Mannich and Related Reactions in Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg. : B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 1. Aufl. Bd 2, Kapitel 4.1, S. 893.
- [25] L. Overman, D. J. Ricca, *The Intramolecular Mannich and Related Reactions in Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg. : B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 1. Aufl. Bd 2, Kapitel 4.4, S. 1007.
- [26] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715-6717.
- [27] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066-6075.
- [28] N. Risch, A. Esser, *Z. Naturforschung*, **1989**, *44b*, 208–210.
- [29] H. Böhme, P. Wagner, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2651-2662.
- [30] M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2861-2862; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2861-2862.
- [31] M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2531-2533; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2422-2423
- [32] M. Arend, *Dissertation*, Universität Paderborn, **1996**.
- [33] N. Risch, A. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233-237.
- [34] R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1693-1701.
- [35] D. Enders, U. Jegelka, B. Dücker, *Angew. Chem.* **1993**, 423-425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 423-425.
- [36] D. Enders, H. Eichenauer, U. Bas, H. Schubert, K. A. M. Kremer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359.
- [37] A. Pohland, L. R. Peters, H. R. Sullivan, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2483-2484.
- [38] A. Pohland, H. R. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3400-3401.
- [39] A. S. Angeloni, G. Gottarelli, M. Tramontini, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4147-4151.
- [40] V. Vinkovic, V. Sunjic, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 689-696.
- [41] N. Nishiwaki, K. Rahbek Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3080-3083; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2992-2995.
- [42] K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083-3085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2995-2997.

- [43] C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. Gonzáles-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. Gonzáles, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1105-1107. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1063-1065.
- [44] S. G. Nelson, K. L. Spencer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1379-1381; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1323-1325.
- [45] K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3713-3715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3504-3506.
- [46] M. Arend, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3047-3049; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2873-2874.
- [47] C. Louis, C. Hootelé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 109-131.
- [48] H. Takahata, M. Kubota, S. Takahashi, T. Momose, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3047-3054.
- [49] R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179-8188.
- [50] T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172-1176.
- [51] R. A. Pilli, L. C. Dias, *Syn. Comm.* **1991**, *21*, 2213-2229.
- [52] R. T. Dean, H. C. Padgett, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 7448-7449.
- [53] J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1437.
- [54] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4367-4416.
- [55] T. Nagasaka, H. Tamano, F. Hamaguchi, *Heterocycles* **1986**, *24*, (5), 1231-1232.
- [56] O. Meth-Cohn, K. T. Westwood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, *6*, 1173-1182.
- [57] D. G. Norton, V. E. Haury, F. C. Davis, L. J. Mitchell, S. A. Ballard, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1054-1056.
- [58] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1337-1361.
- [59] D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960.
- [60] W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 213-216.
- [61] R. Carlson, R. Phan-Tan-Luu, D. Mathieu, F. S. Ahouande, A. Babadjamian, J. Metzger, *Acta Chim. Scand.* **1978**, *B37*, 335-342.
- [62] R. Carlson, Å. Nilson, M. Strömquist, *Acta Chim. Scand.* **1983**, *B37*, 7-13.
- [63] R. Carlson, Å. Nilson, *Acta Chim. Scand.* **1984**, *B38*, 49-53.
- [64] N. A. Poddubnaya, V. I. Maksimov, *J. Gen. Chem. USSR* **1959**, *29*,

- 3483-3488.
- [65] V. I. Maksimov, *Izv. Akad. Nauk SSR* **1962**, 112-119.
- [66] B. Weinstein, A. R. Craig, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 875-878.
- [67] Y. Belokon, I. E. Zel'tzer, V. I. Bakmutov, M. B. Saporovskaya, M. G. Ryzhov, A. I. Yanovsky, Y. T. Struchkov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2010-2017.
- [68] S. W. Goldstein, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179-1190.
- [69] A. Pohlmann, V. Schanen, D. Guillaume, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1016-1022.
- [70] Gatterman Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers*, de Gruyter, 43. Auflage, S. 481.
- [71] Autorenkollektiv, *Organikum*, VEB Deutsche Verlag der Wissenschaft, 1981, 15. Auflage, S. 517.
- [72] H. Poerwono, K. Higashiyama, H. Takahashi, *Heterocycles* **1998**, *47*, 263 – 270.
- [73] K. Irie, T. Tanaka, S. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, 633-635.
- [74] H. Zähler, H. Holst, G. Zobelein, A. Keckeisen, U.S. Patent **1981**, *4*, 287 186.
- [75] W. A. König, W. Hass, W. Dehler, H.-P. Fiedler, H. Zähler, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 622-628.
- [76] U. Dähn, H. Hagenmaier, H. Höhne, W. A. König, G. Wolf, H. Zähler, *Arch. Microbiol.* **1976**, *107*, 143-160.
- [77] H. Hagenmaier, A. Keckeisen, H. Zähler, W. A. König, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1494-1502.
- [78] W. A. König, H. Hahn, R. Rathmann, W. Hass, A. Keckeisen, H. Hagenmaier, C. Bormann, W. Dehler, R. Kurth, H. Zähler, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 407-421.
- [79] H. Hagenmaier, A. Keckeisen, W. Dehler, H.-P. Fiedler, H. Zähler, W. A. König, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1018-1024.
- [80] J. Delzer, H.-P. Fiedler, H. Müller, H. Zähler, R. Rathmann, K. Ernst, W. A. König, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 80-82.
- [81] M. Uramoto, K. Kobinata, K. Isono, T. Higashijima, T. Miyazawa, E. E. Jenkins, J. A. McCloskey, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3395-3398.

- [82] K. Kobinata, M. Uramoto, M. Nishii, H. Kusakabe, G. Nakamura, K. Isono, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 1709-1711.
- [83] M. Uramoto, K. Kobinata, K. Isono, T. Higashijima, T. Miyazawa, E. E. Jenkins, J. A. McCloskey, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *38*, 1599-1608.
- [84] H.-P. Fiedler, R. Kurth, J. Langhärig, J. Delzer, H. Zähler, *Chem. Tech. Biotechnol.* **1982**, *32*, 271-280.
- [85] W. Hass, A. König, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1615-1622.
- [86] V. Jäger, H. Grund, V. Buss, W. Schwab, I. Müller, R. Schohe, R. Franz, R. Ehrler, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1983**, *92*, 1039-1054.
- [87] M. J. Melnick, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 850-854.
- [88] A. G. M. Barrett, S. A. Lebold, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4875-4884.
- [89] J. Barluenga, A. L. Viado, E. Aguilar, S. Fustero, B. Olano, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5972-5975.
- [90] C. Mukai, M. Miyakawa, M. Hanaoka, *Synlett* **1994**, 165-166.
- [91] H. Akita, C. Y. Chen, K. Uchida, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2131-2134.
- [92] G. Mandville, M. Ahmar, R. Bloch, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1122-1124.
- [93] H. Kapeller, W. G. Jary, W. Hayden, H. Griengl, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 245-251.
- [94] H. Groß, J. Freiberg, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3260-3267.
- [95] H. Groß, J. Gloede, J. Freiberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *702*, 68-74.
- [96] B. Merla, *Dissertation*, Universität Paderborn, **1997**.
- [97] H.-J. Grumbach, *Dissertation*, Universität Paderborn, **1999**.
- [98] B. Merla, H.-J. Grumbach, N. Risch, *Synthesis* **1998**, 1609-1614.
- [99] S. V. Liebermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1114-1116.
- [100] M. Zief, J. P. Mason, *J. Org. Chem.* **1943**, *8*, 1-6.
- [101] A. R. Katritzky, S. Rachwal, G. J. Hichings, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2683-2732.
- [102] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409-548.
- [103] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 225-233.
- [104] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, W. Kuzmierkiewicz, J. M. Aurrecoechea, G. J. Palenik, A. E. Koziol, M. Szczesniak, R. Skrsjune, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2673-2679.
- [105] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, *Heterocycles* **1989**, *28*(2), 1121-1134.

- [106] A. R. Katritzky, J. Z. Yang, J. N. Lam, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4971-4978.
- [107] A. R. Katritzky, X. Lan, W.-Q. Fan, *Synthesis* **1994**, 445-456.
- [108] A. R. Katritzky, L. Urogi, A. Mayence, *Synthesis* **1989**, 323-327.
- [109] H.-J. Grumbach, B. Merla, N. Risch, *Synthesis* **1999**, 1027-1033.
- [110] R. S. Sundberg, G. S. Hamilton, J. P. Laurino, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 976-983.
- [111] S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, C. Dupuis, J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 1157-1166.
- [112] S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *36*, 1267-1270.
- [113] B. Moreau, S. Lavielle, A. Marquet, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *30*, 2591-2594.
- [114] F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibé, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109-6113.
- [115] C. W. Alexander, D. C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1961-1964.
- [116] A. J. Burke, S. G. Davies, C. J. R. Hedgecock, *Synlett* **1996**, *7*, 621-622.
- [117] J. M. Andrés, R. Barrio, M. A. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210-4213.
- [118] T. M. Wrodnigg, A. E. Stütz, S. G. Withers, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5463-5466.
- [119] S. Bouifraden, J.-P. Lavergne, J. Martinez, P. Viallefont, C. Riche, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 949-955.
- [120] P. Gmeier, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 501-502.
- [121] K. Voigt, A. Lansky, M. Noltemeyer, A. Meijere, *Ann. Chem.* **1996**, 899-911.
- [122] SHELXTL-NT V5. Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.
- [123] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der beiden in dieser Arbeit gezeigten Strukturen wurden als "supplementary publication no." CCDC-169808 für *anti-10n* und CCDC-169809 für *syn-10n* beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (Fax: int. Code +44(1223)336-033; E-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [124] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096-1122; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- [125] R. Stradi, D. Pocar, C. Cassio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 2671-2672.

- [126] H. Weingarten, J. P. Chupp, W. A. White, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246.
- [127] C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081.
- [128] K. J. Kolonko, R. H. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1404-1408.
- [129] Y. Yamamoto, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 904-905.
- [130] M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, *8*, 974-976.
- [131] K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1988**, *27*(5), 1167-1168.
- [132] R. C. Bernotas, R. V. Cube, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1209-1213.
- [133] N. Prasitpan, M. E. Johnson, B. L. Currie, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3459-3466.
- [134] B. Banks, A. G. M. Barrett, M. A. Russel, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 873.
- [135] K. T. Wanner, A. Kärtner, E. Wadenstorfer, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2549-2556.
- [136] P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1998**, *6*, 633-640.
- [137] F. J. Sardina, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc., Chem. Rev.* **1996**, *96* (6), 1825-1872.
- [138] F. J. Sardina, M. H. Howard, M. Morningstar, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5025-5033.
- [139] R. Stradi, D. Pocar, C. Cassio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 2671.
- [140] Å. Nilsson, R. Carlson, *Acta Chim. Scand. B* **1984**, *38*, 523.
- [141] G. S. Storck, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
- [142] S. Schubert, P. Renaud, P.-A. Carrupt, K. Schenk, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2473.
- [143] I. Fleming, *Additions to C-X  $\pi$ -Bonds*, Part 2, in *Comprehensive Organic Synthesis*, (Hrsg. B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 1. Aufl., Bd 2, Kapitel 1.17, S. 503.
- [144] G. R. Newkome, D. L. Fishel, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1329-1336.
- [145] M. Yamashita, K. Matsumiya, M. Tanabe, R. Suemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1985**, *58*, 407-408.
- [146] L. Mayring, T. Severin, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3863-3877.
- [147] A. L. Smith, S. F. Williams, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc* **1988**, *110*,

8696-8698.

- [148] H. K. Hall, M. K. Brandt, R. M. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 6420-6426.
- [149] Patent, Sandoz Inc. **1964**, US 3408352, *Chem. Abstr.* **1969**, 70; 47378v.
- [150] M. Sorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1951**, 16/17, 42-45.
- [151] H. Munderloh, *Chem. Ber.* **1919**, 52, 996.
- [152] Soweit eine Zuordnung der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale zu den Benzotriazol-1-yl und Benzotriazol-2-yl-Isomeren möglich ist, sind diese im Datensatz entsprechend mit Bt-(1) bzw. Bt-(2) gekennzeichnet. Bei Überlagerung der Signale findet keine entsprechende Zuordnung statt.
- [153] Soweit eine Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale zu den Benzotriazol-1-yl und Benzotriazol-2-yl-Isomeren möglich ist, sind diese im Datensatz entsprechend mit Bt-(1) bzw. Bt-(2) gekennzeichnet. Bei Überlagerung der Signale findet keine entsprechende Zuordnung statt.