

Synthese von bicyclischen Lactamen durch Ugi-Reaktion und Ringschlußmetathese

Von der Fakultät für Naturwissenschaften

Department Chemie

der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

von

Ralf Krelaus

aus Brakel

Paderborn 2003

Eingereicht am:

28. April 2003

Mündliche Prüfung am:

28. Mai 2003

Referent:

Priv.-Doz. Dr. B. Westermann

Korreferent:

Prof. Dr. K. Krohn

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von **Oktober 1999** bis **April 2003** im Fach Organische Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften (vormals Fachbereich 13, Chemie und Chemietechnik) der Universität Paderborn angefertigt.

Herrn PRIV.-DOZ. DR. B. WESTERMANN danke ich für die interessante Themenstellung, die ständige Diskussionsbereitschaft und die intensive Betreuung.

Herrn PROF. DR. K. KROHN danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Dem Land Nordrhein-Westfalen und der Universität Paderborn danke ich für die Unterstützung durch die Vergabe eines Doktorandenstipendiums.

Mein besonderer Dank gilt Herrn S. DÖRNER, Frau C. NEUHAUS und Herrn DR. A. WALTER für ihre Unterstützung und viele Anregungen.

Allen Mitarbeitern der Organischen Chemie danke ich für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Peptidmimetika	1
1.2	Multikomponentenreaktionen	3
1.3	Multikomponentenreaktionen mit Isocyaniden	5
1.3.1	Die Passerini-Reaktion	5
1.3.2	Die Ugi-4-Komponenten-Reaktion	7
1.3.3	Mechanismus der Ugi-4-Komponenten-Reaktion	8
1.4	Chemie und Eigenschaften von Isocyaniden	9
1.5	Cyclische Varianten von Ugi-Reaktionen	12
2	AUFGABENSTELLUNG	15
3	DURCHFÜHRUNG UND DISKUSSION	17
3.1	Vorausgehende Arbeiten	17
3.2	Tetraolefine durch U-4CR.....	20
3.3	Lactame durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion – Möglichkeiten und Grenzen	25
3.3.1	Synthese von gesättigten Ketocarbonsäuren	28
3.3.2	Testreaktionen	29
3.3.3	Diastereoselektivität von Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen	35
3.4	Synthese von ungesättigten Ketocarbonsäuren	37
3.5	Synthese von chiralen olefinischen Aminkomponenten	44
3.5.1	Synthese von (<i>R</i>)-Vinylglycinol.....	44
3.5.2	Synthese des Garner-Aldehyds.....	46
3.5.3	Synthese von Allylglycinmethylester	47
3.6	Synthese von Isocyaniden	48
3.7	Ugi-Reaktionen mit olefinischen Ketocarbonsäuren	52
3.7.1	Ugi-Reaktionen mit 5-Oxo-7-octensäure.....	53
3.7.2	Ugi-Reaktionen mit 5-Oxo-8-nonensäure	53
3.7.3	Reaktionen mit α -Aminoketocarbonsäuren	54

3.8	Ringschlußmetathesen.....	56
3.9	Ugi-Reaktionen mit trifunktionellen Komponenten.....	59
4	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	62
5	EXPERIMENTELLER TEIL	66
5.1	Methoden und Meßverfahren.....	66
5.2	Tetraolefine durch U-4CR.....	67
5.3	Synthese von Ketocarbonsäuren.....	69
5.4	Synthese von Isocyaniden	79
5.5	Synthese von Vinylglycinol.....	85
5.6	Ugi-Reaktionen	91
5.6.1	Monocyclische Testreaktionen.....	91
5.6.2	Ugi-Reaktionen zu α,ω -olefinischen Lactamen	109
5.7	Ringschlußmetathesen.....	113
5.8	Synthese eines trifunktionellen Bausteins.....	115
6	ABKÜRZUNGEN	121
7	LITERATURVERZEICHNIS	122

1 EINLEITUNG

1.1 Peptidmimetika

Native Peptide beeinflussen über rezeptorvermittelte Signaltransduktion die Zell-Zell-Kommunikation und kontrollieren z.B. als Neurotransmitter, Neuromodulatoren oder Hormone nahezu alle physiologischen Prozesse.^[1, 2] Sie steuern dadurch den Stoffwechsel, die Immunabwehr und vieles mehr. Auch die Entstehung von Krankheiten kann durch gestörte Ausschüttung dieser Botenstoffe hervorgerufen werden. Durch ihren vielfältigen Einfluß auf die Prozesse innerhalb des Organismus sind sie von enormem medizinischen und pharmakologischen Interesse. In den letzten 40 Jahren wurde eine große Zahl von biologisch aktiven Peptiden identifiziert und charakterisiert.^[3]

Obwohl die Organische Chemie heute in der Lage ist, viele natürliche Peptide synthetisch herzustellen, ist der therapeutische Einsatz von Peptiden nur begrenzt möglich. Wegen ihrer hohen Molekülmasse ist die Resorption bei der Einnahme gering. Sie unterliegen einem schnellen proteolytischen Abbau und werden rasch metabolisiert. Zudem besitzen sie eine kleine Bioverfügbarkeit, da sie Membranen nicht durchdringen und damit auch die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können. Weiterhin ist ihre Verweilzeit im Organismus gering, da eine schnelle Ausscheidung über Leber und Nieren erfolgt.

Allgemein wird die Verwendung von Peptiden zu therapeutischen Zwecken dadurch erschwert, daß das von außen in den Organismus eingebrachte Peptid seinen Wirkungsort nicht erreichen kann. Natürliche Peptide dagegen werden in unmittelbarer Nähe zum Wirkungsort erzeugt, so daß Verluste durch den Abbau beim Transport minimiert werden.

Die Wirkung von pharmakologisch aktiven Substanzen erfolgt durch Bindung eines Wirkstoffmoleküls an ein biologisches Target. Eine Wirkung kann nur dann erzielt werden, wenn Wirkstoff und Target zueinander komplementär sind. Das Wirkstoffmolekül paßt zum Target, wie ein Schlüssel zu einem Schloß. Dieses sogenannte „Schlüssel-Schloß-Prinzip“ wurde bereits im Jahre 1894 von E. FISCHER formuliert.^[4] Es hat das Verständnis der Wirkung pharmakologischer Substanzen nachhaltig beeinflusst. Peptide liegen aber nicht nur in *einer* bioaktiven Konformation vor, so daß unterschiedliche Konformationen desselben Peptids mit verschiedenen Rezeptoren in Wechselwirkung treten können. Die Folgen sind unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen.

Es existieren jedoch eine Reihe von Substanzen, die den nativen Peptiden in ihrer Wirkung ähneln oder entsprechen. Solche Substanzen werden als Peptidmimetika bezeichnet, d. h., sie ahmen die Wirkung von Peptiden nach. Der Begriff des Peptidmimetikums wird in der Literatur jedoch nicht einheitlich gebraucht. So fallen neben peptidähnlichen auch vollständig nicht-peptidische Verbindungen, die keinerlei Ähnlichkeit mit Peptiden besitzen, unter diese Bezeichnung. Der Übergang zwischen modifizierten Peptiden und vollständig nichtpeptidischen Verbindungen ist damit fließend.

Eine allgemeine Definition für Peptidmimetika, die lediglich die Wechselwirkung zwischen Mimetikum und Rezeptor in Betracht zieht, lautet:

„Ein Peptidmimetikum ist eine Substanz, die als Ligand eines Rezeptors den biologischen Effekt eines Peptides auf Rezeptorebene imitieren oder blockieren kann.“^[5]

Ein Beispiel für einen Naturstoff, der als Peptidmimetikum agieren kann, ist das in **Abbildung 1-1** dargestellte Morphin. Es entspricht in seiner Wirkung dem β -Endorphin, einem im Gehirn und der Hypophyse vorkommenden natürlichen Peptid (bestehend aus 31 Aminosäuren), das als Hormon eine schmerzstillende Wirkung besitzt.

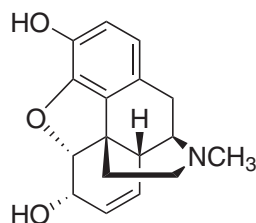


Abbildung 1-1. Das Alkaloid Morphin ist der wirksame Bestandteil des Opiums. Es besitzt eine schmerzstillende Wirkung.

Oft ist nur die definierte Anordnung von bestimmten Strukturelementen von Peptiden für ihre Fähigkeit zur Wechselwirkung mit Rezeptoren verantwortlich. Wichtige Strukturelemente der Sekundärstruktur von Peptiden sind Schleifen (*reverse turns*). Es handelt sich dabei um Bereiche in Peptiden, an denen sich die Richtung der Peptidkette um 180° umkehrt. Sie werden durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert. Man unterscheidet verschiedene Typen von Turns, abhängig von der Größe der Schleifen. Beim β -Turn wird die Schleife durch vier Aminosäure-Einheiten, beim γ -Turn durch drei Aminosäuren gebildet. In natürlichen Peptiden und Proteinen werden Turns meist durch den Einbau der Aminosäure Prolin stabilisiert, die durch ihre cyclische Struktur zwangsläufig eine *cis*-Peptidbindung in das Peptid einbringt.

Peptidmimetika, die β -Turns induzieren sind bereits bekannt. Es handelt sich bei ihnen oft um bicyclische Systeme, die in die Peptidkette eingebracht werden und Turns stabilisieren.^[6-9]

Zur Synthese von Peptidmimetika wurde bisher die gesamte Palette der organisch-chemischen Reaktionen eingesetzt. In neuerer Zeit gewinnen Multikomponentenreaktionen an Bedeutung, die in der Lage sind, aus einfachen Edukten komplexe Strukturen aufbauen zu können. Sie sollen im folgenden näher erläutert werden.

1.2 Multikomponentenreaktionen

Der Begriff „Multikomponentenreaktion“ wird in der Literatur und auch in dieser Arbeit durch „MCR“ (*multi component reaction*) abgekürzt. Eine treffende Definition für MCRs lautet:

„Reaktionen, bei denen mehr als zwei Ausgangsverbindungen zu einem Produkt reagieren, wobei sich der Großteil der Atome im Produkt wiederfindet, werden Multikomponentenreaktionen genannt.“^[10]

Mit Hilfe dieser Definition ist es möglich, eine Unterscheidung zwischen klassischen Zweikomponentenreaktionen und MCRs zu treffen. Definitionsgemäß können aber auch klassische Reaktionen, wie z.B. die Strecker-Synthese und die α -Aminoalkylierung (Mannich-Reaktion)^[11] als MCRs betrachtet werden, was nicht widersprüchlich ist, wird doch die oben genannte Definition erfüllt.

Gegenüber herkömmlichen Reaktionstypen zeigen MCRs eine Reihe von Vorteilen:

- Einsparung von Zeit, Material und Trennaufwand;
- höhere Ausbeuten als bei vergleichbaren Mehrstufenprozessen;
- wenig Nebenprodukte;
- sehr hohe Atomökonomie;
- hohe Konvergenz.

Viele MCRs sind präparativ leicht durchzuführen. Oft werden die Ausgangsstoffe einfach gleichzeitig in einem Lösungsmittel gelöst und damit zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Reaktion genügt es meist, das Lösungsmittel zu entfernen und so das Produkt zu isolieren. Im Vergleich zu herkömmlichen Mehrstufenreaktionen werden mit MCRs oft höhere Ausbeuten erzielt. Verantwortlich dafür ist vor allem das Fehlen von Reinigungsschritten, die während einer mehrstufigen Synthese erforderlich sind. Bei den in MCRs auftretenden

Mechanismen handelt es sich oft um komplexe chemische Gleichgewichtssysteme, bei denen sich die einzelnen Gleichgewichtsschritte gegenseitig so beeinflussen, daß die Bildung des Produktes bevorzugt wird. Dies ist der Grund dafür, daß MCRs oft selektiv verlaufen, d. h. nur ein Produkt gebildet wird und Nebenprodukte zurückgedrängt werden.

Ein besonders hervorzuhebender Vorteil von MCRs ist ihre sehr hohe Atomökonomie, ein Begriff, der von B. M. Trost geprägt wurde.^[12, 13] In günstigen Fällen finden sich alle Atome der Ausgangskomponenten im Produkt wieder. Damit verbunden ist auch die Möglichkeit, die funktionellen Gruppen der Ausgangsstoffe in einer Weise miteinander zu verknüpfen, wie es durch konventionelle Methoden nicht möglich ist. Auch zum Aufbau von komplexen Grundgerüsten an denen weitere Synthesen durchgeführt werden können, haben sich MCRs bewährt.

Die für optimale Synthesen geforderte hohe Konvergenz erfüllen MCRs in ausgezeichneter Weise, werden doch mehr als zwei Komponenten zu einem Produkt zusammengeführt. Dies ist ein weiterer Grund für die oft höheren Ausbeuten von MCRs gegenüber der sequentiellen Synthese.

MCRs spielen vor allem in der kombinatorischen Chemie eine große Rolle, da es möglich ist, durch Variation der Ausgangsverbindungen in wenigen Schritten Substanzbibliotheken mit hoher struktureller Diversität zu synthetisieren.

Neben den oben bereits genannten Reaktionen (Strecker- und Mannich-Reaktion) wurden eine Reihe von MCRs mit Isocyaniden, sogenannte IMCRs entdeckt. Für diese Reaktionen ist ein System von Kurzschreibweisen entwickelt worden. **Tabelle 1-1** gibt einen Überblick über einige IMCRs. Die Kurzschreibweise setzt sich aus dem Anfangsbuchstaben der Namensreaktion, der Zahl der beteiligten Komponenten und dem Kürzel „CR“ für „*Component Reaction*“ zusammen.

Tabelle 1-1. Auswahl wichtiger IMCRs.

Reaktionstyp	Kurzschriftweise	Komponenten
Passerini ^[14-16]	P-3CR	3
Gewald ^[17, 18]	G-3CR	3
Ugi ^[10, 19]	U-4CR	4
Asinger ^[20-24]	A-4CR	4
Ugi-Mannich ^[10]	UM-5CR	5

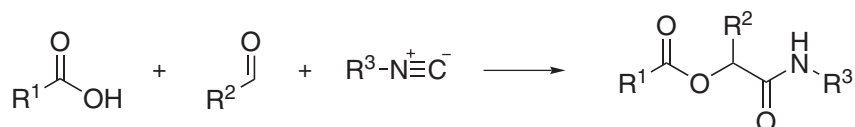
Die Suche nach neuen IMCRs bedient sich Methoden der kombinatorischen Chemie und ist längst nicht mehr abhängig von der zufälligen Entdeckung neuer Reaktionen.^[25] So ist es gelungen, durch Kombination von Ugi-Reaktion (U-4CR) und Asinger-Reaktion (A-4CR) gezielt eine IMCR mit sieben Komponenten zu finden.^[26]

Trotz ihrer hohen Selektivität und Ökonomie haben nur wenige IMCRs Einzug in die synthetische Chemie gefunden, während sie im Bereich der kombinatorischen Chemie weiter verbreitet sind. Dies liegt vor allem darin begründet, daß durch die einfache Variation der in den Komponenten eingesetzten Reste eine enorme Produktvielfalt erzielt werden kann. Im folgenden sollen zwei der wichtigsten MCRs näher beleuchtet werden, bei denen eine der eingesetzten Komponenten ein Isocyanid ist, die Passerini-3-Komponenten- und die Ugi-4-Komponenten-Reaktion. Beide Reaktionen sind sich ähnlich, sowohl in der Art der eingesetzten funktionellen Gruppen, als auch in der Art der gebildeten Produkte.

1.3 Multikomponentenreaktionen mit Isocyaniden

1.3.1 Die Passerini-Reaktion

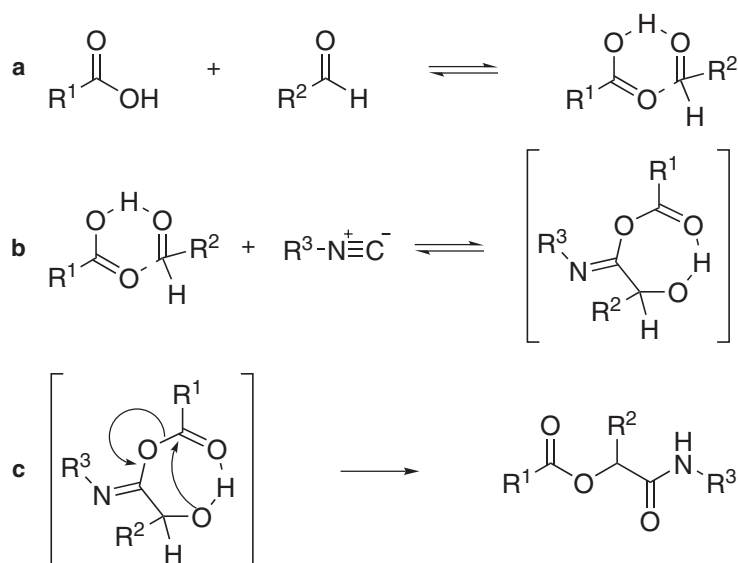
Von besonderem Interesse sind MCRs mit Isocyaniden (IMCRs). Die erste Reaktion dieser Art wurde 1921 von dem Italiener M. PASSERINI beschrieben.^[14] Sie spielt zwar für die in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen keine Rolle, sollte jedoch als erste entdeckte IMCR nicht unerwähnt bleiben. Wie **Schema 1-1** zeigt, handelt es sich um eine Dreikomponentenreaktion zwischen einer Carbonsäure, einer Oxokomponente (Aldehyd oder Keton) und einem Isocyanid unter Bildung eines α -Acyloxycarboxamids. Bei der Reaktion von Aldehyden und asymmetrischen Ketonen wird ein neues stereogenes Zentrum gebildet.



Schema 1-1. Allgemeine Darstellung der Passerini-Reaktion mit einem Aldehyd als Oxokomponente, als Beispiel für eine IMCR.

Die Passerini-Reaktion läuft bevorzugt in aprotischen Lösungsmitteln ab. Deshalb liegt ein nichtionischer Mechanismus nahe. Es wurde in der Vergangenheit eine Reihe von Überlegungen zum Mechanismus der Passerini-Reaktion angestellt.^[15, 16] Der in **Schema 1-2** dargestellte dreistufige Mechanismus ist bisher allgemein anerkannt. Er erklärt die experimentellen Befunde am besten.

Im Gleichgewichtsschritt **a** kommt es zur Bildung eines sechsgliedrigen, ungeladenen Addukts aus Carbonsäure- und Aldehydkomponente. Die Carbonsäurekomponente erhält den Charakter eines Carboxylats, die Aldehydkomponente wird am Sauerstoffatom protoniert, wodurch die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms erhöht wird. Gleichzeitig steigt die Nukleophilie des Sauerstoffatoms der Carbonsäure an.



Schema 1-2. Mechanismus der Passerini-3-Komponenten-Reaktion.

Die Erhöhung der Nukleophilie des Sauerstoffatoms und der Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffatoms ermöglicht die Reaktion des Addukts mit dem Isocyanid in Schritt **b**. Das Isocyanid greift zunächst nukleophil an das Carbonyl-Kohlenstoffatom der Oxokomponente an. Anschließend kommt es zum intramolekularen Angriff des in seiner Nukleophilie erhöhten Sauerstoffatoms an das aus dem Isocyanid stammende Kohlenstoffatom. Es wird ein sieben-

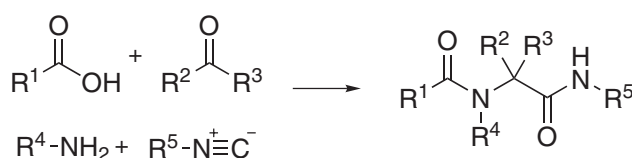
gliedriger Übergangszustand ausgebildet. Auch bei der Addition des Isocyanids handelt es sich um einen Gleichgewichtsschritt.

Es kommt in Schritt c schließlich zu einer intramolekularen Umacylierung unter Bildung des α -Acyloxycarboxamids. Auf die intramolekulare Acylierung wird bei der Beschreibung der Ugi-Reaktion näher eingegangen, da sie auch hier eine entscheidende Rolle spielt. Die intramolekulare Acylierung ist der einzige irreversible Schritt, sie verschiebt das Gleichgewicht der Gesamtreaktion in Richtung des Produktes.

Neben der hier am Beispiel gezeigten Passerini-Reaktion mit monofunktionellen Komponenten ist auch der Einsatz von bifunktionellen Komponenten möglich, es kommt zur Bildung von cyclischen Passerini-Produkten.^[27, 28]

1.3.2 Die Ugi-4-Komponenten-Reaktion

Die Reaktion der vier Komponenten Carbonsäure, Amin, Oxoverbindung (Aldehyd oder Keton) und Isocyanid wurde 1958 von I. UGI entdeckt. Die Ugi-Reaktion ist die MCR mit der größten Substratbreite. Daher ermöglichen Ugi-Reaktionen den Zugang zu Produkten mit großer struktureller Diversität. Die Oxokomponente kann ein Aldehyd oder Keton sein. Als Säurekomponente kommen nicht nur Carbonsäuren in Frage, auch andere acide Verbindungen können reagieren, z. B. Wasser, Phosphonsäuren, Stickstoffwasserstoffsäure etc. Ebenso kann die Aminkomponente variiert werden. Der Einsatz primärer und sekundärer Amine, Hydrazine etc. ist möglich. Die ursprüngliche Variante der Ugi-4-Komponenten-Reaktion (U-4CR) ist in **Schema 1-3** dargestellt. Die Reaktion von Carbonsäure, Aldehyd bzw. Keton, primärem Amin und Isocyanid führt zur Bildung eines α -Aminoacylamids.



Schema 1-3. Allgemeine Darstellung der Ugi-Reaktion (U-4CR).

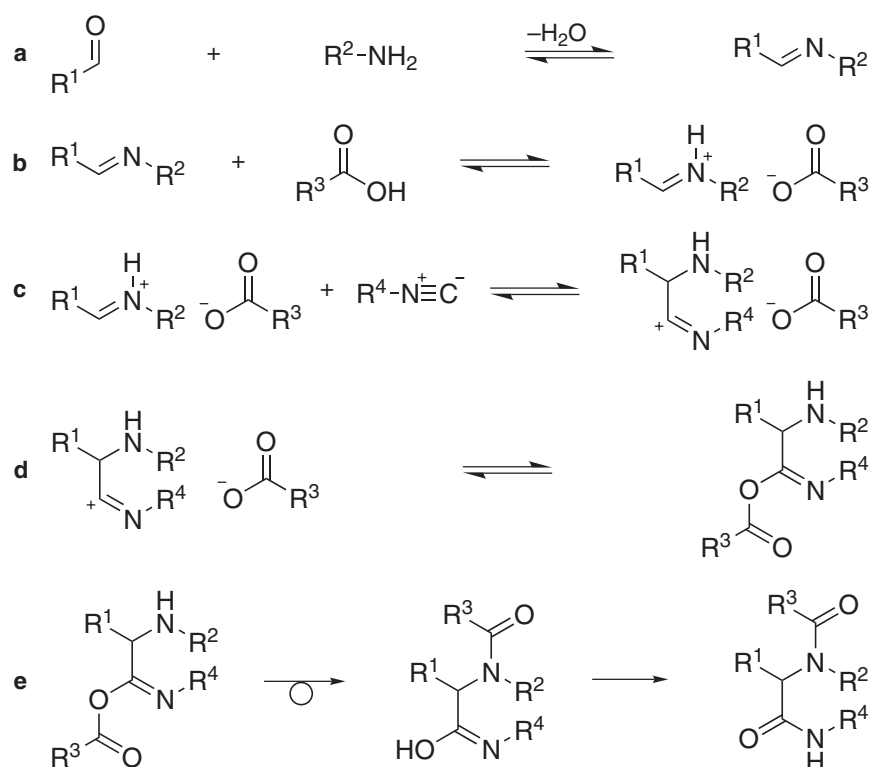
Bei der U-4CR werden zwei neue Amidbindungen gebildet. Die Struktur der α -Aminoacylamide ist peptidähnlich. Es wurden deshalb schon früh Strategien zur Nutzung der U-4CR in der Peptidsynthese entwickelt. Dabei wurde die U-4CR zur Kupplung von Peptidsegmenten und zum Aufbau von Peptidfragmenten eingesetzt.^[29]

Im Verlauf der U-4CR wird ein neues stereogenes Zentrum gebildet, wenn die Reste R^2 und R^3 unterschiedlich sind. Die Kontrolle der absoluten Konfiguration dieses Zentrums ist bis heute nicht endgültig gelöst. Versuche zur Beeinflussung der Konfiguration des stereogenen Zentrums wurden durch den Einsatz chiraler Komponenten als Edukte unternommen, z. B. Kohlenhydrat-Template als Aminkomponente.^[30, 31]

1.3.3 Mechanismus der Ugi-4-Komponenten-Reaktion

Die Ugi-4-Komponenten-Reaktion verläuft nach einem mehrstufigen Mechanismus, der sich in fünf Einzelschritte untergliedern lässt. Bei den ersten vier Schritten handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. Lediglich der fünfte Teilschritt, eine Umlagerung, ist irreversibel und führt zur Verschiebung der chemischen Gleichgewichte der vorangehenden Schritte hin zum Produkt.

Schema 1-4 zeigt den Mechanismus der Ugi-4-Komponenten-Reaktion. Im ersten Schritt (a) kommt es zur Kondensation der Oxokomponente (hier Aldehyd) mit dem primären Amin, es bildet sich unter Wasserabspaltung ein Imin.



Schema 1-4. Mechanismus der Ugi-4-Komponenten-Reaktion.

In Schritt **b** erfolgt die Protonierung des gebildeten Imins durch die Carbonsäurekomponente. Durch die Protonierung wird die Elektrophilie des Imin-Kohlenstoffatoms erhöht und damit der folgende nukleophile Angriff des Isocyanids (Schritt **c**) erleichtert. Bis hierher liegen die Reaktionspartner als Ionenpaar vor, einem Carboxylat-Anion und einem Iminium-Kation.

Es kommt in Schritt **d** zur Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen dem Sauerstoffatom des Carboxylats und dem Kohlenstoffatom des Iminium-Kations. Es bildet sich eine Struktur aus, die der eines Carbonsäureanhydrids entspricht, bei der jedoch ein *exo*-Sauerstoffatom gegen Stickstoff ($\text{N}-\text{R}^4$) ausgetauscht ist.

In Analogie zu Carbonsäureanhydriden, die starke Acylierungsmittel sind, fungiert auch das Heteroanalogon als Acylierungsmittel. Es kommt in Schritt **e** zur intramolekularen Übertragung des Acylrestes (R^3CO). Die einzige Position, die acyliert werden kann, ist das Stickstoffatom aus der Aminkomponente (R^2). Diese Art der intramolekularen Acylierung wurde erstmals 1910 von O. MUMM beschrieben,^[32, 33] sie wird deshalb auch Mumm-Umlagerung genannt.

Das bei der Mumm-Umlagerung gebildete Hydroxylimin tautomerisiert schließlich zum Amid und bildet damit das Produkt der Ugi-4-Komponenten-Reaktion, ein α -Aminoacylamid.

Bei allen Teilschritten des Mechanismus handelt es sich um Gleichgewichtsreaktionen. Eine Ausnahme stellt die Mumm-Umlagerung dar. Sie verläuft irreversibel und verschiebt damit das Gleichgewicht der Gesamtreaktion auf die Seite des Produkts.

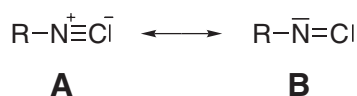
Die Triebkraft der Ugi-Reaktion ist die Oxidation des Isocyanid-Kohlenstoffatoms von der Oxidationsstufe II zur Oxidationsstufe IV.

1.4 Chemie und Eigenschaften von Isocyaniden

Isocyanide sind Verbindungen mit einer außergewöhnlichen funktionellen Gruppe. Den meisten Chemikern sind Isocyanide weitgehend unbekannt, weshalb sie häufig mit Cyaniden oder Isocyanaten verwechselt werden. In früherer Zeit wurde die Isocyanidgruppe als Isonitril bezeichnet. Nach moderner Nomenklatur existiert der Begriff des Isonitrils in organischen Verbindungen jedoch nicht mehr, es wird der Begriff des Isocyanids vorgezogen.

In Isocyaniden liegt das Kohlenstoffatom formal in der Oxidationsstufe II vor. Neben Isocyaniden weisen nur Carbene und Kohlenmonoxid formal zweiwertigen Kohlenstoff auf. Wie **Schema 1-5** zeigt, gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten der Darstellung der Isocyano-Gruppe mit Hilfe der Valenzschreibweise. Resonanzstruktur **A** liegt zwitterionisch vor, das Kohlenstoffatom trägt eine negative Ladung und besitzt ein Elektronenoktett. Dagegen ist

Resonanzstruktur **B** ungeladen, wobei das Kohlenstoffatom ein Elektronensextett besitzt. In beiden mesomeren Grenzstrukturen besitzt das Kohlenstoffatom ein freies Elektronenpaar.



Schema 1-5. Mesomere Grenzstrukturen der Isocyanid-Gruppierung.

Reaktionen von Isocyaniden sind geprägt von drei Eigenschaften, der α -Acidität, der Fähigkeit zur α -Addition und der Neigung zur Bildung von Radikalen.

Verantwortlich für die Reaktivität von Isocyaniden in Multikomponentenreaktionen ist ihre Fähigkeit zur α -Addition, d. h. die Reaktion mit Nukleophilen und Elektrophilen am Isocyanid-Kohlenstoffatom. Isocyanide sind damit eine der wenigen Verbindungsklassen, die an einem Atom mit Nukleophilen und Elektrophilen reagieren können.

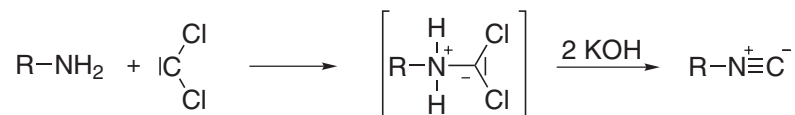
Hunderte von Naturstoffen aus vorwiegend marinen Organismen enthalten Isocyanogruppen. Sie weisen meist eine hohe antibiotische, fungizide und insektizide Wirksamkeit auf. Gleichzeitig ist die Toxizität für Warmblüter sehr gering.

Viele Naturstoffe werden als *N*-Formamide isoliert, sie stellen entweder Vorstufen von Isocyaniden oder deren Hydrolyseprodukte dar. Daher ist anzunehmen, daß die Anzahl von Naturstoffen mit Isocyanogruppen wesentlich größer ist.

Eine der auffälligsten Eigenschaften von flüchtigen Isocyaniden ist ihr äußerst intensiver Geruch, der, wie von GAUTIER beschrieben, „an Artischocken und Phosphor gleichzeitig erinnert.“^[34] Durch diesen Umstand war die Entwicklung der Chemie der Isocyanide in früheren Jahren stark gehemmt. So mußten Arbeiten mit Isocyaniden oft im Freien durchgeführt werden, da noch keine ausreichenden technischen Einrichtungen zum Schutz des Experimentators vor dem durchdringenden Geruch zur Verfügung standen.

Zur Synthese von Isocyaniden sind eine Reihe von Verfahren entwickelt worden.^[19, 35] Die erste Synthese eines Isocyanids wurde 1859 von W. LIEKE durch Umsetzung eines Alkyljodids mit Silbercyanid durchgeführt.^[36] Die Reaktion entspricht der Kolbe-Nitrilsynthese, wobei jedoch die Substitution des Iodids durch das ambidente Cyanidion nicht zum Alkylcyanid, sondern zum Alkylisocyanid führt, denn mit Silbercyanid verläuft die Reaktion über einen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus. Das ionische Intermediat reagiert mit dem elektronegativeren Ende des Cyanidions (HSAB-Konzept,^[37] Kornblum-Regel^[38]).

Eine weitere Möglichkeit, die erstmals 1867 von A. W. HOFFMANN durchgeführt wurde,^[39] ist die Addition von Dichlorcarben an primäre Amine mit anschließender zweifacher Eliminierung von Chlorwasserstoff.

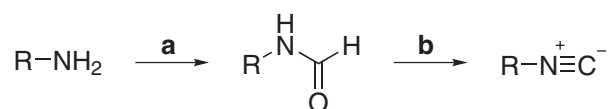


Schema 1-6. Synthese von Isocyaniden durch Addition von Dichlorcarben an primäre Amine.

Nachteilig bei dieser Methode sind die stark basischen Reaktionsbedingungen, unter denen die Bildung des Carbens und die Eliminierung von Chlorwasserstoff ablaufen. Ihre Anwendung bleibt deshalb beschränkt auf die Synthese einfacher Alkylisocyanide.

Die beiden bisher beschriebenen Verfahren zur Synthese von Isocyaniden sind aufgrund ihrer geringen Selektivität bzw. drastischen Reaktionsbedingungen ungeeignet zur Synthese von hochfunktionalisierten und racemisierungsempfindlichen Isocyaniden.

Heute werden Isocyanide deshalb meist, wie in **Schema 1-7** dargestellt, durch Dehydratisierung von *N*-Formamiden unter basischen Bedingungen hergestellt. *N*-Formamide sind leicht durch Umsetzung von primären Aminen mit Ameisensäure oder Ameisensäureestern zugänglich. Zur Eliminierung von Wasser aus *N*-Formamiden werden Dehydratisierungsmittel wie Phosphorylchlorid oder Phosgen eingesetzt.



Schema 1-7. Synthese von Isocyaniden über *N*-Formamide. **a:** Ameisensäuremethylester; **b:** POCl₃, NEt₃.

Wichtig dabei ist es, die Dehydratisierung unter basischen Bedingungen durchzuführen. Dazu werden oft Basen wie Triethylamin, Hünigs-Base (Diisopropylethylamin) oder DABCO (Diazabicyclo[2.2.2]octan) eingesetzt. Andernfalls erfolgt die sofortige Hydrolyse des gebildeten Isocyanids zurück zum *N*-Formamid.

1.5 Cyclische Varianten von Ugi-Reaktionen

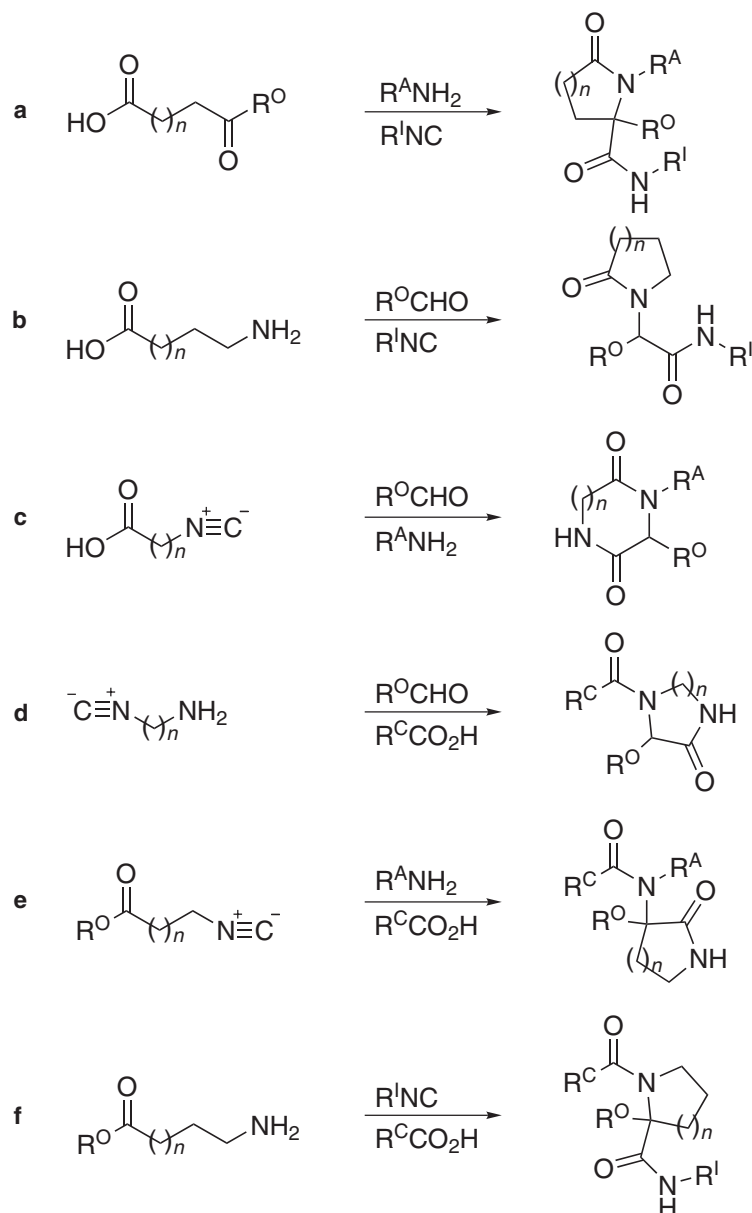
Bei allen bisher beschriebenen U-4CR werden vier Komponenten miteinander zur Reaktion gebracht. Jede Komponente trägt genau eine funktionelle Gruppe, die gebildeten Produkte sind acyclisch.

Wird jedoch eine bifunktionelle Komponente eingesetzt, also eine Komponente, die zwei verschiedene funktionelle Gruppen in sich vereinigt, so sind die Produkte der Ugi-Reaktion cyclisch. Da bei dieser Art von Ugi-Reaktion nur drei Komponenten eingesetzt werden, die aber insgesamt vier funktionelle Gruppen tragen, wird sie „Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion“ genannt. Sie ermöglicht den Aufbau hochsubstituierter Heterocyclen mit geringem synthetischen Aufwand. Multikomponentenreaktionen mit bifunktionellen Komponenten sind jedoch trotz ihres großen Potentials in der Literatur nur selten beschrieben worden.

Weiterhin ist der Einsatz von bi- oder polyfunktionellen Komponenten mit zwei oder mehr identischen funktionellen Gruppen denkbar, z. B. Diamine, Dicarbonsäuren usw. BIENAYMÉ *et al.* beschrieben die Umsetzung von Pyridin-2,6-dicarbonsäure in einer Ugi-4-Komponentenreaktion, die unter zweifacher Reaktion an beiden Carbonsäuren zu symmetrischen Produkten führt.^[40]

Bei der Verwendung von Edukten mit drei unterschiedlichen funktionellen Gruppen sind die Produkte der Ugi-Reaktion Bicyclen. Ugi-Reaktionen mit trifunktionellen Reaktanden wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Insgesamt existieren sechs verschiedene Möglichkeiten, die vier bei der U-4CR eingesetzten funktionellen Gruppen zu bifunktionellen Komponenten zusammenzufassen. **Schema 1-8** zeigt alle Kombinationen von zwei Funktionalitäten in einer Komponente anhand hypothetischer Beispiele. Von diesen Beispielen sind bisher die Varianten **a**, **b**, **c** und **f** realisiert worden.^[10]



Schema 1-8. Mögliche bifunktionelle Komponenten in Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen (Reste: R^{O} = Oxoverbindung, R^{C} = Carbonsäure, R^{I} = Isocyanid, R^{A} = Amin).

Die Reaktion einer Oxocarbonsäure mit einer Amin- und einer Isocyanokomponente (**Schema 1-8 a**) führt zu Bildung von Lactamen. Mit Hilfe dieser Variante ist die Synthese fünf- bis achtgliedriger hochsubstituierter Lactame wie mit keiner anderen Methode möglich. Sie wurde bereits um 1968 beschrieben,^[41] ist aber erst in neuerer Zeit wieder aufgegriffen worden,^[42, 43] wobei auch Varianten zur Synthese von Lactamen an fester Phase entwickelt wurden.^[44-46]

Durch den Einsatz von Aminocarbonsäuren (**Schema 1-8 b**) ist ebenfalls der Aufbau von Lactamen möglich, wobei die Stärke dieser Variante darin liegt, gleichzeitig einen Stickstoff-

substituenten aufbauen zu können, der die Reste der Oxokomponente und des Isocyanids trägt. Der Lactam-Ring selbst bleibt dabei unsubstituiert bzw. trägt nur Substituenten, die schon vor der Reaktion in der Aminocarbonsäure vorhanden waren. β -Aminosäuren werden nach dieser Methode schon seit längerer Zeit zu β -Lactamen umgesetzt.^[28, 47-50] Die Verwendung von α -Aminosäuren ist jedoch nicht möglich, da sie zur Bildung von dreigliedrigen Lactamen führen würde, deren Ringspannung bei weitem zu hoch wäre, sie reagieren in der Ugi-5-Zentren-3-Komponenten-Reaktion.^[50-54]

Die Synthese von Isocyanocarbonsäuren ist in der Literatur an wenigen Beispielen beschrieben.^[55] Jedoch wurden die synthetisierten Isocyanocarbonsäuren nicht in Ugi-Reaktionen eingesetzt, sondern zur Totalsynthese eines Naturstoffes.

Schema 1-8 f zeigt die Synthese von hochsubstituierten cyclischen Aminen aus Oxoaminen. Die abgebildete Reaktion steht nur stellvertretend für die Reaktion von cyclischen Iminen in Ugi-Reaktionen, denn Oxoamine cyclisieren unter Bildung von Iminen.^[56, 57] Die Reaktivität von cyclischen Iminen ist nicht überraschend, denn bei konventionellen acyclischen Ugi-Reaktionen können die Ausbeuten durch Vorkondensation von Amin- und Oxokomponente leicht erhöht werden.

Die in **Schema 1-8 d** und **e** dargestellten Ugi-Reaktionen sind bisher nicht publiziert worden. Sie stellen aber potentiell interessante Varianten zur Synthese stickstoffhaltiger Heterocyclen dar. Eine allgemeine Übersicht über die Synthese von Heterocyclen ist kürzlich erschienen.^[58]

2 AUFGABENSTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von bicyclischen Lactamen, die als Bausteine für Peptidmimetika Verwendung finden können. Die dabei angestrebte Synthese soll möglichst konvergent sein und unter hoher Atomökonomie ablaufen. Zudem soll sie ein breites Produktspektrum eröffnen. Hier ist besonders die selektive Einführung von Substituenten wichtig (s. **Abbildung 2-1**). Erst die sinnvolle Plazierung von Substituenten ermöglicht den Einsatz von bicyclischen Lactamen als Peptidmimetika, indem Verknüpfungsstellen zwischen dem zentralen Baustein und Peptidketten eingeführt werden können.

Multikomponentenreaktionen werden seit langer Zeit in der kombinatorischen Synthese eingesetzt. Sie gehören zu den Reaktionen mit der höchsten Atomökonomie. Gleichzeitig ist es durch Variation der eingesetzten Komponenten möglich, eine große Variabilität der Produkte zu erreichen.

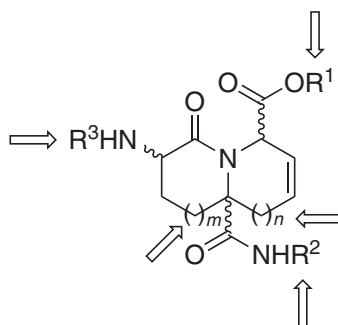


Abbildung 2-1. Grundgerüst eines trisubstituierten bicyclischen Lactams.

Abbildung 2-1 zeigt das Grundgerüst eines bicyclischen Lactams mit allen seinen Variablen, die durch Pfeile gekennzeichnet sind. Variabel sind:

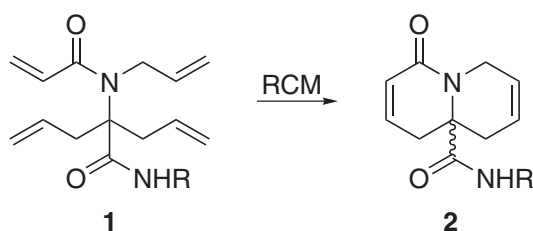
- Größe der Ringe,
- stereochemische Anordnung der Seitenketten,
- Art der Substituenten R^1 , R^2 und R^3 .

Zum Aufbau des Lactam-Ringes soll die Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion angewendet werden. Sie erfüllt die Forderungen an Atomökonomie und Variabilität der verwendeten Komponenten.

Der Aufbau des olefinischen Ringes soll durch Ringschlußmetathese erfolgen. Dazu muß das durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion aufgebaute Lactam entsprechende olefinische Substituenten tragen. Damit verbunden ist die Synthese der eingesetzten Komponenten.

Die Abfolge aus Multikomponentenreaktion und Olefinmetathese zur Bildung von Bicyclen ist bisher unbekannt. Sie ist die Vereinigung von zwei leistungsfähigen Konzepten der organischen Synthese.

Außerdem soll, wie in **Schema 2-1** gezeigt, ein bicyclisches System durch doppelte Ringschlußmetathese aufgebaut werden, d. h. ein acyclisches Tetraolefin **1** wird durch zweifache Metathese zum Bicyclus **2** geschlossen. Die Synthese des Tetraolefins erfolgt durch Ugi-4-Komponenten-Reaktion.



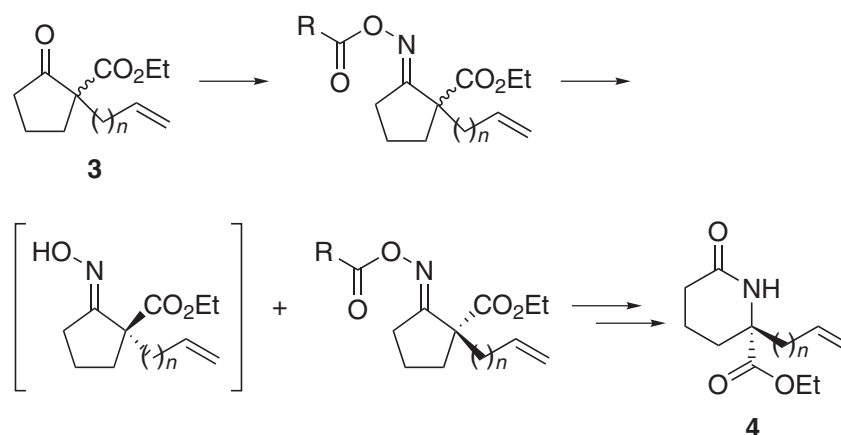
Schema 2-1. Aufbau eines bicyclischen Lactams durch doppelte Ringschlußmetathese (RCM).

Besonders reizvoll bei diesen Synthesen ist die Kombination der Ugi-Reaktion als Multikomponentenreaktion (MCR) mit der Ringschlußmetathese (RCM) in zwei aufeinanderfolgenden synthetischen Schritten. Die Anwendung dieser beiden Methoden ermöglicht die geforderte hohe Konvergenz bei gleichzeitiger hoher Atomökonomie.

3 DURCHFÜHRUNG UND DISKUSSION

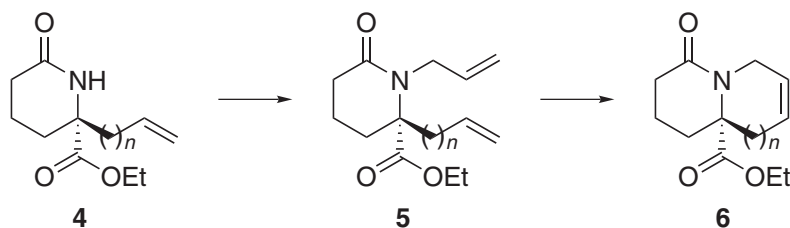
3.1 Vorausgehende Arbeiten

Die Synthese von bicyclischen Lactamen als Bausteine für Peptidmimetika ist schon in früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe Westermann behandelt worden.^[59-63] Ausgangspunkt für die Synthese von enantiomerenreinen bicyclischen Lactamen waren racemische β -Ketoester **3**. **Schema 3-1** zeigt die Synthese von enantiomerenreinen monocyclischen Lactamen **4** durch enzymatische Racematspaltung. Der Zugang zu Lactamen erfolgt durch Beckmann-Umlagerung von Oxim-Tosylaten. Die Kettenlänge der olefinischen Seitenkette kann dabei variiert werden ($n = 1-4$).^[60]



Schema 3-1. Synthese enantiomerenreiner substituierter Lactame durch enzymkatalysierte kinetische Racematspaltung.^[60, 63]

Durch *N*-Alkenylierung von monocyclischen Lactamen **4** mit Allylbromid werden α,ω -unge-sättigte Lactame **5** erhalten. Es wurden Versuche unternommen, die *N*-Alkenylierung mit substituierten Allylbromiden durchzuführen, die jedoch nicht zum Erfolg führten. Der Ring-schluß zum Bicyclus erfolgt nach der *N*-Alkenylierung durch Olefinmetathese, wobei bicycli-sche Lactame **6** mit variablen Ringgrößen erhalten werden. **Schema 3-2** verdeutlicht den schrittweisen Aufbau des Bicyclus **6**.



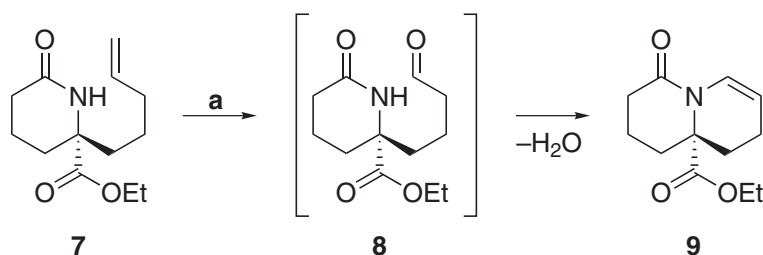
Schema 3-2. Synthese von bicyclischen Lactamen durch Alkenylierung und Ringschlußmetathese.^[60, 63]

Ein Vorteil der beschriebenen Vorgehensweise liegt in der stereoselektiven Synthese von bicyclischen Lactamen. Das stereogene Zentrum wird relativ früh in der Synthesesequenz festgelegt und unterliegt keiner Racemisierung, da es als quartäres Zentrum vorliegt. Beide Enantiomere sind durch kinetische Racematspaltung zugänglich.

Dagegen ist es nicht ohne weiteres möglich, Seitenketten in die Bicyclen einzubringen, an denen die Verknüpfung zu Peptidketten ermöglicht wird. Erst sie gestattet Verwendung der bicyclischen Lactame als Peptidmimetika.

In Anlehnung an diese Vorarbeiten sind daher im Rahmen dieser Arbeit Anstrengungen unternommen worden, bicyclische Lactame aufzubauen, die bereits Seitenketten tragen oder leicht funktionalisiert werden können.^[61]

Eine sehr einfache Art, ausgehend von einem Alkenyllactam **7** zu einem bicyclischen Lactam zu gelangen, zeigt **Schema 3-3**. In der Absicht durch Ozonolyse des Olefins **7** zum Aldehyd **8** zu gelangen, konnte der Ringschluß zum Bicyclus **9** beobachtet werden. Die Ausbeuten sind dabei mit 30 % nur mäßig. Der bei der Cyclisierung gebildete ungesättigte Ring enthält die Doppelbindung in Konjugation zum Stickstoffatom des Lactams.



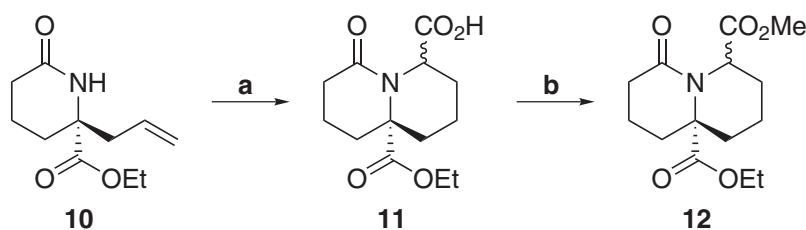
Schema 3-3. Ringschluß durch Ozonolyse eines olefinischen Lactams **7**. a:
O₃, -50 °C, reduktive Aufarbeitung, 30 %.

Der Bicyclus **9** stellt mit seiner Doppelbindung eine Position zur weiteren Funktionalisierung zur Verfügung. Es ist jedoch nicht möglich, bereits vorher den Lactamring zu funktionalisieren, um weitere Anknüpfungspunkte zu Peptidketten einzuführen. Aufgrund der mäßigen

Ausbeuten und der schlechten Reproduzierbarkeit bei der Synthese von **9** wurde nach weiteren effizienteren Möglichkeiten gesucht.

Bereits im Rahmen der Diplomarbeit^[61] wurde die Kombination aus Hydroformylierung und Amidocarbonylierung als Möglichkeit zum Aufbau des zweiten Ringes untersucht. Dabei wurden grundlegende Arbeiten von I. OJIMA zum Vorbild genommen,^[64, 65] in denen der Aufbau eines Ringes durch Hydroformylierung eines Olefins unter anschließender intramolekularer Cyclisierung mit der NH-Gruppe eines Lactams erfolgt.

Schema 3-4 zeigt die Sequenz aus Hydroformylierung und Amidocarbonylierung. Dabei wird aus dem olefinischen Lactam **10** in einem Schritt der Bicyclus **11** gebildet, wobei zwei neue Kohlenstoffatome eingeführt werden. Die anschließende Veresterung der Carbonsäure zum Ester **12** erfolgt lediglich zur einfacheren Isolierung des Produktes.



Schema 3-4. Aufbau eines bicyclischen Lactams durch Hydroformylierung/Amidocarbonylierung. **a:** $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (Kat.), H_2/CO , 150 bar, 125 °C; **b:** CH_3N_2 , 32 % (Gesamtausbeute).

Auch die Ausbeuten der Hydroformylierung/Amidocarbonylierung sind nicht befriedigend. Es werden Ausbeuten von ca. 30 % erreicht. Zudem ist die Stereoselektivität der Reaktion nicht steuerbar. Es entsteht ein Gemisch zweier Diastereomere. Die Hydroformylierung/Amidocarbonylierung wird unter Druck im Autoklaven mit einem Gemisch aus Wasserstoff und Kohlenmonoxid (1:1) durchgeführt. Der damit verbundene apparative Aufwand und die erforderlichen Sicherheitsvorkehrungen sind ein Nachteil dieser Methode.

Alle beschriebenen Vorarbeiten führten letztendlich nicht zu den gewünschten Ergebnissen, nämlich der stereo- und regioselektiven Synthese von bicyclischen Lactamen mit Anknüpfungspunkten für Peptidseitenketten. Die Reaktionen ergeben nur mäßige Ausbeuten und erfüllen damit nicht die Forderung nach Atomökonomie und Effizienz.

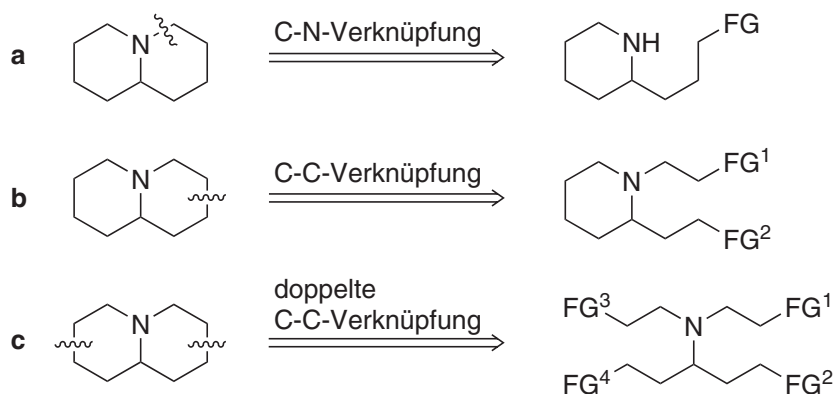
Durch die Knüpfung einer Vielzahl von neuen Bindungen und der Perspektive, aus sehr einfachen Komponenten in nur einem Schritt eine komplexe Struktur aufbauen zu können, ist die Ugi-Reaktion eine vielversprechende Alternative zu den angesprochenen Reaktionen. Die klassische Ugi-4-Komponenten-Reaktionen liefert dabei offenkettige Grundgerüste.

Im folgenden wird zunächst die Synthese von Grundgerüsten für bicyclische Lactame beschrieben, die anfangs offenkettig vorliegend, durch Ringschlußmetathese zu Bicyclen umgesetzt werden sollen.

3.2 Tetraolefine durch U-4CR

Wie bereits beschrieben, enthalten die hier behandelten bicyclischen Lactame Grundstrukturen, die durch Ugi-Reaktionen aufgebaut werden können. Ein Ansatz zur Synthese bicyclischer Systeme besteht darin, beide Ringe des Bicyclus aus acyclischen Systemen aufzubauen.

Zur Synthese bicyclischer Systeme sind mehrere Ansätze denkbar. **Schema 3-5** illustriert retrosynthetisch am Beispiel eines unsubstituierten Perhydrochinolizins **13** einige der Möglichkeiten von Bindungsknüpfungen. Dabei ist grundsätzlich die Bindungsbildung zwischen einem Kohlenstoffatom und einem Heteroatom (a) und der C–C-Verknüpfung (b und c) zu unterscheiden.



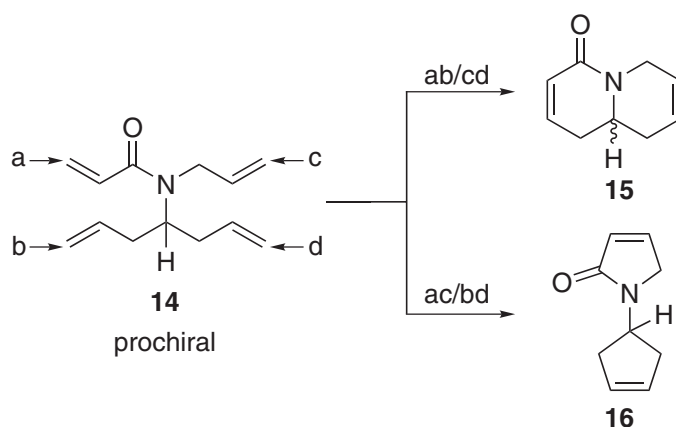
Schema 3-5. Retrosynthetische Analyse der Möglichkeiten zum Aufbau von Bicyclen mit Stickstoff als Brückenkopfatom (FG=funktionelle Gruppe).^[66]

In den Fällen **a** und **b** ist einer der beiden Cyclen bereits vorhanden und ein zweiter wird neu aufgebaut. Fall **c** dagegen geht von einem acyclischen System aus, wobei die Bildung des Bicyclus durch doppelten Ringschluß erfolgt; es werden also zwei neue C–C-Bindungen in einem Schritt geknüpft.

Schema 3-5 läßt den Modus der C–N- bzw. C–C-Verknüpfung offen. Es werden keine Aussagen über die Art der miteinander reagierenden funktionellen Gruppen (FG) getroffen. Im Fall **c** ist es jedoch notwendig, daß die eingesetzten funktionellen Gruppen unter gleichen Bedingungen miteinander reagieren, da nur dann die Bildung des bicyclischen Systems in einem Schritt möglich ist.

Je nach Art der eingesetzten funktionellen Gruppen $\text{FG}^1\text{--FG}^4$ sind außerdem einige Sonderfälle für Fall c zu berücksichtigen. So könnten die Gruppen FG^1 und FG^4 sowie FG^2 und FG^3 miteinander reagieren, bedingt durch die freie Drehbarkeit um die zentrale C–N-Bindung des acyclischen Systems. Dies spielt für das gezeigte unsubstituierte Perhydrochinolizin **13** keine Rolle, führt aber bei asymmetrischer Anordnung von Substituenten zur Bildung von racemischen Gemischen bzw. bei Anwesenheit anderer stereogener Zentren von Diastereomergemischen.

Ein weiterer Sonderfall ist die Reaktion zwischen den Gruppen FG^1 und FG^3 sowie FG^2 und FG^4 . Sie führt zur Bildung zweier Fünfringe, die über die zentrale C–N-Bindung miteinander verbunden sind. **Schema 3-6** verdeutlicht beide der genannten Cyclisierungsmodi anhand des Tetraolefins **14**, dessen Substituenten am Stickstoffatom a und c unterschiedlich sind. Durch diese Asymmetrie wird bei der doppelten Ringschlußmetathese ab/cd ein Racemat **15** gebildet. Bei der Cyclisierung kann so der anellierte Bicyclus **15** oder das „hantelförmige“ System **16**, das achiral ist, gebildet werden.



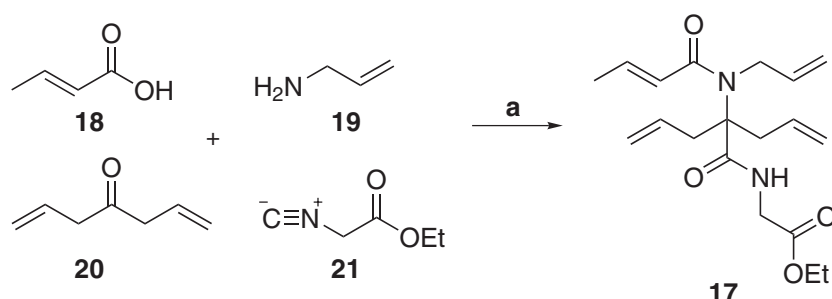
Schema 3-6. Verschiedene Cyclisierungsmodi der doppelten Ringschlußmetathese.^[66]

Als Teil dieser Arbeit soll ein vierfach funktionalisiertes acyclisches System aufgebaut werden, das durch doppelte Cyclisierung gemäß **Schema 3-5 c** in einen Bicyclus überführt wird. Zum Aufbau beider Ringe soll die Ringschlußmetathese von Olefinen eingesetzt werden. Daher sind für die funktionellen Gruppen $\text{FG}^1\text{--FG}^4$ terminale Olefine zu wählen.

Durch den Einsatz moderner Metathese-Katalysatoren des „Grubbs“-Typs^[67, 68] würden in einem Schritt beide Ringe des bicyclischen Systems gebildet werden. Der Schlüsselschritt zum Aufbau eines Bicyclus ist damit eine doppelte Ringschlußmetathese, die selektiv zur Bildung der beiden Sechsringe führen muß.

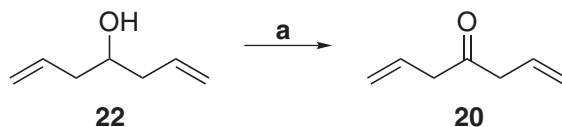
Ausgangspunkt für die doppelte Ringschlußmetathese ist das Tetraolefin **17** (Schema 3-7). Das Grundgerüst der Struktur ist ein α -Aminoacylamid, das Produkt einer Ugi-4-Komponenten-Reaktion aus Carbonsäure, Amin, Keton und Isocyanid. Durch entsprechende Wahl von olefinischen Komponenten sollte das Tetraolefin **17** durch eine U-4CR herstellbar sein.

Schema 3-7 zeigt die Synthese des Tetraolefins **17** durch U-4CR aus den drei olefinischen Komponenten Crotonsäure **18**, Allylamin **19** und 1,6-Heptadien-4-on **20**, sowie dem Isocyanid **21**. Interessant hierbei ist der Aufbau der komplexen Struktur **17** aus sehr einfachen und leicht zugänglichen Komponenten. Bis auf das Keton **20** und das Isocyanid **21** sind die Komponenten kommerziell verfügbar. Das Isocyanid **21** ist leicht aus Glycinmethylester synthetisierbar (s. Abschnitt 3.6, S. 48).



Schema 3-7. Synthese des Tetraolefins **17** durch U-4CR. a: MeOH, RT, 2 d, 30 %.

Das Keton **20** kann, wie in Schema 3-8 gezeigt, durch Jones-Oxidation (Chrom(VI)-oxid in verd. Schwefelsäure) des entsprechenden sekundären Alkohols **22** in einer Ausbeute von 42 % hergestellt werden. Der dazu erforderliche Alkohol **22** ist kommerziell verfügbar. Die Jones-Oxidation hat sich in der Literatur als einzige effiziente Methode herausgestellt.^[69] Bei der Anwendung von anderen Methoden, z. B. der Swern-Oxidation kommt es verstärkt zur Isomerisierung der Doppelbindungen und zur Polymerisation.



Schema 3-8. Jones-Oxidation von 1,6-Heptadien-4-ol **22**. a: Jones Reagenz, 42 %.

Im Falle der Carbonsäurekomponente wurde keine Acrylsäure, die ein terminales Olefin enthalten würde, sondern Crotonsäure **18** eingesetzt, die eine interne Doppelbindung enthält.

Für die Ringschlußmetathese spielt dies keine Rolle, da bei der Metathese in Gegenwart der internen Doppelbindung Propen gebildet wird, welches wie Ethen gasförmig ist und somit entweichen kann. Das Entweichen eines gasförmigen Metatheseprodukts ist die Triebkraft für die Ringschlußmetathese.

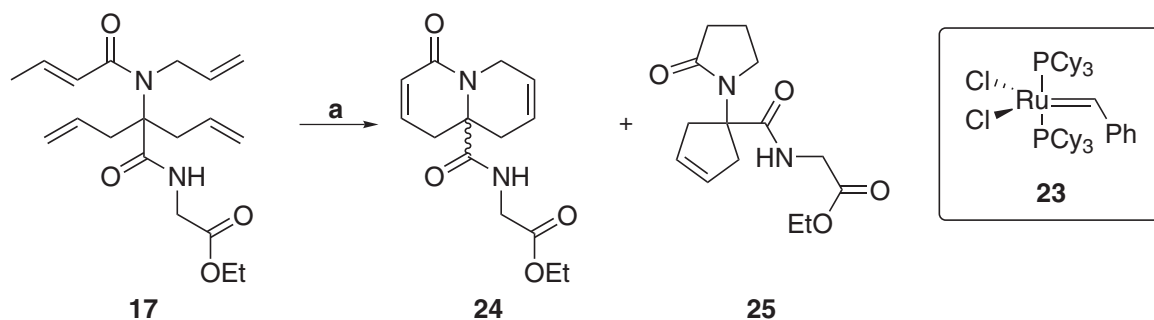
Crotonsäure **18** wurde deshalb gewählt, weil sie stabiler als Acrylsäure ist, nicht zur spontanen Polymerisation neigt und deshalb auch keine Stabilisatoren enthält.

Die U-4CR zu **17** verläuft innerhalb von zwei Tagen bei Raumtemperatur mit Methanol als Lösungsmittel. Es konnte nach säulenchromatographischer Reinigung eine Ausbeute von 30 % erzielt werden.

Ugi-Reaktionen mit ungesättigten Komponenten sind bislang unbekannt, obwohl die C–C-Doppelbindung selbst nicht an der Ugi-Reaktion teilnimmt und durch olefinische Reste eine Fülle von Möglichkeiten zur weiteren Derivatisierung und Funktionalisierung bereitgestellt wird. Die Olefinmetathese ist nur eine dieser Möglichkeiten.

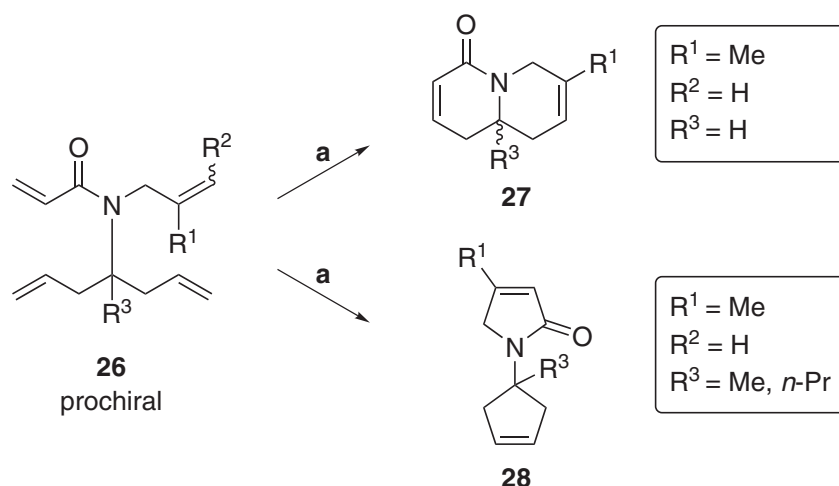
Bei der Bildung des anellierten Bicyclus durch doppelte Ringschlußmetathese wird ein stereogenes Zentrum generiert. Eine stereoselektive Metathese würde den Einsatz von chiralen Metathese-Katalysatoren erfordern. Chirale Katalysatorsysteme zur Olefinmetathese sind von HOVEYDA entwickelt worden.^[70] Sie wurden noch nicht zur doppelten Ringschlußmetathese eingesetzt. Zudem sind sie noch nicht kommerziell verfügbar.

Die doppelte Ringschlußmetathese von **17** wird mit dem „Grubbs“-Katalysator erster Generation **23** bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt. Es werden 5 mol% des Katalysators **23** zugesetzt. Dabei muß das Tetraolefin in verdünnter Lösung vorliegen, um die intermolekulare Metathese zurückzudrängen, die zu Oligomeren und Polymeren führen würde. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie weitgehend von Resten des Katalysators befreit. Eine Auftrennung der beiden Produkte kann jedoch nicht erreicht werden.



Schema 3-9. Doppelte Ringschlußmetathese von **17** mit dem „Grubbs“-Katalysator erster Generation **23**. a: $[\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]\text{CHPh}$ **23**, CH_2Cl_2 , RT, 74 %.

Noch während der Anfertigung dieser Arbeit wurde von der chinesischen Gruppe um S. MA eine ähnliche doppelte Ringschlußmetathese veröffentlicht.^[66] Wie in **Schema 3-10** gezeigt, werden Tetraolefine des Typs **26** eingesetzt ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{H}$ etc.). Dabei wurden Systeme mit Substituenten am Brückenkopfatom ($\text{R}^3=\text{Me}$, $n\text{-Pr}$) und ohne Substituent ($\text{R}^3=\text{H}$) untersucht. Wie sich herausstellte, führt die Ringschlußmetathese unter Verwendung des Grubbs-Katalysators **23** mit $\text{R}^3=\text{H}$ zur selektiven Bildung des anellierten Bicyclus **27**, während im anderen Fall ($\text{R}^3 \neq \text{H}$) hauptsächlich der „hantelförmige“ Bicyclus **28** gebildet wird. Die von der chinesischen Gruppe publizierten Resultate bestätigen damit die Tatsache der Bildung von Produktgemischen aus anelliertem und „hantelförmigem“ Bicyclus.



Schema 3-10. Von S. MA veröffentlichte doppelte Ringschlußmetathese. a: 5 mol% $[\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]\text{CHPh}$ **23**, CH_2Cl_2 , Rückfluß.^[66]

Die Regioselektivität der Metathese ist also abhängig vom Substituenten am Brückenkopfkohlenstoffatom (R^3). Substituenten an der C–C-Doppelbindung (R^1 und R^2) haben dagegen nur einen geringen Einfluß auf die Regioselektivität der Ringschlußmetathese. Da die doppelte Olefinmetathese mit einem Substituenten am Brückenkopfkohlenstoffatom zu nicht trennbaren Produktgemischen führt, wurde diese Strategie (s. **Schema 3-9**) zur Synthese von bicyclischen Lactamen nicht weiter verfolgt.

Ein weiterer Nachteil dieser Methode liegt darin, daß die doppelte Ringschlußmetathese der Schritt ist, bei dem die Konfiguration des stereogenen Zentrums am Brückenkopfkohlenstoffatom festgelegt wird, da das Tetraolefin prochiral ist. Ideal wäre es jedoch, wenn die Absolutkonfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums durch bereits vorhandene Reste beeinflusst wird, d. h. chirale, nicht-racemische Edukte verwendet werden.

Dennoch ist diese Synthese ein Beispiel für eine Ugi-Reaktion, die aus sehr einfach zugänglichen Ausgangsstoffen in zwei synthetisch leicht durchführbaren Schritten komplexe bicyclische Systeme aufbaut. Nachteilig dabei sind die Bildung von Produktgemischen und das Fehlen von Stereoselektivität bei der Metathese. Bei Verfügbarkeit von chiralen Katalysatoren für die Olefinmetathese könnten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Die zukünftige Entwicklung neuer Katalysatorsysteme zur Olefinmetathese könnte zudem den selektiven Aufbau von bicyclischen Lactamen ermöglichen.

Zwar enthält der gebildete anellierte Bicyclus zwei durch Olefinmetathese gebildete C–C-Doppelbindungen, stellt aber direkt keine Gruppen zur Verfügung, die als Anknüpfungspunkte für Peptidketten fungieren können. Im Anschluß an die Ringschlußmetathese ist es daher wichtig, die vorhandenen Doppelbindungen des Bicyclus weiter zu funktionalisieren. Dabei ist mit Problemen bei der Regio- und Stereoselektivität zu rechnen.

Im folgenden soll deshalb die Synthese von bicyclischen Lactamen vorgestellt werden, bei denen zunächst nur das monocyclische Lactam durch eine Ugi-Reaktion aufgebaut wird. Die Synthese des zweiten Ringes erfolgt im Anschluß daran durch Ringschlußmetathese.

3.3 Lactame durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion – Möglichkeiten und Grenzen

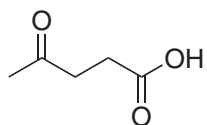
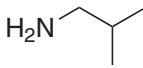
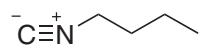
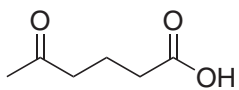
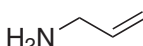
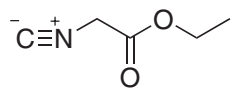
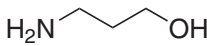
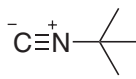
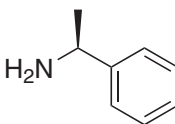
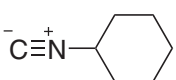
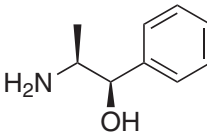
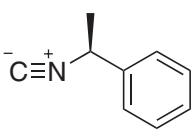
Die Synthese von Lactamen durch Ugi-Reaktionen mit Ketocarbonsäuren ist bisher nur in wenigen Beispielen beschrieben worden,^[42, 43, 45, 71] obwohl diese Methode ein hohes synthe-

tisches Potential besitzt; werden doch komplex substituierte Lactame in einem Schritt aus sehr einfachen Edukten aufgebaut.

Aufgrund von fehlenden Erfahrungen mit Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen gilt es zunächst, die Substratbreite der Multikomponentenreaktion zu ermitteln. Dazu wurde eine Reihe von Testreaktionen durchgeführt, wobei Kombinationen von einfachen Aminen, Isocyaniden und Ketocarbonsäuren als Komponenten eingesetzt wurden.

Der Einfluß von chiralen, nicht-racemischen Komponenten in einer diastereoselektiven Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen ist bisher noch nicht untersucht worden. Dabei ist es leicht vorstellbar, in jede der verwendeten Komponenten stereogene Zentren einzubringen. Bei den hier durchgeführten Testreaktionen wurden chirale Amine und ein chirales Isocyanid eingesetzt. **Tabelle 3-1** zeigt alle verwendeten Komponenten.

Tabelle 3-1. In Testreaktionen eingesetzte Komponenten.

Ketocarbonsäuren	prim. Amine	Isocyanide
 29	 31	 35
 30	 19	 21
	 34	 38
	 32	 37
	 33	 36

Die Zahl der aus diesen Komponenten synthetisierbaren Produkte beträgt 50 ($=2 \cdot 5 \cdot 5$). Es wurden jedoch nicht alle möglichen Kombinationen der Komponenten realisiert.

Als bifunktionelle Edukte wurden die beiden Ketocarbonsäuren Laevulinsäure **29** und 5-Oxo-hexansäure **30** eingesetzt. Bei Laevulinsäure handelt es sich um eine γ -Ketocarbonsäure, 5-Oxohexansäure ist eine δ -Ketocarbonsäure. Sie unterscheiden sich in ihrer Kettenlänge und ergeben daher in der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion γ - und δ -Lactame.

Zur Evaluierung der Bandbreite einsetzbarer primärer Amine werden fünf verschiedene Amin-komponenten eingesetzt.

Isobutylamin **31** als einfachstes Amin wurde schon in den Arbeiten von HARRIMAN^[42] verwendet. Es dient zum Vergleich mit den bereits veröffentlichten Arbeiten.

Allylamin **19** wird als olefinische Komponente eingesetzt. Ugi-Reaktionen mit olefinischen Komponenten sind bisher nicht bekannt. Es soll sichergestellt werden, daß die olefinische Doppelbindung nicht zu Nebenreaktionen führt.

Der Einfluß eines stereogenen Zentrums in der Aminkomponente auf das in der Ugi-Reaktion neu gebildete stereogene Zentrum wird durch Einsatz von (*S*)-(-)-Phenylethylamin **32** überprüft. Als weiteres chirales Amin wird L-(-)-Norephedrin **33** eingesetzt, es enthält zwei stereogene Zentren und zusätzlich eine Alkoholfunktion.

Ugi-Reaktionen werden oft in Alkoholen als Lösungsmittel (meist Methanol) durchgeführt. Daher sollten Alkoholfunktionen in den eingesetzten Komponenten keinen störenden Einfluß besitzen. Um dies zu überprüfen, werden 1,3-Aminopropanol **34** und L-(-)-Norephedrin **33** als Aminkomponenten eingesetzt.

Die Reaktivitäten von fünf Isocyaniden werden untersucht. Dabei werden die beiden Isocyanide 1-Isocyanobutan **35** und Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** am häufigsten eingesetzt. 1-Isocyanobutan ist leicht zugänglich (s. Abschnitt 3.6, S. 48) und Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** bietet durch seine Esterfunktion die Möglichkeit zu späterer Funktionalisierung.

Das chirale Isocyanid **36** ist kommerziell verfügbar. Es wurde eingesetzt, um den Einfluß eines stereogenen Zentrums in einer Isocyanokomponente auf das neu gebildete stereogene Zentrum zu untersuchen.

Isocyanocyclohexan **37** und *tert*-Butylisocyanid **38** sind erst seit kurzer Zeit kommerziell erhältlich. Sie wurden in einigen wenigen Testreaktionen eingesetzt.

3.3.1 Synthese von gesättigten Ketocarbonsäuren

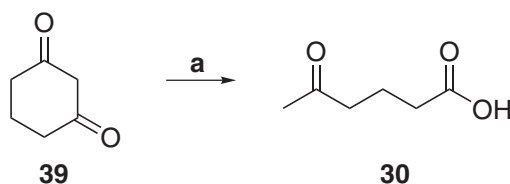
Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Vereinigung von Carbonsäure- und Keto-funktion in einer Komponente der Schlüssel zur Synthese von monocyclischen Lactamen durch die Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion.

In den nachfolgend beschriebenen Testreaktionen zur Evaluierung der Möglichkeiten und Grenzen der Ugi-Reaktion werden zunächst ausschließlich die beiden Ketocarbonsäuren Laevulinsäure **29** und 5-Oxohexansäure **30** eingesetzt.

Es ist im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe von Versuchen unternommen worden, modifizierte Ketocarbonsäuren zu synthetisieren, die zur Durchführung von Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen verwendet werden sollen (s. Abschnitt 3.4, S. 37).

Laevulinsäure ist eine sehr preiswerte Substanz, die zunehmend an Bedeutung in industriellen Anwendungen gewinnt. Sie wird großtechnisch durch saure Hydrolyse von Getreidestärke gewonnen und kommt vermehrt zum Einsatz, z. B. als Frostschutzmittel und als Lebensmittelzusatzstoff.

Der Zugang zu 5-Oxohexansäure **30**, dem Homologen der Laevulinsäure erfolgt ausgehend von Dihydroxyresorcin (1,3-Cyclohexandion) **39**. Schema 3-11 zeigt die Synthese, bei der durch basische Hydrolyse mit Natronlauge die Ringöffnung des Dihydroresorcins erfolgt.

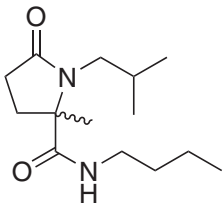
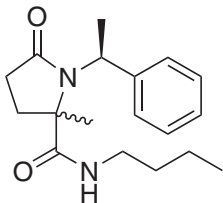
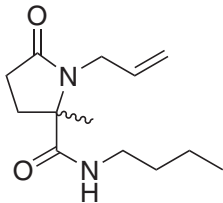
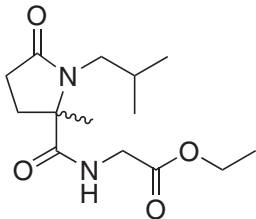
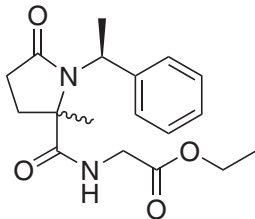
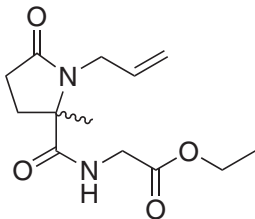
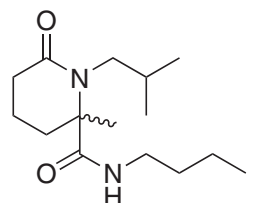
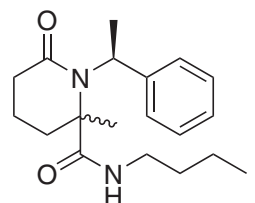
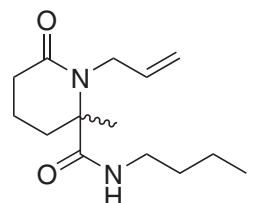
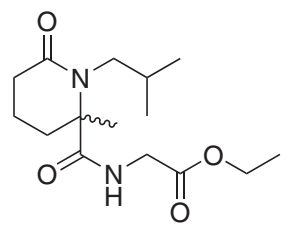
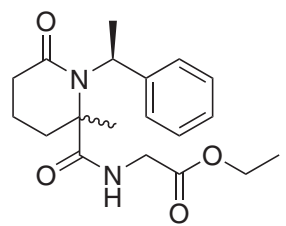
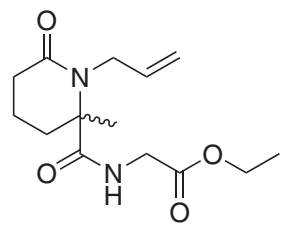


Schema 3-11. Synthese von 5-Oxohexansäure **30**. a: NaOH, H₂O, Rückfluß, 24 h, 48 %.

5-Oxohexansäure **30** wird durch saure Aufarbeitung und Vakuumdestillation in einer Ausbeute von 48 % isoliert.^[72]

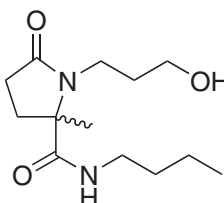
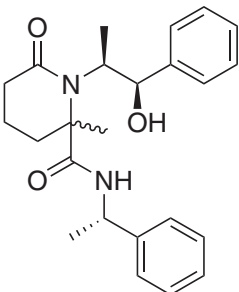
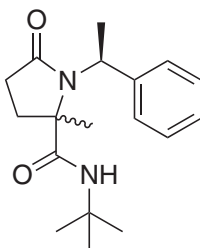
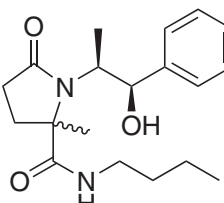
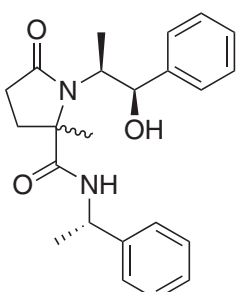
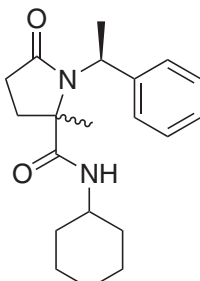
Die hier gezeigte Synthesesequenz von 5-Oxohexansäure **30** ist nicht beschränkt auf das unsubstituierte Cyclohexandion **39**. Es ist möglich, 1,3-Cyclohexandion zu alkylieren und somit zu verschiedenen substituierten Ketocarbonsäuren zu gelangen. Die Anwendung dieser Methode wird ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Tabelle 3-2. Produkte und Ausbeuten der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen mit drei Isocyaniden, drei primären Aminen und zwei Ketocarbonsäuren.

	Isobutylamin	(S)-Phenylethylamin	Allylamin
1-Isocyanobutan	 40 81 %	 41 86 %	 42 92 %
Ethyl 2-Isocyanoacetat	 43 12 %	 44 51 %	 45 7 %
1-Isocyanobutan	 46 59 %	 47 46 %	 48 65 %
Ethyl 2-Isocyanoacetat	 49 4 %	 50 13 %	 51 12 %

Neben diesen Reaktionen wurden exemplarisch mit weiteren in **Tabelle 3-1** aufgeführten Komponenten Ugi-Reaktionen durchgeführt. Die Produkte und die erzielten Ausbeuten sind in **Tabelle 3-3** dargestellt.

Tabelle 3-3. Produkte von Testreaktionen mit weiteren Komponenten.

		
52	53	54
33 %	53 %	93 %
		
55	56	57
71 %	76 %	91 %

Die erzielten Ausbeuten variieren stark. Sie liegen zwischen 4 % für **49** und 93 % für **54**. Es zeigt sich eine starke Abhängigkeit der Ausbeuten von den eingesetzten Isocyaniden. Besonders auffällig zeigt sich dies im Vergleich von 1-Isocyanobutan **35** (Produkte **40–42**, **46–48**, **52** und **55**) und Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (Produkte **43–45**, **49–51**). Die Reaktivität von Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** liegt in allen Fällen signifikant (33–85 %) unter der von 1-Isocyanobutan **35**. Alle anderen eingesetzten Isocyanide **36**, **37** und **38**, zeigen eine ähnlich hohe Reaktivität, wie 1-Isocyanobutan **35**.

Es läßt sich damit festhalten, daß die Reaktivität der Isocyanide **35**, **36**, **37** und **38** weit über der Reaktivität von Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** liegt. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen von Isocyaniden liegt im Vorhandensein einer weiteren Funktionalität

in **21**, nämlich einer Estergruppierung. Bei den reaktiveren Isocyaniden handelt es sich um lineare und verzweigte Alkylisocyanide. Es kann daher vermutet werden, daß vor allem elektronische Gegebenheiten für die Reaktivität der Isocyanide verantwortlich sind.

Die Reaktivität von Isocyaniden in Ugi-Reaktionen ist abhängig von ihrer Nukleophilie am Kohlenstoffatom der Isocyanogruppe. Je elektronenreicher dieses Kohlenstoffatom ist, desto höher die Nukleophilie. Alkylisocyanide sind durch den positiven induktiven Effekt (+I-Effekt) des Alkylrestes elektronenreich. **Abbildung 3-1** zeigt das im Vergleich zwischen einem Alkylisocyanid (**A**) und einem desaktivierten Isocyanid (**B**). Beide Isocyanide sind hier als Carbene dargestellt. Beim Ethyl 2-Isocyanoacetat **21**, dessen Isocyanogruppe in α -Position zur Carbonylgruppe des Esters liegt, kann eine Tautomerie auftreten. Dabei wird die Doppelbindung des Isocyanids delokalisiert, die Isocyanogruppe wird elektronenärmer und damit weniger nukleophil.

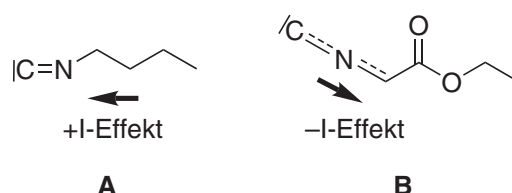
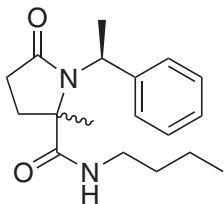
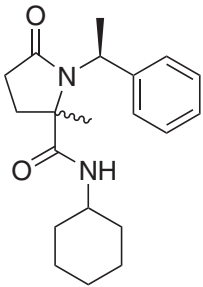
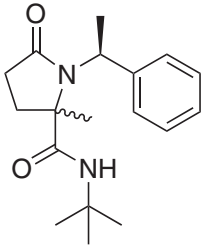


Abbildung 3-1. Vergleich eines elektronenreichen Isocyanids (**A**) und eines desaktivierten Isocyanids (**B**).

Zur Überprüfung dieser Theorie können die Ausbeuten von Produkten verschiedener Alkylisocyanide verglichen werden. Es wurden primäre (**35**), sekundäre (**37**) und quartäre (**38**) Alkylisocyanide eingesetzt. Die Elektronendichte der Isocyanogruppe sollte mit zunehmender Verzweigung der Alkylreste steigen, da der positive induktive Effekt durch die steigende Zahl von Alkylresten erhöht wird.

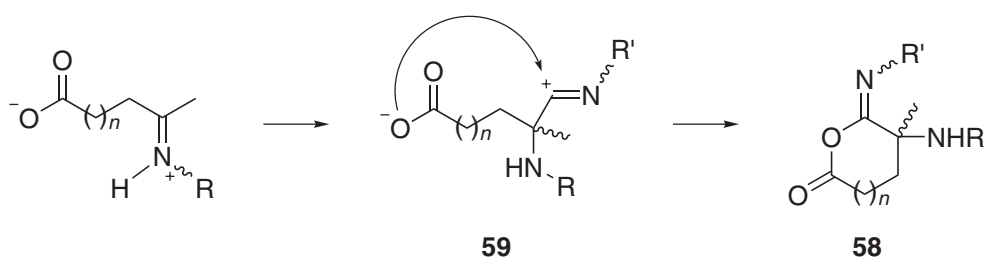
Tabelle 3-4 zeigt die erzielten Ausbeuten bei der Verwendung der drei Isocyanide **35**, **37** und **38**. Die Abhängigkeit der erreichten Ausbeuten von der Verzweigung der Alkylreste der verwendeten Isocyanide ist dabei deutlich erkennbar. Mit steigender Verzweigung nimmt die Reaktivität der verwendeten Isocyanide zu und damit auch die Ausbeuten.

Tabelle 3-4. Vergleich der Ausbeuten von Reaktionen mit primären, sekundären und quartären Isocyaniden.

		
41	57	54
86 %	91 %	93 %

Neben dem Einfluß verschiedener Isocyanide auf die Ausbeuten der durchgeführten Testreaktionen spielt auch die Ringgröße der gebildeten Lactame eine Rolle. Wie **Tabelle 3-2** zeigt, unterscheiden sich die erzielten Ausbeuten von γ - und δ -Lactamen erheblich. So liegen die Ausbeuten fast aller δ -Lactame um 8–40 % unter denen der entsprechenden γ -Lactame. Lediglich in einem Fall wurde für das δ -Lactam **51** eine um 5 % höhere Ausbeute erreicht als für das entsprechende γ -Lactam **45**.

Zur Erklärung kann die relative Cyclisierungsgeschwindigkeit herangezogen werden. **Schema 3-13** zeigt einen Ausschnitt aus dem Mechanismus der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion. Der entscheidende Schritt dabei ist die Bildung des Ringes **58** durch intramolekularen nukleophilen Angriff des Carboxylat-Anions auf das Carbenium-Ion in **59**.



Schema 3-13. Ausschnitt aus dem Mechanismus der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion.

In der Literatur existieren Tabellen, in denen die relative Cyclisierungsgeschwindigkeit von Carbo- und Heterocyclen in Abhängigkeit der gebildeten Ringgröße angegeben ist.^[73] Zwar finden sich keine Tabellen, die speziell die in der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion

auftretenden Zwischenstufen enthalten, die Tendenzen sind aber für viele Ringsysteme ähnlich. Die Bildung von sechsgliedrigen Ringen ist etwa um den Faktor 100 schneller als die Bildung von siebengliedrigen Ringen. Bei der Bildung von γ -Lactamen wird ein sechsgliedriger Übergangszustand (Schema 3-13, $n = 1$) durchlaufen, entsprechend bei δ -Lactamen ein siebengliedriger Übergangszustand ($n = 2$).

Der Einfluß der in den Testreaktionen eingesetzten primären Amine auf die erzielten Ausbeuten ist nicht einheitlich. Bei allen Reaktionen mit 1-Isocyanobutan **35** werden mit Allylamin **19** die höchsten Ausbeuten erreicht, während bei Verwendung von Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** die höchsten Ausbeuten mit Phenylethylamin **32** beobachtet werden.

Die olefinische Doppelbindung des Allylamins hat keinen negativen Einfluß auf die Ugi-Reaktionen. Es finden keine unerwünschten Nebenreaktionen statt. Damit ist der Grundstein für die Herstellung von olefinisch substituierten Lactamen durch Ugi-Reaktion gelegt. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die spätere Verwendung in der Olefinmetathese.

Alkoholfunktionen in der Aminkomponente werden ebenfalls ohne Probleme toleriert. Dies wurde durch Reaktionen mit 1,3-Aminopropanol **34** und L-(–)-Norephedrin **33** bestätigt. Die gebildeten Lactame **52**, **53**, **55** und **56** lassen sich auch durch die oben beschriebene Aufarbeitung isolieren. Eine erhöhte Löslichkeit der polareren Produkte in der wäßrigen Phase liegt nicht vor.

Wie durch die zahlreichen durchgeführten Testreaktionen gezeigt werden kann, ist die Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion abhängig von einer Vielzahl von Einflüssen, die sich wie folgt zusammenfassen lassen. Neben der Reaktivität der eingesetzten Komponenten spielt auch die Ringgröße der gebildeten Lactame eine Rolle.

Dabei konnte gezeigt werden, daß die Reaktivität des Isocyanids den größten Einfluß auf die erzielten Ausbeuten hat. Bei den hier durchgeführten Reaktionen waren Unterschiede bis über 80 % zu beobachten. Die Auswahl des „richtigen“ Isocyanids ist also entscheidend.

Von Nachteil ist die Tatsache, daß Alkylisocyanide zwar sehr reaktiv sind, die in der Ugi-Reaktion gebildete Amidbindung (vormals C–N-Bindung des Isocyanids) aber sehr stabil ist. Die Spaltung dieser Amidbindung zur weiteren Derivatisierung ist nur unter sehr drastischen Bedingungen möglich. Im Gegensatz dazu ist das untersuchte Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** zwar im Anschluß an die Ugi-Reaktion durch Esterspaltung weiter derivatisierbar, zeigt jedoch nur eine geringe Reaktivität in Ugi-Reaktionen.

Die Ringgröße der bei der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion gebildeten Lactame hat einen geringeren Einfluß auf die Ausbeuten. Dabei werden γ -Lactame in höheren Ausbeuten gebildet, der Unterschied liegt bei maximal 40 %. Als Grund dafür kann die Ringspannung, des im Übergangszustand gebildeten Ringsystems angesehen werden, das durch Mumm-Umlagerung das endgültige Lactam bildet.

Bei den verwendeten primären Aminen ist keine eindeutige Tendenz bei der Beeinflussung der Ausbeuten zu erkennen. Es kommt zwar zu Unterschieden von 10–20 %, die aber nicht spezifisch für ein bestimmtes Amin sind.

3.3.3 Diastereoselektivität von Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen

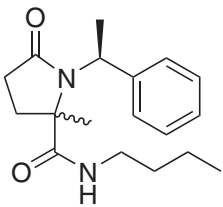
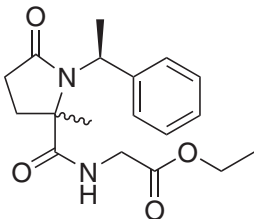
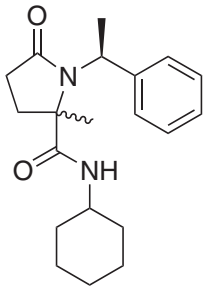
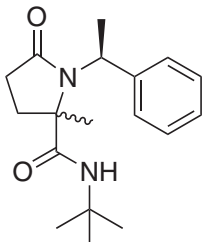
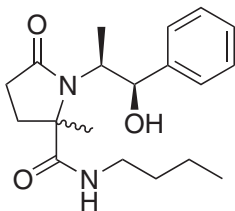
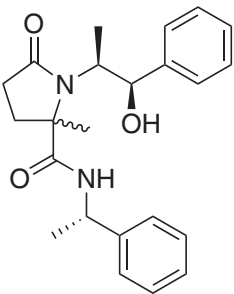
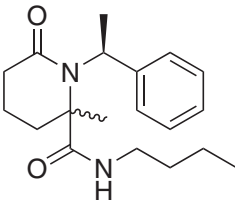
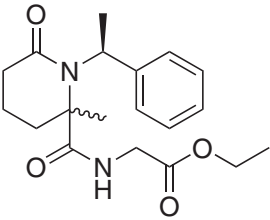
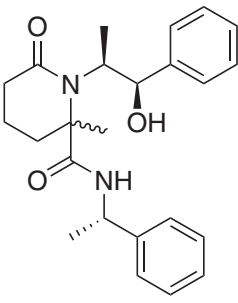
Während der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion wird ein neues stereogenes Zentrum gebildet. Sind alle eingesetzten Komponenten achiral, so liegen die gebildeten Lactame als Racemate vor. Es liegt nahe, durch den Einsatz chiraler Komponenten einen Einfluß auf die absolute Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums zu nehmen und somit einen Diastereomerenüberschuß zu induzieren. Als chirale Komponenten wurden dabei die Amine (S)-(-)-Phenylethylamin **32** und L-(-)-Norephedrin **33** und das Isocyanid **36** eingesetzt.

Die Produkte aus Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen, in denen chirale Komponenten enthalten sind, sind in **Tabelle 3-5** nochmals zusammenfassend dargestellt. Da jede chirale Komponente enantiomerenrein eingesetzt wurde und nur die Absolutkonfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums variabel ist, ist die Bildung von zwei Diastereomeren möglich. Voraussetzung dafür ist die Annahme, daß keine Racemisierung der chiralen Komponenten auftritt, was aber bei den Bedingungen einer Ugi-Reaktion nicht anzunehmen ist.

Für die Analyse des Diastereomerenverhältnisses ist eine geeignete Methode zu finden. Es hat sich gezeigt, daß eine Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses sowohl durch ^1H -NMR- wie auch ^{13}C -NMR-Spektroskopie (DEPT) möglich ist. Bei den diastereomeren Lactamen treten alle Peaks im ^{13}C -NMR-Spektrum doppelt auf. Aus dem Verhältnis der beiden zusammengehörigen Peaks läßt sich das Diastereomerenverhältnis abschätzen.

Ebenso tritt in den ^1H -NMR-Spektren ein Singulett für die am Ring befindliche Methylgruppe auf. Bei den diastereomeren Verbindungen erfolgt eine diastereotope Aufspaltung des Singuletts. Aus der Integration dieses aufgespaltenen Singuletts ist das Verhältnis der Diastereomeren zu ermitteln. Die beiden diastereotopen Singuletts haben einen Abstand in der Größenordnung von etwa 0.2 ppm. Damit sind sie weit genug voneinander entfernt, um vollständig basisliniengetrennt zu sein.

Tabelle 3-5. Zusammenstellung aller Produkte mit chiralen Komponenten.

 41	 44	 57
 54	 55	 56
 47	 50	 53

Als weitere Methode zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurde versucht, die HPLC einzusetzen. Jedoch konnte keine Trennung der Diastereomeren erreicht werden. Eine Begründung für das Versagen der HPLC ist der nur geringe strukturelle Unterschied zwischen beiden Diastereomeren, denn am neu gebildeten stereogenen Zentrum befindet sich lediglich eine Methylgruppe, die entweder nach „vorn“ oder „hinten“ zeigen kann. Ebenso verhält es sich am stereogenen Zentrum des Phenylethylamin-Restes. Der Unterschied zwischen beiden Diastereomeren liegt also nur in der räumlichen Anordnung zweier Methylgruppen, die zur Differenzierung der Diastereomere durch HPLC wahrscheinlich nicht ausreichend ist.

Aus diesem Grund wurde zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses ausschließlich auf die NMR-Spektroskopie zurückgegriffen.

Wie sich gezeigt hat, konnte bei keiner der in **Tabelle 3-5** dargestellten Lactame ein Diastereomerenüberschuß festgestellt werden. Die Diastereomerenverhältnisse liegen alle bei 1:1, d. h. es tritt keine Diastereoselektivität auf.

Die fehlende Diastereoselektivität wird auch in den aktuellen Arbeiten der italienischen Arbeitsgruppe von MARCACCINI und PEPINO bestätigt,^[74] in denen die Synthese von Thiomorpholinen durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion beschrieben wird.

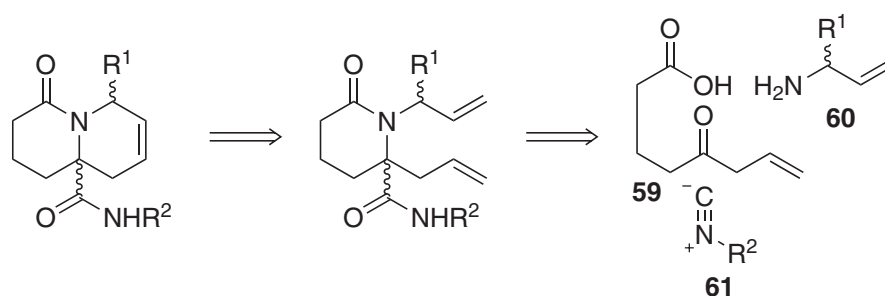
Neben den Versuchen zur Beeinflussung der Stereoselektivität über die Verwendung chiraler Isocyanide und Amine besteht noch die Möglichkeit, chirale Ketocarbonsäuren einzusetzen, ein Ansatz, der im Rahmen dieser Arbeit noch verfolgt wird. Eine weitere Lösungsmöglichkeit könnte in der Verwendung chiraler Katalysatoren liegen, z. B. chirale Lewis-Säuren.

Im folgenden wird die Synthese von verschiedenen Ketocarbonsäuren beschrieben, die durch die Vereinigung zweier Funktionalitäten eine essentielle Rolle bei der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion spielen.

3.4 Synthese von ungesättigten Ketocarbonsäuren

Zum Aufbau von bicyclischen Lactamen durch Ringschlußmetathese ist die Anwesenheit von zwei terminalen olefinischen Doppelbindungen notwendig. Beim Aufbau des monocyclischen Lactams durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion sind daher zwei Komponenten erforderlich, die eine Doppelbindung enthalten.

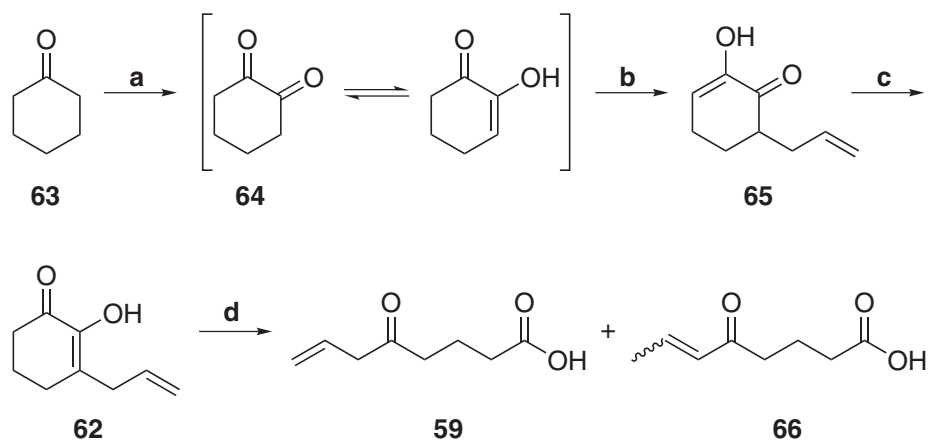
Schema 3-14 zeigt retrosynthetisch die Synthese eines bicyclischen Lactams aus einem α,ω -Diolefin durch Ringschlußmetathese. Das Diolefin wird durch Ugi-Reaktion der Ketocarbonsäure **59**, des Amins **60** und des Isocyanids **61** erhalten.



Schema 3-14. Synthese α,ω -Diolefinen durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion und anschließender Ringschlußmetathese zum Bicyclus.

Die Synthese der ungesättigten Ketocarbonsäure **59** ist bereits in der Literatur beschrieben worden.^[75] **Schema 3-15** zeigt die von TAKEDA *et al.* veröffentlichte Synthesesequenz. Der

Schlüsselschritt dabei ist die oxidative Öffnung des Enols **62** durch Singulett-Sauerstoff (Schritt d). Die Synthese des Enols **62** erfolgt ausgehend von Cyclohexanon **63**.



Schema 3-15. Synthese von 5-Oxo-7-octensäure **59**. a: SeO_2 , Dioxan, H_2O , 63 %; b: LDA, Allylbromid, -50°C , 99 %; c: Na_2CO_3 , H_2O , 0°C , 58 %; d: Methylenblau, MeOH, h- ν , O_2 , 49 %.

Cyclohexanon **63** wird in Schritt a mit Selendioxid in α -Position zur Carbonylgruppe oxidiert. Dabei wird eine Ausbeute von 63 % bezogen auf Selendioxid erreicht. Cyclohexanon **63** wird gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet. Das so erhaltene 1,2-Cyclohexandion **64** liegt enolisiert vor, es ist auch kommerziell erhältlich. Die Einführung der Allylseitenkette erfolgt in Schritt b in fast quantitativer Ausbeute durch Deprotonierung mit LDA und Reaktion mit Allylbromid.

In Schritt c erfolgt die Isomerisierung des Enols **65** durch Umsetzung mit Natriumcarbonat, wobei sich das stabilere Enol **62** in einer Ausbeute von 58 % nach Vakuumdestillation bildet.

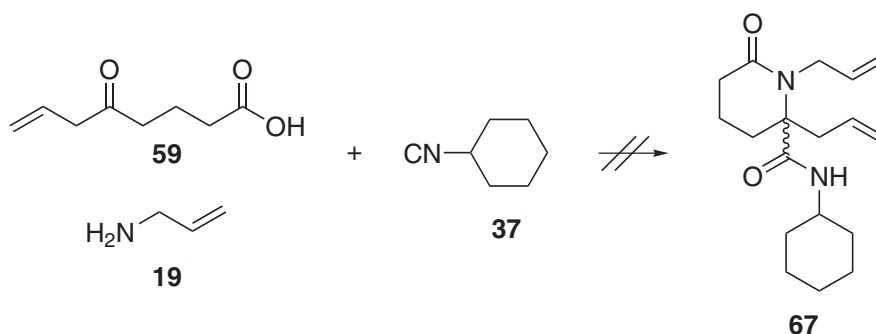
Die Öffnung des Enols **62** zur Ketocarbonsäure **59** wird durch Umsetzung mit Singulett-Sauerstoff erreicht. Dazu wird das Enol **62** in Methanol gelöst, mit dem Farbstoff Methylenblau versetzt und unter Sauerstoffatmosphäre mit einer starken Glühlampe belichtet. Dabei wird Kohlenmonoxid frei. Die Ketocarbonsäure wird in einer Ausbeute von 49 % erhalten.

Nachteilig bei dieser Methode ist die teilweise auftretende Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung im Zielmolekül **59**, wobei die terminale Doppelbindung um eine Position verschoben wird. Es wird das α,β -ungesättigte Keton **66** als Nebenprodukt gebildet. Die Isomerisierung tritt besonders stark bei Erhitzung der Ketocarbonsäure **59** auf (z. B. bei der Destillation). Sie wird aber auch durch Säuren und Basen katalysiert. So liegt bereits bei der

Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel ein Anteil von ca. 2 % der isomerisierten Ketocarbonsäure **66** vor.

Damit ist es in der Praxis kaum möglich, die allylische Ketocarbonsäure **59** in reiner Form zu erhalten. Zudem ist zu befürchten, daß beim Einsatz in Ugi-Reaktionen Isomerisierung auftritt.

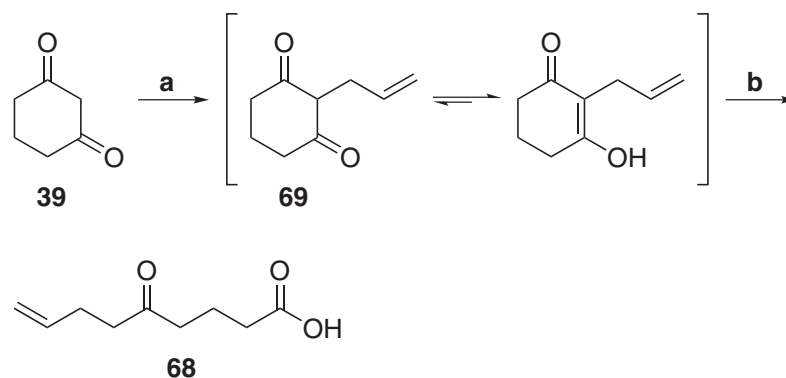
Tatsächlich ist beim Versuch der Umsetzung der allylischen Ketocarbonsäure **59** in einer Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion die Isomerisierung der Doppelbindung eingetreten. **Schema 3-16** zeigt den Versuch der Umsetzung mit Allylamin **19** und Isocyanocyclohexan **37**.



Schema 3-16. Die Ugi-Reaktion mit 5-Oxo-7-octensäure **59** führt nicht zum Produkt **67**.

Dabei kann das α,ω -Olefin **67** nicht isoliert werden. Statt dessen kommt es zur Bildung von nicht identifizierbaren Produktgemischen. Der Grund dafür liegt darin, daß durch die Isomerisierung der Doppelbindung ein α,β -ungesättigtes Keton gebildet wird, das als Michael-Akzeptor eine Reihe von Nebenreaktionen eingehen kann.

Um die Isomerisierung der Doppelbindung zu vermeiden, kann die Kettenlänge der Ketocarbonsäure erhöht werden. **Schema 3-17** zeigt die Synthese von 5-Oxo-8-nonensäure **68**, die nicht mehr das Allylketon aus **59** enthält, sondern eine Butenylketonfunktion. Durch Verlängerung der olefinischen Kette wird die Empfindlichkeit gegenüber der Isomerisierung der terminalen Doppelbindung verringert.



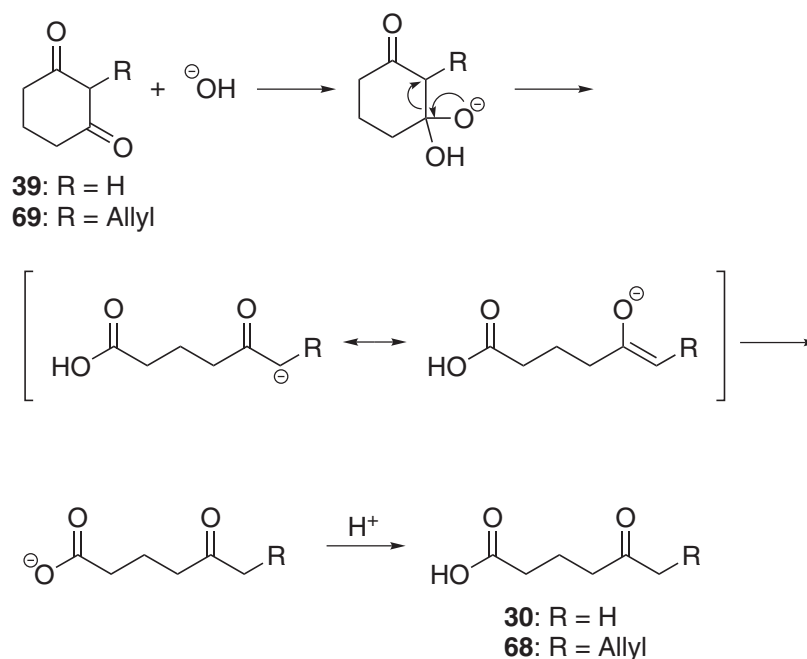
Schema 3-17. Synthese von 5-Oxo-8-nonensäure **68** aus 1,3-Cyclohexandion **39**. **a**: KOH, H₂O, Allylbromid, 27 %; NaOH, H₂O, Rückfluß, 24 h, 70 %.

Die Synthese von 5-Oxo-8-nonensäure **68** wurde bereits 1952 von STETTER und DIERICHS beschrieben.^[76] In lediglich zwei Schritten wird die Ketocarbonsäure aufgebaut.

Ausgehend von 1,3-Cyclohexandion **39**, das sich leicht an der durch die beiden Carbonylgruppen aktivierten Position deprotonieren läßt, erfolgt die Einführung eines Allyl-Restes durch Umsetzung mit Kalilauge und Allylbromid (Schritt **a**). Die erreichten Ausbeuten sind mit 27 % nur mäßig, in der Literatur sind jedoch Ausbeuten um 75 % beschrieben. Da die verwendeten Ausgangsstoffe sehr preiswert sind, wurde hier auf eine Optimierung der Ausbeute verzichtet. Das Produkt fällt kristallin an und entspricht in seinen Eigenschaften den in der Literatur^[76] beschriebenen.

In Schritt **b** erfolgt die basische Spaltung des Allyl-Cyclohexandions **69** zur Ketocarbonsäure **68**. Dabei wird der Ring durch Bruch einer C–C-Bindung geöffnet. Das Allyl-Cyclohexandion **69** wird dazu in wäßriger Lösung mit Natriumhydroxid erhitzt. Die Reaktion ist nach 24 Stunden beendet und liefert nach Aufarbeitung die ungesättigte Ketocarbonsäure in einer Ausbeute von 70 %. Vorteilhaft ist es, daß das Produkt durch Vakuumdestillation gereinigt werden kann. Dabei ist jedoch darauf zu achten, daß während der Destillation die Temperatur nicht über 150 °C erhöht wird, ansonsten kommt es auch hier zur Isomerisierung der terminalen olefinischen Doppelbindung. Jedoch ist die Isomerisierung sehr viel schwächer ausgeprägt, als bei der bereits beschriebenen 5-Oxo-7-octensäure **59**.

Insgesamt stellt die durchgeführte Synthese einen sehr einfachen Zugang zur Ketocarbonsäure **68** dar. Bemerkenswert dabei ist die Ringöffnung des Cyclohexandion-Ringes durch Bruch der C–C-Bindung. **Schema 3-18** zeigt den Mechanismus der basischen Ringöffnung.



Schema 3-18. Mechanismus der basischen Öffnung von 1,3-Cyclohexandionen zu Ketocarbonsäuren.

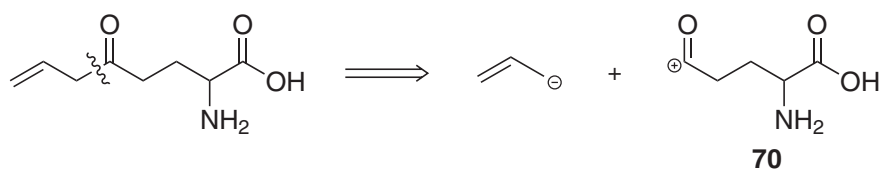
Dabei kommt es zunächst zum nukleophilen Angriff des Hydroxid-Anions auf eine der Carbonylgruppen des 1,3-Cyclohexandions (**39** bzw. **69**). Im Anschluß daran wird die Carboxylfunktion gebildet. Es kommt zur Öffnung des Ringes, die durch die Stabilisierung der negativen Ladung in α -Position zur Carbonylgruppe des verbleibenden Ketons besonders begünstigt ist. Aus dem so gebildeten Enolat wird durch Protonierung die Ketocarbonsäure (**30** bzw. **68**) als Produkt erhalten.

Die basische Öffnung von 1,3-Cyclohexandion führt zur Bildung von δ -Ketocarbonsäuren. Analog dazu, sollten 1,3-Cyclopentandione zu γ -Ketocarbonsäuren reagieren.

Insgesamt stellt die basische Ringöffnung von 1,3-Cyclohexandion eine sehr effiziente und einfache Methode zur Synthese von Ketocarbonsäuren zur Verfügung. In lediglich zwei synthetischen Schritten wird die Ketocarbonsäure in guter Ausbeute erhalten. Die Reinigung des Zwischenproduktes ist durch Umkristallisation einfach möglich. Die Ketocarbonsäure als Endprodukt wird durch Destillation in reiner Form erhalten.

Für die Synthese von bicyclischen Lactamen, die als Bausteine für Peptidmimetika Verwendung finden sollen, ist es notwendig, eine Verknüpfungsstelle in α -Position zur Carbonylgruppe des Lactams einzuführen (s. **Abbildung 2-1**). Daher ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Synthese von *N*-geschützten α -Aminoketocarbonsäuren.

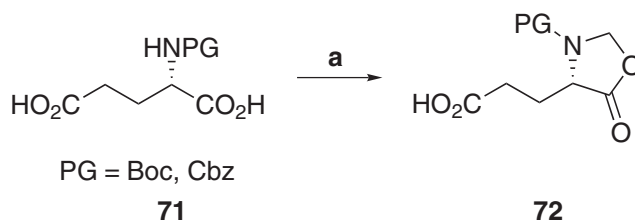
In **Schema 3-19** ist die retrosynthetische Analyse einer δ -Ketocarbonsäure mit einer Aminogruppe in α -Position zur Carbonsäure dargestellt. Die Ketofunktion trägt einen Allylrest. Erfolgt die Einführung des Allylrestes durch Bindungsbruch zwischen dem Carbonyl-Kohlenstoffatom des Ketons und dem Allylrest, so kommt man zu einem Derivat der Aminosäure Glutaminsäure als Synthesebaustein (**70**).



Schema 3-19. Retrosynthetische Analyse einer Amino- δ -Ketocarbonsäure.

Eine Schwierigkeit bei der Verwendung von Glutaminsäure in der chemischen Synthese ist die selektive Modifizierung von nur einer der beiden vorhandenen Carbonsäuregruppen. Wegen ihrer schweren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln sind freie Aminosäuren synthetisch schwierig handhabbar. Daher ist es notwendig, sowohl die Aminofunktion, als auch die Carbonsäurefunktion durch Schutzgruppen zu blockieren. Im Falle der Glutaminsäure besteht dabei das Problem, eine der beiden vorhandenen Carbonsäurefunktionen selektiv zu schützen und anschließend orthogonal entschützen zu können.

Für die selektive Schützung der zur Aminogruppe benachbarten Carbonsäure, die das zentrale Strukturmotiv von α -Aminosäuren ist, hat sich die Umsetzung mit Paraformaldehyd bewährt. **Schema 3-20** zeigt die Umsetzung von *N*-geschützter Glutaminsäure **71** mit Paraformaldehyd zum Oxazolidinon **72**. Die Reaktion wird am Wasserabscheider durchgeführt und verläuft nahezu quantitativ. Damit liegt die ω -Carbonsäurefunktion der Glutaminsäure ungeschützt vor und kann selektiv modifiziert werden. Die Öffnung des Oxazolidinon-Ringes zurück zur α -Aminocarbonsäure kann unter sauren, wie auch basischen Bedingungen erfolgen. Auch sie läuft in guten Ausbeuten (ca. 80 %) ab.^[77]

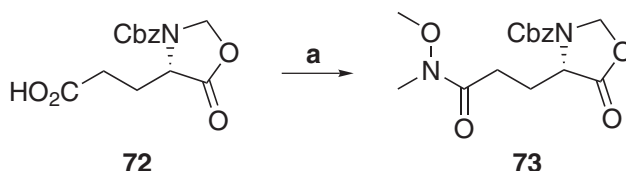


Schema 3-20. Selektive Schützung von Glutaminsäure (*N*-geschützt) als Oxazolidinon. a: $(\text{CH}_2\text{O})_n$, *p*-TsOH, Dean-Stark-Wasserabscheider, quant.

Zur Einführung eines ungesättigten Restes und Bildung der Keto-Verbindung muß die freie Carbonsäurefunktionalität in **72** in ein gutes Elektrophil umgewandelt werden. Dazu bietet sich die Reduktion der Carbonsäure in den Aldehyd oder die Umwandlung in das Weinreb-Amid an.

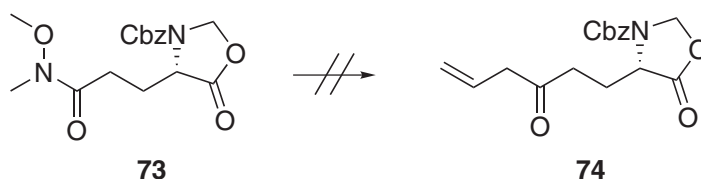
Weinreb-Amide sind gute Elektrophile, an die z.B. Grignard-Reagenzien addieren können, wobei direkt das entsprechende Keton gebildet wird.^[78]

Schema 3-21 zeigt die Synthese des Weinreb-Amids **73** aus geschützter L-Glutaminsäure **72**. Durch Umsetzung der Carbonsäure mit Isobutylchlorformiat und *N*-Methylmorpholin wird zunächst das gemischte Anhydrid gebildet, welches reaktiver ist, als die nicht aktivierte Carbonsäure. Die Reaktion der aktivierten Carbonsäure mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid führt zur Bildung des Weinreb-Amids **73**.



Schema 3-21. Synthese des Weinreb-Amids **73** aus geschützter L-Glutaminsäure **72**. a: Isobutylchlorformiat, *N*-Methylmorpholin, *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid, 62 %.

Die Allylierung des Weinreb-Amids **73** mit Allylmagnesiumbromid (**Schema 3-22**) führt jedoch nicht zum Erfolg. Obwohl die Reaktion bei tiefer Temperatur (-78°C) durchgeführt wird, kann das erwartete Allylketon nicht isoliert werden. Es ist vielmehr so, daß der Oxazolidinon-Ring mit seiner Lactonfunktion reaktiver ist, als das Weinreb-Amid.

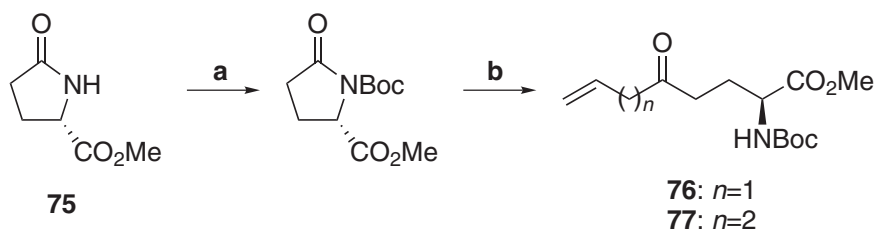


Schema 3-22. Die Umsetzung des Weinreb-Amids **73** mit Allylmagnesiumbromid führt nicht zum gewünschten Produkt **74**.

Eine sehr einfache Methode, die den Zugang zu Ketoaminocarbonsäuren erlaubt, ist die nukleophile Öffnung von Pyroglutaminsäure-Derivaten.

Lactame, die als cyclische Amide sehr stabile Verbindungen sind, lassen sich unter milden Bedingungen nicht öffnen, da die C–N-Bindung nicht einfach gespalten werden kann. Wird

jedoch die NH-Gruppierung eines Lactams durch eine Schutzgruppe blockiert, z. B. Boc, so lässt sich das Lactam leicht durch Nukleophile öffnen. **Schema 3-23** zeigt die Einführung der Boc-Schutzgruppe in Pyroglutaminsäuremethylester **75** unter anschließender nukleophiler Ringöffnung mit Grignard-Reagenzien.



Schema 3-23. Synthese von olefinischen Ketocarbonsäuren aus Pyroglutaminsäuremethylester **75**. a: DMAP, Boc_2O , NEt_3 , MeCN, 40 %; b: Grignard, -78°C , ca. 60 %.

Durch nukleophile Lactamöffnung mit Allylmagnesiumbromid und Butenylmagnesiumbromid wurden die beiden Ketoaminocarbonsäureester **76** und **77** hergestellt. Dabei werden Ausbeuten von 56 % für das Allylketon **76** und 66 % für das Butenylketon **77** erreicht.

Die anschließende basische Esterspaltung führt zur Ketoaminocarbonsäure. Es kommt jedoch beim Allylketon **76** zur quantitativen Isomerisierung der terminalen Doppelbindung zum α,β -ungesättigten Keton, das als Michael-Akzeptor nicht in Ugi-Reaktionen eingesetzt werden kann. Das Butenylketon **77** zeigt diese Isomerisierung nicht; bei der Esterspaltung kann eine Ausbeute von 95 % erreicht werden.

Damit steht die olefinische Ketoaminocarbonsäure **78** für Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen zur Verfügung.

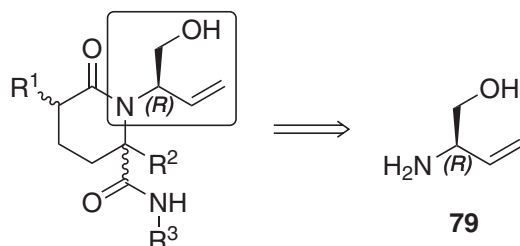
3.5 Synthese von chiralen olefinischen Aminkomponenten

3.5.1 Synthese von (*R*)-Vinylglycinol

Eine Komponente für die Ugi-Reaktion ist ein primäres Amin. Es werden eine Reihe von Anforderungen an dieses Amin gestellt. Zur Bildung eines bicyclischen Lactams durch Ringschlußmetathese soll das eingesetzte Amin eine terminale C–C-Doppelbindung enthalten. Zusätzlich soll das Amin eine funktionalisierte Seitenkette aufweisen, an der weitere Reste angeknüpft werden können. **Schema 3-24** zeigt die Position der Aminkomponente in einem durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion gebildeten Lactam.

Das einfachste allen Anforderungen genügende primäre Amin ist Vinylglycinol **79**, ein chiraler C_4 -Baustein mit terminaler C–C-Doppelbindung und einer Alkoholfunktion in der Seitenkette.

Für den Einsatz in Ugi-Reaktionen ist nur das primäre Amin von Bedeutung. Alkohole reagieren in Ugi-Reaktionen nicht. Damit entfällt eine selektive Schützung der Alkoholfunktion des Vinylglycinols **79**.



Schema 3-24. Vinylglycinol **79** als Reaktand in der Ugi-Reaktion.

Vinylglycinol **79** (2-Amino-3-buten-1-ol) ist im Gegensatz zum Vinylglycin, bei dem die Alkoholfunktion zur Carbonsäure oxidiert ist, stabil gegenüber Isomerisierung der C–C-Doppelbindung. Die Synthese von racemischem und enantiomerenreinem Vinylglycin ist anhand zahlreicher Synthesestrategien in der Literatur beschrieben worden.^[79–82] Aufgrund der großen Empfindlichkeit des Vinylglycins gegenüber der Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung, die sowohl durch Basen als auch durch Säuren beschleunigt wird, ist der Einsatz von Vinylglycin als Synthesebaustein stark eingeschränkt.

Obwohl der Einsatz von Vinylglycin besonders durch die Anwesenheit der Carbonsäurefunktion, die später in der Synthese eine Verknüpfungsstelle darstellen würde, wünschenswert wäre, wird Vinylglycinol **79** vorgezogen. Der synthetische Zugang von Vinylglycin ist aufgrund seiner Instabilität sehr schwierig. Außerdem stellt auch das Vinylglycinol **79** mit seiner Alkoholfunktionalität eine Verknüpfungsstelle bereit.

Für die Synthese von enantiomerenreinem Vinylglycinol sind in der Literatur eine Reihe von Methoden beschrieben worden. Oft werden die Ausgangsstoffe für die literaturbekannten Synthesen dem *chiral pool* entnommen und sind Aminosäuren.^[82] Das bietet den Vorteil, daß die absolute Konfiguration des Zielmoleküls von Anfang an festgelegt ist. Jedoch dürfen während der Synthesesequenz keine Schritte auftreten, bei denen eine Racemisierung erfolgt. Im Gegensatz dazu sind aber auch Synthesen veröffentlicht worden, in denen das stereogene Zentrum des Vinylglycinols während der Synthese stereoselektiv aufgebaut wird.^[83, 84]

Für die Synthese des in dieser Arbeit eingesetzten Vinylglycinols wurde eine Sequenz ausgewählt, die bei der Aminosäure Serin beginnt und über den sogenannten „Garner-Aldehyd“ **80** als Zwischenstufe führt. Der Garner-Aldehyd **80** ist ein häufig genutzter chiraler Baustein in der organischen Synthese.^[85] Die Synthese des überaus vielseitigen Bausteins wurde zuerst 1984 von P. GARNER beschrieben.^[86] Mit seiner Aldehydgruppe, die als Elektrophil in vielfältiger Weise reagieren kann stellt der Garner-Aldehyd selektiv nur eine funktionelle Gruppe zur Verfügung, während alle anderen Funktionalitäten durch Schutzgruppen blockiert sind. Als Schutzgruppen kommen hier die Boc-Schutzgruppe und ein cyclisches *N,O*-Acetal zum Einsatz.

3.5.2 Synthese des Garner-Aldehyds

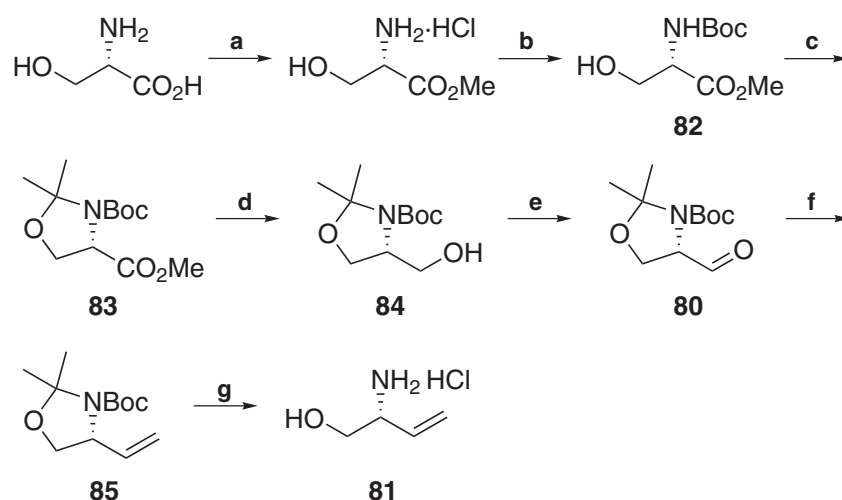
Die Synthese des Garner-Aldehyds ist im Laufe der Zeit in zahlreichen Arbeiten optimiert und variiert worden. Heute existieren ausgereifte Synthesevorschriften, die es erlauben, den Aldehyd in großen Ansätzen und mit hohen Ausbeuten herzustellen. Trotz seiner kommerziellen Verfügbarkeit, soll die Synthese im Rahmen dieser Arbeit beschrieben werden. Dafür spricht der relativ hohe Preis des kommerziell erhältlichen Aldehyds.

Schema 3-25 zeigt die Synthese von Vinylglycinol Hydrochlorid **81**. Die Absolutkonfiguration des stereogenen Zentrums des Garner-Aldehyds wird durch die Absolutkonfiguration der eingesetzten Aminosäure direkt beeinflusst. Durch die Verwendung von D- bzw. L-Serin sind beide Enantiomere des Garner-Aldehyds zugänglich.

L-Serin wird zunächst in den Schritten **a** und **b** durch Veresterung der Carbonsäure und Boc-Schützung der Aminofunktion in einer Gesamtausbeute über beide Schritte von 98 % geschützt. Die so erhaltene geschützte Aminosäure **82** wird in Schritt **c** durch *N,O*-Acetalisierung mit Aceton und 2,2-Dimethoxypropan unter Lewis-Säure-Katalyse cyclisiert. Die dabei erzielte Ausbeute liegt bei 93 %. Es entsteht ein Oxazolidin **83**. Durch Reduktion des Methyl-esters mit Lithiumaluminiumhydrid wird der Alkohol **84** in einer Ausbeute von 64 % erhalten. Oxidation des Alkohols **84** durch Swern-Oxidation (DMSO/Oxalylchlorid) führt zum Garner-Aldehyd **80** in 69 % Ausbeute. Damit kann der Garner-Aldehyd in einer Gesamtausbeute von 40 % über fünf Schritte synthetisiert werden.

Anstatt der hier durchgeführten Sequenz aus Reduktion des Esters **83** zum Alkohol **84** und anschließender Swern-Oxidation zum Aldehyd **80** ist in der Literatur auch die direkte Reduktion vom Ester zum Aldehyd mit DIBALH beschrieben. Der Nachteil dieser Methode ist

jedoch die schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse^[87-90] und die teilweise Racemisierung des Garner-Aldehyds durch DIBALH.^[89]



Schema 3-25. Synthese von Vinylglycinol über den Garner-Aldehyd. **a:** MeOH, HCl, quant.; **b:** Boc₂O, NEt₃, 98 %; **c:** 2,2-Dimethoxypropan, Aceton, BF₃·Et₂O, 93 %; **d:** LiAlH₄, THF, 64 %; **e:** DMSO, (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 69 %; **f:** Ph₃PCH₃Br, KHMDS, THF, 50 %; **g:** 20%ige HCl, 82 %.

Durch Wittig-Reaktion des Garner-Aldehyds **80** wird das Olefin **85** in Schritt f in einer Ausbeute von 50 % erhalten. Zur Erzeugung des Phosphor-Ylids aus Methyltriphenylphosphoniumbromid wird Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) als Base verwendet. Stärkere Basen würden zur Racemisierung des Aldehyds führen.

Vollständige Entschützung des Olefins **85** durch saure Spaltung der Boc-Schutzgruppe und des *N,O*-Acetals führt in einer Ausbeute von 82 % zu Vinylglycinol Hydrochlorid **81**. Das Hydrochlorid fällt als brauner wachsartiger Feststoff an.

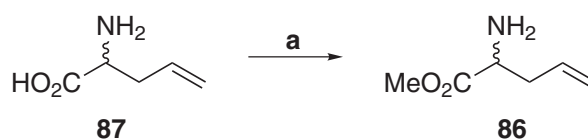
3.5.3 Synthese von Allylglycinmethylester

Das Homologe des Vinylglycins ist das Allylglycin. Es ist im Vergleich zu Vinylglycin sehr viel stabiler gegenüber einer Isomerisierung der terminalen olefinischen Doppelbindung. Als weiteren Vorteil besitzt es die Funktionalitäten einer α -Aminosäure, nämlich Amino- und Carbonsäuregruppe. Um die Reaktion der Carbonsäuregruppe in der Ugi-Reaktion zu verhindern, muß sie geschützt werden.

Ugi-Reaktionen mit Aminosäureestern sind aus der Literatur bekannt.^[91-93] Aminosäureester stellen eine einfache Möglichkeit dar, eine weitere funktionelle Gruppe in die Produkte der

Ugi-Reaktion einzubringen. Esterfunktionen bieten sich an, da sie in viele andere funktionelle Gruppen transformiert werden können.

Eine vorteilhafte Methode zum Schutz von Carbonsäuren ist die Veresterung. Es soll der Methylester des Allylglycins **86** gebildet werden. Schema 3-26 zeigt die Bildung von DL-Allylglycinmethylester **86** aus der freien Aminosäure DL-Allylglycin **87**. Zur Veresterung wird die Aminosäure mit Trimethylsilyl-diazomethan umgesetzt. Dies ist eine besonders milde Methode, die speziell zur Veresterung von Aminosäuren verwendet wird.^[94-96]



Schema 3-26. Veresterung von DL-Allylglycin **87**. **a:** $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{N}_2$, MeOH, Benzol, RT, 24 h.

Die Bildung von Methylestern mit Trimethylsilyl-diazomethan hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber anderen Methoden der Esterbildung. Ein großes Problem bei der Veresterung von Aminosäuren mit klassischen Methoden ist die Bildung der Aminosäure-Hydrochloride. Der Einsatz von Amin-Hydrochloriden in Ugi-Reaktionen ist zwar möglich, jedoch nicht erwünscht, da ein weiteres Äquivalent einer Base zur Entfernung des Hydrochlorids benötigt wird. Neben der Veresterung mit Trimethylsilyl-diazomethan bietet nur Diazomethan diesen Vorteil.

Trimethylsilyl-diazomethan ist gegenüber Diazomethan viel leichter und gefahrloser handhabbar. Es besteht keine Gefahr der explosionsartigen Zersetzung, wie sie bei Diazomethan beobachtet wird. Zudem ist Trimethylsilyl-diazomethan lagerstabil und daher auch kommerziell verfügbar.

3.6 Synthese von Isocyaniden

Die Synthese von Isocyaniden erfolgt meist ausgehend von primären Aminen. Dazu sind in der Literatur eine Reihe von Verfahren beschrieben worden,^[10] die in der Regel nur eine geringe Substratbreite aufweisen. Auch sind die Ausbeuten vieler Methoden nicht befriedigend, da unter den oft drastischen Reaktionsbedingungen ein Großteil der gebildeten empfindlichen Isocyanide zerstört wird.

Als Methode der Wahl hat sich die von Ugi weiterentwickelte Dehydratisierung von Formamiden unter basischen Bedingungen herausgestellt.^[97-99] Sie läuft unter milden Bedingungen und

in guten Ausbeuten ab. Damit gliedert sich die Synthese von Isocyaniden in zwei Schritte, die Synthese eines Formamids und anschließende Dehydratisierung zum Isocyanid.

Flüchtige Isocyanide, wie sie hier verwendet wurden, stellen bei unsachgemäßer Handhabung eine erhebliche Geruchsbelästigung dar. Der Umgang mit ihnen ist daher nur unter Abzügen vertretbar, auch wenn die meisten Isocyanide nicht toxisch sind.

Alle in dieser Arbeit eingesetzten Isocyanide sind in **Abbildung 3-2** dargestellt. Sie sind unter Kühlung (-18°C), Feuchtigkeits- und Luftausschluß über mehrere Monate haltbar. Die Isocyanide **37** und **38** sind kommerziell verfügbar. Sie wurden nicht synthetisiert.

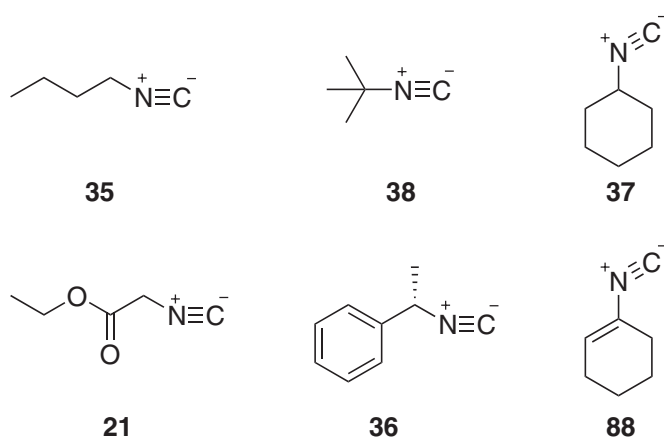


Abbildung 3-2. Verwendete Isocyanide.

1-Isocyanobutan **35** und Ethyl 2-Isocynoacetat **21** wurden durch Dehydratisierung der entsprechenden Formamide **89** und **90** hergestellt. Als Dehydratisierungsmittel wurden Phosphorylchlorid oder Phosgen eingesetzt. Das hochgiftige Phosgen kann dabei durch kristallines und leicht handhabbares Triphosgen ersetzt werden.

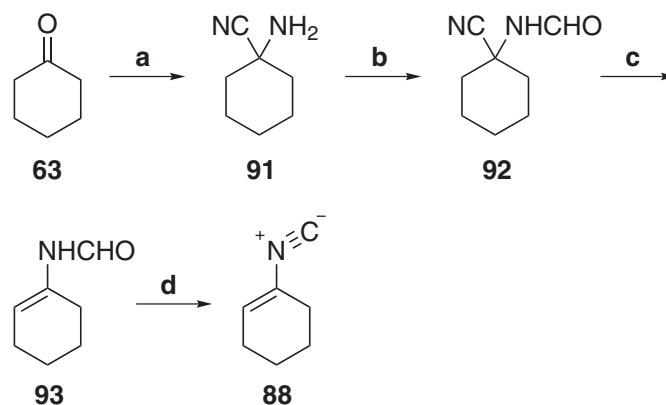
Die Reinigung der beiden Isocyanide erfolgt durch Destillation im Vakuum. 1-Isocyanobutan **35** wird in einer Ausbeute von 58 % isoliert, Ethyl 2-Isocynoacetat **21** in 72 % Ausbeute.

Im Verlauf der Ugi-Reaktion wird die C–N-Bindung des eingesetzten Isocyanids in eine Amidbindung umgewandelt. Amidbindungen sind sehr stabil. Im Gegensatz zu Carbonsäureestern lassen sie sich nur unter sehr drastischen Bedingungen zu Carbonsäuren verseifen. Um jedoch einen Anknüpfungspunkt im Produkt der Ugi-Reaktion zu erhalten, wurde Ethyl 2-Isocynoacetat **21** in Ugi-Reaktionen eingesetzt. Seine Ethylesterfunktion ist leicht unter Freisetzung der Carbonsäure spaltbar.

In der Literatur sind verschiedene sogenannte „convertible isocyanides“ bekannt.^[100, 101] Dabei handelt es sich um Isocyanide, deren bei der Ugi-Reaktion gebildete Amidbindung leicht spaltbar ist, so daß die Carbonsäure freigesetzt werden kann.

Das wohl bekannteste „spaltbare“ Isocyanid ist das von R. W. ARMSTRONG entwickelte 1-Iso-cyano-1-cyclohexen **88**,^[100] dessen Synthese in **Schema 3-27** gezeigt wird.

Ausgehend von Cyclohexanon **63** erfolgt zunächst durch Umsetzung mit Ammoniumchlorid und Natriumcyanid die Einführung einer Amino- und einer Cyanogruppe (**91**) in einem Schritt (**a**). Die Aminogruppe wird in Schritt **b** zum Formamid **92** umgesetzt. Die Formamidogruppe dient dabei als Vorstufe der Isocyanogruppe.

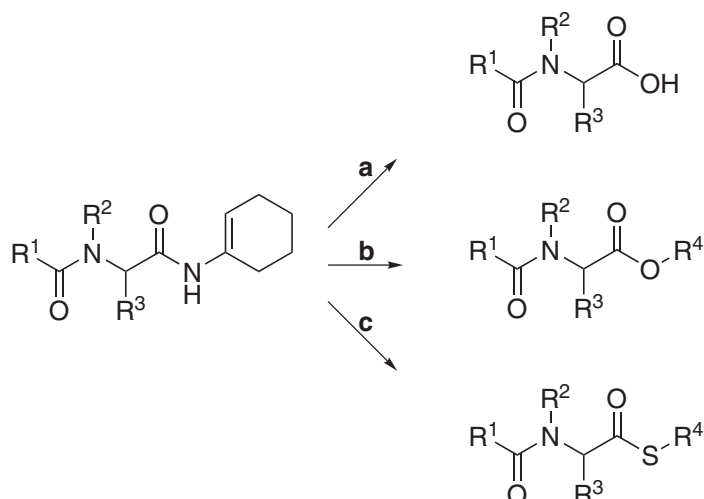


Schema 3-27. Synthese von 1-Iso-cyano-1-cyclohexen **88** nach ARMSTRONG.^[100] **a**: NH_4Cl , NaCN , 53 %; **b**: HCO_2H , Ac_2O , 54 %; **c**: KO^tBu , THF, 50 %; **d**: DABCO, Triphosgen, 15 %.

In Schritt **c** erfolgt die Eliminierung der Cyanogruppe mit Kalium-*tert*-butylat als Base unter Bildung einer C–C-Doppelbindung im Sechsring. Das α,β -ungesättigte Formamid **93** wird im letzten Schritt zum Isocyanid **88** umgesetzt. Dabei wird Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als Base verwendet. Als Dehydratisierungsmittel wird Triphosgen verwendet, das kristallin und dadurch leicht handhabbar ist.

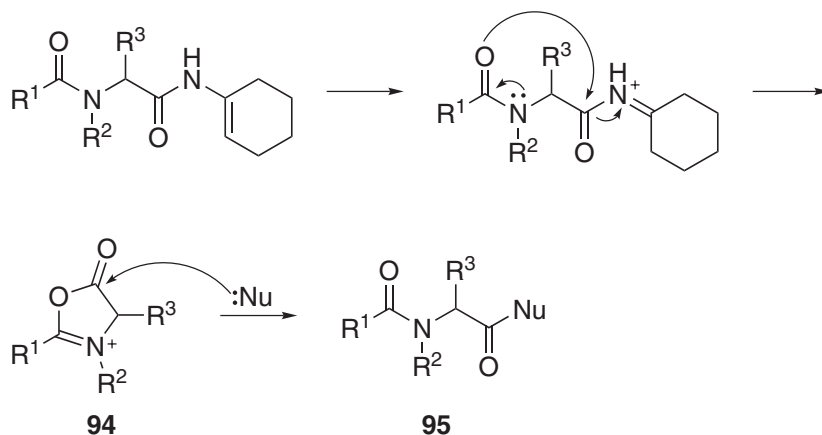
Die in der Literatur^[100] beschriebene Gesamtausbeute beträgt 14 %, die Synthesesequenz konnte jedoch nur mit 2 % Gesamtausbeute reproduziert werden. Verantwortlich für die erzielte mäßige Ausbeute ist vor allem die Erzeugung des Isocyanids. Hier konnte nur eine Ausbeute von 15 % erreicht werden, während in der Literatur 60 % beschrieben sind. Verluste bei der Ausbeute treten vor allem bei der Säulenchromatographie des Isocyanids **88** auf.

Es existieren eine Reihe von Möglichkeiten, die bei Verwendung des Isocyanids **88** in Ugi-Reaktionen erhaltenen Produkte zu spalten. So ist es in guten Ausbeuten möglich, die in der Ugi-Reaktion gebildeten Cyclohexenylamide in viele Arten von Carbonsäurederivaten zu konvertieren. **Schema 3-28** zeigt verschiedene Möglichkeiten auf, zu Carbonsäuren, Estern und Thioestern zu gelangen.



Schema 3-28. Möglichkeiten zur Spaltung von Cyclohexenylamiden.^[100] **a:** HCl in THF, RT; **b:** R^4OH , AcCl, 55 °C, 3 h; **c:** R^4SH , AcCl, RT.

Die Spaltung von Cyclohexenylamiden ist nur als Bestandteil von Produkten aus Ugi-4-Komponenten-Reaktionen möglich. Den Mechanismus der Spaltung zeigt **Schema 3-29**. Es erfolgt zunächst die Aktivierung des Cyclohexenylamids durch Protonierung. Durch intramolekularen Angriff des Acyl-Sauerstoffatoms (R^1CO) erfolgt eine Cyclisierung und Bildung eines sogenannten Münchnons **94**. Es kommt zur Öffnung des Münchnons durch den Angriff eines Nukleophils, woraus das Produkt **95** resultiert.



Schema 3-29. Mechanismus der Spaltung von Cyclohexenylamiden (Nu = Nukleophil).

Die Anwesenheit einer *N*-Acylgruppe (hier: R^1CO) ist für die Spaltung von Cyclohexenylamiden essentiell.^[100] Nur durch sie ist der intramolekulare Angriff unter Bildung des Münchnons möglich.

Bisher wurde die Spaltung von Cyclohexenylamiden nur an acyclischen Ugi-Produkten gezeigt. Sie besitzen in ihrem Grundgerüst eine so hohe Beweglichkeit und Flexibilität, daß die Ausbildung eines Münchnons leicht möglich ist. Bei den in dieser Arbeit behandelten Lactamen, die durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion gebildet werden, sind jedoch die Reste R^1 und R^3 (Schema 3-29) überbrückt. Das schränkt die Beweglichkeit des Moleküls, die zur Ausbildung des Münchnons nötig ist, erheblich ein.

Es ist daher fraglich, ob die Spaltung von Cyclohexenylamiden als Bestandteile der in dieser Arbeit synthetisierten Lactame möglich ist. Eine Klärung dieser Fragestellung erfolgt in Abschnitt 3.7.3 (S. 55).

3.7 Ugi-Reaktionen mit olefinischen Ketocarbonsäuren

In Abschnitt 3.4 ist die Synthese der olefinischen Ketocarbonsäuren **59** und **68** beschrieben worden. Durch die Verwendung von olefinischen Ketocarbonsäuren mit terminaler Doppelbindung in Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen wird die Bildung von α,ω -olefinischen Lactamen angestrebt. Diese können durch Ringschlußmetathese zu bicyclischen Lactamen umgesetzt werden.

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit die in **Abbildung 3-3** dargestellten olefinischen Ketocarbonsäuren hergestellt (s. Abschnitt 3.4, S. 37). Bei allen handelt es sich um δ -Ketocarbonsäuren, die Allyl- (**59**) oder Butenyl-Reste (**68** und **78**) tragen.

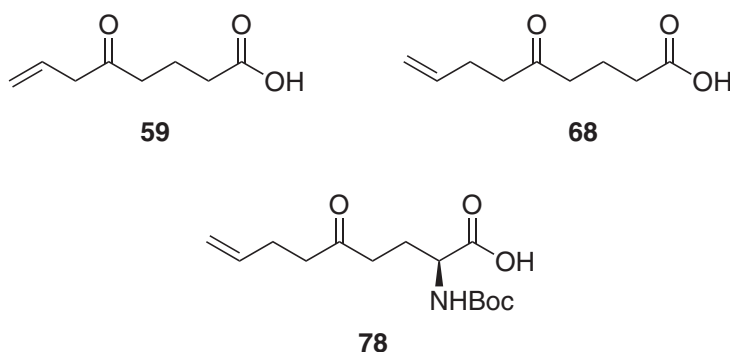


Abbildung 3-3. Verwendete olefinische Ketocarbonsäuren.

Da es sich um δ -Ketocarbonsäuren handelt, sind die Produkte der mit ihnen durchgeführten Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen δ -Lactame.

Alle Ugi-Reaktionen der olefinischen Ketocarbonsäuren erfolgen unter den Bedingungen, die schon bei den Testreaktionen angewendet wurden (s. Abschnitt 3.3.2).

3.7.1 Ugi-Reaktionen mit 5-Oxo-7-octensäure

Die durch Photooxidation gewonnene 5-Oxo-7-octensäure **59** enthält eine Allylketonfunktion. Ihre Produkte in Ugi-Reaktionen sind allylsubstituierte δ -Lactame. Es besteht jedoch die Gefahr der Isomerisierung der terminalen Doppelbindung zur internen C–C-Doppelbindung, ein Problem, das schon bei der Herstellung der Ketocarbonsäure auftritt. Tritt die Isomerisierung ein, so wird ein α,β -ungesättigtes Keton gebildet, das ein Michael-Akzeptor ist und zu Nebenreaktionen führt.

Wie bereits beschrieben (S. 39) tritt die Isomerisierung des terminalen Olefins unter den basischen Bedingungen der Ugi-Reaktion auf. Der gebildete Michael-Akzeptor ist gegenüber dem Angriff von Nukleophilen, z. B. dem Isocyanid, sehr reaktiv. Es kommt zur Bildung von nicht identifizierbaren Produktgemischen. Das gewünschte Produkt kann nicht nachgewiesen werden.

Wie sich bereits bei der Synthese der Ketocarbonsäuren gezeigt hat, sind Butenylketone sehr viel unempfindlicher gegenüber Isomerisierung der terminalen C–C-Doppelbindung. Im folgenden werden die durchgeführten Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen mit 5-Oxo-8-nonensäure **68** beschrieben.

3.7.2 Ugi-Reaktionen mit 5-Oxo-8-nonensäure

Abbildung 3-4 zeigt die Palette der Produkte, die durch Umsetzung von 5-Oxo-8-nonensäure **68** mit verschiedenen Aminen und Isocyaniden erhalten werden sollte. Nicht alle abgebildeten Produkte konnten jedoch erfolgreich synthetisiert werden. So zeigte sich, daß bei Verwendung von Vinylglycinol Hydrochlorid **81** keine Reaktion erfolgte. Das α,ω -olefinische Lactam **96** konnte nicht isoliert werden. Es ist davon auszugehen, daß die Anwesenheit des Amins als Hydrochlorid die Umsetzung verhindert. Auch die Zugabe von einem Äquivalent Triethylamin führte nicht zum Erfolg.

Als Alternative zu Vinylglycinol Hydrochlorid **81** kann Allylglycinmethylester **86** betrachtet werden. Es liegt nicht als Hydrochlorid vor und unterliegt nicht der Isomerisierung, wurde jedoch als Racemat eingesetzt. Dadurch, daß es sich beim Allylglycin um einen C₄-Baustein mit terminaler C–C-Doppelbindung handelt, sind die Produkte, die nach der Ringschlußmetathese erhalten werden Achtringssysteme.

Die Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen zu den α,ω -olefinischen Produkten **97** und **98** laufen in sehr guten Ausbeuten ab. So kann das Lactam **98** in 76 % Ausbeute isoliert werden. Das Lactam **97** wird in 66 % Ausbeute erhalten.

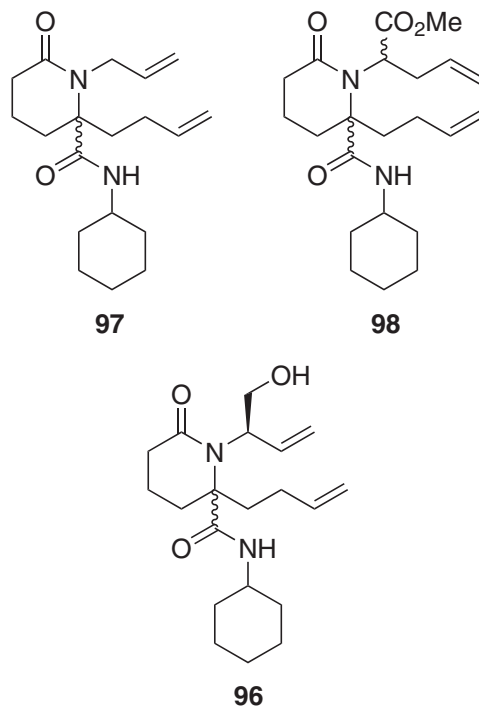


Abbildung 3-4. Mögliche Produkte der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen mit 5-Oxo-8-nonensäure **68**.

Damit stehen drei α,ω -olefinische Lactame zur Verfügung, die allerdings in α -Position zur Carbonylgruppe des Lactams noch unsubstituiert sind. Mit der Verwendung von Allylglycinmethylester **86** konnte erfolgreich eine Verknüpfungsstelle in die Kette des Stickstoffsubstituenten eingebracht werden. Bei Verwendung von enantiomerenreinem Allylglycinmethylester ist dies auch stereoselektiv möglich.

3.7.3 Reaktionen mit α -Aminoketocarbonsäuren

Durch die Verwendung von α -Aminoketocarbonsäuren in Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen enthalten die gebildeten Produkte eine Aminogruppe in α -Position zur Carbonylgruppe des Lactams.

Die in der Aminoketocarbonsäure enthaltene Aminogruppe wird durch eine Boc-Schutzgruppe blockiert. Die Anwesenheit von Boc-geschützten Aminogruppen in Ugi-4-Komponenten-Reaktionen wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[31, 57, 91, 102]

Abbildung 3-5 zeigt die Produkte, die durch Umsetzung der Butenyl-Ketocarbonsäure **78** erhalten wurden. Auch hier wurden gute Ausbeuten erreicht, die für die Lactame **99** und **100** bei 57 % und 76 % liegen.

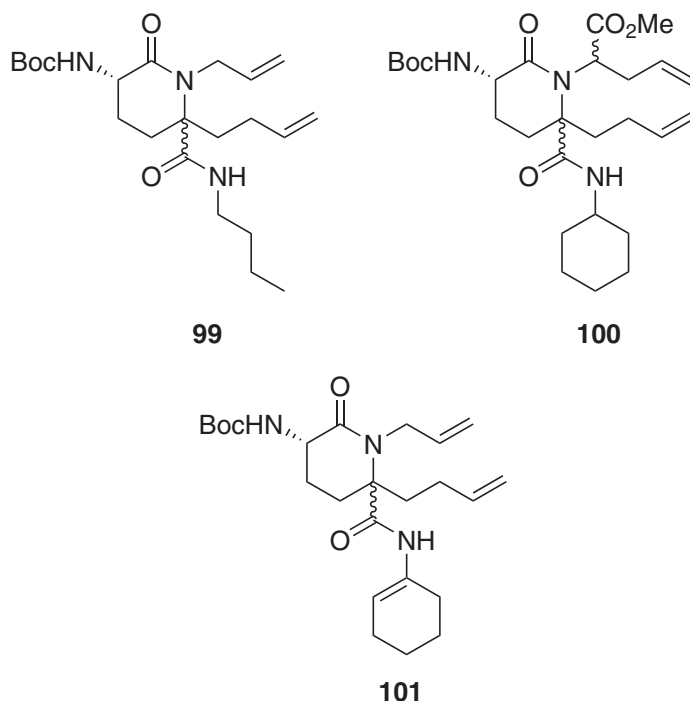
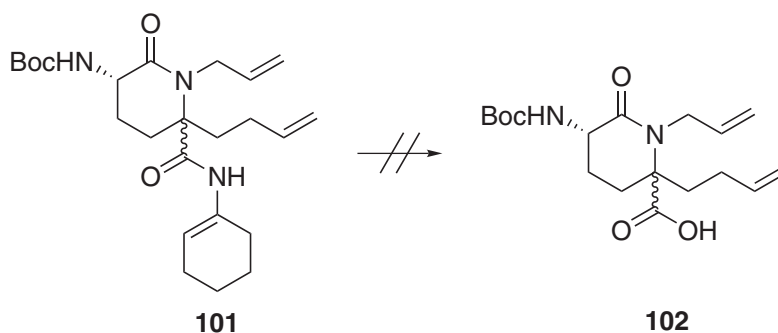


Abbildung 3-5. Produkte der α -Aminoketocarbonsäuren.

In einer der drei Umsetzungen wurde das spaltbare Isocyanid **88** eingesetzt. Die Ausbeute war in diesem Fall beträchtlich niedriger, sie lag nur bei 14 %.

Anschließend wurde der Versuch unternommen, das gebildete Cyclohexenylamid **101** zur Carbonsäure **102** zu spalten. Dazu wurde die in der Literatur von ARMSTRONG^[100] beschriebene Verfahrensweise gewählt. Wie Schema 3-30 zeigt, führte dies nicht zur Bildung der Carbonsäure **102**.



Schema 3-30. Versuch zur Spaltung des Cyclohexenylamids **101**.

Wie bereits in Abschnitt 3.6 (S. 51) beschrieben, verläuft die Spaltung von Cyclohexenylamiden über den cyclischen Übergangszustand eines Münchnons. Aufgrund der cyclischen Struktur von **101** kann es jedoch nicht zur Ausbildung des Münchnons kommen. Damit bestätigt der hier gezeigte Befund den von ARMSTRONG^[100] formulierten Mechanismus der Spaltung von Cyclohexenylamiden.

Bei keiner der durchgeführten Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen mit der α -Aminoketocarbonsäure **78** konnte eine Diastereoselektivität beobachtet werden. Die Gründe dafür entsprechen denen, die schon für die Verwendung chiraler Aminkomponenten angeführt wurden. Die Festlegung der absoluten Konfiguration des während der Ugi-Reaktion neu gebildeten stereogenen Zentrums erfolgt beim Angriff des Isocyanids, also noch im offenkettigen Zustand.

3.8 Ringschlußmetathesen

Die Ringschlußmetathese (RCM) ist eine moderne Methode der organischen Synthese,^[67, 68] die dem Aufbau von Ringsystemen durch intramolekulare Olefinmetathese entspricht. In der präparativen organischen Chemie werden vorwiegend zwei Katalysatorsysteme verwendet, die beide Carben-Komplexe sind. Katalysatorsysteme mit Ruthenium als Zentralatom werden nach ihrem Entdecker als „Grubbs-Katalysatoren“ bezeichnet. Bei Carben-Komplexen mit Molybdän als Zentralatom spricht man von „Schrock-Katalysatoren“.

Grubbs-Katalysatoren bieten den Vorteil, besser handhabbar zu sein. Sie sind relativ unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Sauerstoff. Schrock-Katalysatoren sind dagegen sehr empfindlich. Sie sind präparativ praktisch nur unter Verwendung von Techniken der Metallorganik handhabbar, z. B. in einer Glovebox.

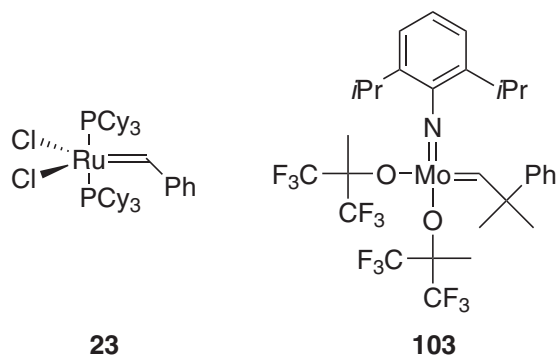


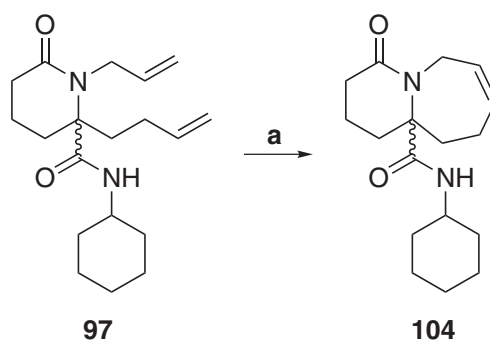
Abbildung 3-6. Katalysatoren zur Olefinmetathese.

Die Olefinmetathese mit den beschriebenen Katalysatoren **23** und **103** ist ein homogenkatalytisches Verfahren, d.h. Katalysator und Substrat liegen gelöst in *einer* Phase vor. Im Anschluß an die Reaktion ist es daher wichtig, das Produkt von den Resten des Katalysators zu trennen. Im Labormaßstab wird dazu oft die Säulenchromatographie an Kieselgel verwendet. Doch selbst nach mehrmaliger Chromatographie sind noch Reste des Katalysators im Produkt enthalten; oft sind die Produkte von Olefinmetathesen leicht grau gefärbt. Speziell für die Ruthenium-Katalysatoren sind daher Verfahren entwickelt worden, bei denen die Konzentration des verbleibenden Katalysator-Restes bis auf wenige ppm reduziert werden kann.^{[103,}

^{104]} Besonders bei der Verwendung der Metatheseprodukte im pharmazeutischen Bereich ist ihre Metallfreiheit von großer Wichtigkeit. Festphasengebundene Katalysatoren vereinfachen die Isolierung des Produktes durch einfache Filtration.^[105, 106]

Die Ringschlußmetathesen der durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion erhaltenen α,ω -Diolefine **97**, **98** und **102** lassen sich präparativ mit geringem Aufwand durchführen. Das Diolefin wird dazu lediglich in abs. Dichlormethan gelöst und mit 10 mol-% des Katalysators **23** versetzt. Nach wenigen Stunden ist die Reaktion abgeschlossen und das Lösungsmittel wird entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel, wobei Reste des Katalysators weitgehend zurückgehalten werden.

Schema 3-31 zeigt die Ringschlußmetathese des Diolefins **97**, das durch Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion aufgebaut wurde, wobei die beiden terminalen Olefine zum Siebenring geschlossen werden. Der Bicyclus **104** kann in einer Ausbeute von 81 % isoliert werden.



Schema 3-31. Ringschlußmetathese des α,ω -Diolefins **97** zum Bicyclus

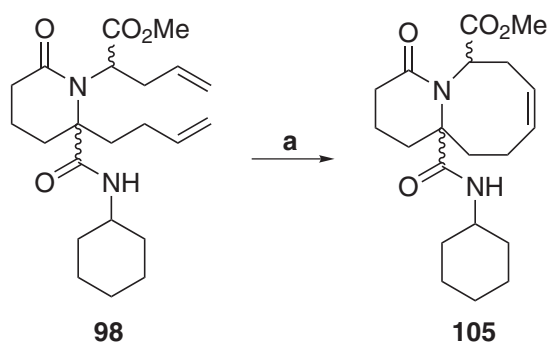
104. a: $[\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]\text{CHPh}$ **23**, CH_2Cl_2 , RT, 81 %.

Die gezeigte Ringschlußmetathese bestätigt die hervorragende Toleranz der Grubbs-Katalysatoren gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen.^[67, 68] Bereits in früheren Arbeiten konnte die Ringschlußmetathese zum Aufbau von bicyclischen Lactamen eingesetzt

werden,^[60, 62] jedoch mit einer Esterfunktion, anstatt der Amid-Gruppierung am Brückenkopf-Kohlenstoffatom des Bicyclus.

Problematisch ist die Desaktivierung bzw. Zerstörung des Katalysators durch Koordinierung von Heteroatomen, besonders Stickstoff. Dies tritt vor allem bei der Olefinmetathese mit Aminen als Substrat ein und kann durch Verminderung der Basizität bzw. Nukleophilie des Heteroatoms verhindert werden. Die im Diolefin **97** vorhandene sekundäre Amid-Gruppierung ist potentiell ebenfalls in der Lage, an den Katalysator zu koordinieren, dies tritt jedoch wegen ihrer geringen Basizität nicht ein. Es sind eine Reihe von Metathesen mit sekundären Amiden beschrieben worden, z. B. zum Aufbau von cyclischen Peptiden^[107] und peptidartigen Bicyclen.^[108]

In einer weiteren Ringschlußmetathese (Schema 3-32) wurde das Diolefin **98** umgesetzt. Dabei wird ein achtgliedriger Ring **105** gebildet. Auch bei dieser Ringschlußmetathese wird eine gute Ausbeute von 65 % erreicht. Die zusätzliche Esterfunktion im Diolefin **98** wird erwartungsgemäß toleriert.



Schema 3-32. Ringschlußmetathese von **98**. a: $[\text{Ru}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]\text{CHPh}$ **23**, CH_2Cl_2 , RT, 65 %.

Neben den bisher erfolgreich durchgeführten Ringschlußmetathesen konnte auch das Diolefin **100** zum Bicyclus **106** umgesetzt werden.

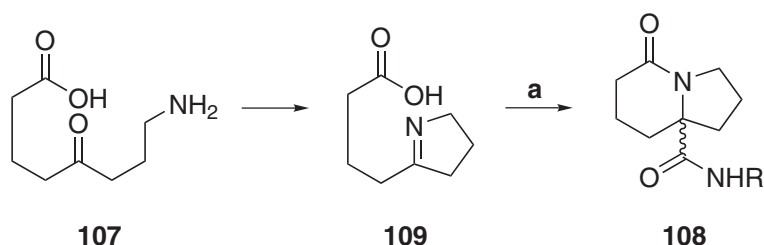
Die Produkte aller hier durchgeführten Ringschlußmetathesen werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert, wobei Reste des Katalysators weitgehend zurückgehalten werden. Alle Bicyclen werden als dunkle Feststoffe oder Öle isoliert. Reste des Katalysators stören bei der Charakterisierung der Produkte nicht. Für eine Reinigung durch die bereits beschriebenen Methoden^[103-106] sind die verwendeten Substanzmengen jedoch zu klein.

3.9 Ugi-Reaktionen mit trifunktionellen Komponenten

Neben dem Einsatz von bifunktionellen Komponenten, die zu monocyclischen Produkten führen, erscheint außerdem der Aufbau von Bicyclen in einem Schritt durch Ugi-Reaktion attraktiv. Die Umsetzung von trifunktionellen Edukten in Ugi-Reaktionen ist bislang völlig unbekannt.

Bei diesem Reaktionstyp handelt es sich dann um Ugi-2-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen. Zur Bildung eines bicyclischen Lactams sind die drei funktionellen Gruppen Carbonsäure, Amin und Keton in einem trifunktionellen Baustein zu vereinigen.

Schema 3-33 zeigt anhand der Reaktion der trifunktionellen Komponente **107** mit einem Isocyanid die Synthese des Bicyclus **108**.



Schema 3-33. Ugi-2-Komponenten-4-Zentren-Reaktion zum bicyclischen Lactam **108**. a: RNC, MeOH.

Da die trifunktionelle Komponente Keton und primäres Amin in sich vereinigt, ist jedoch davon auszugehen, daß sie als cyclisches Imin **109** vorliegt. Außerdem kann das gebildete Imin durch intramolekulare Protonierung durch die Carbonsäure aktiviert werden.

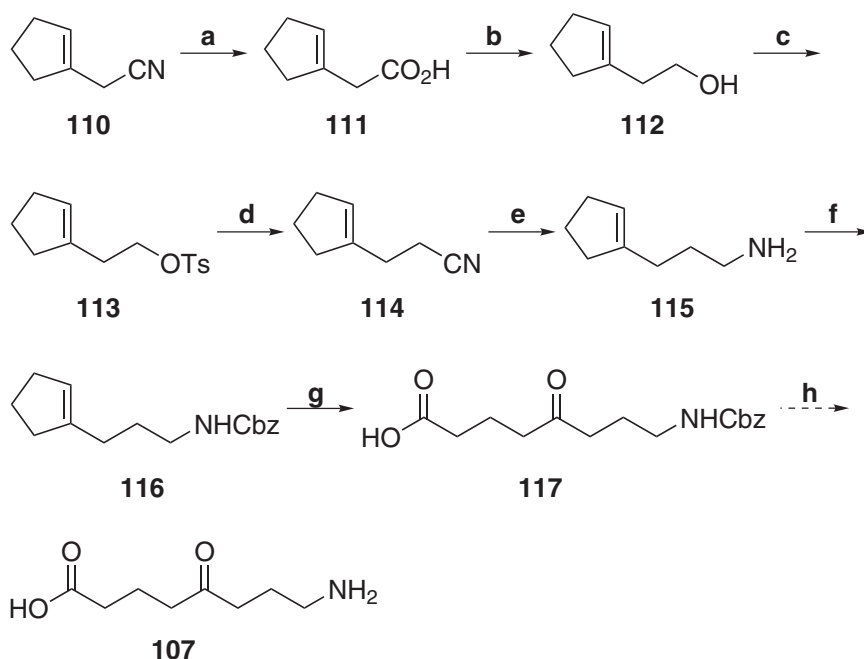
Eine Methode zur Synthese von δ -Ketocarbonsäuren, die häufig in der Literatur beschrieben wird, ist die oxidative Öffnung von Cyclopenten-Derivaten.^[109-113] Dafür kann die Ozonolyse mit anschließender oxidativer Aufarbeitung oder die Periodat- bzw. Permanganatspaltung eingesetzt werden. Sie soll als Schlüsselschritt für die Synthese eines trifunktionellen Bausteins Verwendung finden.

Die in **Schema 3-34** dargestellte Synthesesequenz geht von dem kommerziell verfügbaren Cyclopentencyanid **110** aus. Die Cyanogruppe wird zunächst basisch zur Carbonsäure **111** verseift und durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol **112** reduziert. Die primäre Alkoholfunktion wird durch Tosylierung in eine bessere Abgangsgruppe umgewandelt. Das Tosylat **113** wird mit Natriumcyanid umgesetzt, wobei das kettenverlängerte Cyanid **114** in hervorragenden Ausbeuten erhalten wird. Damit wurde durch die ersten

vier Schritte der Synthesesequenz ein neues Kohlenstoffatom in die Ausgangsverbindung **110** eingebracht.

Bei Bedarf kann diese Sequenz mehrmals wiederholt werden, um eine längere Seitenkette zu erhalten, was in der späteren Ugi-Reaktion die Ringgröße beeinflussen würde.

Die Reduktion des Cyanids **114** mit Lithiumaluminiumhydrid führt zum Amin **115**, in das eine Cbz-Schutzgruppe eingeführt wird.

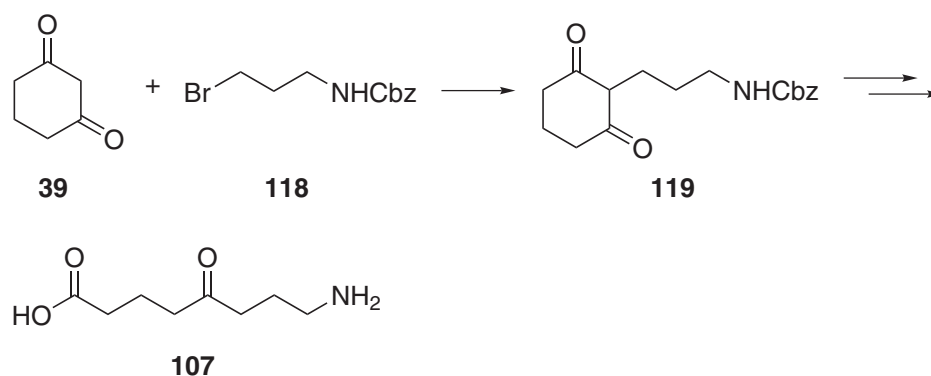


Schema 3-34. Synthese eines trifunktionellen Bausteins durch Öffnung eines Cyclopentenyl-Derivates. **a:** KOH/H₂O, Rückfluß, 24 h, 92 %; **b:** LiAlH₄, THF, 0 °C, 58 %; **c:** TsCl, Pyridin, RT, 43 %; **d:** NaCN, DMSO, 70 °C, 99 %; **e:** LiAlH₄, Et₂O, Rückfluß, 61 %; **f:** CbzCl, THF/H₂O, NaOH, 75 %; **g:** O₃, -70 °C; **h:** nicht durchgeführt.

Die Synthesesequenz konnte bis zum Cbz-geschützten Amin **116** in guten bis sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden. Jedoch kam es bei der oxidativen Öffnung des Cyclopentenylringes durch Ozonolyse zu unerwarteten Schwierigkeiten. Die Ketocarbonsäure **117** konnte nur in einer Ausbeute von weniger als 1 % isoliert werden, zudem waren die Ozonolysen nicht reproduzierbar. Auch Versuche zur Spaltung mit Kaliumpermanganat und Natriumperiodat führten nicht zum Erfolg. An Lösungen des Problems wird aber weiterhin gearbeitet.

Ein weiterer Ansatz zur Synthese des trifunktionellen Bausteins besteht in der bereits in den Abschnitten 3.3.1 und 3.4 beschriebenen Methode der basischen Ringöffnung von substituierten 1,3-Cyclohexandionen.

Schema 3-35 zeigt einen denkbaren Weg zur Herstellung des trifunktionellen Bausteins **107** in nur wenigen Schritten. Zunächst erfolgt die Alkylierung von 1,3-Cyclohexandion **39** mit Cbz-geschütztem 3-Brom-propylamin **118**. Anschließend kann die Cbz-Schutzgruppe entfernt und der Cyclohexandionring durch basische Ringöffnung zur Ketocarbonsäure umgesetzt werden.



Schema 3-35. Geplante Synthese zum trifunktionellen Baustein **107**.

Leider scheiterte die geplante Synthese schon im ersten Schritt, der Alkylierung von 1,3-Cyclohexandion. Es wurden Natriummethanolat und Kaliumhydroxid zur Deprotonierung des Cyclohexandions verwendet, jedoch konnte keine Reaktion mit dem Cbz-geschützten 3-Brom-propylamin **118** beobachtet werden. Die Synthesesequenz wurde daher verworfen.

4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Synthese von Lactamen durch Ugi-Reaktionen mit bifunktionellen Komponenten ist ein bisher wenig erforschter Zweig auf dem Gebiet der Multikomponentenreaktionen. Sie stellt jedoch eine einfache und sehr effiziente Methode zum Aufbau von Heterocyclen dar. Von besonderem Interesse sind dabei hochsubstituierte Lactame, die als Vorstufen für bicyclische Lactame Verwendung finden können.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde zunächst die Substratbreite der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion evaluiert. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Toleranz von funktionellen Gruppen gelegt. So konnte gezeigt werden, daß olefinische Komponenten prinzipiell in der Ugi-Reaktion eingesetzt werden können, solange keine Isomerisierung der olefinischen Doppelbindung auftritt. Die Verwendung von olefinischen Komponenten in der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion war bislang völlig unbekannt.

Auch die Toleranz der Ugi-Reaktion gegenüber Alkoholfunktionen konnte bestätigt werden, was aber schon dadurch ersichtlich ist, daß Ugi-Reaktionen in Alkoholen als Lösungsmittel durchgeführt werden. Es konnte klar gezeigt werden, daß Alkoholfunktionen ungeschützt in Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen eingesetzt werden können.

Weiterhin konnten die bei der Ugi-Reaktion erzielten Ausbeuten mit der Art der eingesetzten Komponenten korreliert werden. So zeigte sich, daß die Reaktivität des verwendeten Isocyanids im wesentlichen für die erreichten Ausbeuten verantwortlich ist. Elektronenarme Isocyanide ergeben dabei niedrigere Ausbeuten als elektronenreiche.

Einen weiteren, wenn auch kleineren Einfluß auf die Ausbeuten der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen hat die Ringgröße des gebildeten Lactams. γ -Lactame werden dabei in geringfügig besseren Ausbeuten gebildet, als δ -Lactame.

Bei der Verwendung von chiralen enantiomerenreinen Aminkomponenten konnte kein Einfluß auf die Diastereoselektivität der Ugi-Reaktion beobachtet werden. Gleiches gilt für ein chirales Isocyanid, das eingesetzt wurde. Der Grund dafür liegt darin, daß das neue stereogene Zentrum noch im offenkettigen Zustand durch den nukleophilen Angriff des Isocyanids gebildet wird.

Die Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion mit Ketocarbonsäuren stellt damit eine zuverlässige und effiziente Methode zur Synthese hochsubstituierter Lactame dar. Durch die Möglichkeit, die Art der eingesetzten Komponenten innerhalb weiter Grenzen variieren zu können, ist eine enorme Fülle von Lactamen zugänglich. Daher könnte die Ugi-3-Kom-

ponenten-4-Zentren-Reaktion zur Erzeugung von Substanzbibliotheken in der kombinatorischen Chemie eingesetzt werden.

Für die Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion werden Ketocarbonsäuren als bifunktionelle Edukte benötigt. Zur Synthese von substituierten Ketocarbonsäuren konnten zwei Methoden eingesetzt werden. Die basische Öffnung von substituierten 1,3-Cyclohexandionen führt zu Ketocarbonsäuren, während die nukleophile Öffnung von Pyroglutaminsäurederivaten zu komplexer substituierten Ketocarbonsäuren führt.

Beide Arbeitsweisen erlauben die Möglichkeit, zu olefinischen Ketocarbonsäuren zu gelangen, was eine wichtige Voraussetzung für den späteren Einsatz in der Olefinmetathese ist.

Durch die nukleophile Öffnung von Pyroglutaminsäurederivaten können chirale, nicht-racemische α -Aminoketocarbonsäuren synthetisiert werden.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Dissertation neue Methoden zum Aufbau funktionalisierter bicyclischer Lactame erarbeitet. Dabei wurden die beiden Schlüsselschritte Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion und Ringschlußmetathese angewendet. Es ergibt sich eine hochkonvergente und ökonomische Synthese. Die dazu notwendigen Komponenten werden einzeln aufgebaut und sind leicht zugänglich.

Die Anwendung der Ugi-Reaktion auf die Synthese von α,ω -olefinischen Lactamen bietet vor allem den Vorteil, durch Variation der verwendeten Komponenten sehr flexibel in der Bandbreite der gebildeten Produkte zu sein. So ist es möglich, die Kettenlängen der eingesetzten olefinischen Komponenten zu erhöhen und so zu größeren Ringsystemen zu kommen. Für kleinere Ringsysteme ergeben sich aber Restriktionen, die dadurch bedingt sind, daß Allylketone leicht unter den Bedingungen der Ugi-Reaktion isomerisieren und dann als Michael-Akzeptoren unspezifisch reagieren.

Während im Laufe der Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktion ein neues stereogenes Zentrum gebildet wird, können durch die Verwendung chiraler Komponenten weitere stereogene Zentren eingebracht werden. Eine Beeinflussung der absoluten Konfiguration des neu gebildeten stereogenen Zentrums konnte im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht festgestellt werden. In allen durchgeführten Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen wurden Enantiomeren- bzw. Diastereomere gemischt gebildet.

Die erhaltenen α,ω -olefinischen Lactame werden durch Ringschlußmetathese zu den entsprechenden bicyclischen Lactamen umgesetzt. Dabei werden sehr gute Ausbeuten erreicht. Die in der Olefinmetathese gebildeten Ringe waren sieben- oder achtgliedrig, abhängig von den

Kettenlängen der olefinischen Reste des α,ω -olefinischen Lactams. Sechsgliedrige Ringsysteme können auf diese Weise jedoch nicht aufgebaut werden, da die dazu notwendigen Allylketocarbonsäuren der Isomerisierung unterliegen. Größere Ringe stellen aber keine Schwierigkeit dar. Neben der Variation der Ringgrößen bicyclischer Lactame besteht weiterhin die Möglichkeit, substituierte Edukte einzusetzen, die zu bicyclischen Lactamen mit funktionellen Gruppen führt. Dies ermöglicht die Verwendung der gebildeten Bicyclen als Bausteine für Peptidmimetika.

Die in dieser Arbeit synthetisierten bicyclischen Lactame besitzen bis zu drei Substituenten, über die eine Verknüpfung zu Peptidketten erfolgen kann. Auch die Fähigkeit zur Verknüpfung der bicyclischen Lactame mit festen Phasen besteht, was besonders für den Einsatz in der Peptidsynthese von Vorteil ist.

So könnten in Zukunft Ugi-3-Komponenten-4-Zentren-Reaktionen mit festphasengebundenen Isocyaniden durchgeführt werden. Die dabei erhaltenen Produkte wären damit schon im Zuge ihrer Synthese mit der festen Phase verknüpft (**Abbildung 4-1**). Durch entsprechende Schutzgruppenstrategien könnten die beiden verbleibenden funktionellen Gruppen als Anknüpfungspunkte für die Peptidsynthese genutzt werden.

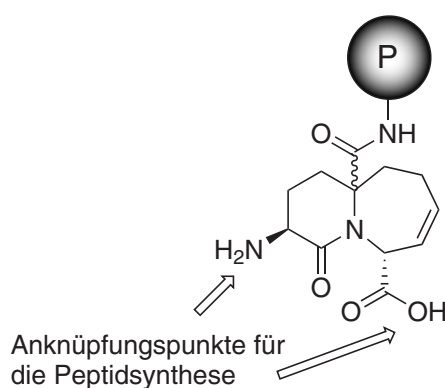


Abbildung 4-1. Bicyclische Lactame als Bausteine in der Peptidsynthese (P = Polymersupport).

Ein weiteres Thema dieser Arbeit war der Aufbau von Tetraolefinen durch Ugi-Reaktionen. Dabei wird die Ugi-4-Komponenten-Reaktion mit monofunktionellen Komponenten dazu eingesetzt, ein Tetraolefin aufzubauen, das durch doppelte Ringschlußmetathese in ein bicyclisches Lactam überführt werden kann.

Die Synthese des Tetraolefins aus drei olefinischen Komponenten und einem Isocyanid verläuft ohne Schwierigkeiten in guten Ausbeuten. Jedoch wird während der nachfolgenden dop-

pelten Ringschlußmetathese unselektiv ein Produktgemisch aus zwei Bicyclen im Verhältnis 1:1 gebildet.

Damit scheitert die Synthese von bicyclischen Lactamen durch doppelte Olefinmetathese an der fehlenden Selektivität der heutigen Metathese-Katalysatoren. Hier könnten neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Olefinmetathese zu selektiveren Katalysatoren führen.

Ugi-Reaktionen mit mono- und bifunktionellen Komponenten sind bekannt. Trifunktionelle Edukte wurden bisher jedoch nicht zur Synthese von cyclischen Systemen eingesetzt. Dabei würde in nur einem Schritt aus einem trifunktionellen Edukt ein bicyclisches Ringsystem gebildet.

Es wurden deshalb im Rahmen dieser Arbeit Anstrengungen unternommen, einen trifunktionellen Baustein zu synthetisieren, der Carbonsäure, Keton und Amin in sich vereinigt und mit einem Isocyanid in einer Ugi-2-Komponenten-4-Zentren-Reaktion reagieren würde.

Dazu wurden zwei synthetische Ansätze entwickelt, die jedoch beide nicht zum Erfolg führten. Einer der beiden Ansätze verwendet zur Erzeugung von Keton und Carbonsäure die oxidative Spaltung eines Cyclopentenderivates, eine Methode, die literaturbekannt ist. Deshalb sollte zukünftig weitere Arbeit investiert werden, um Ugi-Reaktionen mit trifunktionellen Komponenten verwirklichen zu können.

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Methoden und Meßverfahren

Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach gängigen Methoden.^[114, 115] THF und Diethylether wurden direkt vor der Verwendung von Natrium oder Kalium-Natrium-Legierung abdestilliert.

Arbeiten unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß erfolgte unter Argon 4.6 der Firma Messer, Griesheim.

Zur Reaktionskontrolle diente die analytische Dünnschichtchromatographie an Kieselgelfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma E. Merck, Darmstadt bzw. Aluminiumoxidfolien (Al₂O₃ 150 F₂₅₄) desselben Herstellers. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254$ nm), Anfärbung mit Iod oder einem der Sprühreagenzien Cer(IV)-molybdatophosphorsäure bzw. Ninhydrin-Lösung.^[116]

Präparative Säulenchromatographie wurde in Schwerkraftsäulen mit Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm) der Firma Merck, Darmstadt durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor der Verwendung destilliert.

NMR-Spektren wurden an einem NMR-Spektrometer ARX 200 der Firma Bruker aufgenommen. ¹H-Spektren wurden bei 200 MHz, ¹³C-Spektren bei 50 MHz vermessen. Als interner Standard diente das Signal des verwendeten Lösungsmittels. Kopplungskonstanten werden nur bei eindeutig aufgelösten Signalen angegeben.

In einigen Fällen wurden Spektren an einem Spektrometer AMX 300 der Firma Bruker aufgenommen (300/75 MHz).

Infrarotspektren wurden an einem Infrarot-Spektrometer 510 P der Firma Nicolet aufgenommen. Die Intensitäten der charakteristischen Banden werden wie folgt gekennzeichnet: (s) stark, (m) mittelstark und (w) schwach. Die Spektren wurden entweder als KBr-Preßling oder als Film auf einer NaCl-Platte aufgenommen.

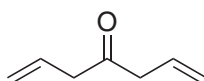
Massenspektren wurden an einem Massenspektrometer des Typs Finnigan MAT 8230 aufgenommen. Als Ionisationsmethoden wurden Elektronenionisation (EI) und chemische Ionisation (CI) mit Isobutan als Reaktandgas verwendet.

Für die Durchführung der Massenspektrometrie danke ich Herrn DR. H. WEBER und Frau M. ZUKOWSKI. Für die Aufnahme von NMR-Spektren (AMX 300) danke ich Frau C. STEHR. Ein

besonderer Dank gilt auch der Auszubildenden S. ELSHAREY für ihre wertvolle Mithilfe bei der Synthese vieler Substanzen.

5.2 Tetraolefine durch U-4CR

1,6-Heptadien-4-on (**20**)

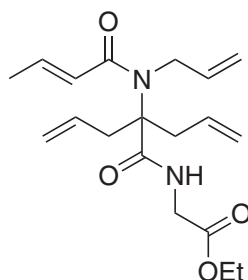


1,6-Heptadien-4-ol **22** (1.30 g, 11.6 mmol) wird in Dichlormethan (30 mL) gelöst. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wird langsam eine Lösung von Chrom(VI)-oxid (3.50 g, 35.0 mmol) in verd. Schwefelsäure (2.2 M, 50 mL) (Jones-Reagenz) zugetropft. Es wird 3 h bei 0 °C gerührt.

Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig am Rotationsverdampfer eingeengt (das Produkt ist flüchtig). Das verbleibende Öl wird durch Kugelrohrdestillation im Wasserstrahlvakuum gereinigt (Sdp. 40–50 °C). Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 42 % (0.54 g, 4.9 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 3.25 (d, *J*= 7.0 Hz, 4H, 2CH₂), 5.03–5.27 (m, 4H, 2 olefin. CH₂), 5.78–6.09 (m, 2H, 2 olefin. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 47.6 (2CH₂), 119.4 (olefin. CH₂), 130.7 (olefin. CH), 206.9 (CO Keton).

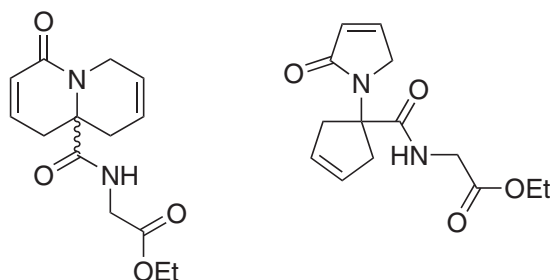
2-Allyl-2-{allyl[(*E*)-2-butenoyl]amino}-*N*-butyl-4-pentenamid (**17**)

Crotonsäure **18** (0.23 g, 2.7 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. Methanol (14 mL) gelöst und mit 1,6-Heptadien-4-on **20** (0.3 g, 2.7 mmol) und Allylamin **19** (0.19 g, 3.4 mmol) versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (0.31 g, 2.7 mmol) hinzugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit 1 M Salzsäure und verd. Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das so erhaltene braune Öl wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe 5) gereinigt (PE:EE = 7:3, dann EE). Man erhält das Produkt als braunes Öl in einer Ausbeute von 30 % (0.28 g, 0.8 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.82–1.97 (m, 4H, 2CH₂), 3.96–4.07 (m, 2H, NCH₂), 4.20 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, OCH₂), 5.32–5.35 (m, 2H, CH₂), 5.17–5.45 (m, 6H, 3 olefin. CH₂), 5.79–6.05 (m, 2H, 2 olefin. CH), 6.09–6.31 (m, 1H, olefin. CH), 6.79–7.31 (m, 2H, 2 olefin. CH), 7.56–7.67 (m, 1H, NH).

(*RS*)-*N*-Butyl-4-oxo-1,4,6,9-tetrahydro-9a*H*-chinolizin-9a-carboxamid (**24**) und
N-Butyl-1-(2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)-3-cyclopenten-1-carboxamid (**25**)

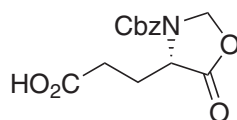


Das Tetraolefin **17** (0.16 g, 0.5 mmol) wird in abs. Dichlormethan (50 mL) gelöst und mit dem Grubbs-Katalysator **23** (12 mg) versetzt. Die Mischung wird über Nacht unter Argonatmosphäre gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 1:1) gereinigt. Man erhält das Produktgemisch als braunes Öl in einer Ausbeute von 74 % (94 mg, 0.34 mmol).

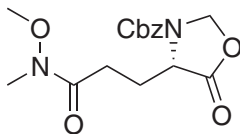
5.3 Synthese von Ketocarbonsäuren

3-[(4*S*)-3-[(Benzyloxy)carbonyl]-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]propionsäure (**72**)



L-Cbz-Glutaminsäure (5.00 g, 17.8 mmol) wird in Toluol (125 mL) suspendiert und mit Paraformaldehyd (1.07 g, 35.6 mmol) versetzt. *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0.20 g, 1.1 mmol) wird hinzugegeben und die Mischung am Wasserabscheider nach Dean-Stark für 3 h erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase mit verd. Kaliumcarbonatlösung, anschließend mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach dem Entfernen von Lösungsmittelresten im Hochvakuum erhält man das Produkt als zähes gelbes Öl in einer Ausbeute von 99 % (5.20 g, 17.7 mmol).

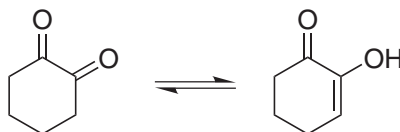
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 2.10–2.57 (m, 4H, 2CH₂), 4.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, NCH), 5.22 (s, 2H, PhCH₂), 5.41 (s, 2H, CH₂), 7.28–7.59 (m, 5H, arom. CH).

Benzyl (4S)-4-{3-[Methoxy(methyl)amino]-3-oxopropyl}-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (73)

Die geschützte Glutaminsäure **72** (4.60 g, 15.7 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. Dichlormethan gelöst und mit *N*-Methylmorpholin (3.18 g, 31.4 mmol) versetzt. Isobutylchlorformiat (2.14 g, 15.7 mmol) wird bei -15°C langsam zugetropft. Es wird 30 Minuten gerührt und *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid hinzugegeben. Die Mischung wird für 3 h bei -15°C und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird Wasser hinzugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt als gelbliches Öl. Es wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE:EE = 1:1, anschließend 1:4). Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 62 % (3.25 g, 9.7 mmol) als blaßgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 2.20–2.40 (m, 2H, CH_2), 2.47–2.62 (m, 2H, CH_2), 3.07 (s, 3H, NCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 1H, CH), 5.22 (s, 2H, PhCH_2), 5.26–5.58 (m, 2H, OCH_2N), 7.29–7.44 (m, 5H, arom. CH).

1,2-Cyclohexandion (64)

Cyclohexanon **63** (219.8 g, 2.24 mol) wird unter Eiskühlung langsam mit einer Lösung von Selendioxid (49.75 g, 448.4 mmol) in Wasser (30 mL) und 1,4-Dioxan (75 mL) versetzt. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch zuerst gelb, dann fällt rotes elementares Selen aus. Anschließend wird 1 h im Wasserbad auf 60°C erwärmt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und 1 h in Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Die vereinigten Flüssigphasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Das resultierende gelbe Öl wird im

Hochvakuum destilliert (78–80 °C, $1.2 \cdot 10^{-1}$ mbar). Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 63 % bez. auf Selendioxid (31.64 g, 282.2 mmol) als gelbe Flüssigkeit.

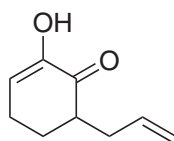
Wie die NMR-Daten zeigen, liegt eine der beiden Carbonylgruppen enolisiert vor.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.98\text{--}2.11$ (m, 2H, CH_2), 2.31–2.46 (m, 2H, CH_2), 2.51–2.59 (m, 2H, CH_2), 6.05 (s, 1H, OH), 6.17 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH, Enolat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 23.6$ (CH_2), 24.3 (CH_2), 36.9 (CH_2), 118.9 (CH, Enolat), 147.5 (quart. C, Enolat), 196.0 (CO Keton).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3423.0$ (s), 2942.8 (m), 2871.5 (w), 2360.4 (w), 1726.0 (s), 1670.1 (s), 1400.1 (m), 1226.5 (m), 1187.9 (m), 1149.4 (w), 1124.3 (m), 1072.2 (w), 989.3 (w), 904.5 (w), 885.7 (w).

(*RS*)-6-Allyl-2-hydroxy-2-cyclohexen-1-on (**65**)



Diisopropylamin (6.63 g, 65.5 mmol) wird in abs. THF (110 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre bei -10°C mit *n*-Butyllithium (25.9 mL, 64.8 mmol, 2.5 M in Hexan) versetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bei -10°C gerührt. Anschließend wird 1,2-Cyclohexandion **64** (3.50 g, 31.2 mmol) in abs. THF (16 mL) hinzuge tropft und weitere 15 Minuten gerührt.

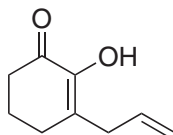
Die Reaktionsmischung wird auf -50°C abgekühlt, mit Allylbromid (15.12 g, 124.8 mmol) versetzt und weitere 6 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht wird.

Die Lösung wird mit 1 M Salzsäure neutralisiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt fällt als gelbes Öl an. Es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Die Ausbeute beträgt 99 % (4.70 g, 30.9 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.60\text{--}2.80$ (m, 7H, 3CH_2 , CH), 5.06–5.30 (m, 2H, olefin. CH_2), 5.69–5.93 (m, 1H, olefin. CH), 6.04 (bs, 1H, OH), 6.15 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH, Enolat).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 23.0$ (CH_2 , Ring), 28.3 (CH_2 , Ring), 34.1 (CH_2 , Allyl), 45.5 (CH), 117.6 (olefin. CH_2), 118.2 (CH, Enolat), 135.9 (olefin. CH), 147.1 (quart. C, Enolat), 197.6 (CO Keton).

3-Allyl-2-hydroxy-2-cyclohexen-1-on (62)

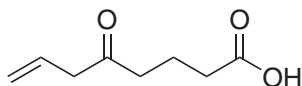


Das Rohprodukt **65** (3.50 g, 23.0 mmol) wird auf 0°C gekühlt und mit einer gekühlten Lösung von Natriumcarbonat (2.63 g, 21.2 mmol) in Wasser (31 mL) versetzt. Die Mischung wird 1 h bei 0°C gerührt und danach mit verd. Salzsäure neutralisiert. Die wässrige Lösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält das Rohprodukt als gelbbraunes Öl, das durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gereinigt wird (Sdp. $70\text{--}80^\circ\text{C}$, $1.2 \cdot 10^{-2}$ mbar). Das Produkt wird als blaßgelbes Öl in einer Ausbeute von 58 % (2.02 g, 13.3 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.92\text{--}2.05$ (m, 2H, CH_2), $2.35\text{--}2.45$ (m, 2H, CH_2), $2.49\text{--}2.55$ (m, 2H, CH_2), 3.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2 , Allyl), $5.00\text{--}5.18$ (m, 2H, olefin. CH_2), $5.69\text{--}5.93$ (m, 1H, olefin. CH), 6.06 (bs, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 22.8$ (CH_2), 28.4 (CH_2), 35.6 (CH_2), 36.3 (CH_2), 117.3 (olefin. CH_2), 132.0 (quart. C, Enolat), 134.0 (olefin. CH), 144.0 (quart. C, Enolat), 195.1 (CO Keton).

5-Oxo-7-octensäure (59)



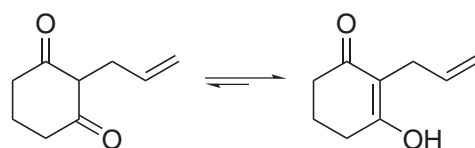
Eine Lösung von **62** (1.50 g, 9.9 mmol) und Methylenblau Trihydrat (23 mg) in abs. Methanol (55 mL) wird auf 0°C abgekühlt. Es wird Sauerstoff hindurchgeleitet und 3 h mit einer Halogenlampe (150 W) belichtet. Reaktionskontrolle erfolgt durch Dünnschichtchromatographie.

Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und mit Diethylether versetzt. Dabei kristallisiert der Farbstoff Methylenblau aus. Es wird filtriert und mit Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Produkt als Öl, das durch Farbstoffreste grünlich verfärbt ist. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 1:1, dann EE) gereinigt. Man erhält das Produkt als gelbes Öl in einer Ausbeute von 49 % (0.76 g, 8.1 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 1.86–2.00 (m, 2H, CH_2), 2.38–2.49 (m, 2H, CH_2), 2.52–2.61 (m, 2H, CH_2), 3.20 (d, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2 , Allyl), 5.07–5.24 (m, 2H, olefin. CH_2), 5.69–6.05 (m, 1H, olefin. CH), 9.20 (bs, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 18.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 41.3 (CH_2), 48.2 (CH_2), 119.4 (olefin. CH_2), 130.8 (olefin. CH), 179.7 (CO Carbonsäure), 208.3 (CO Keton).

2-Allyl-1,3-cyclohexandion (**69**)



In einer Lösung von Kaliumhydroxid (5.61 g, 100.0 mmol) in Wasser (25 mL) wird 1,3-Cyclohexandion **39** (11.21 g, 100.0 mmol) gelöst. Die Lösung wird mit Allylbromid (13.00 g, 107.0 mmol) und Kupfer-Pulver (0.30 g) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt ein heller Niederschlag aus Kaliumbromid aus.

Das Reaktionsgemisch wird in 5%iger Natronlauge (100 mL) aufgenommen und zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden verworfen, die wäßrige Phase wird mit verd. Salzsäure angesäuert (pH 4). Das Produkt fällt dabei aus, wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

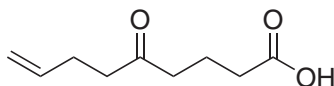
Nach Umkristallisation aus Ethylacetat erhält man das Produkt in einer Ausbeute von 27 % (4.13 g, 27.1 mmol) als hellbraunes feines Pulver (Smp. 121 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 1.97–2.03 (m, 2H, CH_2), 2.36–2.69 (m, 4H, 2 CH_2), 3.12 (d, J = 4.4 Hz, 2H, CH_2 , Allyl), 4.48 (bs, 1H, CH), 4.99–5.14 (m, 2H, olefin. CH_2), 5.80–5.92 (m, 1H, olefin. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 21.1$ (CH_2), 26.5 (CH_2), 33.2 (CH_2), 40.3 (CH_2), 59.5 (CH), 113.9 (quart. C, Enolat), 115.2 (olefin. CH_2), 136.8 (olefin. CH), 204.8 (CO Keton).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3074.0$ (m), 2942.8 (m), 2584.2 (s), 1828.2 (w), 1639.2 (m), 1565.9 (s), 1423.2 (m), 1365.4 (s), 1265.1 (s), 1218.8 (m), 1191.8 (s), 1118.5 (s), 1064.5 (m), 1006.7 (w), 987.4 (m), 910.2 (m), 860.1 (w), 748.3 (m), 594.0 (m), 563.1 (m), 489.8 (m), 451.3 (m).

5-Oxo-8-nonensäure (**68**)

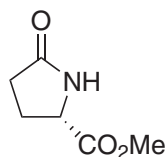


2-Allyl-1,3-cyclohexandion **69** (4.00 g, 26.3 mmol) wird in Natronlauge (2.10 g NaOH, 20 mL Wasser) gelöst und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird mit verd. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Rohprodukt als dunkelbraunes Öl. Es wird durch Kugelrohrdestillation (140°C , $2.0 \cdot 10^{-1}$ mbar) gereinigt. Das Produkt wird in einer Ausbeute von 70 % (3.15 g, 18.5 mmol) erhalten. Es erstarrt bei Raumtemperatur zu farblosen Kristallen.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.82\text{--}2.02$ (m, 2H, CH_2), $2.29\text{--}2.45$ (m, 4H, 2CH_2), $2.50\text{--}2.58$ (m, 4H, 2CH_2), $4.98\text{--}5.10$ (m, 2H, olefin. CH_2), $5.72\text{--}5.92$ (m, 1H, olefin. CH), 11.13 (bs, 1H, Carbonsäure).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 18.9$ (CH_2), 28.1 (CH_2), 33.4 (CH_2), 41.8 (CH_2), 42.2 (CH_2), 115.7 (olefin. CH_2), 137.4 (olefin. CH), 179.7 (CO Carbonsäure), 209.8 (CO Keton).

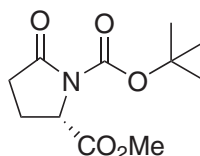
IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3077.8$ (m), 2939.0 (s), 1708.6 (s), 1639.2 (w), 1600.6 (m), 1407.8 (m), 1376.9 (w), 1241.9 (m), 1184.1 (w), 1095.4 (w), 999.0 (m), 914.1 (m), 771.4 (w).

Methyl (2*S*)-5-oxo-2-pyrrolidincarboxylat (**75**)

L-Pyroglutaminsäure (50.0 g, 387 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. Methanol (500 mL) suspendiert und unter Eiskühlung langsam mit Thionylchlorid (100 mL) versetzt. Nach beendeter Zugabe wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine klare Lösung bildet. Überschüssiges Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum destilliert (Sdp. 180 °C, 0.25 Torr). Das Produkt wird als farbloses viskoses Öl in einer Ausbeute von 60 % (33.2 g, 232 mmol) erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 2.17–2.57 (m, 4H, 2CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.23–4.34 (m, 1H, CH), 6.64 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 29.0 (CH₂), 33.7 (CH₂), 56.9 (OCH₃), 59.9 (CH), 173.0 (CO Ester), 174.5 (CO Lactam).

1-(*tert*-Butyl) 2-methyl (2*S*)-5-oxo-1,2-pyrrolidindicarboxylat (**119**)

Das Lactam **75** (17.10 g, 120.1 mmol) wird in abs. Acetonitril (100 mL) und abs. Triethylamin (300 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit DMAP (1.47 g, 12.0 mmol) versetzt. Di-*tert*-butyldicarbonat (52.50 g, 240.2 mmol) wird hinzugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 2%iger Salzsäure, dann mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt fällt als braunes Öl an. Es wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 1:1) gereinigt. Das so erhaltene gelbliche Öl wird in wenig Ethylacetat aufgenommen und durch Eindiffundieren von Pentan zur

Kristallisation gebracht. Man erhält große farblose Kristalle (Smp. 68 °C). Die Ausbeute beträgt 40 % (11.68 g, 48.0 mmol).

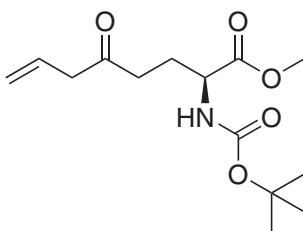
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.52 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 1.97–2.76 (m, 4H, 2CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.58 (dd, J_1 = 3.1 Hz, J_2 = 9.2 Hz, 1H, CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 21.8 (CH₂), 28.2 (3CH₃, Boc), 31.5 (CH₂), 52.9 (OCH₃), 59.2 (CH), 83.9 (C, Boc), 149.6 (CO Carbamat), 172.2 (CO Ester), 173.7 (CO Lactam).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3504.0 (w), 3461.6 (w), 3392.2 (w), 2996.8 (s), 2962.1 (m), 2927.4 (m), 2620.8 (w), 2337.3 (w), 1762.6 (s), 1739.5 (s), 1704.8 (s), 1380.8 (w), 1315.2 (m), 1187.9 (m), 1143.6 (s), 1047.2 (m), 1024.9 (m), 987.4 (m), 954.6 (m), 867.8 (s), 784.9 (s), 721.3 (m), 667.3 (m), 630.6 (m), 597.8 (s), 549.6 (m), 468.6 (w), 437.8 (w).

MS (CI): m/z (%) = 244.1 (100.0 %) [M+1]⁺, 245.1 (11.9 %) [M+2]⁺.

Methyl (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-7-octenoat (76)



Das Boc-geschützte Lactam **119** (1.00 g, 4.1 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. THF (25 mL) gelöst und auf –78 °C abgekühlt. Eine Lösung von Allylmagnesiumbromid (1 M in Diethylether, 4.5 mL) wird langsam zugetropft und die Mischung 2 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf –60 °C erhöht wird.

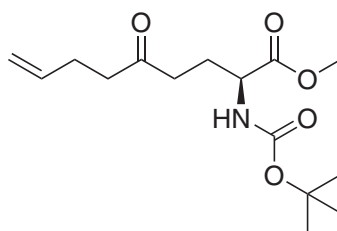
Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser unterbrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 4:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 56 % (0.66 g, 2.3 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.45$ (s, 9H, 3CH_3 , Boc), 1.82–2.67 (m, 4H, 2CH_2), 3.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2CO), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.30–4.32 (m, 1H, CH), 5.13–5.25 (m, 2H, olefin. CH_2), 5.82–6.03 (m, 1H, olefin. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 26.7$ (CH_2), 28.6 (3CH_3 , Boc), 38.3 (CH_2), 48.1 (CH_2), 52.7 (OCH_3), 53.2 (CH), 80.3 (C, Boc), 119.3 (olefin. CH_2), 130.7 (olefin. CH), 155.7 (CO Carbamat), 173.1 (CO Ester), 207.7 (CO Keton).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3367.1$ (s), 2977.6 (m), 1741.4 (m), 1712.5 (s), 1517.7 (m), 1438.6 (m), 1367.3 (m), 1251.6 (w), 1211.1 (w), 1164.8 (s), 1052.9 (w), 1025.9 (w), 852.4 (w), 777.2 (w), 734.8 (w).

Methyl (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-8-nonenoat (77)



Magnesiumspäne nach GRIGNARD (0.14 g, 5.9 mmol) werden unter Argonatmosphäre in abs. THF (15 mL) suspendiert und mit 4-Brom-1-buten (0.61 g, 4.5 mmol) versetzt. Nach Beginn der Reaktion wird die Mischung im Eisbad gekühlt. Nach Abklingen der Reaktion wird die Lösung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

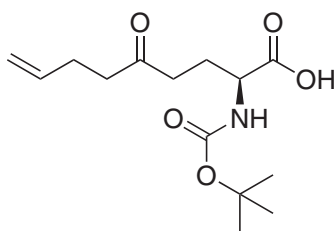
Das Boc-geschützte Lactam **119** (1.00 g, 4.1 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. THF (25 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Die zuvor hergestellte Lösung wird langsam zuge tropft und die Mischung 2 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf -30°C erhöht wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser unterbrochen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 4:1) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 66 % (0.81 g, 2.7 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.47 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 1.79–2.69 (m, 8H, 4CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.28–4.31 (m, 1H, CH), 4.99–5.10 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.73–5.93 (m, 1H, olefin. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 26.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.7 (3CH₃, Boc), 38.9 (CH₂), 42.3 (CH₂), 52.8 (OCH₃), 53.3 (CH), 80.4 (C, Boc), 115.7 (olefin. CH₂), 137.4 (olefin. CH), 155.8 (CO Carbamat), 173.3 (CO Ester), 209.2 (CO Keton).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]= 3365.2 (s), 3077.8 (w), 2977.6 (m), 2933.2 (w), 1743.3 (m), 1712.5 (s), 1641.1 (w), 1513.9 (m), 1438.6 (m), 1392.4 (w), 1367.3 (m), 1249.7 (m), 1214.9 (m), 1164.8 (s), 1052.9 (m), 1025.9 (w), 1000.9 (w), 914.1 (w), 867.8 (w), 781.0 (w).

(2*S*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-8-nonensäure (**78**)



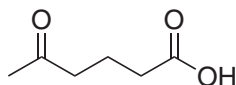
Der Ester **77** (2.37 g, 7.9 mmol) wird in einer Mischung aus Kalilauge (0.1 M, 100 mL) und THF (70 mL) gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel THF wird am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt. Die verbleibende wäßrige Phase wird mit 2%iger Salzsäure bis auf pH 5 angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 95 % (2.14 g, 7.5 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.47 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 1.79–2.60 (m, 8H, 4CH₂), 4.10–4.43 (m, 1H, CH), 4.99–5.10 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.73–5.93 (m, 1H, olefin. CH), 6.75 (bs, 1H, NH), 10.41 (bs, 1H, Carbonsäure).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 26.0 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.7 (3CH₃, Boc), 39.1 (CH₂), 42.3 (CH₂), 59.5 (CH), 68.3 (quart. C, Boc), 115.8 (olefin. CH₂), 137.3 (olefin. CH), 155.4 (CO Carbamat), 176.8 (CO Carbonsäure), 210.0 (CO Keton).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]= 3340.1 (m), 2977.6 (m), 2931.3 (w), 1712.5 (s), 1511.9 (m), 1446.4 (w), 1396.2 (w), 1369.2 (w), 1249.7 (w), 1164.8 (s), 1052.9 (w), 914.1 (w), 779.1 (w).

5-Oxohexansäure (**30**)

1,3-Cyclohexandion (Dihydroresorcin) **39** (44.85 g, 400.0 mmol) wird in Wasser (270 mL) suspendiert und mit Natriumhydroxid (32.80 g, 820.0 mmol) versetzt. Die Mischung verfärbt sich dunkelbraun und wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird auf 0 °C abgekühlt und mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 1). Es wird filtriert und das Filtrat dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das so erhaltene dunkelbraune Öl wird im Hochvakuum destilliert (Sdp. 119–120 °C, $1.2 \cdot 10^{-2}$ mbar). Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 48 % (24.88 g, 191.0 mmol).

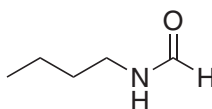
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.84\text{--}1.99$ (m, 2H, CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 9.35 (bs, 1H, CO_2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 18.9$ (CH_2), 30.3 (CH_3), 33.3 (CH_2), 42.7 (CH_2), 179.5 (CO Carbonsäure), 208.7 (CO Keton).

IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3110.6$ (s), 2948.6 (s), 1712.5 (s), 1409.7 (m), 1371.1 (m), 1228.4 (m), 1189.9 (m), 1159.0 (m), 1068.4 (w), 946.9 (w), 894.8 (w), 842.7 (w), 738.6 (w), 665.3 (w).

MS (CI): m/z (%) = 131.1 (100.0 %) $[\text{M}+1]^+$, 132.1 (7.2 %) $[\text{M}+2]^+$.

5.4 Synthese von Isocyaniden

N-Butylformamid (**89**)

n-Butylamin (50 g, 0.684 mol) und Ameisensäuremethylester (250 mL) werden vorsichtig in einem Rundkolben mit Rückflußkühler gemischt. Das Gemisch beginnt zu kochen. Nach Abklingen der Reaktion wird *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (70 mg) hinzugegeben und 12 h unter Rückfluß erhitzt.

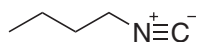
Überschüssiger Ameisensäuremethylester wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende Öl wird im Hochvakuum destilliert (Sdp. 84–86 °C, 0.2 Torr). Das Produkt wird in einer Ausbeute von 96 % (66.5 g, 0.657 mol) als farbloses Öl erhalten. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt die Existenz zweier Rotamere in einem Verhältnis (*E:Z*) von ca. 1:5.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ =0.88 (t, J =7.1 Hz, 3H, CH_3), 1.22–1.36 (m, 2H, CH_2), 1.36–1.54 (m, 2H, CH_2), 3.12–3.27 (m, 2H, CH_2N), 6.55 (bs, 1H, NH), 8.08 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ =14.0 (CH_3), 20.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 38.2 (CH_2N), 161.9 (CHO) (*Z*-Rotamer); 13.9 (CH_3), 19.9 (CH_2), 33.6 (CH_2), 41.9 (CH_2N), 165.2 (CHO) (*E*-Rotamer).

IR (CHCl_3): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ =3683.4 (m), 3442.3 (m), 2962.1 (s), 2935.1 (s), 2865.7 (m), 2337.3 (w), 1685.5 (s), 1513.9 (s), 1475.3 (m), 1425.1 (m), 1392.4 (m), 1018.2 (m), 929.5 (s), 497.5 (w).

1-Isocyanobutan (35)



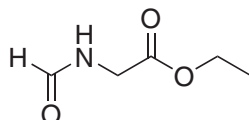
N-Butylformamid **89** (10.00 g, 98.9 mmol) und Diisopropylamin (27.00 g, 267.0 mmol) werden in abs. Dichlormethan (40 mL) gelöst und bei 0 °C langsam mit Phosphorylchlorid (16.70 g, 108.8 mmol) versetzt. Das Gemisch wird für 2 h bei 0 °C gerührt.

Eine Lösung aus Natriumcarbonat (17.40 g) in Wasser (50 mL) wird langsam zugetropft und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird soviel Wasser hinzugegeben, bis eine klare Lösung entsteht. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende Öl wird im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. 58 °C). Man erhält das Isocyanid in einer Ausbeute von 58 % (4.74 g 57.0 mmol) als farblose Flüssigkeit von außerordentlich starkem Geruch.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ =0.98 (t, J =7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.32–1.59 (m, 2H, CH_2), 1.62–1.80 (m, 2H, CH_2), 3.34–3.46 (m, 2H, CH_2N).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 13.5$ (CH_3), 19.9 (CH_2), 31.4 (CH_2), 41.6 (t, $^1J(^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}) = -6.4$ Hz, CH_2N), 156.1 (t, $^1J(^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}) = -5.7$ Hz, CN).

Ethyl 2-(Formylamino)acetat (**90**)



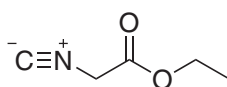
Glycinethylester Hydrochlorid (10.00 g, 71.6 mmol) wird in Ameisensäureethylester (36 mL) suspendiert und mit *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (7 mg) und Triethylamin (7.97 g, 78.8 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt.

Es wird abgekühlt und ausgefallenes Triethylamin Hydrochlorid abfiltriert. Überschüssiger Ameisensäureethylester wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Rohprodukt als Öl. Das Produkt wird durch Destillation im Hochvakuum (0.25 mbar, 114–116 °C) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 73 % (6.87 g, 52.4 mmol) erhalten.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.28$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.03 (s, 1H, NH), 4.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 8.24 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.5$ (CH_3), 40.4 (CH_2), 62.2 (OCH_2), 161.5 (CO Formamid), 170.3 (CO Ester).

Ethyl 2-Isocyanooacetat (**21**)



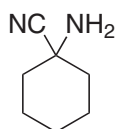
Ethyl 2-(Formylamino)acetat **90** (10.00 g, 76.3 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. Dichlormethan (80 mL) gelöst und mit Diisopropylamin (20.85 g, 206.0 mmol) versetzt. Die Mischung wird auf 0 °C abgekühlt und langsam mit Phosphorylchlorid (12.86 g, 83.9 mmol) versetzt. Nach weiteren 2 h bei 0 °C wird Natriumcarbonatlösung (13 g Na_2CO_3 in 60 mL Wasser) hinzugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete weiße Niederschlag wird durch Zugabe von Wasser aufgelöst. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des

Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt als braunes Öl. Durch Destillation im Wasserstrahlvakuum (Sdp. 103–105 °C) erhält man das Produkt als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 72 % (6.21 g, 54.9 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.35$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_3), 4.26 (s, 2H, CH_2), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.4$ (CH_3), 43.9 (CH_2), 63.2 (OCH_2), 164.3 (C Isocyanid), 170.9 (CO Ester).

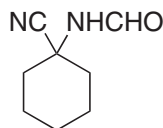
1-Amino-1-cyanocyclohexan (91)



Cyclohexanon (98.14 g, 1.00 mol) wird in Diethylether (100 mL) gelöst und mit einer Lösung von Ammoniumchlorid (60.40 g, 1.13 mol) in Wasser (180 mL) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Natriumcyanid (50.50 g, 1.03 mol) in Wasser (140 mL) versetzt. Die zweiphasige Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Danach werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert (Vorsicht HCN!). Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen, die verbleibende wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden verworfen. Durch Zugabe von Natronlauge wird der pH-Wert der wässrigen Phasen bis auf pH 12 erhöht. Auch der zuvor ausgefallene Niederschlag wird wieder aufgelöst. Die basische wässrige Phase wird erneut dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 53 % (65.60 g, 528 mmol).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 23.1$ (2CH_2), 25.1 (CH_2), 38.4 (2CH_2), 51.9 (quart. C), 124.7 (CN).

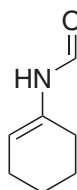
1-Cyanocyclohexylformamid (**92**)

1-Amino-1-cyanocyclohexan **91** (60.00 g, 483 mmol) wird auf 0 °C abgekühlt und mit 98%iger Ameisensäure (84 mL) versetzt. Zu der gekühlten Mischung wird langsam ein Gemisch aus 98%iger Ameisensäure (84 mL) und Acetanhydrid (50 mL) getropft, wobei eine starke Erwärmung eintritt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Wasser (10 mL) versetzt.

Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer weitgehend entfernt und das verbleibende Öl wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit 2%iger Salzsäure gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt als gelbes Öl in einer Ausbeute von 54 % (39.94 g, 262 mmol). Es verfestigt sich beim Stehenlassen.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.73–1.86 (m, 6H, 3CH₂), 2.10–2.37 (m, 4H, 2CH₂), 6.23 (bs, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 22.4 (2CH₂), 25.0 (CH₂), 35.7 (2CH₂), 51.4 (quart. C), 119.8 (CN), 161.0 (CO Formamid).

1-Cyclohexen-1-ylformamid (**93**)

1-Cyanocyclohexylformamid **92** (4.00 g, 26.3 mmol) wird in abs. THF (100 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre mit Kalium-*tert*-butylat (11.80 g, 105.2 mmol) versetzt. Die Suspension wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt.

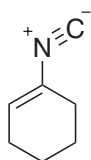
Die Reaktionsmischung wird mit Natriumcarbonatlösung (0.5 M, 400 mL) versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt, wobei das Rohprodukt kristalli-

siert. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel wird das Rohprodukt gereinigt (PE:EE = 7:3, dann PE:EE = 1:1). Man erhält das Produkt als gelblichen Feststoff in einer Ausbeute von 50 % (1.63 g, 13.0 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 1.60–1.72 (m, 4H, 2CH_2), 2.09–2.15 (m, 4H, 2CH_2), 5.32 (s, 1H, olefin. CH), 6.86 (bs, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 22.3 (CH_2), 22.6 (CH_2), 24.3 (CH_2), 27.0 (CH_2), 111.0 (olefin. CH), 133.0 (quart. olefin. C), 162.0 (CO Formamid).

1-Isocyano-1-cyclohexen (**88**)

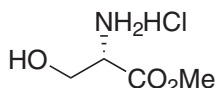


1-Cyclohexen-1-ylformamid **93** (1.00 g, 8.0 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Lösung wird mit Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) (2.69 g, 24.0 mmol) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Es wird eine Lösung von Triphosgen (1.60 g, 5.4 mmol) in abs. Dichlormethan (20 mL) hinzugegeben und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit Natriumcarbonatlösung (0.5 M) versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (PE:EE = 9:1), dabei wird dem Laufmittel wenig Triethylamin zugesetzt. Man erhält das Produkt als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 15 % (0.13 g, 1.2 mmol). Es wird bei –18 °C gelagert.

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Isocyanids erfolgt keine weitere Charakterisierung.

5.5 Synthese von Vinylglycinol

Methyl (2*S*)-2-amino-3-hydroxypropanoat Hydrochlorid (L-Serinmethylester Hydrochlorid)



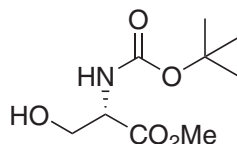
Zu abs. Methanol (150 mL) wird unter Eiskühlung Acetylchlorid (23 mL) hinzugegeben. Die Mischung wird weitere 5 Minuten gerührt, dann wird L-Serin (12 g, 114.2 mmol) hinzugegeben. Die Suspension wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Beim Eindampfen des Lösungsmittels kristallisiert das Produkt als farbloser Feststoff quantitativ aus. Es wird abgesaugt und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Der Schmelzpunkt beträgt 160 °C.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.79–3.91 (m, 2H, CH₂), 3.98–4.21 (m, 1H, CH), 5.66 (bs, 1H, OH), 8.61 (bs, 3H, Amin Hydrochlorid).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 53.6 (OCH₃), 55.2 (CH), 60.3 (CH₂O), 169.3 (CO Ester).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]= 3347.8 (s), 2967.9 (s), 2751.9 (m), 2734.6 (w), 2663.2 (m), 2636.2 (m), 2551.4 (m), 2491.6 (w), 2420.2 (w), 2198.5 (w), 2140.6 (w), 2080.8 (w), 1934.3 (m), 1751.1 (s), 1594.8 (s), 1513.9 (s), 1473.4 (m), 1444.4 (m), 1430.9 (m), 1382.7 (m), 1344.1 (m), 1297.9 (m), 1257.4 (s), 1160.9 (m), 1130.1 (w), 1095.4 (m), 1039.4 (s), 979.7 (m), 968.1 (m), 900.6 (w), 844.7 (w), 794.5 (m), 582.4 (s), 470.6 (m).

Methyl (2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypropanoat (82)



Serinmethylester Hydrochlorid (17.11 g, 110.0 mmol) wird in abs. THF (350 mL) suspendiert und mit abs. Triethylamin (23.4 g, 32.2 mL, 231.0 mmol) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Di-*tert*-butyldicarbonat (24.00 g, 110.0 mmol) in abs. THF (150 mL) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3 h auf

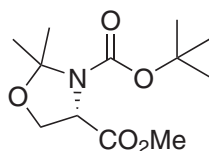
50 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt, in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 98 % (23.70 g, 108.1 mmol) als farbloses Öl. Es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 1.49 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 2.43 (bs, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, CH₃, Ester), 3.97 (m, 2H, CH₂), 4.41 (m, 1H, CH), 5.48 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 28.7 (3CH₃, Boc), 53.0 (OCH₃), 56.1 (CH), 63.6 (CH₂), 80.7 (quart. C, Boc), 156.2 (CO Carbamat), 171.9 (CO Ester).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3398.0 (s), 2977.6 (s), 2886.9 (m), 1747.2 (s), 1714.4 (s), 1693.2 (s), 1513.9 (s), 1456.0 (m), 1438.6 (m), 1392.4 (m), 1367.3 (m), 1351.9 (m), 1286.3 (m), 1249.7 (m), 1213.0 (m), 1164.8 (s), 1062.6 (m), 1031.7 (w), 918.0 (w), 873.6 (w), 852.4 (w), 810.0 (w), 781.0 (w), 759.8 (w), 734.8 (w).

3-(*tert*-Butyl) 4-methyl (4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3,4-dicarboxylat (**83**)



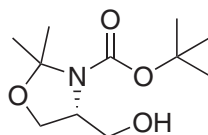
Geschütztes L-Serin **82** (23.7 g, 108.1 mmol) wird in abs. Aceton (400 mL) und 2,2-Dimethoxypropan (101.0 g, 120 mL) gelöst. Die Lösung wird mit Bortrifluorid-Ethyletherat (0.92 g, 0.81 mL, 6.5 mmol) versetzt, wobei sich die Lösung orange verfärbt. Nach 2.5 h ist die Reaktion beendet. Es wird Triethylamin (2.1 mL) hinzugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende ölige Rückstand wird in ges. Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 93 % (26.12 g, 100.7 mmol) als gelbliches Öl. Es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.55$ (s, 9H, 3CH_3 , Boc), 1.58 (s, 6H, 2CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3 , Ester), 4.04–4.22 (m, 2H, CH_2 , Ring), 4.46 (m, 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 21.8$ (CH_2 , Ring), 28.2 (3CH_3 , Boc), 31.5 (CH_2 , Ring), 52.9 (OCH_3), 59.2 (CH), 83.9 (quart. C, Boc), 149.6 (CO Carbamat), 172.2 (CO Ester), 173.7 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2979.5$ (m), 2939.0 (w), 2885.0 (w), 1758.8 (s), 1708.6 (s), 1479.1 (w), 1457.9 (w), 1436.7 (w), 1392.4 (s), 1367.3 (s), 1253.5 (m), 1205.3 (m), 1170.6 (m), 1093.4 (m), 1068.4 (w), 1054.9 (w), 846.6 (w), 769.5 (w).

***tert*-Butyl (4*R*)-4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (**84**)**

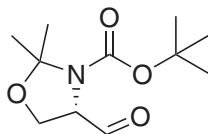


Lithiumaluminiumhydrid (5.75 g, 151.5 mmol) wird in abs. THF (250 mL) suspendiert und langsam unter Rühren mit einer Lösung des Oxazolidin-Esters **83** (26.12 g, 100.7 mmol) in abs. THF (120 mL) versetzt. Die Suspension wird weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Hydrolyse des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids wird vorsichtig Natriumsulfat-Decahydrat (Glaubersalz) hinzugefügt. Es wird abgesaugt und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 64 % (14.82 g, 64.1 mmol) als gelbliches Öl. Es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.53$ (s, 9H, 3CH_3 , Boc), 1.58 (s, 6H, 2CH_3), 3.68 (m, 2H, CH_2 , Ring), 3.77 (bs, 1H, OH), 4.00 (m, 1H, CH), 4.08 (m, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 25.0$ (CH_3), 28.8 (CH_3 , Boc), 59.9 (CH), 65.7 (CH_2), 67.8 (CH_2), 81.6 (quart. C, Boc), 94.5 (quart. C, *N,O*-Acetal), 154.6 (CO Carbamat, Boc).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3272.6$ (s), 2956.3 (w), 1708.6 (s), 1436.7 (w), 1351.9 (w), 1292.1 (w), 1222.7 (m), 1184.1 (m), 1105.0 (w), 1043.3 (w), 919.9 (w), 817.7 (w).

tert-Butyl (4*S*)-4-formyl-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (Garner-Aldehyd) (**80**)

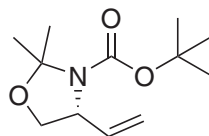
Oxalylchlorid (1.65 g, 13.0 mmol) wird in abs. Dichlormethan (20 mL) gelöst und bei -78°C langsam mit abs. DMSO (2.02 g, 25.9 mmol) versetzt. Die Lösung wird bei -60°C mit dem geschützten Serinol **84** in abs. Dichlormethan (15 mL) versetzt und gerührt, bis eine Temperatur von -50°C erreicht ist. Es wird Diisopropylethylamin (6.46 g, 50.0 mmol) hinzugegeben und 30 Minuten gerührt, wobei die Temperatur auf -30°C steigt. Danach wird weitere 10 Minuten bei 0°C gerührt.

Die Reaktionslösung wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 2%iger Salzsäure gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 69 % (1.36 g, 5.9 mmol) als gelbliches Öl. Es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.46$ (s, 9H, 3CH_3 , Boc), 1.59 (s, 6H, 2CH_3), 4.13–4.36 (m, 2H, CH_2), 4.12 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, CH), 9.58 (s, 1H, Aldehyd).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 26.2$ (2CH_3), 28.7 (3CH_3 , Boc), 64.3 (CH_2), 65.1 (CH), 81.5 (quart. C, Boc), 95.5 (quart. C, *N,O*-Acetal), 153.2 (CO Carbamat), 199.9 (CO Aldehyd).

IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 2981.4$ (s), 2937.1 (m), 2883.1 (w), 2809.8 (w), 2719.1 (w), 2358.5 (w), 1739.5 (m), 1708.6 (s), 1479.1 (w), 1457.9 (w), 1392.4 (s), 1378.9 (s), 1367.3 (s), 1267.0 (m), 1209.2 (w), 1170.6 (m), 1095.4 (m), 1060.7 (m), 850.5 (m), 808.0 (w), 765.6 (m), 750.2 (m), 518.8 (w).

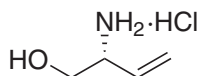
tert-Butyl (4*R*)-2,2-dimethyl-4-vinyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (**85**)

Methyltriphenylphosphoniumbromid (15.83 g, 44.3 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. THF (400 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur mit KHMDS (8.48 g, 42.5 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -78°C abgekühlt. Der Garner-Aldehyd **80** (5.69 g, 24.8 mmol) in abs. THF (70 mL) wird hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird über einen Zeitraum von 2 h auf Raumtemperatur aufgewärmt. Durch Zugabe von Methanol (15 mL) wird die Reaktion beendet. Das Gemisch wird in eine Mischung aus ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung und Wasser (1:1, 250 mL) gegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält das Rohprodukt als braunes Öl. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:Et₂O = 4:1) als farbloses Öl erhalten. Die Ausbeute beträgt 50 % (2.79 g, 12.3 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.55 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 1.64 (s, 6H, 2CH₃), 3.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH₂), 4.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H, CH), 5.15–5.20 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.76–5.94 (m, 1H, olefin. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.1 (2CH₃), 28.8 (3CH₃, Boc), 60.1 (CH), 68.5 (CH₂), 77.7 (quart. C, Boc), 94.3 (quart. C), 116.2 (olefin. CH₂), 137.8 (olefin. CH), 152.4 (CO Carbamat).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3083.6 (w), 2981.4 (s), 2937.1 (m), 2873.4 (m), 1697.1 (s), 1479.1 (w), 1457.9 (w), 1384.6 (s), 1365.4 (s), 1255.4 (m), 1176.4 (m), 1095.4 (m), 1060.7 (m), 985.5 (w), 919.9 (w), 860.1 (w), 840.8 (w), 808.0 (w), 769.5 (w), 717.4 (w).

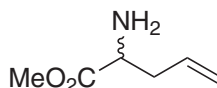
(2*R*)-2-Amino-3-buten-1-ol Hydrochlorid (81)

Das Olefin **85** (1.00 g, 4.4 mmol) wird mit 20%iger Salzsäure (3.3 mL) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Salzsäure am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende Hydrochlorid im Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Hydrochlorid als hygroskopischen braunen Feststoff in einer Ausbeute von 82 % (0.45 g, 3.6 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): δ [ppm]= 3.55–3.69 (m, 1H, CH), 3.78–3.88 (m, 2H, CH₂), 5.40–5.61 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.86–6.03 (m, 1H, olefin. CH), 8.23 (bs, 1H, NH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD): δ [ppm]= 55.7 (CH), 62.0 (CH₂), 120.5 (olefin. CH₂), 131.4 (olefin. CH).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]= 3363.3 (s), 2956.3 (s), 2792.4 (m), 2507.0 (w), 2225.5 (s), 1646.9 (w), 1429.0 (m), 1164.8 (w), 1047.2 (m), 993.2 (w), 945.0 (m).

Methyl (2*RS*)-2-Amino-4-pentenoat (86)

DL-Allylglycin **87** (1.00 g, 8.7 mmol) werden unter Argonatmosphäre in abs. Methanol (24 mL) und abs. Benzol (80 mL) suspendiert. Es wird eine Lösung von Trimethylsilyl-diazomethan (2 M in Hexan, 21 mL, ca. 43 mmol) hinzugegeben und bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 24 h gerührt. Dabei löst sich die Aminosäure auf und es entsteht eine klare Lösung.

Lösungsmittel und überschüssiges Trimethylsilyl-diazomethan werden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird als bräunliches Öl erhalten. Es wird durch Kugelrohrdestillation (80 °C, 1.3·10⁻¹ mbar) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 53 % (0.59 g, 4.6 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.70 (bs, 2H, NH₂), 2.34–2.61 (m, 2H, CH₂), 3.59 (t, *J*=6.3 Hz, 1H, CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 5.11–5.22 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.67–5.88 (m, 1H, olefin. CH).

5.6 Ugi-Reaktionen

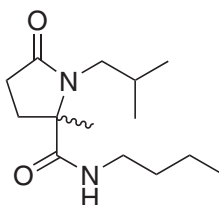
5.6.1 Monocyclische Testreaktionen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1

1.0 mmol der Ketocarbonsäure wird in 5 mL abs. Methanol gelöst und unter Argonatmosphäre mit 1.25 mmol der Aminkomponente versetzt. Zur Bildung des Imins wird die Mischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1.0 mmol des Isocyanids hinzugegeben und die Mischung 48 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wird nacheinander mit 1 M Salzsäure und 3 M Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Man erhält das Produkt als gelbes oder braunes Öl.

(2*RS*)-*N*-Butyl-1-isobutyl-2-methyl-5-oxo-2-pyrrolidincarboxamid (**40**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (1.00 g, 8.6 mmol), abs. Methanol (43 mL), *i*-Butylamin **31** (0.79 g, 10.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.71 g, 8.6 mmol).

Ausbeute: 81 % (1.79 g, 7.0 mmol), gelbes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 6H, 2CH₃, *i*-Bu), 0.93 (t, *J*=6.9 Hz, CH₃, *n*-Bu), 1.22–1.55 (m, 4H, 2CH₂, *n*-Bu), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.83–2.10 (m, 2H, CH₂, Ring), 2.26–2.47 (m, 2H, CH₂, Ring), 2.72 (dd, *J*₁=6.9 Hz, *J*₂=13.8 Hz, diastereotop, 1H, CH, *i*-Bu), 3.20–3.42 (m, 4H, CH₂, *i*-Bu u. CH₂, *n*-Bu), 5.90 (bs, 1H, NH).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.1$ (CH_3 , *n*-Bu), 20.5 (CH_2 , *n*-Bu), 20.7 (CH_3 , *i*-Bu), 21.1 (CH_3 , *i*-Bu), 24.0 (CH_3), 28.6 (CH , *i*-Bu), 30.0 (CH_2 , Ring), 32.0 (CH_2 , *n*-Bu), 33.5 (CH_2 , Ring), 40.0 (CH_2 , *n*-Bu), 49.3 (CH_2 , *i*-Bu), 68.3 (quart. C), 173.8 (CO Amid), 176.7 (CO Lactam).

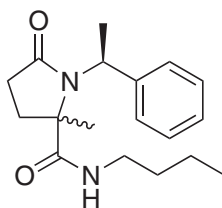
IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3342.0$ (s), 2958.3 (s), 2933.2 (m), 2871.5 (m), 1673.9 (s), 1533.1 (m), 1465.6 (m), 1405.9 (m), 1386.6 (w), 1338.4 (w), 1297.9 (w), 1228.4 (m), 1199.5 (m), 1147.4 (m), 1008.6 (w), 867.8 (w), 825.4 (w), 738.6 (w).

MS (EI, 70 eV, 240 °C): $m/z = 254.2$, 235.2, 207.1, 193.1, 154.1, 138.1, 114.1, 98.1, 84.0, 57.1, 49.0, 29.0.

MS (CI): m/z (%) = 255.2 (100.0 %) $[\text{M}+1]^+$, 256.2 (16.3 %) $[\text{M}+2]^+$, 257.2 (1.8 %) $[\text{M}+3]^+$.

HREIMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet: 254.19943
 gefunden: 254.20132

(2*RS*)-*N*-Butyl-2-methyl-5-oxo-1-[(1*S*)-1-phenylethyl]-2-pyrrolidincarboxamid (**41**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (1.00 g, 8.6 mmol), abs. Methanol (43 mL), (*S*)-(-)-Phenylethylamin **32** (1.30 g, 10.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.71 g, 8.6 mmol).

Ausbeute: 86 % (2.24 g, 7.4 mmol), gelbes Öl.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.81$ (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3 , *n*-Bu), 0.93–1.14 (m, 2H, CH_2 , *n*-Bu), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.30–1.51 (m, 2H, CH_2 , *n*-Bu), 1.86 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 25.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.96–2.54 (m, 4H, 2 CH_2 , Ring), 3.01–3.30 (m, 2H, NCH_2), 4.37–4.59 (m, 1H, CH), 5.64–5.93 (m, 1H, NH), 7.22–7.57 (m, 5H, aromat. CH).

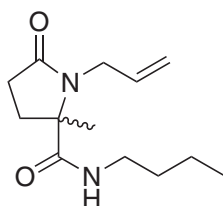
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.0$ (CH_3 , *n*-Bu), 20.0, 21.3 (CH_3), 20.3, 20.5 (CH_2), 22.5, 24.2 (CH_3), 30.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 32.0 (CH_2), 33.9, 34.3 (CH_2 , Ring), 39.7, 40.1 (NCH_2 , *n*-Bu), 54.9, 55.7 (CH), 53.9, 69.4 (quart. C), 127.6, 127.7, 128.0, 128.9, 129.2 (aromat. CH), 143.0, 143.1 (quart. aromat. C), 173.9 (CO Amid), 176.7, 176.9 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3349.8$ (s), 3062.4 (w), 3029.6 (w), 2958.3 (s), 2933.2 (s), 2871.5 (m), 2240.9 (m), 1953.5 (w), 1880.3 (w), 1810.8 (w), 1670.1 (s), 1533.1 (s), 1496.5 (w), 1457.9 (w), 1417.4 (w), 1392.4 (w), 1348.0 (m), 1311.4 (w), 1232.3 (w), 1191.8 (w), 1106.9 (w), 1024.0 (w), 921.8 (w), 786.8 (w), 732.8 (w), 700.0 (m), 634.5 (w).

MS (CI): m/z (%) = 303.2 (100.0 %) $[\text{M}+1]^+$, 304.2 (20.6 %) $[\text{M}+2]^+$.

HREIMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet: 302.19943
gefunden: 302.19949

(2*RS*)-1-Allyl-*N*-butyl-2-methyl-5-oxo-2-pyrrolidincarboxamid (42)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (1.00 g, 8.6 mmol), abs. Methanol (43 mL), Allylamin **19** (0.62 g, 10.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.71 g, 8.6 mmol).

Ausbeute: 92 % (1.88 g, 7.9 mmol), gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.93$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 , *n*-Bu), 1.24–1.51 (m, 4H, 2 CH_2 , *n*-Bu), 1.86–2.03 (m, 2H, CH_2 , Ring), 2.23–2.49 (m, 2H, CH_2 , Ring), 3.18–3.30 (m, 2H, NCH_2 , *n*-Bu), 3.65–4.07 (m, 2H, NCH_2 , Allyl), 5.15–5.32 (m, 2H, olefin. CH_2), 5.76–5.98 (m, 1H, olefin. CH), 6.28 (bs, 1H, NH).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.1$ (CH_3 , *n*-Bu), 20.5 (CH_2 , *n*-Bu), 23.3 (CH_3), 29.9 (CH_2 , Ring), 31.9 (CH_2 , *n*-Bu), 33.6 (CH_2 , Ring), 40.0 (NCH_2 , *n*-Bu), 44.4 (NCH_2 , Allyl), 68.0 (quart. C), 118.4 (olefin. CH_2), 133.7 (olefin. CH), 173.8 (CO Amid), 176.2 (CO Lactam).

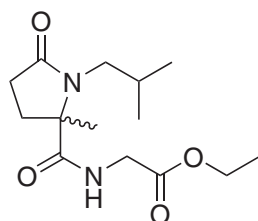
IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3488.6$ (m), 3338.2 (s), 3079.8 (w), 2958.3 (m), 2933.2 (m), 2873.4 (m), 1685.5 (s), 1670.1 (s), 1535.1 (m), 1459.9 (w), 1436.7 (m), 1402.0 (m), 1326.8 (w), 1276.7 (w), 1226.5 (w), 1195.7 (w), 1155.2 (w), 993.2 (w), 921.8 (w), 823.5 (w).

MS (EI, 70 eV, 250 °C): $m/z = 238.2$, 219.1, 191.1, 177.1, 159.9, 138.1, 110.1, 98.1, 84.0, 69.1, 49.0, 41.0, 28.0.

MS (CI): m/z (%) = 239.2 (100.0 %) $[\text{M}+1]^+$, 240.2 (15.6 %) $[\text{M}+2]^+$, 241.2 (2.5 %) $[\text{M}+3]^+$.

HREIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ berechnet: 238.16813
gefunden: 238.16822

Ethyl 2-(((2*RS*)-1-Isobutyl-2-methyl-5-oxopyrrolidinyl)carbonyl)amino)acetat (**43**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (0.50 g, 4.3 mmol), abs. Methanol (22 mL), *i*-Butylamin **31** (0.39 g, 5.4 mmol), Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (0.49 g, 4.3 mmol).

Ausbeute: 12 % (0.15 g, 0.5 mmol), braunes Öl.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.85$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2CH_3 , *i*-Bu), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3 , Ester), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.76–2.58 (m, 4H, 2CH_2 , Ring), 2.64–2.75 (m, 1H, CH, *i*-Bu), 3.36 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, diastereotop, 2H, CH_2 , *i*-Bu), 3.68 (s, 2H, CH_2 , Glycin), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 7.27 (bs, 1H, NH).

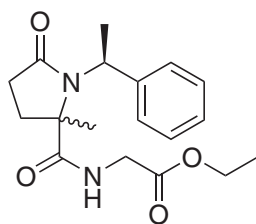
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.5$ (CH_3 , Ester), 20.7 (CH_3 , *i*-Bu), 21.1 (CH_3 , *i*-Bu), 24.0 (CH_3), 28.5 (CH , *i*-Bu), 30.0 (CH_2 , Ring), 33.4 (CH_2 , Ring), 41.7 u. 41.8 (CH_2 , Glycin), 49.5 (CH_2 , *i*-Bu), 61.6 (OCH_2), 68.3 (quart. C), 170.0 u. 170.6 (CO Ester), 174.6 u. 174.7 (CO Amid), 177.0 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3336.3$ (s), 2960.2 (m), 2871.5 (w), 1751.1 (m), 1672.0 (s), 1527.4 (m), 1465.6 (w), 1405.9 (m), 1340.3 (w), 1197.6 (m), 1020.2 (w), 865.9 (w), 819.6 (w), 750.2 (w).

MS (EI, 70 eV, 250 °C): $m/z = 285.2$, 277.1, 251.1, 235.1, 210.1, 193.1, 178.1, 154.1, 138.1, 113.1, 98.1, 85.1, 57.1, 55.0, 30.0.

HREIMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ berechnet: 284.17361
 gefunden: 284.17372

Ethyl 2-[[[(2*RS*)-2-Methyl-5-oxo-1-[(1*S*)-1-phenylethyl]pyrrolidinyl]carbonyl]amino]acetat
(44)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (0.50 g, 4.3 mmol), abs. Methanol (22 mL), (*S*)-(-)-Phenylethylamin **32** (0.65 g, 5.4 mmol), Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (0.49 g, 4.3 mmol).

Ausbeute: 51 % (0.72 g, 2.2 mmol), braunes Öl.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.23\text{--}1.36$ (m, 3H, CH_3), 1.42, 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.86 (dd, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 35.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.22–2.75 (m, 4H, 2CH_2 , Ring), 3.70, 3.78 (s, 2H, CH_2 , Glycin-Rest), 3.94–4.29 (m, 2H, OCH_2), 4.49, 4.85 (q, $J = 7.2$ Hz, CH), 6.34–6.63 (m, 1H, NH), 7.21–7.53 (m, 5H, arom. CH).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.5 (\text{CH}_3)$, 18.5, 21.2 (CH_3), 22.9, 24.1 (CH_3), 30.5, 30.9 (CH_2 , Ring), 33.7, 34.2 (CH_2 , Ring), 41.5, 41.8 (CH_2 , Glycin-Rest), 55.9 (CH), 62.3 (OCH_2), 68.6, 69.4 (quart. C), 127.6, 127.8, 127.9, 128.9 (aromat. CH), 142.8, 143.3 (aromat. quart. C), 170.1, 170.5 (CO Ester), 174.6, 174.7 (CO Amid), 176.8, 176.9 (CO Lactam).

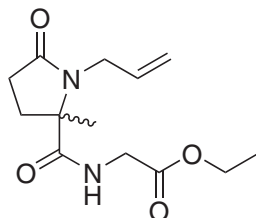
IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3338.2 (\text{s})$, 2981.4 (m), 2940.9 (m), 1751.1 (s), 1670.1 (s), 1527.4 (m), 1436.7 (w), 1400.1 (w), 1349.9 (w), 1311.4 (w), 1278.6 (w), 1195.7 (m), 1118.5 (w), 1022.1 (m), 759.8 (w), 700.0 (w).

MS (EI, 70 eV, 240 °C): $m/z = 332.2$, 318.1, 287.1, 259.1, 241.1, 202.1, 183.1, 154.1, 138.1, 105.1, 98.1, 55.0, 43.0.

MS (CI): $m/z (\%) = 333.1 (100.0 \%) [\text{M}+1]^+$, 134.2 (19.0 %) $[\text{M}+2]^+$.

HREIMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ berechnet: 332.17361
 gefunden: 332.17385

Ethyl 2-([[(2*RS*)-1-Allyl-2-methyl-5-oxopyrrolidinyl]carbonyl]amino)acetat (**45**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (0.50 g, 4.3 mmol), abs. Methanol (22 mL), Allylamin **19** (0.31 g, 5.4 mmol), Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (0.49 g, 4.3 mmol).

Ausbeute: 7 % (75 mg, 0.3 mmol), braunes Öl.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.21 (\text{t}, J = 7.2 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_3, \text{Ester})$, 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.84–2.63 (m, 4H, 2CH_2 , Ring), 3.60 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2$, Allyl), 3.95–4.00 (m, 2H, CH_2 , Glycin), 4.12 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2$, Ester), 5.04–5.26 (m, 2H, olefin. CH_2), 5.70–5.94 (m, 1H, olefin. CH), 7.29 (bs, 1H, NH).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.5$ (CH_3 , Ester), 23.4 (CH_3), 29.9 (CH_2 , Ring), 33.4 (CH_2 , Ring), 41.6 (CH_2 , Glycin), 44.4 (CH_2 , Allyl), 61.8 (CH_2 , Ester), 68.0 (quart. C), 118.0 (olefin. CH_2), 133.8 (olefin. CH), 170.6 (CO Ester), 174.7 (CO Amid), 176.5 (CO Lactam).

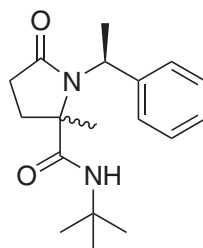
IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3315.0$ (s), 3079.8 (w), 2979.5 (m), 2933.2 (m), 2158.0 (w), 1749.1 (m), 1673.9 (s), 1531.2 (m), 1436.7 (w), 1403.9 (m), 1330.6 (w), 1197.6 (m), 1024.0 (m), 1004.7 (m), 921.8 (w), 783.0 (w).

MS (EI, 70 eV, 250°C): $m/z = 268.1$, 254.1 , 234.1 , 219.1 , 191.1 , 177.1 , 154.1 , 138.1 , 122.0 , 98.1 , 82.1 , 57.1 , 41.0 , 28.0 .

MS (CI): m/z (%) = 269.1 (100.0 %) $[\text{M}+1]^+$, 270.1 (15.3 %) $[\text{M}+2]^+$.

HREIMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ berechnet: 268.14231
gefunden: 268.14247

(2*RS*)-*N*-(*tert*-Butyl)-2-methyl-5-oxo-1-[(1*S*)-1-phenylethyl]-2-pyrrolidincarboxamid (**54**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (0.70 g, 6.0 mmol), abs. Methanol (30 mL), (*S*)-(–)-Phenylethylamin **32** (0.91 g, 7.5 mmol), *tert*-Butylisocyanid **38** (0.50 g, 6.0 mmol).

Ausbeute: 93 % (1.69 g, 5.6 mmol), gelbes Öl.

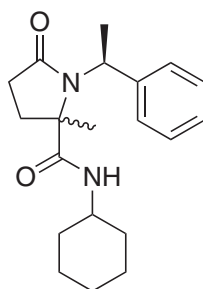
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.95$, 0.96 (s, 9H, 3CH_3 , *tert*-Bu), 1.31 – 1.39 (m, 3H, CH_3), 1.75 – 1.96 (m, 3H, CH_3 , Phenylethylamin-Rest), 1.99 – 2.26 (m, 2H, CH_2 , Ring), 2.43 – 2.55 (m, 2H, CH_2 , Ring), 4.28 – 4.44 (m, 1H, CH), 5.50 – 5.80 (m, 1H, NH), 7.21 – 7.58 (m, 5H, aromat. CH).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ =20.9, 21.6 (CH_3), 21.7, 23.9 (CH_3), 28.2, 29.0 (3CH_3 , *tert*-Bu), 30.8, 31.0 (CH_2 , Ring), 33.8, 34.1 (CH_2 , Ring), 51.3, 51.9 (quart. C, *tert*-Bu), 55.9, 56.0 (CH), 70.1, 70.3 (quart. C, Ring), 127.5, 127.7, 128.0, 129.0, 129.4 (aromat. CH), 143.3, 143.7 (aromat. quart. C), 173.0, 173.2 (CO Lactam), 176.8, 177.2 (CO Amid).

IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ =3409.5 (m), 3357.5 (m), 3060.5 (w), 3027.7 (w), 2971.8 (m), 2933.2 (w), 2881.1 (w), 1672.0 (s), 1511.9 (m), 1452.1 (m), 1413.6 (w), 1344.1 (m), 1226.5 (m), 1186.0 (w), 1101.2 (w), 1024.0 (w), 757.9 (w), 700.0 (m).

MS (CI): m/z (%) = 303.2 (100.0 %) $[\text{M}+1]^+$, 304.2 (19.9 %) $[\text{M}+2]^+$.

N-Cyclohexyl-2-methyl-5-oxo-1-(1-phenylethyl)-2-pyrrolidincarboxamid (**57**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (1.00 g, 8.6 mmol), abs. Methanol (43 mL), (*S*)-(-)-Phenylethylamin **32** (1.30 g, 10.7 mmol), Isocyanocyclohexan **37** (0.94 g, 8.6 mmol).

Ausbeute: 91 % (2.57 g, 7.8 mmol), weißer Feststoff,
Smp. 156 °C aus Dichlormethan/Pentan.

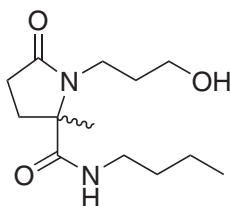
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ =0.33–2.04 (m, 10H, 5CH_2 , Cyclohexyl), 1.38, 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.87 (dd, $J_1=7.2\text{ Hz}$, $J_2=32.9\text{ Hz}$, 3H, CH_3 , Phenylethylamin-Rest), 2.07–2.35 (m, CH_2 , Ring), 2.48–2.63 (m, 2H, CH_2 , Ring), 3.49–3.53, 3.77–3.82 (m, 1H, CH, Cyclohexyl), 4.32, 4.55 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H, CH), 5.58–5.87 (m, 1H, NH), 7.30–7.56 (m, 5H, aromat. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 20.4, 21.6 (\text{CH}_3), 22.4, 24.0 (\text{CH}_3), 25.1, 25.2 (\text{CH}_2, \text{Ring}), 25.7, 25.8 (\text{CH}_2, \text{Ring}), 30.7, 31.0, 32.2, 32.8, 33.5, 33.8, 34.4 (\text{CH}_2, \text{Cyclohexyl}), 48.8, 49.1 (\text{CH}, \text{Cyclohexyl}), 55.0, 56.1 (\text{CH}), 69.7 (\text{quart. C}), 127.5, 127.6, 127.9, 128.9, 129.3 (\text{aromat. CH}), 143.3, 143.4 (\text{aromat. quart. C}), 173.0 (\text{CO Lactam}), 176.8, 177.2 (\text{CO Amid}).$

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3342.0 (\text{s}), 3060.5 (\text{w}), 3027.7 (\text{w}), 2977.6 (\text{w}), 2931.3 (\text{s}), 2854.1 (\text{m}), 2239.0 (\text{w}), 1668.1 (\text{s}), 1527.4 (\text{m}), 1496.5 (\text{w}), 1450.2 (\text{m}), 1415.5 (\text{w}), 1390.4 (\text{w}), 1348.0 (\text{m}), 1307.5 (\text{w}), 1276.7 (\text{w}), 1243.9 (\text{w}), 1226.5 (\text{w}), 1187.9 (\text{m}), 1151.3 (\text{w}), 1108.9 (\text{w}), 1024.0 (\text{w}), 921.8 (\text{w}), 891.0 (\text{w}), 757.9 (\text{w}), 730.9 (\text{w}), 700.0 (\text{m}).$

MS (CI): $m/z (\%) = 329.2 (100.0 \%) [\text{M}+1]^+, 330.2 (23.8 \%) [\text{M}+2]^+.$

***N*-Butyl-1-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-5-oxo-2-pyrrolidincarboxamid (52)**



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (0.53 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), 1,3-Aminopropanol **34** (0.44 g, 5.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.38 g, 4.6 mmol).

Ausbeute: 33 % (0.38 g, 1.5 mmol), gelbbraunes Öl.

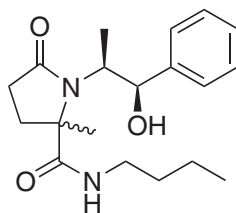
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.91 (\text{t}, J = 4.3 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_3, n\text{-Bu}), 1.20\text{--}1.52 (\text{m}, 4\text{H}, 2\text{CH}_2, n\text{-Bu}), 1.55 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3), 1.63\text{--}1.79 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2), 1.80\text{--}1.99 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2, \text{Ring}), 2.26\text{--}2.37 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2, \text{Ring}), 2.37\text{--}2.47 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2), 3.15\text{--}3.28 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2), 3.53\text{--}3.67 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{OH}), 6.40 (\text{bs}, 1\text{H}, \text{NH}).$

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.1 (\text{CH}_3, n\text{-Bu}), 20.5 (\text{CH}_2), 23.5 (\text{CH}_3), 30.1 (\text{CH}_2), 31.8 (\text{CH}_2), 31.9 (\text{CH}_2), 33.8 (\text{CH}_2), 38.5 (\text{CH}_2), 40.1 (\text{CH}_2), 59.7 (\text{CH}_2\text{OH}), 68.4 (\text{quart. C}), 173.5 (\text{CO Lactam}), 177.9 (\text{CO Amid}).$

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3342.0 (s), 2956.3 (m), 2933.2 (m), 2871.5 (w), 1670.1 (s), 1654.6 (s), 1540.8 (m), 1536.1 (m), 1457.9 (w), 1409.7 (m), 1373.1 (w), 1334.5 (w), 1309.4 (w), 1224.6 (w), 1178.3 (w), 1058.7 (w).

MS (CI): m/z (%) = 257.2 (100.0 %) [M+1]⁺, 258.2 (15.3 %) [M+2]⁺, 259.2 (1.6 %) [M+3]⁺.

(2*RS*)-*N*-Butyl-1-[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-2-methyl-5-oxo-2-pyrrolidin-carboxamid (**55**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (1.05 g, 9.0 mmol), abs. Methanol (45 mL), L-(–)-Norephedrin **33** (1.71 g, 11.3 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.75 g, 9.0 mmol).

Ausbeute: 71 % (2.12 g, 6.4 mmol), gelbbraunes Öl.

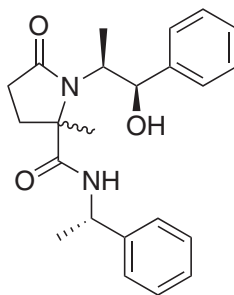
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88–1.01 (m, 3H, CH₃, *n*-Bu), 1.32 (dd, $J_1 = 46.3$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz, 3H, CH₃, Norephedrin-Rest), 1.55, 1.63 (s, 3H, CH₃, diastereotop), 1.23–1.64 (m, 4H, 2CH₂, *n*-Bu), 1.96–2.76 (m, 5H, 2CH₂, Ring, OH), 3.21–3.34 (m, 2H, NCH₂), 5.11–5.33 (m, 2H, 2CH), 6.17–6.33 (m, 1H, NH), 7.26–7.44 (m, 5H, arom. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 10.0, 11.0 (CH₃), 14.1, 14.2 (CH₃), 20.5, 20.6 (CH₂, *n*-Bu), 22.9, 23.5 (CH₃), 30.4, 30.5 (CH₂), 31.9, 32.2 (CH₂), 33.5, 33.7 (CH₂), 40.2, 40.3 (NCH₂), 59.2, 60.0 (CH), 69.4, 70.0 (quart. C, Ring), 76.7, 78.3 (CHOH), 126.3, 127.6, 127.9, 128.6, 128.7 (aromat. CH), 142.5, 142.7 (aromat. quart. C), 172.8, 173.3 (CO Lactam), 178.5, 178.8 (CO Amid).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3342.0 (s), 2956.3 (m), 2935.1 (m), 2871.5 (m), 2001.8 (w), 1652.7 (s), 1533.1 (m), 1452.1 (m), 1419.4 (w), 1376.9 (w), 1348.0 (w), 1232.3 (w), 1199.5 (w), 1182.2 (w), 1116.6 (w), 1010.5 (w), 756.0 (w), 702.0 (m), 665.3 (m).

MS (CI): m/z (%) = 333.2 (100.0 %) $[M+1]^+$, 334.2 (21.2 %) $[M+2]^+$.

(2*RS*)-1-[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-2-methyl-5-oxo-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]-2-pyrrolidincarboxamid (**56**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: Laevulinsäure **29** (0.44 g, 3.8 mmol), abs. Methanol (19 mL), L-(–)-Norephedrin **33** (0.72 g, 4.8 mmol), (1*S*)-(1-Isocyanoethyl)benzol **36** (0.50 g, 3.8 mmol).

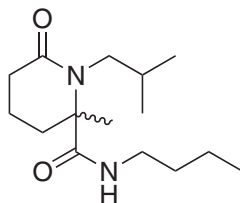
Ausbeute: 76 % (1.10 g, 2.9 mmol), hellgelber Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃, Norephedrin-Rest), 1.51–1.62 (m, 6H, 2CH₃), 1.69–1.75 (m, 1H, OH), 1.95–2.75 (m, 4H, 2CH₂, Ring), 3.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H, CH), 5.03–5.33 (m, 2H, 2CH), 6.06–6.36 (m, 1H, NH), 7.23–7.48 (m, 10H, arom. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.9, 11.1 (CH₃, Norephedrin-Rest), 21.7, 22.9 (CH₃), 22.3, 23.4 (CH₃), 30.4, 30.5 (CH₂, Ring), 33.3, 33.7 (CH₂, Ring), 49.9, 50.1 (CH), 59.1, 60.2 (CH), 69.3, 70.0 (quart. C), 76.3, 78.1 (CHOH), 126.3, 126.4, 126.6, 127.4, 127.9, 128.0, 128.2, 128.6, 128.7, 129.3 (aromat. CH), 142.6 (aromat. quart. C), 142.8, 143.4 (aromat. quart. C), 172.0, 172.5 (CO Lactam), 178.4, 178.8 (CO Amid).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{–1}] = 3334.3 (s), 3085.6 (w), 3062.4 (w), 3029.6 (w), 2979.5 (m), 2939.0 (w), 2875.3 (w), 2244.7 (w), 2138.7 (m), 1953.5 (w), 1888.0 (w), 1812.8 (w), 1662.3 (s), 1604.5 (w), 1525.4 (s), 1494.6 (m), 1452.1 (s), 1419.4 (m), 1376.9 (m), 1349.9 (m), 1280.5 (w), 1228.4 (m), 1180.2 (m), 1112.7 (m), 1072.2 (w), 1012.5 (m), 960.4 (w), 910.2 (m), 837.0 (w), 757.9 (w), 732.8 (m), 700.0 (s), 665.3 (w), 646.0 (w).

MS (CI): m/z (%) = 381.2 (100.0 %) $[M+1]^+$.

(2*RS*)-*N*-Butyl-1-isobutyl-2-methyl-6-oxo-2-piperidincarboxamid (46)

Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.6 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), Isobutylamin **31** (0.42 g, 5.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.38 g, 4.6 mmol).

Ausbeute: 59 % (0.72 g, 2.7 mmol), gelbes Öl.

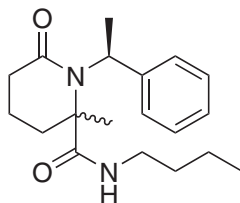
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=0.92 (d, *J*=7.5 Hz, 6H, 2CH₃, *i*-Bu), 0.94 (t, *J*=7.6 Hz, CH₃, *n*-Bu), 1.22–1.54 (m, 4H, 2CH₂, *n*-Bu), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.63–2.29 (m, 4H, 2CH₂, Ring), 2.46 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂, Ring), 2.41–2.61 (m, 1H, CH, *i*-Bu), 3.19–3.32 (m, 2H, CH₂, *n*-Bu), 3.83 (dd, *J*₁=8.4 Hz, *J*₂=13.6 Hz, diastereotop, 2H, CH₂, *i*-Bu), 5.88 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=14.1 (CH₃, *n*-Bu), 18.1 (CH₂, Ring), 20.5 (CH₂, *n*-Bu), 20.8 (CH₃, *i*-Bu), 21.2 (CH₃, *i*-Bu), 26.0 (CH₃), 29.1 (CH, *i*-Bu), 32.0 (CH₂, *n*-Bu), 33.1 (CH₂, Ring), 36.9 (CH₂, Ring), 40.2 (CH₂, *n*-Bu), 52.1 (CH₂, *i*-Bu), 67.0 (quart. C), 172.2 (CO Amid), 174.3 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3490.5 (m), 3340.1 (s), 2958.3 (s), 2935.1 (m), 2871.5 (m), 1631.5 (s), 1531.2 (m), 1465.6 (m), 1403.9 (m), 1384.6 (m), 1342.2 (w), 1295.9 (w), 1259.3 (w), 1236.2 (w), 1201.4 (w), 1174.4 (w), 1112.7 (m), 1064.5 (w), 948.8 (w), 858.2 (w), 729.0 (w).

MS (CI): *m/z* (%) = 269.2 (100.0 %) [M+1]⁺, 270.2 (17.5 %) [M+2]⁺.

HREIMS: C₁₅H₂₈N₂O₂ berechnet: 268.21508
 gefunden: 268.21529

(2*RS*)-*N*-Butyl-2-methyl-6-oxo-1-[(1*S*)-1-phenylethyl]-2-piperidincarboxamid (47)

Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.6 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), (*S*)-(-)-Phenylethylamin **32** (0.70 g, 5.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.38 g, 4.6 mmol).

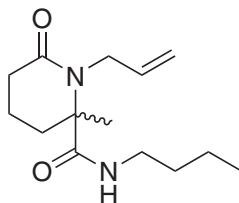
Ausbeute: 46 % (0.67 g, 2.1 mmol), braunes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=0.78 (t, *J*=6.7 Hz, 3H, CH₃, *n*-Bu), 0.84–2.24 (m, 8H, 4CH₂), 1.41, 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.90 (dd, *J*₁=7.0 Hz, *J*₂=21.1 Hz, 3H, CH₃), 2.56 (t, *J*=5.9 Hz, 2H, CH₂, Ring), 2.67–3.15 (m, 2H, NCH₂), 4.23–4.39 (m, 1H, CH), 5.79–6.19 (m, 1H, NH), 7.21–7.42 (m, 5H, aromat. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=14.0, 14.2 (CH₃, *n*-Bu), 17.8 (CH₂), 20.4, 20.6 (CH₂), 21.5, 22.9 (CH₃), 23.8, 25.4 (CH₃), 31.1, 32.1 (CH₂), 34.4, 34.5 (CH₂), 37.4, 37.6 (CH₂), 39.8, 40.2 (CH₂), 59.7, 59.9 (CH), 68.3, 68.4 (quart. C), 126.9, 127.3, 127.9, 128.7, 128.8 (aromat. CH), 143.1, 143.4 (quart. aromat. C), 172.0, 172.3 (CO Amid), 173.9, 174.0 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3351.7 (s), 3060.5 (w), 3025.8 (w), 2956.3 (m), 2935.1 (m), 2871.5 (w), 2360.4 (w), 1650.8 (s), 1633.4 (s), 1531.2 (m), 1463.7 (w), 1436.7 (m), 1348.0 (w), 1336.4 (w), 1203.4 (w), 1153.2 (w), 1091.5 (w), 1025.9 (w), 914.1 (w), 852.4 (w), 781.0 (w), 748.3 (w), 698.1 (m).

HREIMS: C₁₉H₂₈N₂O₂ berechnet: 316.21508
 gefunden: 316.21516

(2*RS*)-1-Allyl-*N*-butyl-2-methyl-6-oxo-2-piperidincarboxamid (48)

Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.6 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), Allylamin **19** (0.33 g, 5.8 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.38 g, 4.6 mmol).

Ausbeute: 65 % (0.75 g, 3.0 mmol), gelbes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=0.94 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃, *n*-Bu), 1.22–1.53 (m, 4H, 2CH₂, *n*-Bu), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.66–1.85 (m, 2H, CH₂, Ring), 2.14–2.27 (m, 2H, CH₂, Ring), 2.46–2.53 (m, 2H, CH₂, Ring), 3.27 (q, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₂, *n*-Bu), 3.94 (dd, *J*₁=15.5 Hz, *J*₂=203.4 Hz, diastereotop, 2H, CH₂, Allyl), 5.10–5.18 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.82–6.01 (m, 1H, olefin. CH), 6.31 (bs, 1H, NH).

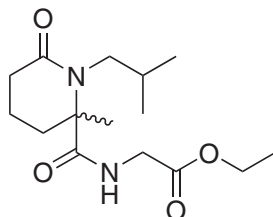
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=14.1 (CH₃, *n*-Bu), 18.0 (CH₂, Ring), 20.5 (CH₂, *n*-Bu), 25.2 (CH₃), 32.0 (CH₂, *n*-Bu), 33.0 (CH₂, Ring), 36.8 (CH₂, Ring), 40.1 (CH₂, *n*-Bu), 48.2 (CH₂, Allyl), 67.1 (quart. C), 117.3 (olefin. CH₂), 134.6 (olefin. CH), 171.5 (CO Amid), 173.9 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3336.3 (s), 3077.8 (w), 2956.3 (m), 2935.1 (m), 2873.4 (w), 2362.4 (w), 1631.5 (s), 1527.4 (m), 1438.6 (m), 1398.1 (m), 1334.5 (w), 1299.8 (w), 1230.4 (w), 1199.5 (w), 1176.4 (w), 1114.7 (w), 995.1 (w), 958.5 (w), 919.9 (w), 736.7 (w).

MS (EI, 70 eV, 240 °C): *m/z*= 202.1, 183.1, 155.1, 145.1, 120.1, 98.1, 79.1, 57.1, 55.1, 29.0.

MS (CI): *m/z* (%) = 253.2 (100.0 %) [M+1]⁺, 254.2 (16.2 %) [M+2]⁺, 255.2 (2.1 %) [M+3]⁺.

HREIMS: C₁₄H₂₄N₂O₂ berechnet: 252.18378
 gefunden: 252.18389

Ethyl 2-({[(2*S*)-1-Isobutyl-2-methyl-6-oxopiperidinyl]carbonyl}amino)acetat (**49**)

Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.6 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), Isobutylamin **31** (0.42 g, 5.8 mmol), Ethyl 2-Isocynoacetat **21** (0.52 g, 4.6 mmol).

Ausbeute: 4 % (51 mg, 0.17 mmol), gelbes Öl.

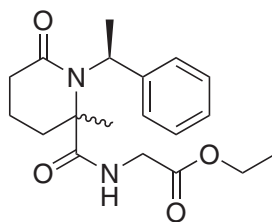
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=0.89 (d, *J*=6.7 Hz, 6H, 2 CH₃, *i*-Bu), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃, Ester), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.66–2.46 (m, 6H, 3CH₂, Ring), 2.54–2.64 (m, 1H, CH, *i*-Bu), 3.73–3.85 (m, 2H, CH₂, *i*-Bu), 3.98–4.06 (m, 2H, CH₂, Glycin), 4.19 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂, Ester), 7.00 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=14.5 (CH₃, Ester), 17.8 (CH₂, Ring), 20.9 (CH₃, *i*-Bu), 21.2 (CH₃, *i*-Bu), 26.0 (CH₃), 29.1 (CH, *i*-Bu), 33.1 (CH₂, Ring), 36.9 (CH₂, Ring), 41.8 (CH₂, Glycin), 52.4 (CH₂, *i*-Bu), 61.8 (CH₂, Ester), 66.9 (quart. C), 170.5 (CO Ester), 172.7 (CO Amid), 174.8 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3295.8 (s), 3050.8 (w), 2960.2 (s), 2871.5 (m), 1737.6 (s), 1666.2 (s), 1633.4 (s), 1537.0 (m), 1467.6 (m), 1403.9 (w), 1384.6 (m), 1342.2 (w), 1261.2 (w), 1199.5 (m), 1116.6 (w), 1020.2 (m), 950.7 (w), 923.7 (w), 864.0 (w), 800.3 (w), 734.8 (w), 665.3 (w).

HREIMS: C₁₅H₂₆N₂O₄ berechnet: 298.18926
gefunden: 298.18932

Ethyl 2-[(*(2RS)*-2-Methyl-6-oxo-1-[(*(1S)*-1-phenylethyl)piperidinyl]carbonyl)amino]acetat
(**50**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.6 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), (*S*)-(-)-Phenylethylamin **32** (0.70 g, 5.8 mmol), Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (0.52 g, 4.6 mmol).

Ausbeute: 13 % (0.21 g, 0.6 mmol), braunes Öl.

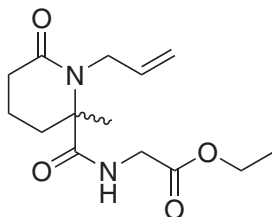
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=1.21–1.58 (m, 2H, CH₂, Ring), 1.42, 1.66 (s, 3H, CH₃), 1.83, 1.86 (s, 3H, CH₃), 2.14–2.56 (m, 4H, 2CH₂, Ring), 3.67, 3.78 (s, 2H, CH₂, Glycin-Rest), 4.02–4.11 (m, 2H, OCH₂), 4.26–4.46 (m, 1H, CH), 6.30–6.82 (m, 1H, NH), 7.27–7.41 (m, 5H, aromat. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=14.5 (CH₃), 17.6 (CH₂, Ring), 20.6, 22.5 (CH₃), 24.0, 25.3 (CH₃), 34.1, 34.4 (CH₂, Ring), 37.4 (CH₂, Ring), 41.4, 42.0 (CH₂, Glycin-Rest), 52.6, 52.8 (CH), 58.9, 59.9 (OCH₂), 67.6, 68.0 (quart. C), 126.6, 126.7, 126.9, 127.2, 127.9, 128.6, 129.1 (aromat. CH), 142.9, 143.7 (aromat. quart. C), 170.1, 170.6 (CO Ester), 172.0, 172.2 (CO Amid), 174.3, 174.7 (CO Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3330.5 (s), 3056.6 (m), 3025.8 (w), 2979.5 (m), 2950.6 (m), 2159.9 (w), 1751.1 (s), 1670.1 (s), 1631.5 (s), 1527.4 (s), 1496.5 (w), 1438.6 (m), 1415.5 (w), 1375.0 (w), 1338.4 (w), 1267.0 (m), 1201.4 (s), 1124.3 (w), 1076.1 (w), 1022.1 (m), 939.2 (w), 914.1 (w), 852.4 (w), 734.8 (m), 700.0 (m), 665.3 (w).

MS (CI): m/z (%) = 347.2 (100.0 %) [M+1]⁺, 348.2 (21.5 %) [M+2]⁺.

HREIMS: C₁₉H₂₆N₂O₄ berechnet: 346.18926
 gefunden: 346.18938

Ethyl 2-({[(2*RS*)-1-Allyl-2-methyl-6-oxopiperidinyl]carbonyl}amino)acetat (**51**)

Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.6 g, 4.6 mmol), abs. Methanol (23 mL), Allylamin **19** (0.33 g, 5.8 mmol), Ethyl 2-Isocyanoacetat **21** (0.52 g, 4.6 mmol).

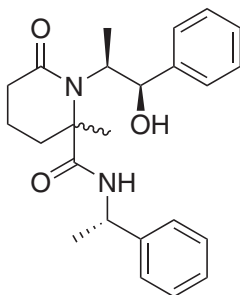
Ausbeute: 12 % (0.15 g, 0.5 mmol), braunes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃, Ester), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.65–2.55 (m, 6H, 3CH₂, Ring), 3.74–3.85 (m, 2H, CH₂, Allyl), 4.00–4.03 (m, 2H, CH₂, Glycin), 4.19 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, CH₂, Ester), 5.06–5.34 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.77–5.96 (m, 1H, olefin. CH), 7.34 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 14.6 (CH₃, Ester), 17.7 (CH₂, Ring), 25.3 (CH₃), 33.0 (CH₂, Ring), 36.7 (CH₂, Ring), 41.8 (CH₂, Glycin), 48.4 (CH₂, Allyl), 61.8 (CH₂, Ester), 67.0 (quart. C), 116.9 (olefin. CH₂), 134.7 (olefin. CH), 170.1 (CO Ester), 171.9 (CO Amid), 174.8 (CO Lactam).

HREIMS: C₁₄H₂₂N₂O₄ berechnet: 282.15796
 gefunden: 282.15803

(2*RS*)-1-[(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-2-methyl-6-oxo-*N*-[(1*S*)-1-phenylethyl]-2-piperidincarboxamid (**53**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxohexansäure **30** (0.49 g, 3.8 mmol), abs. Methanol (19 mL), L-(–)-Norephedrin **33** (0.72 g, 4.8 mmol), (1*S*)-(1-Isocyanoethyl)benzol **36** (0.50 g, 3.8 mmol).

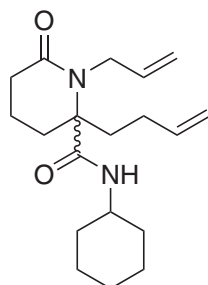
Ausbeute: 76 % (1.10 g, 2.9 mmol), hellgelber Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=1.16–1.30 (dd, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=13.2$ Hz, 3H, CH₃, Norephedrin-Rest), 1.51–1.60 (m, 6H, 2CH₃), 1.66–1.93 (m, 5H, 2CH₂, Ring, OH), 2.40–2.65 (m, 2H, CH₂, Ring), 4.81–4.93 (m, 1H, CH), 5.06–5.14 (m, 1H, CH), 5.20–5.33 (m, 1H, CH), 6.03–6.32 (m, 1H, NH), 7.14–7.48 (m, 10H, arom. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=10.5, 11.1 (CH₃, Norephedrin-Rest), 17.4 (CH₂, Ring), 21.5, 22.2 (CH₃), 25.5, 25.7 (CH₃), 33.8 (CH₂, Ring), 37.0, 37.2 (CH₂, Ring), 50.1, 50.3 (CH), 63.9, 65.4 (CH), 68.0, 68.1 (quart. C), 75.9, 78.1 (CHOH), 125.8, 126.3, 126.4, 126.5, 126.6, 128.1, 128.3, 128.9, 129.3, 129.4 (aromat. CH), 139.0, 142.4, 143.1, 143.7 (quart. arom. C), 171.8, 172.4 (CO Lactam), 173.8, 174.5 (CO Amid).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{–1}]=3320.8 (s), 3087.5 (w), 3062.4 (w), 3029.6 (w), 2983.3 (m), 2939.0 (m), 2873.4 (w), 2138.7 (s), 1955.5 (w), 1884.1 (w), 1810.8 (w), 1666.2 (s), 1614.1 (s), 1517.7 (m), 1496.5 (m), 1450.2 (s), 1413.6 (w), 1376.9 (w), 1349.9 (w), 1280.5 (w), 1232.3 (w), 1197.6 (w), 1157.1 (w), 1128.2 (w), 1101.2 (w), 1074.2 (w), 1029.8 (w), 914.1 (w), 854.3 (w), 756.0 (m), 700.0 (s), 665.3 (w).

MS (CI): m/z (%) = 395.2 (100.0 %) [M+1]⁺, 396.2 (43.5 %) [M+2]⁺.

5.6.2 Ugi-Reaktionen zu α,ω -olefinischen Lactamen(2*RS*)-1-Allyl-2-(3-butenyl)-*N*-cyclohexyl-6-oxo-2-piperidincarboxamid (**97**)

Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxo-8-nonensäure **68** (0.50 g, 2.9 mmol), abs. Methanol (15 mL), Allylamin **19** (0.21 g, 3.6 mmol), Isocyanocyclohexan **37** (0.32 g, 2.9 mmol).

Ausbeute: 66 % (0.59 g, 1.9 mmol), weißer Feststoff.

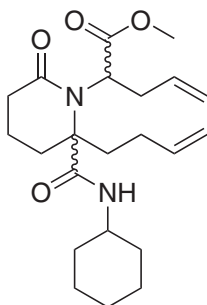
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.03–1.42 (m, 10H, 5CH₂, Cyclohexyl), 1.58–1.79 (m, 2H, CH₂), 1.79–2.02 (m, 2H, CH₂), 2.05–2.28 (m, 2H, CH₂), 2.30–2.46 (m, 2H, CH₂), 2.47–2.56 (m, 2H, CH₂), 3.70–3.83 (m, 1H, CH, Cyclohexyl), 3.88 (dd, $J_1 = 149.3$ Hz, $J_2 = 14.8$ Hz, 2H, NCH₂, diastereotop), 4.94–5.05 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.13–5.20 (m, 2H, olefin. CH₂), 5.68–5.81 (m, 2H, olefin. CH, NH), 5.94–6.07 (m, 1H, olefin. CH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.2 (CH₂), 24.7 (CH₂), 25.2 (CH₂), 27.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 34.0 (CH₂), 47.8 (NCH₂), 48.7 (CH, Cyclohexyl), 69.1 (quart. C), 115.0 (olefin. CH₂), 117.7 (olefin. CH₂), 133.6 (olefin. CH), 136.9 (olefin. CH), 172.0, 172.2 (CO Amid und Lactam).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3328.5 (s), 3074.0 (w), 2931.3 (s), 2854.1 (m), 1631.5 (s), 1527.4 (m), 1450.2 (w), 1400.1 (m), 1319.1 (w), 1253.5 (w), 1114.7 (w), 999.0 (w), 914.1 (w).

MS (CI): m/z (%) = 319.3 (100 %) [M+1]⁺, 320.2 (21.6 %) [M+2]⁺.

Methyl (2*RS*)-2-[(2*RS*)-2-(3-Butenyl)-2-[(cyclohexylamino)carbonyl]-6-oxopiperidinyl]-4-pentenoat (98**)**



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: 5-Oxo-8-nonensäure **68** (0.21 g, 1.2 mmol), abs. Methanol (6.5 mL), DL-Allylglycinmethylester **86** (0.20 g, 1.5 mmol), Isocyanocyclohexan **37** (0.14 g, 1.3 mmol).

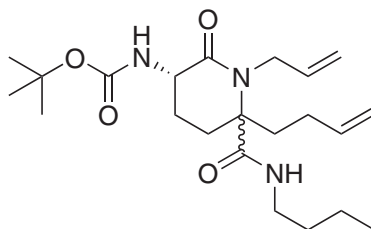
Ausbeute: 76 % (0.37 g, 0.9 mmol), gelbes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=1.11–2.43 (m, 22H, 11CH₂), 3.11–3.26 (m, 1H, CH, Cyclohexyl), 3.55–3.71 (m, 1H, CH, Allylglycin), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.89–5.10 (m, 4H, 2 olefin. CH₂), 5.62–5.96 (m, 2H, 2 olefin. CH), 8.54 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=17.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.9 (CH₂), 33.2 (CH₂), 35.8 (CH₂), 36.4 (CH₂), 49.5 (CH, Cyclohexyl), 53.3 (OCH₃), 59.5 (CH, Allylglycin), 69.8 (quart. C), 115.7 (olefin. CH₂), 118.0 (olefin. CH₂), 135.6 (olefin. CH), 137.5 (olefin. CH), 172.1, 172.4, 173.3 (CO Lactam, Amid, Ester).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3371.0 (w), 3290.0 (s), 3074.0 (w), 2931.3 (s), 2854.1 (m), 2240.9 (w), 1720.2 (s), 1650.8 (s), 1535.1 (m), 1450.2 (m), 1400.1 (m), 1315.2 (w), 1249.7 (s), 1153.2 (w), 1049.1 (w), 999.0 (m), 918.0 (m), 856.2 (w), 771.4 (w), 732.8 (m), 667.3 (w), 648.0 (w).

tert-Butyl (3*S*,6*RS*)-1-Allyl-6-(3-butenyl)-6-[(butylamino)carbonyl]-2-oxopiperidinylcarbamate (**99**)



Hergestellt nach AAV 1

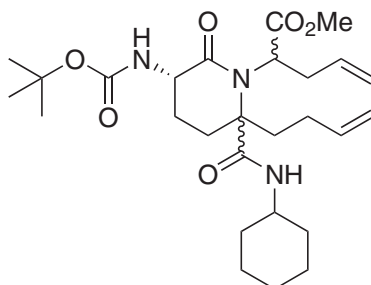
Eingesetzte Mengen: (2*S*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-8-nonensäure **78** (0.60 g, 2.1 mmol), abs. Methanol (11 mL), Allylamin **19** (0.15 g, 2.6 mmol), 1-Isocyanobutan **35** (0.17 g, 2.1 mmol).

Ausbeute: 57 % (0.35 g, 1.2 mmol), braunes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=0.95 (t, *J*=6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.24–2.65 (m, 12H, 6CH₂), 1.46 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 3.12–3.24 (m, 2H, NCH₂), 3.54 (d, *J*=6.0 Hz, 2H, NCH₂), 4.96–5.05 (m, 1H, NCH), 5.21–5.50 (m, 4H, 2 olefin. CH₂), 5.68–6.07 (m, 2H, 2 olefin. CH), 7.88 (bs, 2H, 2NH).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3324.7 (m), 3077.8 (w), 2977.6 (s), 2931.3 (m), 1708.6 (s), 1643.1 (m), 1585.2 (w), 1527.4 (w), 1392.4 (m), 1365.4 (m), 1249.7 (m), 1168.7 (s), 1052.9 (m), 995.1 (w), 914.1 (w), 744.4 (w).

Methyl (2*RS*)-2-{(2*RS*,5*S*)-2-(3-Butenyl)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[(cyclohexylamino)carbonyl]-6-oxopiperidinyl}-4-pentenoat (**100**)



Hergestellt nach AAV 1

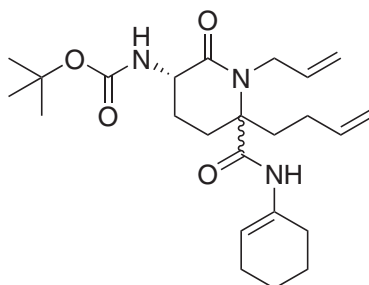
Eingesetzte Mengen: (2*S*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-8-nonensäure **78** (0.60 g, 2.1 mmol), abs. Methanol (11 mL), DL-Allylglycinmethylester **86** (0.34 g, 2.6 mmol), Isocyanocyclohexan **37** (0.23 g, 2.1 mmol).

Ausbeute: 76 % (0.81 g, 1.6 mmol), braunes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=1.46 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 1.15–2.63 (m, 20H, 10CH₂), 3.65–3.75 (m, 1H, CH, Cyclohexyl), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.79–3.88 (m, 1H, CH, Allylglycin), 4.08–4.18 (m, 1H, NCH), 4.97–5.42 (m, 4H, 2 olefin. CH₂), 5.66–6.02 (m, 2H, 2 olefin. CH), 6.52 (bs, 2H, 2NH).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]=3305.4 (m), 3077.8 (w), 2977.6 (w), 2935.1 (s), 2858.0 (w), 2136.7 (w), 1747.2 (w), 1712.5 (s), 1658.5 (m), 1643.1 (m), 1531.2 (m), 1450.2 (m), 1392.4 (m), 1365.4 (m), 1245.8 (m), 1168.7 (s), 1052.9 (w), 999.0 (w), 914.1 (m), 779.1 (w), 732.8 (w), 663.4 (w).

tert-Butyl (3*S*)-1-Allyl-6-(3-butenyl)-6-[(1-cyclohexen-1-ylamino)carbonyl]-2-oxo-3-piperidinylcarbammat (**101**)



Hergestellt nach AAV 1

Eingesetzte Mengen: (2*S*)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-8-nonensäure **78** (0.31 g, 1.1 mmol), abs. Methanol (4 mL), Allylamin **19** (0.06 g, 1.1 mmol), 1-Isocyano-1-cyclohexen **88** (0.13 g, 1.2 mmol).

Ausbeute: 14 % (63 mg, 0.15 mmol), braunes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]=1.42 (s, 9H, 3CH₃, Boc), 1.20–2.59 (m, 16H, 8CH₂), 3.66–3.98 (m, 2H, NCH₂), 4.04–4.18 (m, 1H, CH), 4.88–5.52 (m, 4H, 2 olefin. CH₂), 5.51–6.24 (m, 3H, 3 olefin. CH), 8.04 (bs, 2H, 2NH).

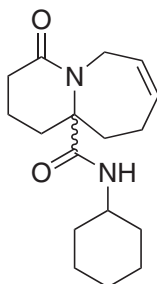
5.7 Ringschlußmetathesen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2

Das α,ω -olefinische Lactam wird in abs. Dichlormethan gelöst und unter Argonatmosphäre mit 10 mol% des Grubbs-Katalysators **23** (Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-rutheniumdichlorid) versetzt. Es wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung ist zunächst violett und nach kurzer Zeit hellbraun. Nach einer Reaktionszeit von 12 h hat sich die Lösung dunkelbraun verfärbt und die Reaktion ist abgeschlossen.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende dunkle Rückstand durch Säulenchromatographie (PE:EE = 1:1) gereinigt.

(*RS*)-*N*-Cyclohexyl-4-oxo-1,2,3,4,9,10-hexahydropyrido[1,2-*a*]azepin-10*a*(6*H*)-carboxamid (**104**)



Hergestellt nach AAV 2

Eingesetzte Mengen: α,ω -Diolefin **97** (122 mg, 0.38 mmol), abs. Dichlormethan (35 mL),
Katalysator **23** (32 mg).

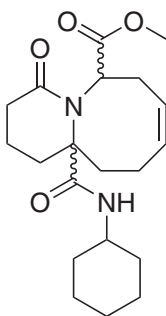
Ausbeute: 81 % (90 mg, 0.31 mmol), grauer Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.12–1.43 (m, 4H), 1.57–1.87 (m, 10H), 2.13–2.52 (m, 6H), 3.70–3.85 (m, 1H, CH, Cyclohexyl), 4.59 (dd, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 15.8$ Hz, 2H, NCH₂), 5.58–5.73 (m, 2H, 2 olefin. CH), 6.21 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.6 (CH₂), 24.5 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 33.3 (CH₂), 33.6 (CH₂), 35.6 (CH₂), 41.8 (NCH₂), 49.1 (NCH, Cyclohexyl), 69.0 (quart. C), 127.0 (olefin. CH), 131.3 (olefin. CH), 170.8 (CO Lactam), 173.0 (CO Amid).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3428.8 (w), 3320.8 (s), 3027.7 (m), 2931.3 (s), 2854.1 (s), 2237.0 (m), 1639.7 (s), 1527.4 (s), 1450.2 (s), 1400.1 (s), 1322.9 (w), 1303.6 (w), 1253.5 (m), 1180.2 (w), 1157.1 (m), 1103.1 (w), 1014.4 (m), 987.4 (w), 921.8 (s), 844.7 (w), 806.1 (w), 779.1 (m), 732.8 (s), 659.5 (w), 605.5 (w).

Methyl (6*RS*,11*aRS*)-11a-[(Cyclohexylamino)carbonyl]-4-oxo-1,3,4,6,7,10,11,11a-octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]azozin-6-carboxylat (105)



Eingesetzte Mengen: α,ω -Diolefin **98** (120 mg, 0.31 mmol), abs. Dichlormethan (35 mL), Katalysator **23** (32 mg).

Ausbeute: 65 % (74 mg, 0.20 mmol), braunes Öl.

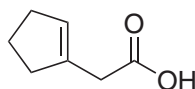
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09–2.97 (m, 22H, 11CH₂), 3.69–3.75 (m, 1H, CH, Cyclohexyl), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.92–5.12 (m, 1H, CH, Allylglycin), 5.61–5.84 (m, 2H, 2 olefin. CH), 8.37 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.4 (CH₂), 22.0 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 33.4 (CH₂), 36.7 (CH₂), 49.5 (CH, Cyclohexyl), 53.5 (OCH₃), 60.5 (CH, Allylglycin), 70.4 (quart. C), 127.8 (olefin. CH), 132.7 (olefin. CH), 171.9, 172.5, 172.6 (CO Lactam, Amid, Ester).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3378.7 (m), 3293.8 (s), 3023.8 (w), 2931.3 (s), 2854.1 (s), 2240.9 (m), 1751.1 (m), 1716.3 (s), 1658.5 (s), 1646.9 (s), 1535.1 (s), 1450.2 (m), 1400.1 (m), 1334.5 (w), 1315.2 (w), 1253.5 (s), 1207.2 (w), 1145.5 (m), 1106.9 (w), 1045.2 (w), 1002.8 (m), 960.4 (w), 918.0 (s), 860.1 (w), 783.0 (w), 732.8 (s), 648.0 (w), 597.8 (w).

5.8 Synthese eines trifunktionellen Bausteins

2-(1-Cyclopenten-1-yl)-essigsäure (**110**)



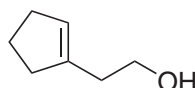
2-(1-Cyclopenten-1-yl)-acetonitril **109** (10.00 g, 93.3 mmol) wird in einer Lösung von Kaliumhydroxid (19.96 g) in Wasser (150 mL) gelöst und unter Rückfluß 24 h erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit konz. Salzsäure angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene braune Öl kristallisiert aus. Man erhält das Rohprodukt in einer Ausbeute von 92 % (10.87 g, 86.1 mmol), es wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.87–2.14 (m, 2H, CH₂), 2.36–2.55 (m, 4H, 2CH₂), 3.21 (s, 2H, CH₂), 5.63 (m, 1H, olefin. CH), 10.40 (bs, 1H, OH Carbonsäure).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.8 (CH₂), 33.0 (CH₂), 35.4 (CH₂), 37.2 (CH₂), 129.4 (olefin. CH), 136.2 (olefin. C), 178.7 (CO Carbonsäure).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3091.3 (m), 2952.5 (m), 2898.5 (m), 2850.3 (m), 1693.2 (s), 1425.1 (w), 1402.0 (m), 1294.0 (w), 1240.0 (w), 1197.6 (w), 1039.4 (w), 972.0 (w), 904.5 (m), 825.4 (w), 723.2 (w), 665.3 (w).

2-(1-Cyclopenten-1-yl)-1-ethanol (**111**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (4.80 g, 126.5 mmol) in abs. THF (150 mL) wird unter Argonatmosphäre eine Lösung von 2-(1-Cyclopenten-1-yl)-essigsäure **110** (10.87 g, 86.1 mmol) in abs. THF (150 mL) getropft. Nach Abklingen der Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt.

Durch vorsichtige Zugabe von Wasser wird überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zerstört. Der entstandene Niederschlag wird durch Zugabe von verd. Schwefelsäure aufgelöst. Die

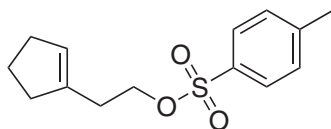
wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum destilliert ($3.6 \cdot 10^{-1}$ mbar, 67–68 °C). Man erhält das Produkt als farbloses Öl in einer Ausbeute von 58 % (5.58 g, 49.7 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.54$ (bs, 1H, OH), 1.88–2.02 (m, 2H, CH_2), 2.32–2.40 (m, 6H, 3 CH_2), 3.65–3.86 (m, 2H, CH_2OH), 5.51–5.59 (m, 1H, olefin. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 23.7$ (CH_2), 33.0 (CH_2), 34.8 (CH_2), 35.3 (CH_2), 60.9 (CH_2OH), 126.8 (olefin. CH), 141.2 (olefin. C).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3332.4$ (s), 3045.1 (m), 2948.4 (s), 2892.7 (s), 2844.5 (s), 1650.8 (w), 1467.6 (w), 1444.4 (m), 1375.0 (w), 1340.3 (w), 1295.9 (w), 1209.2 (w), 1176.4 (w), 1047.2 (s), 1022.1 (m), 941.1 (w), 817.7 (w), 665.3 (w).

2-(1-Cyclopenten-1-yl)-ethyl 4-methylbenzolsulfonat (**112**)



2-(1-Cyclopenten-1-yl)-1-ethanol **111** (5.50 g, 49.0 mmol) wird in abs. Pyridin (20 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. Toluol-4-sulfonylchlorid (11.20 g, 58.8 mmol) wird in kleinen Portionen hinzugegeben. Die Mischung wird 1 h bei 0 °C und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine langsame Braunfärbung eintritt.

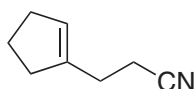
Zur Aufarbeitung wird die Mischung erneut auf 0 °C abgekühlt und solange mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, bis kein Kohlendioxid mehr entweicht. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 2%iger Salzsäure gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt als braunes Öl in einer Ausbeute von 43 % (5.67 g, 21.3 mmol). Es wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.76$ –1.98 (m, 2H, CH_2), 2.15–2.62 (m, 6H, 2 CH_2), 2.49 (s, 3H, CH_3), 4.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2O), 5.38–5.39 (m, 1H, olefin. CH), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, aromat. CH), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, aromat. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 22.1$ (CH_3), 23.6 (CH_2), 31.0 (CH_2), 32.9 (CH_2), 35.4 (CH_2), 69.3 (CH_2O), 127.0 (olefin. CH), 128.3 (aromat. CH), 130.2 (aromat. CH), 133.6 (aromat. quart. C), 139.1 (olefin. C), 145.1 (aromat. quart. C).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2952.5$ (w), 2925.5 (w), 2898.5 (w), 2846.4 (w), 1598.7 (w), 1444.4 (w), 1359.6 (s), 1292.1 (w), 1187.9 (m), 1176.4 , 1097.3 (m), 1020.2 (w), 968.1 (m), 939.2 (w), 908.3 (w), 813.8 (m), 767.5 (w), 663.4 (m), 553.5 (w).

3-(1-Cyclopenten-1-yl)propannitril (**113**)



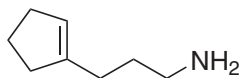
Das Tosylat **112** (5.67 g, 21.2 mmol) wird in DMSO (50 mL) gelöst und mit Natriumcyanid (2.03 g, 42.4 mmol) versetzt. Die Suspension wird 3 h unter Rühren auf $60\text{--}70^\circ\text{C}$ erhitzt, wobei eine langsame Eintrübung erfolgt.

Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird Wasser hinzugegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt in einer Ausbeute von 99 % (2.54 g, 21.0 mmol) als gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden kann.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.85\text{--}2.02$ (m, 2H, CH_2), $2.22\text{--}2.43$ (m, 4H, 2CH_2), $2.44\text{--}2.56$ (m, 4H, 2CH_2), $5.52\text{--}5.53$ (m, 1H, olefin. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 16.4$ (CH_2), 23.7 (CH_2), 27.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 35.2 (CH_2), 120.1 (olefin. C), 126.5 (olefin. CH), 140.9 (CN).

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3047.0$ (w), 2948.6 (s), 2929.3 (s), 2846.4 (s), 2358.5 (w), 2244.7 (m), 1467.6 (w), 1442.5 (m), 1427.1 (m), 1297.9 (w), 1043.3 (w), 979.7 (w), 931.5 (w), 823.5 (w), 790.7 (w), 665.3 (m).

3-(1-Cyclopenten-1-yl)-1-propanamin (**114**)

Lithiumaluminiumhydrid (1.57 g, 41.3 mmol) wird unter Argonatmosphäre in abs. Diethylether (80 mL) suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung des Nitrils **113** (5.00 g, 41.3 mmol) in abs. Diethylether (20 mL) versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wird 1 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt.

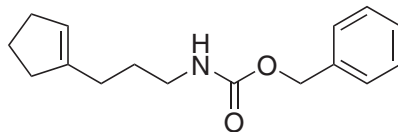
Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wird unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von Natriumsulfat Decahydrat hydrolysiert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit viel Diethylether gewaschen.

Das Filtrat wird dreimal mit 2%iger Salzsäure extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit wenig Diethylether gewaschen. Da das Produkt jetzt als Hydrochlorid in der wäßrigen Phase vorliegt, können die organischen Phasen verworfen werden. Durch Zugabe von festem Natriumhydroxid und anschließende Extraktion mit frischem Diethylether wird das Amin zurück in die organische Phase überführt. Sie wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält das Produkt als blaßgelbes Öl in einer Ausbeute von 61 % (3.16 g, 25.2 mmol). Es wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.30$ (bs, 2H, NH_2), 1.54–1.69 (m, 2H, CH_2), 1.80–1.94 (m, 2H, CH_2 , Ring), 2.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.22–2.46 (m, 4H, 2 CH_2 , Ring), 2.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2N), 5.25–5.40 (m, 1H, olefin. CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 23.8$ (CH_2), 28.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.8 (CH_2), 35.4 (CH_2), 42.5 (NCH_2), 123.8 (olefin. CH), 144.8 (olefin. C).

IR (Film): $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3305.4$ (m), 3041.2 (w), 2929.3 (s), 2894.6 (w), 2844.5 (s), 2158.0 (w), 1577.5 (s), 1484.9 (M), 1473.4 (m), 1446.4 (w), 1384.6 (w), 1311.4 (m), 1207.2 (w), 1182.2 (w), 1025.9 (w), 946.9 (w), 817.7 (w), 665.3 (w).

Benzyl 3-(1-Cyclopenten-1-yl)propylcarbamate (115)

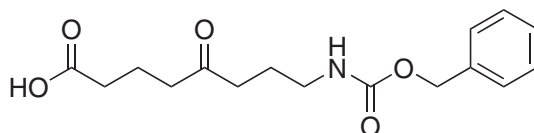
Das Amin **114** (3.00 g, 24.0 mmol) wird in THF (30 mL) gelöst und mit 2 M Natronlauge (24 mL) versetzt. Unter Eiskühlung wird langsam Benzylchlorformiat (16.4 g, 48.0 mmol, 50 % in Toluol) zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonatlösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 7:3) gereinigt. Man erhält das Produkt als gelbes Öl in einer Ausbeute von 75 % (4.70 g, 18.1 mmol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.62–1.77 (m, 2H, CH₂), 1.81–1.96 (m, 2H, CH₂), 2.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.23–2.32 (m, 4H, 2CH₂, Ring), 3.18–3.28 (m, 2H, CH₂N), 5.14 (s, 2H, CH₂, Cbz), 5.39 (s, 1H, olefin. CH), 7.35–7.46 (m, 5H, aromat. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 35.4 (CH₂), 41.4 (CH₂N), 67.0 (CH₂, Cbz), 124.4 (olefin. CH), 127.4 (aromat. CH), 128.5 (2 aromat. CH), 128.9 (2 aromat. CH), 137.1 (quart. aromat. C), 144.0 (olefin. C), 156.8 (CO Carbamat).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3332.4 (m), 3033.5 (w), 2939.0 (m), 2842.6 (m), 1700.9 (s), 1535.1 (s), 1454.1 (m), 1367.3 (w), 1338.4 (w), 1251.6 (s), 1135.9 (m), 1078.0 (w), 1035.6 (m), 1027.9 (m), 910.2 (w), 775.2 (w), 734.8 (m), 696.2 (m).

8-[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-5-oxooctansäure (116)

Das Olefin **115** (2.00 g, 7.7 mmol) wird in abs. Dichlormethan (30 mL) gelöst und auf –70 °C abgekühlt. Durch die Lösung wird so lange ein Strom von Ozon geleitet, bis eine leichte Blau-

färbung eintritt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und überschüssiges Ozon durch Einleiten von Argon entfernt.

Zur oxidativen Aufarbeitung wird ein Gemisch aus Eisessig (12.5 mL), Wasser (8.3 mL), konz. Salzsäure (0.03 mL) und Wasserstoffperoxid (6 mL, 30 %) hinzugegeben und die zweiphasige Mischung gut durchmischt. Nach 24 h werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Zur Reinigung wird die organische Phase mit verd. Natriumcarbonatlösung extrahiert. Das Produkt befindet sich jetzt in der basischen wäßrigen Phase. Sie wird mit Dichlormethan gewaschen und danach mit verd. Salzsäure angesäuert. Durch dreimalige Extraktion mit Dichlormethan wird das Produkt wieder in die organische Phase überführt. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl, das nach einiger Zeit zu einer wachsartigen Masse erstarrt in einer Ausbeute von <1 % (25 mg).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.77–2.02 (m, 6H, 3CH₂), 2.36–2.55 (m, 4H, 2CH₂), 3.17–3.27 (m, 2H, CH₂N), 5.05 (bs, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, CH₂, Cbz), 7.30–4.43 (m, 5H, aromat. CH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 19.0 (CH₂), 24.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 33.4 (CH₂), 40.1 (CH₂), 41.8 (CH₂), 67.1 (CH₂, Cbz), 128.5 (aromat. CH), 128.9 (aromat. CH), 136.9 (aromat. quart. C), 157.1 (CO Carbamat), 178.6 (CO Carbonsäure), 210.3 (CO Keton).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]= 3347.8 (s), 3089.4 (w), 3064.3 (w), 3033.5 (w), 2948.6 (s), 2636.2 (m), 1712.5 (s), 1585.2 (w), 1533.1 (s), 1498.4 (w), 1454.1 (m), 1411.6 (m), 1376.9 (w), 1349.9 (w), 1257.4 (m), 1139.7 (m), 1083.8 (w), 1025.9 (w), 912.2 (w), 775.2 (w), 738.6 (m), 698.1 (m), 665.3 (w).

6 ABKÜRZUNGEN

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
aromat.	aromatisch (NMR)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl (Schutzgruppe)
bs	breites Singulett (NMR)
DABCO	Diazabicyclo[2.2.2]octan
dd	Doppeldublett (NMR)
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
FG	funktionelle Gruppe
IMCR	Multikomponentenreaktion mit Isocyaniden
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LDA	Lithium-diisopropylamid
m	Multiplett (NMR)
MCR	Multi Component Reaction
olefin.	olefinisch (NMR)
PG	Schutzgruppe (protecting group)
quant.	quantitativ
quart.	quartär (NMR)
s	Singulett (NMR)
Sdp.	Siedepunkt
verd.	verdünnt

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. D. Jakubke, *Peptide : Chemie und Biologie*, Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, **1996**.
- [2] G. Krauss, *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, New York, **2001**.
- [3] D. T. Krieger, *Science* **1983**, *222*, 975–985.
- [4] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985–2993.
- [5] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303–1326.
- [6] U. Nagai, K. Sato, R. Nakamura, R. Kato, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3577–3592.
- [7] A. Giannis, F. Rübsam, *Advances in Drug Research* **1997**, *29*, 1–78.
- [8] S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H. G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789–12854.
- [9] C. Gennari, A. Mielgo, D. Potenza, C. Scolastico, U. Piarulli, L. Manzoni, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 379–388.
- [10] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300–3344.
- [11] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122.
- [12] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [13] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.
- [14] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129.
- [15] I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229–2233.
- [16] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9.
- [17] G. M. Castanedo, D. P. Sutherlin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7181–7184.
- [18] A. P. F. Hoener, B. Henkel, J. C. Gauvin, *Synlett* **2003**, 63–66.
- [19] I. Ugi, P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, in *Organic Chemistry, A Series of Monographs, Vol. 20* (Hrsg. I. Ugi), Academic Press, New York, London, **1971**.
- [20] A. Dömling, A. Bayler, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 755–760.
- [21] A. Dömling, E. Herdtweck, I. Ugi, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 107–113.
- [22] A. Dömling, I. Ugi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9495–9500.
- [23] R. E. Lyle, R. Munk, L. Ladd, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 293–294.
- [24] I. Schlemminger, H. H. Janknecht, W. Maison, W. Saak, J. Martens, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7289–7292.
- [25] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634–635.

- [26] A. Dömling, *Dissertation* **1994**, München.
- [27] S. Sebt, A. Foucaud, *Synthesis* **1983**, 546–549.
- [28] R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519–2520.
- [29] I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban, in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins* (Hrsg. B. Weinstein), Marcel Dekker, New York, **1982**, S. 246–289.
- [30] H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039–1042.
- [31] T. Ziegler, H. J. Kaisers, R. Schloemer, C. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8397–8408.
- [32] O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887–893.
- [33] O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379–391.
- [34] A. Gautier, *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, *17*, 218.
- [35] S. Patai, *The chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Interscience Publishers, London, New York, **1970**.
- [36] W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, *112*, 316.
- [37] B. Saville, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 966–977.
- [38] N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, D. C. Iffland, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6269–6280.
- [39] A. W. Hoffmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114.
- [40] H. Bienaymé, K. Bouzid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735–2738.
- [41] H. Gross, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath, *J. Prakt. Chem.* **1968**, *37*, 192–199.
- [42] G. C. B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591–5594.
- [43] C. Hanusch-Kompa, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2725–2728.
- [44] K. M. Short, B. W. Ching, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6653–6679.
- [45] K. M. Short, M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 359–362.
- [46] C. Hulme, L. Ma, M. P. Cherrier, J. J. Romano, G. Morton, C. Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883–1887.
- [47] H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385–387.
- [48] J. Pitlik, C. A. Townsend, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3129–3134.
- [49] S. J. Park, G. Keum, S. B. Kang, H. Y. Koh, Y. Kim, D. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7109–7112.
- [50] R. Zimmer, A. Ziemer, M. Gruner, I. Brudgam, H. Hartl, H. U. Reissig, *Synthesis* **2001**, 1649–1658.

- [51] I. Ugi, A. Demharter, W. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657–11664.
- [52] A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 185–187.
- [53] I. Ugi, W. Hörl, C. Hanusch-Kompa, T. Schmid, E. Herdtweck, *Heterocycles* **1998**, *47*, 965–975.
- [54] Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum, S. B. Kang, D. H. Lee, H. Y. Koh, Y. S. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149–4152.
- [55] J. E. Baldwin, D. Chen, A. T. Russell, *Chem. Commun.* **1997**, *24*, 2389–2390.
- [56] R. F. Nutt, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5852–5853.
- [57] W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, W. Saak, J. Martens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1867–1871.
- [58] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133–1144.
- [59] B. Westermann, A. Walter, N. Diedrichs, *Angew. Chem.* **1999**, *38*, 3384–3386.
- [60] N. Diedrichs, *Dissertation* **1999**, Paderborn.
- [61] R. Krelaus, *Diplomarbeit* **1999**, Paderborn.
- [62] N. Diedrichs, B. Westermann, *Synlett* **1999**, 1127–1129.
- [63] N. Diedrichs, R. Krelaus, I. Gedrath, B. Westermann, *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 686–691.
- [64] I. Ojima, Z. Zhang, *Organomet.* **1990**, *9*, 3122–3127.
- [65] I. Ojima, A. Korda, W. R. Shay, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2024–2030.
- [66] S. Ma, B. Ni, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 639–641.
- [67] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144.
- [68] U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1995**, *43*, 809–813.
- [69] I. A. Korshevets, E. A. Mistryukov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1986**, *35*, 558–561.
- [70] A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 945–950.
- [71] J. Zhang, A. Jacobson, J. R. Rusche, W. Herlihy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1074–1076.
- [72] H. A. Bates, P. N. Deng, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4479–4481.
- [73] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie, Ein weiterführendes Lehrbuch*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, **1995**.
- [74] S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, D. Miguel, M. Garcia-Valverde, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8591–8593.
- [75] M. Utaka, H. Kuriki, T. Sakai, A. Takeda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 935–938.
- [76] H. Stetter, W. Dierichs, *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 1061–1067.

- [77] P. Chevallet, P. Garrouste, B. Malawska, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7409–7412.
- [78] J. Singh, N. Satyamurthi, S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340–347.
- [79] S. Hanessian, S. P. Sahoo, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1425–1428.
- [80] K. O. Hallinan, D. H. G. Crout, W. Errington, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3537–3543.
- [81] W. J. Greenlee, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2632–2634.
- [82] A. Afzali-Ardakani, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4817–4820.
- [83] M. G. Ettlinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4792–4795.
- [84] C. A. Vander Werf, R. Y. Heisler, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1231–1235.
- [85] Y. F. Liang, J. Andersch, M. Bols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2136–2157.
- [86] P. Garner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855–5858.
- [87] A. Dondoni, D. Perrone, P. Merino, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8074–8080.
- [88] J. A. Marshall, B. M. Seletsky, P. S. Coan, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5139–5140.
- [89] W. R. Roush, J. A. Hunt, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 798–806.
- [90] M. Yanagida, K. Hashimoto, M. Ishida, H. Shinozaki, H. Shirahama, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3799–3802.
- [91] T. Yamada, N. Motoyama, T. Taniguchi, Y. Kazuta, T. Miyazawa, S. Kuwata, K. Matsumoto, M. Sugiura, *Chemistry Letters* **1987**, 723–726.
- [92] S. König, R. Klösel, R. Karl, I. Ugi, *Z. Naturforsch. (B)* **1994**, *49*, 1586–1595.
- [93] W. K. C. Park, M. Auer, H. Jaksche, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10150–10155.
- [94] K. Furuta, K. Tomokiyo, M. T. Kuo, T. Ishikawa, M. Suzuki, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7529–7540.
- [95] J. G. Lee, K. I. Choi, A. N. Pae, H. Y. Koh, Y. H. Kang, Y. S. Cho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1314–1317.
- [96] Y. Yokoyama, H. Hikawa, M. Mitsuhashi, A. Uyama, Y. Murakami, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7803–7806.
- [97] R. Meyr, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702–703.
- [98] G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 267–268.
- [99] R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400–402.
- [100] R. W. Armstrong, T. A. Keating, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574–2583.

- [101] T. Lindhorst, H. Bock, I. Ugi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411–7420.
- [102] M. Hatam, D. Tehranfar, J. Martens, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1677–1688.
- [103] J. H. Cho, B. M. Kim, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 531–533.
- [104] H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4137–4140.
- [105] M. Ahmed, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8657–8662.
- [106] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181.
- [107] C. Hebach, U. Kazmaier, *Chem. Commun.* **2003**, 596–597.
- [108] J. M. Campagne, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6175–6178.
- [109] R. Lukes, J. Hofmann, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 2063–2067.
- [110] E. Leete, R. A. Carver, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2151–2153.
- [111] D. Levin, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1799–1808.
- [112] Y. S. Hon, S. W. Lin, Y. J. Chen, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1543–1553.
- [113] Y. D. Gong, H. Tanaka, N. Iwasawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2181–2185.
- [114] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Aufl., Barth, Dt. Verl. d. Wissenschaften, Leipzig, Berlin, Heidelberg, **1993**.
- [115] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1980**.
- [116] H. P. Frey, K. Zieloff, *Qualitative und quantitative Dünnschichtchromatographie : Grundlagen und Praxis*, VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, **1992**.