# Stereoselektiver Aufbau von Naturstoffgrundgerüsten und Dipeptidmimetika basierend auf Aza- und Diazabicycloalkan-Strukturen

## DISSERTATION

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades

von

## **Alexander Prenzel**

vorgelegt dem Fachbereich Chemie der Universität Hamburg

Hamburg 2006



Universität Hamburg

Gutachter: Prof. Dr. Chris Meier
Gutachter: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wittko Francke

Datum der Disputation: 16.02.07

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen November 2002 und Februar 2007 am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. C. Meier in der Arbeitsgruppe von Dr. W. Maison durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Wolfgang Maison für die Überlassung des interessanten Themas, zahlreiche Diskussionen und Anregungen, die mir bei der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit gewährten Freiheiten sowie die kulinarischen Gaumenfreuden.

Herrn Prof. C. Meier danke ich für die freundliche Aufnahme in seiner Arbeitsgruppe materielle Unterstützung und die großzügige sowie für seine ständige Diskussionsbereitschaft. Für die gute Atmosphäre bei der Arbeit und der Freizeit und die tatkräftige Unterstützung möchte ich mich besonders bei Daniel Grohs, Nadine Pannier, Nina Deppermann, Marina Büchert und Sebastian Meinke, meinen Arbeitskreis- und Laborkollegen, sowie allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Meier bedanken. Ihr habt mich nie vergessen im zweiten Stock und immer absolutierte Lösungsmittel gespendet <sup>©</sup>. Weiter möchte ich mich bei Jens Thomann, Henning Jessen, Ulf Görbig, Bastian Reichardt und Andreas Hohlfeld für lustige Stunden und philosophische Exkurse während "der Arbeit nach der Arbeit" danken und natürlich der gesamten Fußballtruppe.

Mein Dank gillt darüber hinaus meinen Schwerpunktpraktikantinnen Marina Büchert, Lina Cepelyte und Nina Deppermann sowie Burçak Arikan, Anne-Kathrin Baum, Katja Gläser, Michael Goldflam, Jasmin Nitsche, Dana Rühl, Johann Schellenberg, Sebastian Tschersich, Zeynep Yunt und Tanja Zismann, die mich im Rahmen von Forschungspraktika unterstützt haben. Ich danke allen Mitarbeitern des Fachbereich Chemies, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit hilfreich zur Seite standen, insbesonders Herrn Dr. Sinnwell und seinem Team sowie Frau Meiners.

Meinen Eltern danke ich für den mir in jeglicher Hinsicht eingeräumten Freiraum und die finanzielle Unterstützung während meiner Ausbildung.

Meiner Freundin Katharina Wallach möchte ich für die seelische Unterstützung, die Aufmunterungen, das Verständnis und die Geduld in der letzten Zeit danken.

### Abkürzungen und Symbole

(+)-Norphos	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-(+)-2,3-Bis(diphenylphosphino)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en		
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan		
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift		
abs.	absolut		
Boc	tert-Butyloxycarbonyl		
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin		
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol		
BOP (Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)-			
BOX	Bisoxazolinylpropan		
br.	breit		
Cbz	Benzyloxycarbonyl		
Cl-MeO-BIPHEP 5,5'-Dichlor-6,6'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl			
CM cross metathesis			
d Dublett			
δ	chemische Verschiebung		
ΔAla	Dehydroalanin		
dba	trans,trans-Dibenzylidenaceton		
DC	Dünnschichtchromatographie		
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid		
DCM	Dichlormethan		
DCU	N,N'-Dicyclohexylharnstoff		
de	Diastereomerenüberschuß		
DIPEA	Diisopropylethylamin		
DMAP	4-Dimethylaminopyridin		
DMF	<i>N</i> , <i>N</i> -Dimethylformamid		
DMS	Dimethylsulfid		
DMSO (-d <sub>6</sub> )	Dimethylsulfoxid (sechsfach deuteriert)		
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)-ethan		
dr	Diastereomerenverhältnis		
ds	Diastereoselektivität		
ee	Enantiomerenüberschuß		

EE	Ethylacetat		
EI	Elektronenstoßionisation		
ESI	Elektrosprayionisierung		
НОМО	Highest occupied molecular orbital		
HPLC	High Performance Liquid Chromatography		
IC <sub>50</sub>	inhibitorische Konzentration		
J	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante		
LDA	Lithiumdiisopropylamid		
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital		
LS	Lewis-Säure		
m	Multiplett		
MeCN	Acetonitril		
MeOH(-d <sub>4</sub> )	Methanol (vierfach deuteriert)		
MS	Massenspektrometrie, Molsieb		
NAALADase	N-acetylated- $\alpha$ -linked acidic dipeptidase		
NAAG	N-Acetyl-Aspartylglutamat		
NBS	N-Bromsuccinimid		
n. d.	nicht detektiert		
NMR	Nuclear Magnetic Resonance		
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy		
PE	Petrolether 50/70		
ppm	parts per million		
PSMA	Prostata spezifisches Membranantigen		
<i>p</i> -TSA	para-Toluolsulfonsäure		
q	Quartett		
RCM	ring closing metathesis		
ROM	ring opening metathesis		
RT	Raumtemperatur		
S	Singulett		
SAMP	(S)-Aminoprolinolmethylether		
t	Triplett		
TAEA	Tris(2-aminoethyl)-amin		
Teoc	2-Trimethylsilylethoxycarbonyl		
TFA	Trifluoressigsäure		

TfOH	Trifluormethansulfonsäure			
TFFH	Fluor-N,N,N',N'-tetramethylformamidiniumhexafluorophosphat			
THF	Tetrahydrofuran			
TMS	Tetramethylsilan, Trimethylsilyl			
TMSI	Iodtrimethylsilan			
Tol-BINAP	2,2'-Bis(p-toloyldiphenyl-phosphino)-1,1'-binaphthalin			
Tos	Tosyl			

## INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung			
2	Kenntnistand und Zielsetzung			
3	S	vnthese der Edukte für die imino-Diels-Alder-Reaktionen	15	
	3.1	Darstellung carbamat-geschützter α-Iminoessigsäureester	15	
	3.	1.1 Darstellung der Iminophosphorane für die <i>aza</i> -Wittig-Reaktion	17	
	3.	1.2 Darstellung der Diethoxyphosphoramidate für die <i>Aza</i> -Horner-Wadsworth- Emmons-Reaktion	18	
	3.	3 <i>Aza</i> -Peterson-Olefinierung	19	
	3.	1.4 Darstellung der Imine mittels Eliminierung	19	
	3.2	Darstellung unsymmetrisch substituierter cyclischer Diene	23	
4	In	nino-Diels-Alder-Reaktionen	27	
	4.1	Mechanistische Aspekte der imino-Diels-Alder-Reaktionen	27	
	4.	1.1 Diastereoselektive <i>imino</i> -Diels-Alder-Reaktionen	29	
	4.	1.2 Enantioselektive <i>imino</i> -Diels-Alder-Reaktionen	33	
		4.1.2.1 Enantioselektive Katalyse durch chirale Lewis-Säuren mit Metallzentren	33	
		4.1.2.2 Enantioselektive Durchführung von <i>imino</i> -Diels-Alder-Reaktionen mit	20	
	Λ	Organokatalysatoren	30	
	4.1.5 Immo-Diels-Alder-Reaktionen mit carbamat-geschützten g-Iminoessigsäure			
	1.2	1 479 Wittig Posktion	10	
	4. 4	2.1 <i>Aza</i> -Wittig-Keaktion	41	
	4.	2.3 Ruthenium-katalysierter Imido-Transfer	45	
	4.	2.4 <i>Aza</i> -Peterson-Olefinierung	46	
	4.	2.5 <i>Imino</i> -Diels-Alder-Reaktion ausgehend von α-Bromoglycinestern	47	
	4.3	Imino-Diels-Alder-Reaktionen mit Formaldiminen	55	
	4.4	Versuch der diastereoselektiven Synthese von <i>N</i> -Aminoalken-oyl-2-	57	
	4.5		57	
	4.5	Entschutzung der 2-Azabicycloalkene	39	
5	D	iazabicycloalkane	60	
	5.1	Entwicklung einer neuen Synthese von Spirotryprostatin A	61	
	5.2	Darstellung von PSMA-Inhibitoren	74	
6	А	zabicycloalkane	78	
	6.1	Peptidkupplungen	80	
	6.2	Metathesereaktionen	83	

6.3 Mechanistische Aspekte	
7 Zusammenfassung und Ausblick	92
8 Summary and perspective	97
9 Experimenteller Teil	
9.1 Chromatographie	
9.2 Analytik 100	
9.2.1 Schmelzpunkte	
9.2.2 NMR-Spektroskopie	
9.2.3 Massenspektrometrie	
9.2.4 Elementaranalyse	
9.2.5 Polarimetrie	
9.2.6 HPLC	
9.3 Synthesen bereits bekannter Verbindungen	
9.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	
9.5 Synthesevorschriften	
10 Anhang	
10.1 Röntgenstrukturdaten	
11 Gefahrstoffe	
12 Literaturverzeichnis	

### **1 EINLEITUNG**

#### Naturstoffe basierend auf Aza- und Diazabicycloalkanstrukturen

Synthesen stickstoffhaltiger Bicyclen mit Pyrrolizidin- 1, Indolizidin- 2 oder Chinolizidinstruktur 3 (Abbildung 1.1) sind von großem präparativen Nutzen, da sie das Grundgerüst einer Reihe von interessanten Alkaloiden bilden<sup>1</sup> (ca. 30 % aller Alkaloide basieren auf diesen Strukturen).



Abbildung 1.1: Pyrrolizidin, Indolizidin und Chinolizidin als Grundstruktur für viele Alkaloide.

Diese Azabicycloalkan-Grundgerüste sind nicht nur für die Naturstoffsynthese sondern auch als Leitstrukturen für die kombinatorische Wirktstoffentwicklung von großer Bedeutung. So konnten Ochiai *et al.* verschiedene  $\gamma$ -Lactamanaloga mit einer dipeptidischen Pyrrolizidinstruktur synthetisieren, die eine antibakterielle Aktivität gegenüber sowohl Grampositiven als auch -negativen Bakterien aufweisen (**9** in Abbildung 1.2)<sup>2</sup>.



**Abbildung 1.2:** Naturstoffe basierend auf Pyrrolizidin-, Indolizidin und Chinolizidinstrukturen. Bei Verbindung **9** handelt es sich um ein synthetisches  $\gamma$ -Lactamanalogon mit antibakterieller Aktivität gegenüber Gram-positiven sowie -negativen Bakterien (PNB = *p*-Nitrobenzyl).

Weiterhin sind in Abbildung 1.2 einige Naturstoffe basierend auf einer Azabicycloalkanstruktur dargestellt. Bedeutende Indolizidin-Alkaloide sind das Ameisenpheromon Monomorin 4 und Swainsonin 5. Swainsonin greift als ein starker Inhibitor der lysosomalen  $\alpha$ -Mannosidase (K<sub>i</sub> = 70 nM, menschliche Leber) und der Mannosidase II in den Glycoproteinstoffwechsel ein und befindet sich aufgrund einer vielversprechenden Hemmung der Metastasenbildung bereits in klinischen Tests. Bei diesem und weiteren mehrfach hydroxylierten Azabicycloalkanen handelt es sich um Azazuckerderivate, basische Kohlenhydratanaloga, die als kompetetive Übergangszustandsanaloga fungieren<sup>3</sup>.

Weitere Beispiele für natürliche Azabicycloalkanverbindungen sind Chinolizidin-Alkaloide wie der Nicotin-Agonist Cytisin  $7^4$ , die aus dem Giftdüsensekret der afrikanischen Ameise *Myrmicaria eumenoides* isolierte Verbindung  $8^5$  oder das Pyrrolizidin-Alkaloid Australin 6, bei dem es sich um einen Amyloglucosidase-Inhibitor<sup>6</sup> handelt. Komplexe Polycyclen, wie zum Beispiel das in Abbildung 1.3 dargestellte Isopsyloborin A 10, ein Verteidigungssekret der Tausendfüßlerart *Buzonium crassipes*, können ebenfalls die Azabicycloalkanstruktur beinhalten.



Isopsyloborin A, 10

Abbildung 1.3: Verteidigungssekret Isopsyloborin A der Tausendfüßlerart Buzonium crassipes.

Diazabicycloalkangerüste wie **11-13** in Abbildung 1.4 sind ebenfalls als Grundstruktur einer Vielzahl von Naturstoffen und Peptidmimetika mit interessanten biologischen Eigenschaften zu finden und können somit als privilegierte Strukturen in der Medizinischen Chemie angesehen werden<sup>7</sup>. In dieser Arbeit werden weiterhin nur die 1,4-Diazabicyclo[X.Y.0]alkane **11** behandelt, die im Folgenden als Diazabicycloalkane bezeichnet werden.



Abbildung 1.4: Überblick der verschiedenen Diazabicycloalkanstrukturen.

Die am weitesten verbreitete Klasse von Naturstoffen basierend auf einem 1,4-Diazabicycloalkangerüst sind die von Prolin abgeleiteten Diketopiperazine und deren Derivate<sup>8</sup>. Marcfortine, Brevianamide, Austamide, Paraherquamide, Fumitremogine, Tryprostatine und ähnliche Verbindungen (Abbildung 1.5) umfassen eine strukturell interessante Gruppe an Pilzmetaboliten<sup>9</sup>, die weitestgehend von Prolin, Tryptophan und einer Isopreneinheit abgeleitet werden können. Die Eigenschaften der Tryprostatine sowie ein Überblick der Totalsynthesen einiger Derivate werden in Kapitel 5.1 genauer beschrieben.



Abbildung 1.5: Beispiele für Naturstoffe basierend auf einer 1,4-Diazabicycloalkanstruktur.

#### Peptide und Petidmimetika

Auf der Suche nach pharmazeutisch aktiven Verbindungen stellen Peptide und Proteine interessante Substanzklassen dar, jedoch ist der Einsatz dieser Substanzen als Wirkstoffe problematisch, da sie eine metabolische Instabilität und eingeschränkte orale Bioverfügbarkeit aufweisen. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems besteht daher in der Verwendung von Peptidmimetika.

 $\alpha$ -Aminosäuren mit rigidem Rückgrat stellen aufgrund ihres Nutzens als Bausteine auf dem Weg zu peptidischen oder peptidomimetischen Strukturen mit biologischer Aktivität synthetisch interessante Ziele dar. Konformativ fixierte Peptidmimetika bilden nützliche Substanzklassen für die Medizinische Chemie, da ihre vorgegebenen Konformationen eine verbesserte Erkennung durch verschiedene Rezeptoren aufgrund einer geringeren Aktivierungsenergie bei der Bindung an diese bewirken<sup>10</sup>. Der Einbau cyclischer Aminosäuren wie Prolin- oder Pipecolinsäurederivate mit definierten strukturellen Eigenschaften führt zu attraktiven Modellverbindungen für die Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bioaktiver Peptide. Darüber hinaus weisen solche Peptidmimetika gute pharmakologische Eigenschaften auf. Die Peptidsekundärstruktur wird durch die Rückgratrotationswinkel  $\omega$ ,  $\varphi$  und  $\psi$  und den Seitenkettenrotationswinkel  $\chi$  beschrieben (Abbildung 1.7, Seite 5). Verschiedene Elemente von Peptidsekundärstrukturen sind für die Wechselwirkungen von Peptiden mit bestimmten Rezeptoren von großer Bedeutung. So basieren z. B. Cytokin-Rezeptor-Interaktionen<sup>11</sup> und eine Reihe von DNA-Protein-Wechselwirkungen<sup>12</sup> auf  $\alpha$ -helikalen Sequenzen auf Seite des Peptids. In vielen Fällen werden dabei die Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen durch lokale Schlüsselelemente der Sekundärstruktur hervorgerufen. Viele Rezeptor-Ligand- und Antigen-Antikörper-Wechselwirkungen werden durch *reverse turns*<sup>13</sup> initiiert. Proteasen<sup>14</sup>, sowie die meisten Src Homologie 2 (SHC) Domänen<sup>L15</sup> und der *Major Histocompatibility Complex* (MHC)<sup>II,16</sup> erkennen ihre Substrate wiederum in einer gestreckten Konformation. Durch Imitation nativer Peptidliganden mittels kleiner Moleküle können daher Modulatoren von Rezeptor-Ligand-Interaktionen erzeugt werden, sofern das Bindungsmotiv des natürlichen Liganden erhalten bleibt. Dabei müssen die einzelnen Seitenketten natürlich die sterischen Anforderungen für eine effiziente Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung erfüllen.

Die Fixierung bestimmter Peptidgeometrien kann dabei auf verschiedenen Wegen erfolgen. Eine Möglichkeit bietet die Cyclisierung von Peptiden<sup>17</sup>, deren Anwendbarkeit u. a. auf dem Gebiet cyclischer RGD-Peptide<sup>III</sup> unter Beweis gestellt wurde. Das *cyclo*(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) (**20** in Abbildung 1.6) zeigt als  $\alpha\nu\beta3$  Integrin-Antagonist im Vergleich zu seinen offenkettigen Analoga eine deutlich gesteigerte Aktivität und Selektivität<sup>18</sup>. Weitere Möglichkeiten der Darstellung rigider Peptidmimetika bestehen, wie anhand des *Z*-Dipeptidisosters **21** von *cis*-Prolin zu erkennen ist, in der Verwendung von Doppelbindungen<sup>19</sup>. Ebenfalls möglich ist der Einsatz von  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Aminosäuren. So ist zum Beispiel von  $\alpha$ -Methylvalin **22** bekannt, dass es als Typ I/III *turn*- und Helixbildner eingesetzt werden kann<sup>20</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Bei der Src Homologie 2 (SHC) Domäne handelt es sich um eine konservierte Proteindomäne von etwa 100 Aminosäuren, die bei einer Reihe von Onkoproteinen, darunter dem Src (einer Protein Tyrosin Kinase), zu finden ist.

<sup>&</sup>lt;sup>II</sup> Der *Major Histocompatibility Complex* (MHC) umfasst eine Gruppe von Genen, welche die Immunerkennung und die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) bei Transplantationen steuern.

<sup>&</sup>lt;sup>III</sup> RGD-Peptide besitzen eine konservierte Struktur bestehend aus Arginin (R), Glycin (G) und Asparaginsäure (D) und finden sich in vielen Proteinen, die an der Zelladhäsion sowie –interaktion beteiligt sind.



Abbildung 1.6: *Cyclo*(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) 20, das Z-Dipeptidisoster zu *cis*-Prolin 21 und α-Methylvalin 22.

Darüber hinaus besteht eine weitere bekannte Strategie zur konformativen Fixierung von Peptidstrukturen in der Verknüpfung verschiedener Atome des Peptidrückgrates oder der Aminosäureseitenketten<sup>21</sup>. In diesem Zusammenhang sind besonders bicyclische Ringsysteme des Aza- und Diazabicyclo[X.Y.0]alkantyps, die als vielseitige Grundgerüste eine Reihe unterschiedlicher Peptidkonformationen imitieren können, hervorzuheben<sup>22</sup>. In solchen bicyclischen Peptidmimetika können sowohl die Diederwinkel  $\omega$ ,  $\varphi$  und  $\psi$  als auch der erste Seitenkettenrotationswinkel  $\chi_1$  fixiert werden (Abbildung 1.7). Zusätzlich wird eine Feinabstimmung der Rückgratrotationswinkel durch die Variation der Stereochemie und der Ringgröße ermöglicht, wobei die Synthese solcher Systeme diesbezüglich sowohl stereoselektiv aber auch flexibel sein muss.



**Abbildung 1.7:** Dipeptidmimetika des Aza- und Diazabicycloalkantyps mit Aminosäureseitenketten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>. Das Dipeptidrückgrat ist hervorgehoben.

Verschiedene Verbindungen, die eine Vielzahl unterschiedlicher Dipeptidgeometrien nachahmen, leiten sich von Azabicycloalkangerüsten wie **23** und **24** (Abbildung 1.7) ab und wurden zur Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und als Modulatoren pharmazeutisch relevanter Rezeptorfunktionen sowie als Grundgerüst in der kombinatorischen Chemie<sup>23</sup> und im Tumor-Targeting<sup>24</sup> eingesetzt. Aufgrund dieser breit gefächerten Anwendungsmöglichkeiten sind verschiedene Synthesestrategien zu bicyclischen Dipeptidmimetika **23** und **24** und zu verschiedenen Heteroanaloga **23a** (Abbildung 1.8) mit interessanten biologischen Eigenschaften wie der Inhibierung der Aktivitäten von  $\beta$ -Lactamasen, Acetylcholinesterasen und anderen Metalloproteasen entwickelt worden<sup>25</sup>.



Abbildung 1.8: Heteroanaloga 23a der Azabicycloalkane 23; X, Y, Z = C, N, O, S.

Dipeptidmimetika mit relativ gestrecktem Rückgrat auf der Basis von Diazabicycloalkanen **25** haben hingegen in der Literatur bisher nur wenig Beachtung gefunden<sup>26</sup>.

#### **2** KENNTNISTAND UND ZIELSETZUNG

Azabicyclo[2.2.X]alkene **26** sind interessante Syntheseintermediate für die Darstellung von heterocyclischen Naturstoffen sowie konformativ eingeschränkten Dipeptidmimetika. Es handelt sich bei diesen Bicyclen zum einen um maskierte 3,5- bzw. 3,6-disubstituierte Prolin- oder Pipecolinsäurederivate, zum anderen beinhalten sie ebenfalls eine Allylamineinheit, wodurch sich eine Vielzahl an möglichen Reaktionen ergibt. Durch die vorgegebene Stereochemie an den Brückenkopfatomen sind durch einfache Synthesen eine Reihe von chiralen Grundgerüsten mit definierter Stereochemie zugänglich (Abbildung 2.1).



Abbildung 2.1: 2-Azabicyclo[2.2.X]alkene 26 als Syntheseintermediate einer Vielzahl pharmakologisch aktiver Verbindungen sowie Naturstoffklassen.

Durch reduktive Spaltung der Bindung zwischen dem Stickstoffatom und dem Kohlenstoff an der 3-Position sind Vorstufen für carbocyclische Nucleosid-Analoga **27**, wie zum Beispiel (-)-Aristeromycin, Carbovir und (1R,3S)-Amidinomycon<sup>27</sup>, zugänglich. Eine weitere Möglichkeit besteht in dem Bindungsbruch der Alkenbrücke, wodurch interessante Prolin- und Pipecolinsäurederivate (**28** und **29**) erhältlich sind, die wiederum zur Darstellung von Indolizidin- und Chinolizidingrundstrukturen dienen können<sup>1,28</sup>. Die Säurelabilität der Bicyclen und die daraus resultierende Umlagerung kann zur Darstellung carbocyclischer Analoga der Peptidyl-Nucleosid-Antibiotika Nikkomycin<sup>29</sup> und Polyoxin C<sup>30</sup> verwendet werden.

Eine *Aza*-Claisen-Umlagerung<sup>31</sup> führt ausgehend von *N*-Vinyl-substituierten Azabicycloakenen **26** zu partiell hydrierten Isochinolin-Strukturen **32** (n = 2). In einer in der Arbeitsgruppe etablierten Syntheseroute lassen sich durch Hydroxylierung der Doppelbindung, Peptidkupplung und anschließender oxidativer Spaltung Diazabicycloalkane **25** darstellen<sup>32</sup>. Basierend auf dieser Route soll im Rahmen dieser Arbeit eine neue Methode zur Darstellung der Azabicycloalkane **23** entwickelt werden.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich nachfolgend in drei Themenbereiche. Zunächst werden Synthesen geeigneter Edukte für eine imino-Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung der Bicyclen vom Typ 26 sowie die Entwicklung einer enantioselektiven [4+2]-Cycloaddition beschrieben (Kapitel 3 und 4). Die so dargestellten 2-Azabicycloalkene werden als Ausgangsverbindungen für die Synthese des Naturstoffes Spirotryprostatin A und von Dipeptidmimetika auf Basis der Diazabicycloalkane (Kapitel 5) sowie von Indolizidinderivaten und davon abgeleiteten Dipeptidmimetika (Azabicycloalkane, Kapitel 6) verwendet.

#### Imino-Diels-Alder-Reaktion

Die Synthese der Bicyclen **26** erfolgt in einem Schritt durch eine *imino*-Diels-Alder-Reaktion zwischen einem cyclischen Dien und einem Imin-Dienophil. Eine stereoselektive Reaktionsführung ist von großer Bedeutung, da aus zwei achiralen Reagenzien drei neue stereogene Zentren in einem Reaktionschritt aufgebaut werden (Abbildung 2.2).



Abbildung 2.2: Stereoselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion. Bei der diastereoselektiven Synthese kann es sich sowohl bei der Schutzgruppe Pg als auch beim Rest R um das chirale Auxiliar handeln.

Dabei ergibt sich sowohl die Möglichkeit einer diastereoselektiven Reaktionsführung über die Einführung eines Chiralitätszentrums im Imin als auch die einer enantioselektiven Variante mittels eines chiralen Katalysators, wobei die erste Variante bereits in der Literatur beschrieben worden ist<sup>33</sup> und in der Arbeitsgruppe erfolgreich eingesetzt wird<sup>34</sup>. Die enantioselektive Route wurde in der Literatur bisher vor allem durch die Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen beschrieben, wobei vor allem acyclische Diene (z. B. das Danishefsky Dien) umgesetzt wurden (siehe Kapitel 4.1.2). Die Übertragung dieses Konzeptes auf die in der Arbeitsgruppe verwendeten Systeme sowie die Erprobung von Organokatalysatoren auf Imidazoliumbasis sind weitere Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit und werden in Kapitel 4 näher beschrieben.

#### Diazabicycloalkane

In Kapitel 5 wird ausführlich auf die Eigenschaften sowie die bisher in der Literatur beschriebenen Synthesen der Tryprostatinderivate eingegangen. Als Ausgangspunkte für die Darstellung der Dipeptidmimetika auf der Basis der Diazabicycloalkane **25** wurden bisher überwiegend Prolin- oder Pipecolinsäurederivate verwendet. Daher standen bei der Entwicklung von Darstellungsmethoden der Dipeptidmimetika effiziente Synthesen zu diesen Intermediaten im Vordergrund. Die meist verwendeten ex-*Chiral-Pool*-Synthesen gehen dabei von Pyroglutamaten<sup>35</sup> oder Prolin aus.



Abbildung 2.3: Literaturbekannte Darstellungsmöglichkeiten von Diazabicycloalkanen.

Sowohl Chan *et al.* als auch Siddiqui *et al.* nutzen zum Aufbau des bicyclischen Systems Lactambildungsreaktionen. Siddiqui und Mitarbeiter starten ihre Synthese mit Pyroglutamat und gelangen in vier Stufen zu der Cyclisierungsvorstufe **37**<sup>36</sup>, während die Synthese von Chan ausgehend von *cis*-Pyrrolidin-2,5-dicarbonsäure in sieben Stufen über eine entsprechende Verbindung **37** zu den Diazabicycloalkanen **25** verläuft<sup>37</sup>. Beide Routen konnten erfolgreich zur Darstellung pharmakologisch wirksamer Substanzen verwendet werden, erlauben jedoch kaum Variationen bezüglich etwaiger Substituenten, Ringgröße und Stereochemie.

Die Ringschlußmetathese ist bisher nur einmal in der Literatur als Darstellungsvariante zu Diazabicycloalkanen von Brimble *et al.*<sup>38</sup> beschrieben worden. Dabei verwenden die Autoren zur Cyclisierung von **36** den Grubbs-Katalysator der ersten Generation, um in moderaten Ausbeuten zu 9,5-verbrückten Diazabicycloalkanen zu gelangen.

Moeller *et al.* haben bereits diverse Dipeptidmimetika auf der Basis von Diazabicycloalkanen beschrieben<sup>39</sup>. Entscheidende Zwischenverbindungen sind dabei zunächst 5-substituierte Prolinderivate, die in einer Peptidkupplungsreaktion unter Verwendung der Säurefluoridmethode nach Carpino<sup>40</sup> in exzellenten Ausbeuten in die Cyclisierungsvorstufen **35** überführt werden können. Unter Verwendung dieser Methode gelang die Darstellung des bicyclischen Systems **40** mit drei variablen Stereozentren und des Diazabicycloalkans **41** mit unterschiedlicher Ringgröße (Abbildung 2.4)<sup>41</sup>.



Abbildung 2.4: Diazabicycloalkane 21 und 22 mit variabler Ringröße und unterschiedlicher Stereochemie nach Moeller *et al.* 

Die Syntheserouten sind jedoch je nach Stereochemie und Substitutionsmuster der Zielverbindungen vielstufig. Zur Darstellung von **40a** wurde beispielsweise ausgehend von dem Allylglycinderivat **42**, welches wiederum in vier Stufen aufgebaut wird, in einer Reaktionssequenz bestehend aus Hydroborierung, Aufarbeitung mit Metachlorperbenzoesäure (MCPBA) und anschließender Swern-Oxidation zunächst das Aminal **43** hergestellt, das anschließend sauer katalysiert in Verbindung **44** überführt wurde (Abbildung 2.5). Nach der Addition eines Kupferorganyls zu Verbindung **45** wurde das Carbamat entschützt und mit Phenylalanin zu **46** gekuppelt. Ozonolyse der Doppelbindung führte über einen intermediären Aldehyd zunächst zu einem Cbz-geschützten Aminal, das anschließend hydrogenolytisch in die Zielverbindung **40a** überführt werden konnte.



Abbildung 2.5: Darstellung des Diazabicycloalkans 21a nach Moeller.

Trotz guter Ausbeuten werden auch bei dieser in Abbildung 2.5 vorgestellten Synthese sowohl das Substitutionsmuster als auch die Stereochemie der Zielverbindungen bereits durch die Wahl der Edukte beschränkt, die ebenfalls in aufwendigen Verfahren dargestellt werden müssen. 2-Azabicycloalkene **39** wurden in unserer Arbeitsgruppe bereits erfolgreich zur Darstellung der Diazabicycloalkane eingesetzt, wobei diese neue Syntheseroute auf einer Tandemsequenz bestehend aus einer oxidativen Spaltung des Alkens und anschließender Cyclisierung mit einem *N*-Nukleophil basiert.

#### Azabicycloalkane

Das Azabicyclo[X.Y.0]alkan-Strukturmotiv 23 stellt das Grundgerüst von vielen pharmazeutisch relevanten Naturstoffen wie Indolizidin- und Chinolizidinalkaloiden sowie Azazuckern dar und wurde weiterhin in vielen Anwendungen als Peptid-Turn-Mimetikum eingesetzt<sup>42</sup>. Aufgrund der Bedeutung dieser Verbindungsklasse wurde eine Vielzahl effizienter Synthesestrategien entwickelt, wobei diese generell in drei auf das für die Ringschlussreaktion benötigte Edukt bezogene Gruppen eingeteilt werden können. Die Darstellungsmethoden sind teilweise vergleichbar mit denen der Diazabicvcloalkane. Als Ausgangsverbindungen werden (I) 5-substituierte Prolinderivate für Lactam-Cyclisierungen<sup>43</sup>, (II) N-acetylierte Prolinderivate für radikalische Ringschlussreaktionen<sup>44</sup>, Diekmann-Cyclisierungen<sup>45</sup>, Ringschlussmetathesen (RCM)<sup>46</sup> und *N*-Acyliminium-Cyclisierungen<sup>47</sup> sowie (III) cyclische Lactame wie Verbindung 53 ebenfalls für radikalische Cyclisierungen genutzt. Die Effizienz dieser Methoden hängt stark von der Verfügbarkeit der enantiomerenreinen Cyclisierungsprecursor ab, welche häufig erst durch eine aufwendige Synthese zugänglich sind. Ausgehend von Azabicyclo[2.2.X]alkenen 26 soll im Rahmen dieser Arbeit in Analogie zu der in der Arbeitsgruppe etablierten Darstellung der Diazabicycloalkane eine neue Synthesestrategie entwickelt werden, die in Kapitel 6 näher erläutert wird.



Abbildung 2.6: Literaturbekannte Darstellungen von Azabicycloalkanen.

Die Ringschlussmetathesen sind unter den Synthesen der Azabicycloalkane besonders relevant, da sie auf einfache Weise die Variation der Ringgröße ermöglichen. Die Synthese von Moeller *et al.* startet mit dem Aminal **54**<sup>48</sup>, welches mittels anodischer Oxidation von Prolin in Methanol in guten Ausbeuten zugänglich ist (Abbildung 2.7)<sup>49</sup>. Das 2,5-substituierte Prolinderivat **55** wurde mit guter Stereoselektivität mit Allyltrimethylsilan umgesetzt und anschließend in guten Ausbeuten zum freien Amin **56** entschützt. Die Kupplung mit dem Boc-geschützten Vinylglycin konnte ohne Epimerisierung und in guten Ausbeuten mit *N*-Isobutyloxycarbonyl-2-isobutyloxy-1,2-dihydrochinolin (IIDQ) durchgeführt werden, und die resultierende Verbindung wurde im Anschluss zum Azabicyclododecan **58** mit Hilfe des Grubbs-Katalysators der ersten Generation cyclisiert.



**Abbildung 2.7.:** Darstellung des Azabicyclododecans mittels RCM. IIDQ = *N*-Isobutyloxycarbonyl-2-isobutyloxy-1,2-dihydrochinolin.

Alle bisher Literatur beschriebenen in der Synthesen von Azaund Diazabicycloalkanen verlaufen über substituierte Prolin- oder Pipecolinsäurederivate, deren Darstellungsmethoden sehr aufwending sind, sofern funktionelle Gruppen für weitere Derivatisierungen eingeführt werden sollen. Die meisten der bisherigen Syntheserouten für Diketopiperazine sowie die Dipeptidmimetika beschränken sich daher in ihrer Anwendbarkeit auf die Darstellung von cyclo-(Pro-Pro)-Derivaten bzw. XAA-Pro-Mimetika und nur wenige Routen erlauben die Einführung von Seitenketten und die Variation der Ringgröße der Cterminalen Aminosäure der Dipeptideinheit. Für die Darstellung dieser Verbindungen ergibt sich damit die Notwendigkeit neuer Syntheserouten. Das Anforderungsprofil an geeignete Synthesen ist dabei komplex: Neben guten Ausbeuten sollte eine geeignete Strategie in wenigen Schritten zu den gewünschten Naturstoffderivaten und Dipeptiden führen und außer einer Variabilität in den Seitenketten und der Ringgröße die Kontrolle der Stereochemie aller Stereozentren erlauben. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit zur Verknüpfung mit Markergruppen oder anderen funktionellen Molekülen gegeben sein.

Im Rahmen dieser Arbeit soll hinsichtlich der zuvor diskutierten Kriterien eine neue Synthesemethode entwickelt und angewendet werden, deren Route schematisch in Abbildung 2.8 dargestellt ist. Eine geeignete Schlüsselverbindung ist das cyclische Dipeptid II, da sowohl bei den Azabicycloalkanen III als auch bei den Diazabicycloalkanen IV und V wieder die 3,5- bzw. 3,6-disubstituierte Prolin- oder Pipecolinsäurestruktur, die von den 2-Azabicycloalkenen maskiert wird, enthalten ist. Ausgehend von ähnlichen bicyclischen Dipeptiden wurden in unserer Arbeitsgruppe bereits erfolgreich die Diazabicycloalkane IV mittels oxidativer Spaltung der Bindung und Abfang des entstehenden Aldehyds mit einem *N*-Nukleophil dargestellt. Wird der bei der oxidativen Spaltung des Alkens entstehende Aldehyd sofort weiter zur Carbonsäure oxidiert, ergibt sich auf dem gleichen Weg ein Zugang zu den Diketopiperazinen V. Die Azabicycloalkane III sollten wiederum durch Spaltung der Doppelbindung und Abfang des Intermediats durch ein *C*-Nukleophil am Rest R<sup>3</sup> darstellbar sein. Handelt es sich um einen Alkenylrest, so sollte es möglich sein, die Synthese mit Hilfe einer Tandem-Ringöffnungs-Ringschlußmetathese durchzuführen.



Abbildung 2.8: Allgemeines Retrosyntheseschema für die Darstellung der Aza- und Diazabicycloalkane III-V.

Das Dipeptid II kann mittels Kupplung der bicyclischen ungesättigten Aminosäure I nach Standardpeptidkupplungsmethoden erhalten werden. Verbindungen vom Typ I können wiederum durch eine *imino*-Diels-Alder Reaktion, aus einem cyclischen Dien und einem Imin synthetisiert werden. Der Vorteil der atomökonomischen Cycloaddition beruht auf der selektiven Einführung von drei Stereozentren, allerdings ergeben sich aufgrund der Labilität

der Bicyclen Probleme bei der Entschützung. Die meisten gängigen enantioselektiven Synthesen mit guten Enatiomerenüberschüssen gehen von *N*-Sulfonyl-geschützten Iminen aus, doch sind die daraus resultierenden *N*-Sulfonamide aufgrund der harschen Entschützungsbedingungen nur von geringem synthetischen Nutzen. Daher stellt sich hier die Aufgabe, eine neue enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion als Alternative zu der synthetisch aufwendigeren diastereoselektiven Variante zu entwickeln, deren Produkte unter milden Bedingungen entschützbar sind. Als Schutzgruppen sollen Carbamate verwendet werden, die unter Standardbedingungen abspaltbar sind. Detailliertere Beschreibungen der jeweiligen Syntheserouten finden sich in den Kapiteln 3 und 4.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung einer effizienten und stereoselektiven Syntheseroute zu Aza- und Diazabicycloalkanen, wobei moderne Synthesekonzepte, wie die enantioselektive Katalyse mit Lewis-Säuren und Organokatalysatoren sowie eine Tandem-Metathesesequenz, bevorzugt angewendet werden sollen. Eine solche Syntheseroute soll die Darstellung verschiedener Naturstoffgrundgerüste sowie anderer pharmakologisch relevanter Strukturen ermöglichen.

## **3** Synthese der Edukte für die *imino*-Diels-Alder-Reaktionen

#### 3.1 Darstellung carbamat-geschützter α-Iminoessigsäureester

Prinzipiell lassen sich alle Imine durch eine Kondensation aus dem entsprechenden Aldehyd und Amin (Methode A in Abbildung 3.1) darstellen, tatsächlich kommt es aber in den meisten Fällen zu einer Hydrolyse des Produktes durch das bei der Reaktion entstehende Wasser, so dass sich nur stabile Imine mit Alkylgruppen am Stickstoff auf diesem Wege darstellen lassen. Da carbamat-geschützte  $\alpha$ -Iminoessigsäureester besonders labil und reaktiv sind, müssen alternative Methoden zu deren Darstellung angewendet werden. In der Literatur sind etliche Darstellungsmethoden von Iminen beschrieben<sup>50</sup>, doch ergibt sich aufgrund der Instabilität der für die Katalyse benötigten Lewis-Säuren sowie der Imine ein gewisses Anforderungsprofil an die Synthese. So sollte die Reaktion möglichst quantitativ verlaufen und keine Nebenprodukte entstehen, da diese sowohl die Aktivität als auch die Stereoselektivität des Katalysators beeinflussen können. Abbildung 3.1 bietet einen schematischen Überblick über die in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen der carbamatgeschützten Imine, die kurz erläutert werden sollen.



Abbildung 3.1: Überblick der verwendeten Darstellungsmethoden carbamat-geschützter α-Iminoessigsäureester.

Die *aza*-Wittig-Reaktion (Methode **B**) ermöglicht den Zugang zu einer Vielzahl an Iminen<sup>51</sup>, doch sind häufig aufgrund der Resonanzstabilisierung der Iminophosphorane (Abbildung 3.2) erhöhte Temperaturen oder lange Reaktionszeiten zur Darstellung der Schiff´schen Basen erforderlich und es ensteht ein Äquivalent eines Phosphanoxids als Nebenprodukt.



Abbildung 3.2: Resonanzstrukturen der Iminophosphorane.

Aufgrund des Elektronenzugs der Carbamat-Gruppe sollte die zwitterionische mesomere Grenzstruktur A bevorzugt sein, wodurch die Nukleophilie des Stickstoffs erhöht wird und folglich die Aktivierungsenergie der aza-Wittig-Reaktion geringer wäre. In Analogie soll ebenfalls eine *aza*-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (Methode C) durchgeführt werden, die in der Literatur schon für die Darstellung von N-arylierten Aldiminen beschrieben worden ist<sup>52</sup>. Bei dieser Reaktion ist die Bildung eines Phosphats als Nebenprodukt vorteilhaft, da dieses aus der Reaktionslösung ausfällt und somit das Gleichgewicht auf die Seite des Produkts verschiebt. Ausgehend von den für die aza-Wittig-Iminophosphoranen ist Reaktion verwendeten weiterhin die Darstellung der  $\alpha$ -Iminoessigsäureester mittels eines Ruthenium-katalysierten Imido-Transfers (Methode **D**) möglich<sup>53</sup>.

Die *aza*-Peterson-Reaktion<sup>54</sup> (Methode E) liefert zum einen silylgeschützte Imine ( $R^1 = SiMe_3$ , Abbildung 3.1), die durch eine Substitiutonsreaktion in die entsprechenden carbamat-geschützten Verbindungen überführt werden können. Zum anderen ist die Darstellung von *N*-silylierten Carbaminsäuren ( $R^1 = CO_2Me$ ) beschrieben worden<sup>55</sup>, die möglicherweise geeignete Edukte zur Darstellung der  $\alpha$ -Iminoessigsäureester sind.

Mit einer Eliminerungsreaktion aus einem tauglichen Vorläufer lässt sich hingegen eine große Bandbreite von Iminen in guten Ausbeuten herstellen. Die Eliminierung von HBr (Methode **F**) aus  $\alpha$ -Bromoglycinestern wurde unanhängig voneinander von Prato<sup>56</sup> und Holmes<sup>57</sup> postuliert. Als Base wurde zunächst Triethylamin verwendet, doch ergeben sich hierbei Probleme, da *in situ* ein Lewis-saures Katalysatorsystem verwendet werden soll, welches durch die starke Base möglicherweise deaktiviert werden kann. Das Problem lässt sich jedoch durch die Verwendung von trockenem Kaliumcarbonat<sup>58</sup> als Base lösen. Dessen Basenstärke ist ausreichend, um Tosyl- und Alkoxy-Gruppen aus geeigneten Vorläufern (Methode **G**) zu eliminieren. Das überschüssige Edukt und die Base können bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel abfiltriert werden. Die Basenstärke könnte wiederum problematisch sein, wenn die Produkte leicht epimerisierbar sind. Eine alternative Darstellungsmethode von Iminen ergibt sich durch die Verwendung von Benzotriazol als Abgangsgruppe, da diese unter Lewis-sauren Bedingungen abgespalten wird<sup>59</sup>.

Eine neuere Entwicklung sind an eine Styrolmatrix angebundene Basen<sup>60</sup>, die nach erfolgter Reaktion von der Reaktionslösung abgetrennt werden. Auf diesem Wege ist auch die Darstellung empfindlicher Produkte denkbar, da keine Filtration oder längere Reaktionszeiten bei hohen Temperaturen nötig sind, wie bei der Eliminierung mit Kaliumcarbonat. Auf der anderen Seite kann auch keine Nebenreaktion mit der Base erfolgen, was bei der Eliminierung mit Triethylamin oder metallhaltigen Basen teilweise auftritt.

Die Darstellung der Imine erwies sich als schwierig und war in vielen Fällen der Schlüsselschritt für das Gelingen der *imino*-Diels-Alder-Reaktion. Da die Imine instabil sind, konnten keine weiteren Reinigungsschritte vorgenommen werden, so dass der Syntheseschritt am besten quantitativ erfolgen muss, damit keine Verunreinigungen die empfindlichen Katalysatoren deaktivieren.

#### 3.1.1 Darstellung der Iminophosphorane für die *aza*-Wittig-Reaktion

Zur Darstellung der Iminophosphorane für die *aza*-Wittig-Reaktion bietet sich eine Vielzahl an Synthesemethoden an, die aber nicht weiter erläutert werden sollen<sup>51a,61</sup>. Es hat sich gezeigt, dass die carbamat-geschützten Iminophosphorane nach der Methode von Kricheldorf<sup>62</sup> (Methode **B**, Tabelle 3.1) aus Chlorameisensäureestern, Trimethylsilylazid und Triphenylphosphin in guten Ausbeuten synthetisiert werden konnten. Im Falle der Bocgeschützten Iminophosphorane **62a** und **62b** musste aufgrund der Instabilität und Explosivität der Zwischenverbindungen eine abgewandelte Synthesesequenz gewählt werden (Methode **A**).

Die Art der Reste am Phosphor des aza-Ylids kann einen erheblichen Einfluß auf die Ausbeute der aza-Wittig-Reaktion ausüben. Jørgensen et al. haben gezeigt, dass durch Substitution eines der Phenyl-Reste durch einen Alkylrest bessere Ausbeuten bei niedrigeren Temperaturen erzielt werden konnten<sup>63</sup>. Mit steigendem Alkylanteil sinken die Ausbeuten wiederum, was zunächst im Widerspruch mit der generell höheren Reaktivität sowie Hydrolyseempfindlichkeit der Trialkyliminophosphorane steht, doch anhand von spektroskopischen Daten erklärt werden kann. Das Signal der am Stickstoff gebundenen Methyl-Gruppe im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist bei *N*-Methyltriphenyliminophosphoran im Gegensatz zu *N*-Methyltributyliminophosphoran zum höheren Magnetfeld verschoben<sup>64</sup>. Dies bedeutet, dass der Stickstoff eine größere Partialladung besitzt (Resonanzstruktur A, Abbildung 3.2) und somit die Nukleophilie erhöht ist. Die positive Ladung am Phosphor ist über das aromatische System delokalisiert. Verbindung 62b wurde synthetisiert, um festzustellen, ob die eben diskutierten Ergebnisse sich auch bei den carbamat-substituierten Iminophosphoranen bewahrheiten.

Dec C	$H_2NNH_2 \cdot H_2O$		NaNO <sub>2</sub>			
BOC <sub>2</sub> U	<sup>i</sup> PrOH, 15 min, 0°C	BOC-INHINH <sub>2</sub>	AcOH/H <sub>2</sub> O 30 min, 0°0	$\begin{bmatrix} BOC-N_3 \\ 0 \end{bmatrix}$	PPh <sub>2</sub> R <sup>2</sup> , 30 min, 0°C	Methode A
59		<b>60</b> , quant.		61a	$R^{1} \qquad Ph \\ N = P - Ph \\ R^{2} \\ 62$	
	R <sup>1</sup> -Cl	+ TMS-N <sub>3</sub> _	kat. Pyridin Benzol, 30 min, Δ	$ = \left[ R^1 \cdot N_3 \right] $ in situ	PPh <sub>3</sub> , 30 min, 0°C	Methode B
	$R^{1} = Fmoc, 63a$ $R^{1} = Cbz, 63b$	64		$R^{1} = Fmoc, 61b$ $R^{1} = Cbz, 61c$		
	Edukt	$\mathbf{R}^1$	R <sup>2</sup>	Methode	Produkt	Ausbeute
	59	Boc	Ph	А	62a	43 %
	59	Boc	Bn	А	62b	68 %
	63a	Fmoc	Ph	В	62c	78 %
	63b	Cbz	Ph	В	62d	90 %

Tabelle 3.1: Darstellung der carbamat-geschützten Iminophosphorane.

# **3.1.2 Darstellung der Diethoxyphosphoramidate für die** *Aza*-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ist eine methodisch sehr wichtige und häufig praktizierte Ergänzung zur Wittig-Reaktion. Die Darstellung von Iminen ist in Analogie zur *aza*-Wittig-Reaktion ebenfalls mittels einer Variation der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion möglich (Methode C, Abbildung 3.1), wenn anstatt der sonst verwendeten  $\beta$ -Keto- bzw.  $\alpha$ -(Alkoxycarbonyl)phosphonsäuredialkylester Dialkoxyphosphoramidate verwendet werden. Die Darstellung der carbamat-geschützten Diethoxyphosphoramidate erfolgte in guten Gesamtausbeuten zunächst mittels einer Atherton-Todd-Reaktion aus Diethylphosphit und anschließender Umsetzung des ungeschützten Amidates mit Oxalylchlorid und dem entsprechenden Alkohol (Abbildung 3.3).

$$\begin{array}{c} \begin{array}{c} O\\ EtO \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} aq. \ NH_{3} \\ CCI_{4}, \ 10 \ min, \ RT \end{array} & \begin{array}{c} O\\ EtO \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} Oxalylchlorid \\ CCI_{4}, \ 1 \ h, \ 50^{\circ}C \end{array} & \begin{array}{c} O\\ EtO \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ P\\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} Oxalylchlorid \\ CCI_{4}, \ 1 \ h, \ 50^{\circ}C \end{array} & \begin{array}{c} R-OH \\ CCI_{4}, \ 1 \ h, \ RT \end{array} & \begin{array}{c} O\\ EtO \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ CCI_{4}, \ 1 \ h, \ RT \end{array} & \begin{array}{c} O\\ EtO \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} R-OH \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ CCI_{4}, \ 1 \ h, \ RT \end{array} & \begin{array}{c} O\\ EtO \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} R-OH \\ OEt \end{array} & \begin{array}{c} O\\ R = Boc, \ 68a, \ 97 \ \% \\ R = Fmoc, \ 68b, \ 67 \ \% \end{array}$$

Abbildung 3.3: Darstellung der carbamat-geschützten Diethoxyphosphoramidate.

#### 3.1.3 Aza-Peterson-Olefinierung

In der Arbeitsgruppe von D. Enders wurde ein neues chirales Auxiliar (TMS-SAMP, **69**) für Hetereo-Michael-Additionen entwickelt<sup>65</sup>, welches außerdem mit Aldehyden in Analogie zur Peterson-Olefinierung zu Iminen reagiert<sup>66</sup>.



Abbildung 3.4: Hetero-Michael-Additionen und *aza*-Peterson-Olefinierung mit dem neuen chiralen Auxiliar TMS-SAMP **69**<sup>65,66</sup>.

Ausgehend von 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan konnte der *N*-Trimethylsilylcarbaminsäurebenzylester **73** in geringen Ausbeuten dargestellt werden, welcher entsprechend der *aza*-Peterson-Olefinierung mit dem TMS-SAMP **69** zum Imin **74a** umgesetzt werden sollte. Die Synthese des  $\alpha$ -Iminoessigsäureethylesters **74a** war auf diesem Weg nicht erfolgreich und das Produkt konnte nur in Spuren nachgewiesen werden. Weiterhin entstand eine Vielzahl an Nebenprodukten, die nicht identifiziert werden konnten.



Abbildung 3.5: Versuch der Darstellung von Cbz-geschütztem α-Iminoessigsäureethylester 74a mittels *aza*-Peterson-Olefinierung.

#### 3.1.4 Darstellung der Imine mittels Eliminierung

Bei der Darstellung von Iminen aus  $\alpha$ -substituierten Glycinderivaten mittels Eliminierung handelt es sich um ein häufig beschriebenes und aussichtreiches Synthesekonzept. Neben den am Anfang von Kapitel 4.2 beschrieben Varianten, existieren noch eine Vielzahl an weiteren geeigneten Abgangsgruppen und Möglichkeiten, die Eliminierungsreaktion einzuleiten, auf die aber nicht weiter eingegangen werden soll<sup>59,67</sup>.

Nach einer von Jørgensen und Jacobsen beschriebenen Syntheseroute lassen sich Imine durch die Eliminierung eines Phenylsulfinsäure- oder Toluolsulfinsäurerestes mit trockenem Kaliumcarbonat darstellen. Bei den Sulfinsäureaddukten handelt es sich um stabile Verbindungen, die in einer einstufigen Synthese durch Addition eines Sulfinsäure-Natriumsalzes an ein *in situ* aus einem Aldehyd und einem Carbaminsäureester gebildetes Imin hergestellt werden (Abbildung 3.6). Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab, dass sich das Imin nur in geringen Mengen gebildet hatte und somit die Methode **G** (Abbildung 3.1) nicht geeignet ist. Weiterhin konnten Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum dem Zersetzungsprodukt Carbaminsäurebenzylester sowie dem Edukt zugeordnet werden.



Abbildung 3.6: Versuch der Darstellung von Cbz-geschütztem α-Iminoessigsäureethylester 74a aus *rac*-Benzolsulfonylbenzyloxycarbonylaminoessigsäureethylester (*rac*-77).

Für die Darstellung der carbamat-geschützten Imine hat sich die Eliminierung von HBr (Methode F) als die am besten geeignete Methode erwiesen, da die produkthaltige Lösung ebenfalls ohne weitere Reinigungsschritte eingesetzt werden kann, wenn eine polymergebundene Base verwendet wird.

Die bromierten Glycin-Derivate können durch direkte Bromierung eines *N*-geschützten Glycinesters (Weg **A**)<sup>68</sup> sowie durch Substitution einer  $\alpha$ -Alkoxygruppe (Weg **B**)<sup>69</sup> dargestellt (Abbildung 3.7).



Abbildung 3.7: Syntheseroute zu den α-Bromoglycinestern VI.

Die Umsetzung der carbamat-geschützten Glycinmethylester **78a-c** erfolgte nach einem Protokoll von Gibson *et al.*<sup>70</sup> mit NBS unter Bestrahlung mit einer 150 W Quecksilberlampe (Weg A, Abbildung 3.8).



Abbildung 3.8: Direkte Bromierung der carbamt-geschützten Glycinmethylester.

Die bromierte Verbindung *rac*-**79a** wurde in 80 %iger Ausbeute erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum waren jedoch einige Verunreinigungen, vor allem im Bereich von 1.2-1.4 ppm, zu erkennen. Trotz der milden Bedingungen der Reaktion mit NBS erfolgte ebenfalls eine Bromierung der Benzylposition im Falle der Fmoc- und Cbz-geschützten Glycinmethylester **79b** und **79c**, so dass diese Synthese der carbamat-geschützten  $\alpha$ -Bromoglycinester **79** als nicht geeignet befunden wurde.

Die α-Alkoxyglycinester **VIII** werden durch Kondensation der entsprechenden Carbaminsäureester mit Glyoxylsäure-Monohydrat und anschließender Veresterung und Veretherung hergestellt. Die Carbaminsäureester sind zum Teil kommerziell erhältlich; Carbaminsäure-(9*H*-fluoren-9-yl)methylester **76b** und Carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester **76c** konnten durch literaturbekannte Synthesen in guten Ausbeuten dargestellt werden (Abbildung 3.9).



**Abbildung 3.9:** Darstellung von Carbaminsäure-(9*H*-fluoren-9-yl)methylester (**76b**)<sup>71</sup> und Carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester (**76c**)<sup>72</sup>.

Die Darstellung von Iminen aus Glyoxylsäureestern und Carbaminsäurederivaten (Methode A, Abbildung 3.1) gelingt nicht, da die Reaktion trotz Zugabe von wasserbindenden Mitteln wie zum Beispiel Molsieb auf der Stufe des Halbaminals stehen bleibt. Ausgehend von diesen  $\alpha$ -Hydroxyglycinderivaten **IX** können aber ebenfalls  $\alpha$ -Bromoglycinester dargestellt werden (Weg B, Abbildung 3.7). Die Halbaminale können ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Die Veresterung und Veretherung wurden in einem Schritt durchgeführt (Abbildung 3.10). Dabei wurden die  $\alpha$ -Hydroxyglycine *rac*-**83a-c** in Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge konz. Schwefelsäure versetzt. Die  $\alpha$ -Methoxyglycinester *rac*-**84a-c** konnten in guten Ausbeuten dargestellt werden, doch ist die Reaktionssequenz relativ aufwendig. Eine Alternative stellen die Metoden von Kita *et al.*<sup>73</sup> sowie Steglich *et al.*<sup>74</sup> dar. Die von Kita beschriebene Spaltung von geschützten Serin- oder Threoninderivaten mit hypervalentem Iod ermöglicht die Darstellung verschiedenster  $\alpha$ -Alkoxyglycinester und verkürzt zudem die Syntheseroute um einen Schritt, da die meisten Edukte kommerziell erhältlich sind. Die Methode von Steglich geht ebenfalls von Serinderivaten aus und ist sich aufgrund der milden Reaktionsbedingungen zur Darstellung labiler Ausgangsverbindungen

für die Eliminerung geeignet. Die hohe Anzahl der teilweise aufwendigen Reaktionsschritte ist jedoch von Nachteil.



**Abbildung 3.10:** Darstellung der carbamat-geschützten  $\alpha$ -Bromoglycinmethylester (Weg B). i) Ether, 3 d, RT<sup>75</sup>; ii) Molsieb 4 Å, EE, 6 h,  $\Delta^{76}$ .<sup>1)</sup> Die Reaktion wurde nicht aufgearbeitet, da nach zwei Wochen noch Edukt vorhanden war.

Die Bromierung findet nur sehr langsam statt, konnte aber in guten Ausbeuten durchgeführt werden. Die Produkte besitzen eine Reinheit von 80 %, was mittels eines internen Standards NMR-spektroskopisch ermittelt wurde. Die Verunreinigung, bei der es sich nicht um das Edukt handelte, ließ sich auch nach mehreren Reinigungsschritten nicht entfernen und es hat sich gezeigt, dass die folgenden *imino*-Diels-Alder-Reaktionen dennoch mit guten Ausbeuten verwirklicht werden konnten (Kapitel 4.2). Die Reaktion mit Teoc als Schutzgruppe wurde nicht aufgearbeitet, da nach zwei Wochen noch Edukt vorhanden war. Die Reaktionsverfolgung wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie durchgeführt.

Die  $\alpha$ -Bromoglycinester **79b-c** wurden unter einer Stickstoffatmosphäre und mit polymergebundenem Piperidin zu den Iminen **74b-c** umgesetzt (Abbildung 3.11)<sup>77</sup>. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemperatur und ist <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen zufolge nach 20 Minuten abgeschlossen. Da das bei der Reaktion freigesetzte HBr ebenfalls als Katalysator für die *imino*-Diels-Alder-Reaktion wirken kann, wurden mehrere Äquivalente der Base zugesetzt. Um zu verhindern, dass die polymergebundene Base in das Reaktionsgefäß gelangt, wurde die Reaktionsmischung durch eine Fritte zu der Katalysatorlösung gegeben.



Abbildung 3.11: Darstellung der Imine mittels Eliminierung aus α-Bromoglycinaten 79b-c. Die Reaktion wurde ebenfalls in deuteriertem Dichlormethan durchgeführt, um das *in situ* gebildete Imin zu charakterisieren und den Umsatz spektroskopisch zu bestimmen.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war eine Signalaufspaltung des Imin-Protons (rot) im Verhältnis von 2:1 zu erkennen. Diese Signale könnten durch mögliche Konformationsisomere (E/Z-Isomerie) der Schiff´schen Base oder durch Rotationsisomerie der Carbamat-Gruppe entstehen (Abbildung 3.12).



Abbildung 3.12: Mögliche *E*/*Z*- oder Rotationsisomere des Imins.

Das Vorliegen von Rotameren ist am wahrscheinlichsten und wurde für ähnliche Systeme bereits von Lectka<sup>78</sup> beobachtet. Diese Flexibilität der Substrate könnte einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf einer enantioselektiven Synthese nehmen, was aber am Ende von Kapitel 4.2 noch diskutiert werden soll.

#### **3.2 Darstellung unsymmetrisch substituierter cyclischer Diene**

In der Literatur sind bisher nur wenige Beispiele von *imino*-Diels-Alder-Reaktionen zwischen Iminen und unsymmetrisch substituierten Dienen bekannt, wobei das Danishefsky-Dien aufgrund seiner Reaktivität und dem Zugang zu der als Synthesebaustein interessanten Substanzklasse der 4-Oxopiperidine am meisten untersucht worden ist<sup>79,80</sup>. Über die Reaktion von Iminen mit unsymmetrisch substituierten, cyclischen Dienen ist bisher nur sehr wenig bekannt<sup>79,81</sup>. In dieser Arbeit sollen unsymmetrisch substituierte, cyclische Diene mit einer 1,3-Cyclohexadien-Grundstruktur dargestellt und deren Reaktivität sowie die Regioselektivität der Reaktion untersucht werden. Die so erhaltenen Azabicycloalkene könnten als Syntheseintermediate zur Darstellung hochsubstituierter Piperidin- und Pyrrolidinderivate verwendet werden und es ergäbe sich weiterhin die Möglichkeit, zur Funktionalisierung der in den Kapiteln 5 und 6 erwähnten Aza- und Diazabicycloalkansysteme.

Die Darstellung von 1,3-Cyclohexadien-1-carbonsäuremethylester **87** als ein Beispiel für ein desaktiviertes Dien erfolgte nach einem in der Literatur beschriebenen Protokoll in zwei Schritten aus 4-Bromcrotonsäuremethylester **85**<sup>82</sup>.



Abbildung 3.13: Darstellung von 1,3-Cyclohexadien-1-carbonsäuremethylester 87.

Weiterhin sollte der Einfluss der Position des Substituenten auf die Regioselektivität der *imino*-Diels-Alder-Reaktion untersucht werden, doch gelang die Darstellung von 1,3-Cyclohexadien-2-carbonsäure **90** nur in schlechten Ausbeuten. Das Produkt der Birch-Reduktion **89** ist relativ instabil und disproportioniert unter den Bedingungen der anschließenden Isomerisierung der Doppelbindung, wobei erneut Benzoesäure **88** und ein Cyclohexenderivat entstehen<sup>83</sup>.



Abbildung 3.14: Darstellung von 1,3-Cyclohexadien-2-carbonsäure 90.

Aufgrund der erhöhten Reaktivität gegenüber Iminen mit einem "normalen Elektronenbedarf" sind aktivierte 1,3-Cyclohexadienderivate geeignete Ausgangsmaterialien für die *imino*-Diels-Alder-Reaktion. Um Aussagen über die Regioselektivität der Cycloaddition treffen zu können, wurde auch hier versucht, cyclische Diene mit einem unterschiedlichen Substitutionsmuster darzustellen. Die Darstellung des aktivierten Diens **96** gelang in vier Stufen aus Cyclohex-2-enon **91** und Ethylacrylat **92** (siehe Abbildung 3.15)<sup>84</sup>.


Abbildung 3.15: Darstellung von Essigsäure-3-cyclohexa-1,5-dienylpropylester 96.

In Abbildung 3.16 ist die Synthese von *rac*-Cyclohexa-2,4-dienylessigsäureethylester *rac*-100 dargestellt, wobei der letzte Reaktionsschritt, die Palladium-katalysierte Eliminierung von Acetat und anschließende Decarboxylierung des Malonatrestes, nicht funktioniert hat und nur das Edukt *rac*-99 reisoliert werden konnte.



Abbildung 3.16: Versuch der Darstellung von *rac*-Cyclohexa-2,4-dienylessigsäureethylester *rac*-100<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.b,85</sup>.

Aufgrund der hohen *exo*-Selektivität sowohl der diastereoselektiven als auch der enantioselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion wurde versucht, auf einem alternativen Weg den Zugang zum *endo*-Produkt zu ermöglichen. In der Literatur ist die Darstellung von 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-Derivaten mittels diastereoselektiver Diels-Alder-Reaktion aus 1,2-Dihydropyridinen und Acrylsäureestern oder –amiden beschrieben.



Abbildung 3.17: Darstellung von 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en mittels diastereoselektiver Diels-Alder-Reaktion. Die Zahlen in Klammern geben das Verhältnis der beiden Diastereomere

Reaktion. Die Zahlen in Klammern geben das Verhältnis der beiden Diastereomere wieder.

Die chirale Information kann sowohl am Dienophil<sup>86</sup> als auch im Dien eingeführt werden, wobei sich gezeigt hat, dass durch die Verwendung von substituierten chiralen 1,2-Dihydropyridinen<sup>87</sup> (Abbildung 3.17) bessere Diastereoselektivitäten erzielt werden können als durch Kupplung eines chiralen Auxiliars an unsubstituierte 1,2-Dihydropyridine<sup>88</sup>.

In Abbildung 3.18 ist die Retrosynthese enantiomerenreiner carbamat-geschützter 1,2-Dihydropyridin-2-carbonsäureestern X dargestellt, die sich aus Lysin mittels anodischer Oxidation, gefolgt von einem Ringschluß des intermediär auftretenden Aminals XII und Einführung der konjugierten Doppelbindung darstellen lassen sollten.



Abbildung 3.18: Retrosynthetischer Aufbau enantiomerenreiner carbamat-geschützter 1,2-Dihydropyridin-2-carbonsäureester X.

Durch die Wahl des organischen Elektrolyts kann die Regioselektivität der anodischen werden<sup>89</sup>. kontrolliert Oxidation von α,ω-Diaminosäuren Wird als Leitsalz Tetraethylammonium-*p*-toluolsulfonat in einem Methanol/Schwefelsäure-Gemisch verwendet, so gelingt die Methoxylierung von Lysin selektiv an der ω-Position unter Erhalt der Stereochemie am α-Kohlenstoffatom. Wird hingegen ein organischer halogenhaltiger Elektrolyt eingesetzt, so erfolgt die anodische Oxidation nur an der  $\alpha$ -Position. Unter den in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen lassen sich ebenfalls carbamat-geschützte Aminosäuren umsetzen<sup>90</sup>



Abbildung 3.19: Versuch der Darstellung der carbamat-geschützten 6-Methoxypiperidin-2-carbonsäuremethylester 106a-b.

Boc-geschützter 6-Methoxypiperidin-2-carbonsäuremethylester **106a** konnte in schlechten Ausbeuten dargestellt werden, wobei in geringem Maße das  $\alpha$ -methoxylierte Lysin als Nebenprodukt gebildet wird. Da das gewünschte Produkt auch nach verschiedenen säulenchromatographischen Reinigungsschritten mit unterschiedlichen Elutionsmitteln nicht rein isoliert werden konnte, wurde die weitere Umsetzung zum 1,2-Dihydropyridin-2-carbonsäuremethylester nicht durchgeführt. Die anodische Oxidation gelingt jedoch nicht, wenn Cbz als Schutzgruppe verwendet wird. Aus der Reaktion resultierte ein Substanzgemisch, welches sich chromatographisch nicht trennen ließ.

# 4 IMINO-DIELS-ALDER-REAKTIONEN

## 4.1 Mechanistische Aspekte der imino-Diels-Alder-Reaktionen

Carbo-Diels-Alder-Reaktionen gehören aufgrund ihrer hohen Regio- und Stereokontrolle zu den wichtigsten synthetischen Methoden der organischen Chemie<sup>91</sup>. Eine ähnliche Bedeutung, die der herkömmlichen Carbo-Diels-Alder-Reaktion bezüglich des Aufbaus von Carbocyclen zukommt, besitzt die Hetero-Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von Heterocyclen und Naturstoffen<sup>92</sup>. Innerhalb dieser Reaktionstypen stellt die *aza*-Diels-Alder-Reaktion bzw. *imino*-Diels-Alder-Reaktion eine effiziente Methode zum Aufbau funktionalisierter Heterocyclen dar und verläuft oftmals regio-, diastereo- und enantioselektiv<sup>93</sup>. Üblicherweise stellen die in der *imino*-Diels-Alder-Reaktion eingesetzten Imine die Dienophile dar. Alternativ kann das Imin in der Dieneinheit (entweder als 1-Azadien oder als 2-Azadien) vorkommen (Abbildung 4.1).

Abbildung 4.1: Übersichtsschema der verschiedenen imino-Diels-Alder-Reaktionen.

Die meisten Imine können leicht aus den korrespondierenden Aldehyden oder Ketonen dargestellt werden und es ergibt sich somit ein Zugang zu einer Reihe verschiedener Imin-Dienophile. In aller Regel muss das Imin-Dienophil zum Einsatz in der *imino*-Diels-Alder-Reaktion aktiviert oder mit einem reaktiven Dien umgesetzt werden. Der Einsatz von Azadienen in *imino*-Diels-Alder-Reaktionen ist ebenfalls auf aktivierte Azadiensysteme beschränkt. Geeignet substituierte 1-Aza-1,3-butadiene und 2-Aza-1,3-butadiene können als elektronenreiche oder elektronenarme Diels-Alder-Diene reagieren<sup>94</sup>.

Exkurs: mechanistische Aspekte der imino-Diels-Alder Reaktion

Diels-Alder Reaktionen können als  $\pi$ 4s+2s $\pi$  Cycloadditionsreaktionen in "normale" HOMO<sub>Dien</sub>-kontollierte, neutrale oder LUMO<sub>Dien</sub>-kontrollierte Reaktionen mit "inversem Elektronenbedarf" eingeteilt werden<sup>95</sup>. Der Cycloadditionstyp und die korrespondierende Reaktionsgeschwindigkeit korreliert dabei mit der Größe des geringsten Dien-Dienophil HOMO-LUMO Energieunterschiedes. Elektronische und strukturelle Unterschiede der Reagenzien bestimmen dabei die Größe dieses Energieunterschiedes. *Ab initio* Molekülorbitalberechnungen für die Reaktion von Formaldimin und Butadien unter Verwendung der 3-21G- und MP2/6-31G\*-Basissätze haben ergeben, dass der Übergangszustand **1** (s. Abbildung) mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff in *exo*-Orientierung im Vergleich zu **2** aufgrund repulsiver Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar und den Butadien- $\pi$ -Elektronen in **2** um 4.3-5.3 kcal/mol stabilisiert ist<sup>96</sup>. In dem vorteilhaften Übergangszustand **1** ist die C6-N1-Bindungsbildung weiter vorangeschritten als die C2-C3-Bindungsbildung. Dies entspricht einer Richtung der

Elektronendonation vom Imin zum Butadien und spricht somit für eine ausgeprägte HOMO<sub>Dienophil</sub>/LUMO<sub>Dien</sub>-Wechselwirkung, also eine Reaktion mit "inversem Elektronenbedarf".



Im Gegensatz zu thermisch kontrollierten Reaktionen ergibt sich aus Berechnungen für die Reaktion des BH3-koordinierten Formaldimin mit Butadien, dass die C2-C3-Bindungsbildung im Vergleich zur C6-N1-Bindungsbildung ausgeprägter ist. Darüber hinaus ist der Übergangszustand bei dieser Reaktion energetisch niedriger und BH<sub>3</sub> in der exo-Position 3 ist um 3.6-4.4 kcal/mol gegenüber 4 stabilisiert. Für diese Reaktion von BH3-koordiniertem Formaldimin mit Butadien ergeben die Berechnungen eine erhöhte Asynchronie für den Reaktionsverlauf. Ein sehr ausgeprägter asynchroner Übergangszustand wird ebenfalls für die Brønsted-Säureaktivierte Reaktion des Formaldiminium-Ions mit Butadien berechnet. In diesem Fall zeigt die asynchrone Übergangsstruktur 5 Bindungslängen für C2-C3 und N1-C6 von 1.919 bzw. 3.058 Å, die auf einen schrittweisen Mechanismus hindeuten. Diese theoretischen Befunde zeigen also, dass Cycloadditionen mit Imindienophilen konzertiert oder schrittweise ablaufen können. Der in der Literatur diskutierte Stufenmechanismus elektronenreicher Diene mit Iminen besteht dabei aus einer Tandem-Mannich-Cyclisierungs-Reaktion<sup>97</sup>. Durch die intermediär auftretenden Iminium-Ionen kann es zu einer Reihe von Nebenreaktionen kommen<sup>98</sup>.

Für substituierte Imine mit Carbonylgruppen am C-Terminus und Carbamat-Gruppen am Stickstoff wird bei Berechnungen davon ausgegangen, dass das Imin überwiegend in der *E*-Konfiguration **6** vorliegt. Ein induktiver Effekt des Stickstoffs verringert die Elektronendichte der Carbamat-Gruppe. Die sekundären Orbitalwechselwirkungen finden bevorzugt zwischen dem elektronenärmeren Substituenten und der Doppelbindung statt, wodurch eine *exo*-Selektivität bezüglich des Substituenten am C-Terminus bei der Reaktion mit cyclischen Dienen resultiert<sup>99</sup>.



Im Grunde genommen würde sich aus diesen mechanistischen Betrachtungen eine *endo*-Selektivität des Substituenten am Stickstoff ergeben, doch kann aus Berechnungen auf Basis des NBO-Ansatzes (*natural bond orbital*) geschlossen werden, dass die 2-Azabicyclo[2.2.1]alkane eine wesentlich geringere Stickstoff-Inversions-Rotations-Barriere aufweisen als die 7-Azanorbornane<sup>100</sup>, bei denen eine erhöhte Rotationsbarriere experimentell festgestellt werden konnte (*Bicyclic-Effect*)<sup>101</sup>.

Die Ursache für die niedrige Aktivität der Imine in der Diels-Alder-Reaktion liegt an der erhöhten Elektronendichte der Imin-Doppelbindung. Zur Aktivierung der Imin-Doppelbindung können sowohl Brønsted- als auch Lewis-Säuren eingesetzt werden, die das freie Elektronenpaar am Stickstoff fixieren. Es hat sich gezeigt, dass mit festphasengebundenen Lewis-Säuren auch nach mehreren Katalysezyklen hohe Ausbeuten erzielt werden können<sup>102</sup>.

Organokatalysatoren mit Lewis- bzw. Brønsted-Säure-Charakter werden ebenfalls vermehrt in *imino*-Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt (siehe Kapitel 4.1.2.2, Seite 36).

Neuere Studien haben ergeben, dass auch bei unreaktiven Iminen auf den Katalysator verzichtet werden kann und sich dennoch gute *exo*-Selektivitäten bei cyclischen Dienen ergeben, wenn die Cycloaddition in ionischen Flüssigkeiten durchgeführt wird, welche die Reaktionen beschleunigen und wiederverwertet werden können<sup>103</sup>. Die Wiederverwendung von Katalysatoren ist unter ökologischen und ökonomischen Gesichtspunkten von großem Interesse. Da es sich bei ionischen Flüssigkeiten häufig um Ammonium- oder Imidazoliumsalze handelt, ist dies ein erster Hinweis auf eine mögliche organokatalytische Reaktionsführung. Dieses Thema wird in Kapitel 4.1.2.2 (Seite 36) noch eingehender beschrieben.

#### 4.1.1 Diastereoselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktionen

In diesem Zusammenhang sind vor allem diastereoselektive Varianten zur Darstellung stereochemisch einheitlicher Produkte ausgehend von chiralen Auxiliaren untersucht worden<sup>104</sup>. Ein Beispiel ist das aus (*R*)-Phenylethylamin und Ethylglyoxylat dargestellte, Acyl-aktivierte chirale Imin **107a** (Abbildung 4.2), welches in DMF in Gegenwart äquimolarer Mengen Trifluoressigsäure und katalytischer Mengen Wasser bei Raumtemperatur mit cyclischen Dienen zu den bicyclischen Aminosäureestern **109** und **110** in hoher Diastereoselektivität reagiert (ds > 92/8). Im Gegensatz zu der bei Carbo-Diels-Alder-Reaktionen beobachteten *endo*-Selektivität verläuft diese Reaktion, wie die meistens *imino*-Diels-Alder-Reaktionen, *exo*-selektiv.

Reaktionen mit acyclischen Dienen weisen generell eine niedrigere Diastereoselektivität auf als Reaktionen mit cyclischen Dienen. So verlaufen die Cycloadditionen von 107a mit den in Abbildung 4.2 gezeigten Butadienderivaten zu den substituierten Pipecolaten 111 und 112 mit Diastereoselektivitäten von lediglich 81/19 bzw. 84/16. Die nach hydrogenolytischer Abspaltung des chiralen Auxiliars erhaltenen Pipecolinsäurederivate stellen interessante Intermediate auf dem Weg zu Thrombininhibitoren dar. Die Anwesenheit geringer Mengen Wasser ist essentiell für die Cycloadditionen, die in wasserfreiem DMF nicht ablaufen. Bailey et al. postulierten daher das Iminium-Ion 108 als aktive Spezies, die aus sterischen Gründen überwiegend von der Si-Seite angegriffen wird<sup>105</sup>.

Im Gegensatz zu den *N*-Phenylethyl-substituierten Schiff´schen Basen induzieren die *N*-Sulfonyldienophile **114-118** (Abbildung 4.2) mit chiraler Information in der Esterfunktion oder auch das Camphersulfonyl-Imin **119**<sup>106</sup> in nicht katalysierten Cycloadditionen mit verschiedenen Dienen einen Diastereomerenüberschuss von lediglich 20-30 %. Eine deutliche Verbesserung der Diastereoselektivität kann jedoch durch den Einsatz chelatisierender Lewis-Säuren erzielt werden, wie am Beispiel von **117** und **118** gezeigt wurde<sup>107</sup>.



Abbildung 4.2: *Imino*-Diels-Alder-Reaktionen eines chiralen Imins mit cyclischen und acyclischen Dienen. *Imino*-Diels-Alder-Reaktionen sind in der Regel *exo*-selektiv.

Mit der Methode von Steglich *et al.* können Diastereoselektivitäten von 90/10 erzielt werden, wobei  $\alpha$ -Iminoessigsäureester verwendet werden, die entweder am N- oder am C-Terminus mit Valin oder Phenylalanin als chiralem Auxiliar substituiert sind<sup>108</sup>. Chirale *N*-Sulfoximine können diastereoselektiv reduziert und alkyliert werden<sup>109</sup>, doch ist die Verwendung als Dienophil in Cycloadditionen bisher noch nicht bekannt.



Abbildung 4.3: Darstellung der reaktiven Iminiumspezies.

Stella *et al.* haben eine der Darstellung von **109** und **110** (Abbildung 4.2) entsprechende Reaktion des Imins **107a** mit Cyclopentadien in Dichlormethan unter Verwendung von  $BF_3 \cdot Et_2O$  durchgeführt und eine komplett diastereofaciale Selektivität beschrieben<sup>110</sup>. Das aus (*R*)-Phenylethylamin und Ethylglyoxylat gebildete Imin **107a** (Abbildung 4.3) wurde dabei mit Trifluoressigsäure in die Verbindung **120** überführt. Die mit **120** im Gleichgewicht vorliegende Iminiumspezies reagiert nach Komplexierung des

Trifluoracetat-Anions durch  $BF_3$  (Abbildung 4.3) in der in Abbildung 4.4 gezeigten *imino*-Diels-Alder-Reaktion.



Abbildung 4.4: Modell zur Klärung der Diastereoselektivität in der Reaktion von Cyclopentadien mit 122a.

Die bei dieser Reaktion theoretisch möglichen vier Produkte sind in Abbildung 4.4 gezeigt. Diese Abbildung enthält ebenfalls das von Stella *et al.* zur Klärung der Stereochemie vorgeschlagene Modell. Für das darin skizzierte Beispiel der diastereoselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit der gezeigten chiralen Iminiumspezies **120a** erfolgt der Angriff des Diens an das Imin aus sterischen Gründen bevorzugt *anti* zur Methylgruppe (*Si*-Seite) und es entsteht überwiegend das 3*S*,11*R* konfigurierte *exo*-Produkt **122a** (Abbildung 4.4).

Zur Darstellung der 2-Azabicycloalkene wie **121-124** wurde die von Stella *et al.* beschriebene diastereoselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion eines cyclischen Diens mit einem chiralen Imin verwendet. Das Imin wurde dabei wie in der Literatur beschrieben *in situ* aus einem Glyoxylat und enantiomerenreinem Phenylethylamin dargestellt. Glyoxylsäureethylester ist kommerziell erhältlich, im Falle des *tert*-Butylesters gelang die Darstellung des *tert*-Butylglyoxylates nach einem in der Literatur beschriebenem Protokoll durch Ozonolyse von Di-*tert*-butylfumarat (Abbildung 4.5)<sup>111</sup>. Die Synthese des Fumarats gelingt nach dem gleichen Literaturprotokoll aus Fumarylchlorid unter Verwendung von Lithium-*tert*-butanolat.

ыn



Abbildung 4.5: Während Ethylglyoxylat als stabilisierte Lösung kommerziell erhältlich ist, wird *tert*-Butylglyoxylat 75b aus dem entsprechenden Fumarat dargestellt.

Die Darstellung der Imine **107** (Tabelle 4.1) erfolgte nach einer in der Literatur beschriebenen Methode und es konnte festgestellt werden, dass die in der Literatur beschriebene 3*S*,11*R*-Spezifität der Reaktion zu **121a-124a** nicht bestätigt werden konnte. Bei dem im Unterschuss anfallenden Reaktionsprodukt handelt es sich um das zweite *exo*-Produkt **121a** und nicht um das *endo*-Produkt **123a**, was eindeutig mittels einer Röntgenkristallstruktur nachgewiesen werden konnte. Die Reaktion verläuft im Falle von Cyclopentadien somit nicht 3*S*,11*R*-, sondern *exo*-spezifisch.

Tabelle 4.1: Diastereoselektive <i>imino</i> -Diels-Alder Reakt	ionen
---	-------

		Ph Me	NH <sub>2</sub> + <sup>O</sup> ∪ CO <sub>2</sub>	Molsieb 4Å	Ph ™⊂N∽CO <sub>2</sub> R	TFA, BF <sub>3</sub> , DCM, -80°C,	RT
		127	7 75a (R = 1 75b (R = 1	Et) <sup>f</sup> Bu)	<b>107a</b> (R = Et) <b>107b</b> (R = <sup><i>t</i></sup> Bu)		
		Ph 11 <i>R</i> Me 3/	$CO_2R$ + $CO_2R$	Ph 11 <i>R</i> + 35 CO <sub>2</sub> R +	Ph 11R Ne RO <sub>2</sub> C 3S	+ () N-	Ph 11R Me O <sub>2</sub> R
		12	1a-d 122a	a-d	123a-d	124a-d	
n	R	121	122	123	124	ds <sub>exo</sub>	exo/endo
1	Et	121a, 8 %	<b>122a</b> , 49 %	<b>123a</b> , 0 %	<b>124a</b> , 0 %	86/14	>95/5
1	<sup>t</sup> Bu	121b, 8 %	122b, 70 %	123b, n.d.	124b, n.d.	90/10	>95/5
2	Et	121c, 8 %	122c, 65 %	123c, 2 %	124c, n.d.	89/11	>95/5
2	<sup>t</sup> Bu	<b>121d</b> , 13 %	<b>122d</b> , 51 %	123d, n.d.	<b>124d</b> , n.d.	80/20	>95/5

Trotz dieser von der Literatur abweichenden Ergebnisse lassen sich durch die Wahl der Reaktionsbedingungen und die Wahl der Edukte (Dien und chirales Auxiliar) in der diastereoselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion eine ganze Reihe von 2-Azabicycloalkenen synthetisieren, die unterschiedliche Konfigurationen und unterschiedliche Ringgrößen aufweisen und so eine gezielte Feinabstimmung in den Rückgratrotationswinkel der bicyclischen Dipeptidmimetika III, IV und V (Abbildung 2.8, Seite 13) erlauben.

Die Wahl von (S)-Phenylethylamin als chirales Auxiliar in der *imino*-Diels-Alder-Reaktion würde dabei die Konfiguration an 3-Position der Verbindungen **121-124** bei gleichbleibendem *exo:endo* Verhältnis umdrehen: statt der 3S,11R- und 3R,11Rkonfigurierten Verbindungen entstünden die entsprechenden 3R,11S- und 3S,11Skonfigurierten Produkte.

Weitere Möglichkeiten der diastereoselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion eröffnen sich durch Einführung des chiralen Auxiliars am Dien, doch ist dieses Prinzip in der Literatur nicht häufig anzufinden<sup>112</sup>.

#### 4.1.2 Enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktionen

Eine weitere Vatiante der stereoselektiven Synthese sind enantioselektiv katalysierte Reaktionen mit chiralen Lewis- oder Brønsted-Säuren als Katalysatoren. Aufgrund der immer besseren Effizienz neu entwickelter Katalysatoren hinsichtlich der Ausbeuten und der Selektivität sowie der großen Anzahl an möglichen Reaktionen, wächst das Interesse an der enantioselektiven Katalyse stetig. Weiterhin ist der Einsatz chiraler Katalysatoren auch aus ökonomischen Gesichtspunkten attraktiv. So können im Gegensatz zu chiralen Auxiliaren substöchiometrische Mengen eingesetzt werden und durch Immobilisierung der Katalysatoren diese wieder leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt und erneut eingesetzt werden<sup>113</sup>. Außerdem können Synthesesequenzen zum Teil verkürzt werden, da auf das Einführen und darauf anschließende Abspalten des Auxiliars verzichtet werden kann.

# 4.1.2.1 Enantioselektive Katalyse durch chirale Lewis-Säuren mit Metallzentren

Die erste katalytische enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion wurde von Kobayashi *et al.* durchgeführt, wobei 20 mol % eines chiralen Zirkoniumkomplexes<sup>114</sup> **131** verwendet wurden (Abbildung 4.6).



**Abbildung 4.6:** Enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion von Kobayashi *et al.* L = 1-Methylimidazolligand

Es konnten dabei durch die Verwendung von Iminen, die von ortho-substituiertem Benzaldehyd **128** ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{P}h$ ) abgeleitet wurden, gute Enantioselektivitäten erzielt werden. Weiterhin ist die Anwesenheit eines zusätzlichen zur Koordination an die Lewis-Säure beitragenden Restes, wie zum Beispiel einer freien Hydroxygruppe, am *N*-Aryl-Substituenten notwendig. Als Liganden für den Katalysator wurden dabei halogensubstituierte BINOL-Derivate sowie zwei zusätzlich koordinierende Heterocyclen wie 1-Methylimidazol verwendet.

*N*-tosylierte  $\alpha$ -Iminoessigsäureester **132** wurden von Jørgensen *et al.* in einer *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit unterschiedlichen Dienen unter Verwendung von chiralen Metall-Phosphin-Komplexen untersucht. Dabei wurden die Oxidationsstufe des Kupfers<sup>115</sup>, die Liganden sowie das Lösungsmittel variiert. Von den getesteten Liganden ergaben sich für den Tol-BINAP-Liganden **133b** mit einem Kupfer(I)-Zentrum in Dichlormethan die höchsten Enantiomerenüberschüsse für die Umsetzung mit Cyclopentadien und 1,3-Cyclohexadien (Abbildung 4.7).



Abbildung 4.7: Enantioselektiv katalysierte imino-Diels-Alder-Reaktion von Jørgensen et al.

Dabei zeigte sich, dass bei der Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien ein etwas besserer Enantiomerenüberschuss als mit Cyclopentadien erzielt wird. Durch Umkristallisation lassen sich die enantiomerenreinen Produkte **134** und **135** erhalten.

Neben Kupfer(I) finden sich noch weitere Metalle, mit denen gute Ergebnisse in Hinblick auf Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden konnten, wobei häufig das von Kobayashi *et al.* entwickelte Konzept mit Zirkonium(II) als Katalysator angewendet wird<sup>116</sup>. Bei einigen ebenfalls erfolgreich eingesetzten Lewis-Säuren handelt es sich, wie bei Kupfer(I), um späte Übergangsmetalle mit einer s<sup>0</sup> d<sup>10</sup>-Elektronenkonfiguration, wie zum Beispiel Silber(I)<sup>117</sup> und Zink(II)<sup>118</sup>. Interessanterweise können die Lewis-Säuren nicht einfach durch Metalle aus der gleichen Gruppe substituiert werden, was möglicherweise mit der Katalysatorgeometrie oder der Größe des Kations erklärt werden kann und am Beispiel von Titan diskutiert wurde<sup>119</sup>.

Weiterhin wurden unterschiedliche chirale Liganden getestet, die exemplarisch in Abbildung 4.8 dargestellt sind. Für die Katalysatoren auf Zirkonium-Basis haben sich BINOL-Derivate (**136a** und **136b**) als Liganden bewährt; Phosphine wie BINAP **133a** hingegen eignen sich für Kupfer(I) und Silber(I). Diese Ergebnisse stimmen mit den Vorhersagen der Stabilität der Komplexe nach dem HSAB-Prinzip überein. Verbindung **137** wurde schon erfolgreich bei Silber(I)-katalysierten Reaktionen verwendet und es konnte mittels der Röntgenstrukturdaten festgestellt werden, dass sich während der Reaktion ein dreikerniger Komplex bildet.



Abbildung 4.8: Exemplarische Darstellung der chiralen Liganden für die *imino*-Diels-Alder-Reaktion.

Zusätzlich zu der Stabilität des Komplexes ist die Bindung des Imins an das Metallzentrum von großer Bedeutung. Dafür müssen zunächst freie Bindungsstellen erzeugt werden, wobei der chirale Ligand möglichst weiterhin an das Metall gebunden sein sollte, was meist durch den Chelat-Effekt erreicht wird. Die Komplexierung der  $\alpha$ -Iminoessigsäureester ist thermodynamisch begünstigt, da es sich hierbei ebenfalls um bidentate Liganden handelt. Spektroskopische Experimente und Berechnungen haben gezeigt, dass solche Imine zweifach an das Metall gebunden werden, wobei der Abstand zwischen der Lewis-Säure und dem Stickstoff kürzer ist als der zum Carbonyl-Sauerstoffatom des Esters. Der Stickstoff wird somit fester gebunden und das Imin folglich gut aktiviert<sup>79,120</sup>. Der Einfluss der Stabilität des Imin-Komplexes ist eindeutig an der Zink-katalysierten Reaktion von α-Iminoessigsäurestern mit dem Danishefsky-Dien 129 zu erkennen. So werden erst durch die stöchiometrische Zugabe des Katalysators gute Enantioselektivitäten erzielt, was damit zu erklären ist, dass Zink aufgrund seiner Oxophilie stärker an die Carbonylgruppe oder das Dien gebunden wird. Das intermediär bei der Reaktion auftretende Silylkation bindet an den Stickstoff und fungiert somit als achiraler Katalysator<sup>121</sup>. Die Wahl des Anions kann ebenfalls von großer Bedeutung bezüglich der Komplexbildung und somit der Selektivität der Reaktion sein und wird in Kapitel 4.2.5 (Seite 47) besprochen.

# 4.1.2.2 Enantioselektive Durchführung von *imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit Organokatalysatoren

Das Interesse an Reaktionen, die durch den Zusatz substöchiometrischer Mengen von organischen Verbindungen katalysiert werden, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Nach dem Vorbild von enzymatisch verlaufenden Prozessen erfolgt der Erkennungsprozess über die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und hydrophoben Wechselwirkungen<sup>122</sup>. Der einfachste Wasserstoffbrückenbildner ist Wasser selbst. So verläuft die Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und But-3-en-2-on in Wasser um einen Faktor von 741 schneller als in Isooctan, wobei sich das *endo/exo*-Verhältnis von 4:1 in Isooctan auf 23:1 vergrößert<sup>123</sup>.

Die katalytische Wirkung von Wasser ist durch das Zusammenwirken verschiedener Effekte zu erklären. Zu der Aktivierung durch Wasserstoffbrückenbindungen an die kommen Carbonylfunktion noch die hohe Polarität und damit auch Hydrophobizitätseffekte<sup>124</sup>. Die Koordination von zwei Wassermolekülen an die Carbonylfunktion konnte durch Röntgenkristallstrukturen nachgewiesen werden<sup>125</sup>. Organokatalysatoren sind gegenüber Lewis-Säuren auf Metallbasis aufgrund der besseren Verfügbarkeit und geringerer Toxizität von Vorteil. Die meist geringere Lewis-Acidität muss ebenfalls nicht von Nachteil sein. So lässt sich in vielen Fällen das Problem der Produkt-Inhibition, wodurch der Einsatz äquimolarer Mengen des Katalysators erforderlich ist, umgehen.

Der Begriff "Organokatalyse" umfasst eine große Anzahl von verschiedenen Katalysemechanismen, die von P. I. Dalko und L. Moisan<sup>126</sup> in vier Kategorien zusammengefasst wurden. Zum ersten kann eine kovalente Bindung zwischen Katalysator und Substrat aufgebaut werden, wobei es sich hier ebenfalls um die Übertragung eines Protons durch chirale organische Brønsted-Säuren handeln kann<sup>127</sup>. In einem anderen Katalysemechanismus erfolgt die Aktivierung durch einen nicht kovalent gebundenen Aktivierungskomplex, wodurch der Mechanismus vergleichbar mit der traditionellen Aktivierung durch Lewis-Säuren ist. Als weitere Möglichkeiten sollen die Phasentransferkatalyse durch ein organisches Ion und Reaktionen in molekularen Kavitäten erwähnt sein.

Bei den Reaktionen mit kovalent gebundenen Übergangskomplexen wird zwischen einer nukleophilen und einer elektrophilen Katalyse unterschieden. An nukleophil Reaktionen sind in den meisten Fällen Amine<sup>128</sup> katalysierten oder andere Stickstoffverbindungen beteiligt; der Reaktionsmechanismus folgt dann dem Enamin-Katalysezyklus oder verläuft über die Bildung eines Iminiumion-Intermediates. Der erfolgreichste und am häufigsten verwendete Katalysator ist aufgrund seiner guten Verfügbarkeit und seines hohen  $pK_a$ -Wertes L-Prolin. Durch die Bildung von elektronenreichen Enamin-Intermediaten lassen sich zahlreiche Reaktionen von Carbonylverbindungen beschleunigen und enantioselektiv durchführen. Einige Beispiele sind Aldolreaktionen<sup>129</sup>, Mannich-Reaktionen<sup>130</sup>, Michael-Additionen<sup>131</sup> hierfür und [4+2]-Cycloadditionen. Auch *imino*-Diels-Alder-Reaktionen (Abbildung 4.9) lassen sich mit einer Prolin-Katalyse enantioselektiv durchführen<sup>132</sup>.



Abbildung 4.9: Imino-Diels-Alder-Reaktion mit L-Prolin als Katalysator.

Weiterhin konnten gute Selektivitäten bei *aza*-Diels-Alder-Reaktionen mit chiralen Boronsäure-<sup>133</sup> und Phosphorsäureestern<sup>134</sup> als Katalysatoren erzielt werden, wobei die Wahl der Imine bezüglich der Substituenten limitiert ist. Der Einsatz eines stark Lewis-aciden kationischen Silyl-Katalysators, mit dem bei Diels-Alder-Reaktionen geringe Stereoselektivitäten erzielt worden sind, führte bei *imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit dem Danishefsky-Dien nur zu racemischen Gemischen<sup>135</sup>.

In den letzten Jahren konnten ebenfalls mit Thioharnstoffen als nicht-kovalent gebundene Aktivatoren gute Ergebnisse erzielt werden. Jacobsen *et al.* konnten mit den von ihnen entwickelten polyfunktionellen peptidartigen Thioharnstoffkatalysatoren Strecker-Reaktionen<sup>136</sup>, Mannich-Reaktionen und asymmetrische Hydrophosphonylierungen<sup>137</sup> von Iminen erfolgreich durchführen und haben dabei die Wirkungsweise des Katalysators aufklären können. In unserer Arbeitsgruppe wurde eine Reihe von Thioharnstoffderivaten (**142-144**) als Katalysatoren für *imino*-Diels-Alder-Reaktionen getestet (Abbildung 4.10). Achirale Katalysatoren mit elektronendefizienten Aromaten vom Typ **143** wurden schon erfolgreich in Acetalisierungen und Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt<sup>138</sup>, doch konnten sowohl mit den achiralen als auch mit den chiralen Thioharnstoffderivaten bei den *aza*-Diels-Alder-Reaktionen keine nennenswerte Effekte erzielt werden<sup>139</sup>.



**Abbildung 4.10:** Beispiele der für die in *imino*-Diels-Alder-Reaktionen verwendeten Thioharnstoffkatalysatoren<sup>IV</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>IV</sup> Die Thioharnstoffkatalysatoren **142-144** wurden von Prof. Dr. P. R. Schreiner, Universität Gießen, zur Verfügung gestellt.

Imidazole oder Imidazoliumsalze stellen ebenfalls interessante Ausgangsstrukturen für Organokatalysatoren dar. So konnten unreaktive Imine, die ohne Katalysator nicht reagieren, mit dem Danishefsky-Dien **129** durch den Zusatz von 5 mol % eines Imidazoliumsalzes in Acetonitril in sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden<sup>140</sup>.



Abbildung 4.11: Imino-Diels-Alder-Reaktionen mit Imidazoliumkatalysatoren.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die in Abbildung 4.12 dargestellten Salze **145-146** auf ihre katalytische Aktivität getestet werden.



**Abbildung 4.12:** Übersicht der als Organokatalysatoren getesteten Imidazoliumsalze<sup>V</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>V</sup> Die Imidazoliumsalze 145-146 wurden von Prof. Dr. R. Wilhelm, Technische Universität Clausthal, zur Verfügung gestellt.

#### 4.1.3 Imino-Diels-Alder-Reaktionen in wässriger Lösung

Imino-Diels-Alder-Reaktionen in wässriger Lösung sind in der Literatur bekannt, haben jedoch den Nachteil, dass sehr reaktive Aldehyde wie Glyoxylsäureester und Formaldehyd verwendet werden müssen, da andere Aldehyde oft nur sehr geringe Ausbeuten ergeben<sup>141</sup>. Als Katalysator werden meist Brønsted-Säuren verwendet, doch haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass auch unreaktive Aldehyde in guten Ausbeuten reagieren, wenn Lewis-Säuren wie Alkali-<sup>142</sup>, Silber-<sup>143</sup> und Lanthan(III)-Trifluormethansulfonate<sup>144</sup> eingesetzt werden. Katalytische Mengen von Kupfer(II)-Salzen führen jedoch in wässriger Lösung und bei erhöhten Temperaturen zu einer retro-imino-Diels-Alder-Reaktion<sup>145</sup>. Die Möglichkeit der enantioselektiven Reaktionsführung durch chirale Lewis-Säuren ist für diese Reaktion nicht bekannt, doch können durch die Verwendung von Aminosäuren, die mit einem Aldehyd zum Imin umgesetzt werden, sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt werden<sup>146</sup>. Die Modellreaktion für die imino-Diels-Alder-Synthese in Wasser ist die Umsetzung von Formaldehyd (als 37 % ige wässrige Lösung) mit Benzylammonium chlorid und Cyclopentadien zum N-Benzyl-2-Azabicyclohepten rac-147 (Abbildung 4.13).



Abbildung 4.13: Modellreaktion für die wässrige imino-Diels-Alder-Reaktion.

Die in der 3-Position mit einer Carbonsäureestergruppe substituierten 2-Azabicycloalkene können ebenfalls in wässriger Lösung dargestellt werden<sup>29,147</sup>. Dazu wurde eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung mit einem Glyoxylsäureester versetzt und anschließend nach Zugabe von Cyclopentadien die zweiphasige Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach basischer Aufarbeitung konnte das Produkt *rac*-148 bzw. *rac*-149 als racemisches Gemisch der beiden diastereomeren *exo-* und *endo*-konfigurierten Diels-Alder-Produkte erhalten werden.



Abbildung 4.14: Synthese von *rac*-148 und *rac*-149, wobei das *endo/exo*-Verhältnis <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt ermittelt wurde.

Die Reaktion verlief mit dem *tert*-Butylglyoxylat **75b** in besseren Ausbeuten, was auch bei den in Kapitel 4.1.1 beschriebenen *imino*-Diels-Alder-Reaktionen festgestellt werden konnte. Die Ausbeuten beim Ethylester waren deutlich niedriger, was darauf zurückzuführen ist, dass die kommerziell erhältliche 50 %ige Ethylglyoxylatlösung in Toluol außer dem Monomer auch noch polymerisiertes Glyoxylat enthält. Die geringe Ausbeute von *rac*-**148** lässt sich somit mit der geringeren effektiven Konzentration des Glyoxylsäureesters bei der Bildung des Iminiumions erklären und sollte durch Destillation des Glyoxylates erheblich verbessert werden können. Die Rohprodukte sind nach basischer Aufarbeitung bereits so sauber, so dass eine weitere Reinigung nicht notwendig ist.

Das Diastereomerenverhältnis von ungefähr 4:1 zugunsten des *endo*-konfigurierten Produkts wurde NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Trennung der Diastereomere auf der Stufe des Amins stellte sich als schwierig heraus, konnte aber nach anschließender Acylierung zu den Verbindungen *rac*-218 und *rac*-219 erfolgreich durchgeführt werden (siehe Kapitel 6.1).

# 4.2 *Imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit carbamat-geschützten α-Iminoessigsäureestern

Der Nachteil der meisten *imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit *N*-substituierten Iminen besteht in den Entschützungsbedingungen des resultierenden sekundären Amins. So führt eine Vielzahl an Entschützungsmethoden des Amins, die zum Teil unter harschen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden müssen, zu einer Zerstörung oder Veränderung des Ringsystems. Die Tatsache, dass die aus *imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit cyclischen Dienen resultierenden 2-Azabicyclo[2.2.X]alkene labil gegenüber Säuren und Basen sowie oxidativen Reaktionsbedingungen sind, kann aber ebenfalls von synthetischem Interesse sein. So konnte die säurekatalysierte Umlagerung<sup>148</sup> sowie die Meisenheimer-Umlagerung<sup>149</sup> ausgehend vom 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en zur Darstellung von carbocyclischen Analoga der Peptidyl-Nucleosid-Antibiotika Nikkomycin und Polyoxin C (Abbildung 4.15) ausgenutzt werden.



 $R^1$  = N-terminale Aminosäure  $R^2$  = C-terminale Aminosäure



Eine Schutzgruppenstrategie mit Carbamaten gerade in Hinblick auf die Darstellung der labilen 2-Azabicyclo[2.2.X]alken-3-carbonsäureester erscheint aufgrund der milden Entschützungsbedingungen als geeignet. *Imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit carbamat-geschützten  $\alpha$ -Iminoessigsäureestern sind bisher wenig bekannt und werden meist Lewis-Säure-katalysiert und bei erhöhten Temperaturen durchgeführt<sup>61a,150</sup>. Werden cyclische Diene wie 1,3-Cyclohexadien oder noch größere Ringsysteme eingesetzt, so bilden sich erst nach langen Reaktionszeiten bei hohen Temperaturen und hohen Drücken die gewünschten Produkte<sup>151</sup>.

#### 4.2.1 Aza-Wittig-Reaktion

Bunch *et al.* beschreiben die erste *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit carbamatgeschützten Iminen, die *in situ* mittels *aza*-Wittig-Reaktion dargestellt worden sind<sup>152</sup>. Die Reaktion wurde unkatalysiert bei Raumtemperatur durchgeführt und das geschützte 2-Azabicyclo[2.2.1]alken konnte mit einer guten *exo/endo*-Selektivität in mäßigen Ausbeuten isoliert werden. Es wurde zunächst im Hinblick auf eine stereoselektive Reaktionsführung anhand einiger Beispiele überprüft (Tabelle 4.2), ob die Reaktion auch bei tiefen Temperaturen durchführbar ist.

 

 Tabelle 4.2: Darstellung der carbamat-geschützten 2-Azabicyclo[2.2.X]alkene mittels aza-Wittig-Reaktion und anschließender Cycloaddition.

Ph Ph-P=N <sup>-</sup> R <sup>1</sup> R	+ 0 R <sup>2</sup>	 DCM, 2 h, Δ	→ [ R <sup>2~</sup>	N <sup>R<sup>1</sup></sup>	10 mol % Cu DCM, 18	n	() $R^2$ $N^-R^1$
62a-d	R2 = CO2Et, R2 = CO2tBu R2 = Ph, R2 = iPr,	75a , 75b 75c 75d	in T	situ 7 <b>4</b>			150-151
Versuch	Edukt	$\mathbf{R}^1$	R <sup>2</sup>	R	n	Produkt	Ausbeute
1	62a	Boc	CO <sub>2</sub> Et	Ph	1	<b>150a</b>	46 %
2	62b	Boc	CO <sub>2</sub> Et	Bn	1	150a	50 %
3	62a	Boc	CO <sub>2</sub> Et	Ph	1	150a	18 % <sup>a)</sup>
4	62a	Boc	CO <sub>2</sub> Et	Ph	2	151a	3 % <sup>b)</sup>
5	62a	Boc	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	Ph	1	150b	44 %
6	62a	Boc	Ph	Ph	1	150c	15 %
7	62a	Boc	<sup><i>i</i></sup> Pr	Ph	1	150d	-
8	62c	Fmoc	CO <sub>2</sub> Et	Ph	1	150e	41 %

Versuch	Edukt	$\mathbf{R}^1$	$R^2$	R	n	Produkt	Ausbeute
9	62c	Fmoc	CO <sub>2</sub> Et	Ph	1	150e	63 % <sup>c)</sup>
10	62d	Cbz	CO <sub>2</sub> Et	Ph	1	150f	44 %
11	62d	Cbz	CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	Ph	1	150g	35 %

a) Die Reaktion wurde 8 h bei -78°C durchgeführt, wobei alle Edukte vorgelegt worden sind.

b) Die Reaktion wurde bei 80°C in Toluol/THF (1:1) durchgeführt.

C) Die Reaktion wurde 18 h bei RT durchgeführt, wobei alle Edukte vorgelegt worden sind.

Die Methode von Bunch et al. wurde so modifiziert, dass das Imin in situ bei erhöhten Temperaturen mittels aza-Wittig-Reaktion hergestellt wurde, wobei zunächst die richtige Kombination der Reaktionszeit und optimaler Temperatur gefunden werden mußte. Lange Reaktionszeiten und erhöhte Temperaturen wirken sich positiv auf den Umsatz der aza-Wittig-Reaktion aus, doch sind die carbamat-geschützten Imine unter diesen Bedingungen instabil. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt und nacheinander der Katalysator und das Dien zugegeben. Es konnte eine Reihe von 2-Azabicyclo[2.2.X]alkenen in moderaten Ausbeuten dargestellt werden, wobei die endo-Produkte nicht detektiert werden konnten und woraus geschlossen werden kann, dass die Reaktion eine große exo-Selektivität besitzt. Werden sowohl die Edukte der aza-Wittig-Reaktion als auch das Dien und die Lewis-Säure bei -78°C vorgelegt, so verschlechtern sich die Ausbeuten eindeutig (Versuch 3). Werden hingegen alle Edukte vorgelegt und die Reaktionsmischung über einen längeren Zeitraum bei Raumtemperatur gerührt (Versuch 9), so können die Ausbeuten noch gesteigert werden. Diese Reaktionsbedingungen eignen sich jedoch nicht für eine enantioselektiv katalysierte Reaktion. Carbamat-geschützte α-Iminoessigsäureester reagieren im Gegensatz zu tosylierten Iminen auch bei hohen Temperaturen mit 1,3-Cyclohexadien nur in geringen Ausbeuten (Versuch 4). Mit sinkender Reaktivität der Aldehyde konnten die bicyclischen Produkte nur in schlechten Ausbeuten (Versuch 6) oder gar nicht dargestellt werden (Versuch 7).

Für die enantioselektive Katalyse wurde die zuvor beschriebene Prozedur leicht verändert. Das *in situ* dargestellte Imin wurde zu einer zuvor präparierten Katalysatorlösung, bestehend aus 10 mol % CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN und (*R*)-BINAP in Dichlormethan, gegeben, die resultierende Mischung auf -78°C abgekühlt und anschließend nach zehn Minuten das Dien zugegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

EtO	N <sup>R</sup> 	- 10 	mol% CuClO <sub>4</sub> · 4Me( ( <i>R</i> )-BINAP <b>133a</b> DCM, 18 h, -78°C	CN,	N-R CO <sub>2</sub> Et
i	in situ <b>74</b>				150
	R	Produkt	Ausbeute	% ee <sup>a)</sup>	
-	Boc	150a	46 %	0	_
	Fmoc	150e	41 %	3	
	Cbz	150f	44 %	4	

 Tabelle 4.3: Stereoselektive imino-Diels-Alder-Reaktion mit in situ durch aza-Wittig-Reaktion dargestellten Iminen.

a) Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC bestimmt. Hexan/<sup>i</sup>PrOH, Säule: Daicel Chiracel<sup>®</sup> AD-H.

Die Katalysatorlösung verfärbte sich bei Zugabe des Imins aufgrund der Komplexierung mit der Lewis-Säure dunkel-violett, doch verschwand die Farbe noch bevor das Dien zugetropft wurde. Diese Beobachtung steht in Kontext mit den geringen Enantiomerenüberschüssen der Reaktion und kann mit einer Deaktivierung oder Zersetzung des Katalysator-Imin-Komplexes erklärt werden. Wie zuvor diskutiert, ist davon auszugehen, dass aufgrund der kurzen Reaktionszeit der Umsatz der *aza*-Wittig-Reaktion nicht vollständig ist und somit noch das als Edukt eingesetzte Iminophosphoran anteilig vorhanden sein wird. Dehnicke *et al.* haben gezeigt, dass Iminophosphorane Donor-Eigenschaften gegenüber Lewis-aciden Metallhalogeniden aufweisen und stabile Addukte bilden können<sup>153</sup>. Eine Erklärung für die geringen Stereoselektivitäten der Reaktionen können somit möglicherweise Effekte wie Ligandenaustauschreaktionen aufgrund der hohen Konzentration im Vergleich zum chiralen Liganden oder größere Komplexbildungskonstanten der Iminophosphorane sein.

Der Versuch der enantioselektiven Darstellung der 2-Azabicyclo[2.2.1]alkene mit (*R*)-BINAP als chiralen Liganden lieferte das (1*R*,3*S*,4*S*)-Enantiomer in geringem Überschuss. Die absolute Konfiguration der Bicyclen konnte mittels Darstellung und Vergleich der in der Literatur beschriebenen Daten von 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester **152a**<sup>154</sup> bestimmt werden. Der mittels HPLC ermittelte Enantiomerenüberschuss von 4 % ee konnte ebenfalls mittels Polarimetrie bestätigt werden.



Abbildung 4.16: Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Darstellung der literaturbekannten Verbindung 152a.

Wie zuvor erwähnt, resultieren die schlechten Gesamtausbeuten trotz der Reaktivität der Glyoxylsäureester aus der *aza*-Wittig-Reaktion. Die Nukleophilie der Iminophosphorane ist scheinbar nicht ausreichend um den Aldehyd anzugreifen. Dies kann mit Hilfe der in Abbildung 4.17 dargestellten Kristallstruktur bestätigt werden.



Abbildung 4.17: Kristallstruktur des Fmoc-geschützten Iminophosphorans 62c.

Die P-N-Bindungsländung des Iminophosphorans **62c** beträgt 1.59 Å und entspricht somit relativ genau der berechneten Länge einer P-N-Doppelbindung von 1.52 Å<sup>155</sup>. Die berechnete Länge einer Einfachbindung beträgt 1.76 Å und es kann somit vermutet werden, dass die carbamat-geschützten Iminophosphorane bevorzugt in der Resonanzstruktur B vorliegen (Abbildung 3.2, Seite 16). Ein weiterer Hinweis auf eine sp<sup>2</sup>-Hybridisierung des Stickstoffs ergibt sich aus dem Wert des Winkels C101-N1-P1 von 119.7°, wobei eine Delokalisation des freien nichtbindenden Elektronenpaars des Stickstoffs vorzuliegen scheint, da die Länge der N1-C101-Bindung mit 1.34 Å unterhalb der einer C-N-Einfachbindung liegt. Dadurch wird erneut die Nukleophilie und somit Reaktivität des Iminophosphorans gesenkt. Reaktive Iminophosphorane und Wittig-Reagenzien liegen *de facto* als Ylide vor, was mittels Kristallstrukturanalysen nachgewiesen werden konnte<sup>156</sup>.

#### 4.2.2 Aza-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Die Darstellung carbamat-geschützter Imine mittels *aza*-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ist noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Das Phosphoramidat **68a** wurde in das Natriumsalz überführt, welches anschließend mit *para*-Nitrobenzaldehyd umgesetzt wurde.



Abbildung 4.18: Versuch der Darstellung von *N-tert*-Butoxycarbonyliminoessigsäure-*p*-nitrophenylester 74d mittels *aza*-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

Die in Abbildung 4.18 dargestellte Reaktion diente als Testreaktion, da das Imin 74d stabiler als die reaktiven  $\alpha$ -Iminoessigsäureester ist und sich somit die Reaktionsverfolgung vereinfacht. Auch nach einem Tag Reaktionszeit ergab die NMR-spektroskopische Analyse, dass nur die Edukte im Rohgemisch vorhanden waren und es wurde folglich auf weitere Versuche mit Glyoxylsäureestern verzichtet.

#### 4.2.3 Ruthenium-katalysierter Imido-Transfer

Die Anwendungsmöglichkeiten von metall-katalysierten Transfer-Reaktionen werden stetig weiterentwickelt. So finden sich neben Aziridinierungen sowie allylischen Aminierungen von Alkenen und Amidierungen von Kohlenwasserstoffen<sup>157</sup> auch Darstellungsmethoden von Iminen aus Benzaldehydderivaten und Tosyl-geschützten Iminophosphoranen. In Abbildung 4.19 ist der Mechanismus des Imido-Transfers dargestellt. Es werden dabei katalytische Mengen an RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (I) eingesetzt, das als Imido-Transfer-Reagenz (II) fungiert. In Anwesenheit eines Aldehyds entsteht anschließend ein Imin und eine oxidische Ruthenium(II)-Spezies (III), die durch das *in situ* aus dem Iminophosphoran entstandene Triphenylphosphin wieder zum aktiven Komplex (I) umgewandelt wird, wobei Triphenylphosphinoxid als Nebenprodukt entsteht.



R = Aromat

Abbildung 4.19: Mechanismus des Ruthenium-katalysierten Imido-Transfers von Iminophosphoranen auf aromatische Aldehyde.

Dieses Konzept des Imido-Transfers sollte für die Darstellung carbamat-geschützter  $\alpha$ -Iminoessigsäureester verwendet werden. Die Darstellung des Imins **74e** erfolgte *in situ* aus *N-tert*-Butoxycarbonyltriphenyliminophosphoran und Ethylglyoxylat bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Lösung auf -78°C abgekühlt und 10 mol % CuClO<sub>4</sub> · 4MeCN als Katalysator für die *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit Cyclopentadien zugegeben (Abbildung 4.20). Die NMR-spektroskopische Analyse des Rohprodukts ergab, dass geringe Mengen des 2-Azabicyclo[2.2.1]alkens gebildet worden sind. Diese Darstellungsmethode von Iminen aus Glyoxylsäureestern ist jedoch nicht geeignet, da der Anteil an Nebenprodukten, deren Struktur nicht aufgeklärt werden konnte, sehr groß ist.



Abbildung 4.20: Versuch der Darstellung von *rac*-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2*tert*-butylester-3-ethylester *rac*-150a mittels Ruthenium-katalysierten Imido-Transfers.

### 4.2.4 Aza-Peterson-Olefinierung

In Kapitel 3.1.3 wurde beschrieben. dass die Darstellung des α-Iminoessigsäureethylesters 74a ausgehend vom N-Trimethylsilylcarbaminsäurebenzylester 73 nicht gelang. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Darstellung silvlierter Imine mittels aza-Peterson-Olefinierung<sup>158</sup>. Die Labilität der N-Si-Bindung bietet den Vorteil, dass nach der Reaktion des Imins auf einen zusätzlichen Entschützungsschritt verzichtet werden kann, da aufgrund der leicht sauren Bedingungen während der säulenchromatographischen Reinigung mit Kieselgel als stationäre Phase das freie Amin isoliert wird. Barluenga et al. haben dieses Prinzip schon zur Darstellung von Piperidinderivaten angewendet, wobei silvlierte Benzaldimine als Dienophile in Zink-katalysierten imino-Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt wurden<sup>159</sup>.





*N*-Trimethylsilyliminoessigsäureethylester **154** konnte in mäßigen Ausbeuten nach einem Protokoll von Colvin *et al.* dargestellt werden, wobei das Produkt auch nach destillativer Reinigung verunreinigt war. Für die anschließende Cycloaddition wurde in Hinblick auf eine mögliche stereoselektive Reaktionsführung Kupfer(I) statt Zink(II) als Lewis-Säure gewählt, jedoch konnte das ungeschützte 2-Azabicyclo[2.2.1]alken *rac*-**152a** nur in geringen Mengen neben einer Vielzahl an Nebenprodukten spektroskopisch nachgewiesen werden. Da die *aza*-Peterson-Olefinierung zur Darstellung der  $\alpha$ -Iminoessigsäureester nicht geeignet schien, wurde auf weitere Versuche verzichtet.

#### 4.2.5 *Imino*-Diels-Alder-Reaktion ausgehend von α-Bromoglycinestern

Die Darstellung der carbamat-geschützten Imine ausgehend von α-Bromoglycinestern nach Kobayashi *et al.*<sup>77</sup> ist, wie in Kapitel 3.1 bereits diskutiert worden ist, die am besten geeignete Methode. Im Anschluß an die Elimierungsreaktion mit Polymer-gebundenem Piperidin wurde das Imin *in situ* umgesetzt, in dem es zu einer Lösung des Katalysators bei Raumtemperatur gegeben wurde. Nachdem sich der Imin-Katalysatorkomplex gebildet hat, was im Falle der Kupfer(I)-Salze erneut durch eine Veränderung der Farbe festgestellt werden konnte, wurde nach Erreichen der Reaktionstemperatur das Dien zugetropft.



a) Die Reaktion wurde 18 h bei RT durchgeführt.

Abbildung 4.22: *Imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit unterschiedlichen cyclischen Dienen. Die Imine wurden mittels Eliminierung aus den α-Bromoglycinestern 79 dargestellt.

Abbildung 4.22 gibt einen Überblick der Cycloadditionen, die mit den cyclischen Dienen durchgeführt wurden. Die Darstellung der carbamat-geschützten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene 150h und 150i gelang mit guten Ausbeuten, wobei die Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien und 1,3-Cycloheptadien nur mit schlechten Ausbeuten bei Raumtemperatur möglich war. Die Reaktion mit dem an 1-Position Akzeptor-substituierten 1,3-Cyclohexadienderivat 87 ergab wiederum den Bicyclus rac-156 in moderaten Ausbeuten, wobei die Bildung des anderen möglichen Regioisomers nicht festgestellt wurde. Die Umsetzung mit dem an der 2-Position substituierten 1,3-Cyclohexadienderivat 96 gelang trotz der Donoreigenschaften des Alkylsubstituenten nicht. Das Verschwinden des Eduktes konnte mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionsverfolgung festgestellt werden, doch konnte keins der beiden möglichen Regioisomere isoliert werden.

Um den generellen Nutzen dieser neuen Methode zu demonstrieren, wurden weiterhin Versuche mit acylischen Dienen zur Darstellung von Pipecolisäurederivaten durchgeführt (Abbildung 4.23). Die Darstellung der Verbindungen **161** und **162** gelang jedoch nur mit schlechten Ausbeuten, obwohl beide Diene durch die Donorsubstituenten aktiviert sind. Dies steht im Gegensatz zu den mit den Tosyl-substituierten Iminen von Jørgensen *et al.* durchgeführten Cycloadditionen, was auf einen unterschiedlichen Einfluss der Schutzgruppe auf die Reaktivität der Dienophile schließen lässt.



Abbildung 4.23: *Imino*-Diels-Alder-Reaktionen mit unterschiedlichen acyclischen Dienen. Das Imin wurde mittels Eliminierung aus dem α-Bromoglycinester *rac*-79c dargestellt.

In der Literatur wurden bisher wenige Untersuchungen bezüglich der Regioselektivität von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen beschrieben (siehe Kapitel 3.2). Die Regioselektivitäten der Cycloadditionen mit den Dienen **87** (Abbildung 4.22) und **129** (Abbildung 4.23) können mit Hilfe des Stufenmechanismus erklärt werden. Das Danishefsky-Dien **129** besitzt sowohl in der 1- als auch in der 3-Position  $\pi$ -Donorsubstituenten, welche die Ausbildung einer partiellen negativen Ladung an der 4-Position begünstigen, was mittels Berechnungen nachgewiesen werden konnte<sup>160</sup>. Das Imin kann nun an dieser Stelle elektrophil angreifen (Mannich-Reaktion) und anschließend kann die Cyclisierung zum gewünschten Produkt *rac*-**162** stattfinden (Mechanismus I in Abbildung 4.24).



Abbildung 4.24: Stufenweiser Mechanismus der *imino*-Diels-Alder-Reaktion und Erläuterung der festgestellten Regioselektivitäten anhand der Resonanzstrukturen der substituierten Diene 87 und 129.

Das Dien **87** wiederum besitzt einen Akzeptorsubstituenten in der 1-Position, der die Ausbildung einer positven Partialladung an der 4-Position begünstigt. Dadurch wird der Angriff des Imins an dieser Stelle verhindert. Der erste Schritt der stufenweise ablaufenden *imino*-Diels-Alder-Reaktion findet somit an der 1-Position statt und der Bicyclus *rac*-**156** wird durch die anschließende Cyclisierung gebildet (Mechanismus **II** in Abbildung 4.24).

Weiterhin sollte im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, ob eine Möglichkeit zur enantioselektiven Reaktionsführung durch den Einsatz chiraler Lewis-Säuren bzw. Organokatalysatoren besteht. Wie in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben wurde, konnten bisher die besten Ergebnisse in der Literatur mit Kupfer(I)-Salzen als Katalysatoren erzielt werden. In Abbildung 4.25 sind die diesbezüglich verwendeten chiralen Liganden dargestellt.



Abbildung 4.25: Übersicht der verwendeten chiralen Liganden<sup>VI</sup>.

Die Ergebnisse der enantioselektiv nach der Methode von Jørgensen *et al.* durchgeführten *imino*-Diels-Alder-Reaktionen sind in Tabelle 4.4 aufgeführt. Es hat sich gezeigt, dass neben der Wahl der chiralen Liganden auch die Schutzgruppe einen Einfluss auf die Enantioselektivitäten ausübt. Durch den Wechsel vom BINAP- **133a** zum Tol-BINAP-Liganden **133b** konnten die Enantioselektivitäten der Reaktion mit Cbz-geschützten Iminen von 46 % ee auf 72 % ee gesteigert werden (Versuch 2 und 4), wohingegen bei den Fmoc-geschützten Dienophilen kein signifikanter Unterschied feststellbar war (Versuch 3 und 5).

<sup>&</sup>lt;sup>VI</sup> Der Sulfoximin-Ligand 166 wurde von Prof. Dr. C. Bolm, RWTH Aachen, zur Verfügung gestellt. Der Cl-MeO-BIPHEP-Ligand 163 wurde von Dr. M. Oestreich, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, zur Verfügung gestellt. Die Liganden 138d, 139a und 139b wurden nach den in Kapitel 9.3 beschriebenen Vorschriften synthetisiert.

Tabelle 4.4:	Überblick	der mit e	chiralen	Lewis-Säu	ren di	urchgeführten	Cycloadditioner	n. Die I	Reaktion
	mit dem T	osyl-ges	chützen	Imin wurde	als V	Vergleich duro	chgeführt.		

		+	10 mol % X, Ligand DCM. 2 h78°C		N−R
	we0 <sub>2</sub> C		, ,	ċο	<sub>2</sub> Me
	in situ R = Tos, <b>132</b> R = Cbz, <b>74c</b> R = Fmoc, <b>74b</b>			R = Tos, R = Cbz, R = Fmod	134 150h ., 150i
Versu	ich R		Х	Ligand	% ee <sup>a)</sup>
1	Tos <sup>b)</sup>	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	133a	80
2	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	133a	46
3	Fmoc	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	<b>133</b> a	66
4	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	133b	72
5	Fmoc	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	133b	62
6	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	163	-
7	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	164	71
8	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	139a	72
9	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	139b	8
10	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	165	n.d. <sup>c)</sup>
11	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	138d	25
12	Cbz	CuC	$O_4 \cdot 4MeCN$	166	-
13	Cbz	CuP	F <sub>6</sub> · 4MeCN	133b	70
14	Cbz	2 0	uOTf · Tol	133b	77

a) Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC bestimmt. Hexan/<sup>i</sup>PrOH, Säule: Daicel Chiracel<sup>®</sup> AD-H.

b) Die Reaktion wurde mit dem Ethylester durchgeführt.

c) Der Enantiomerenüberschuss konnte aufgrund gleicher Retentionszeiten des Produkts und Liganden nicht bestimmt werden.

Bei Cl-MeO-BIPHEP 163 handelt es sich genau wie BINAP ebenfalls um einen axialchiralen Biaryl-Liganden, der jedoch in der untersuchten imino-Diels-Alder-Reaktion nur zu einem racemischen Gemisch des Produkts führte. Gründe für die Unterschiede bezüglich der Enantioselektivität könnten zum einen elektronische Effekte sein, die durch die am Aromat gebundenen Substituenten verursacht werden. Zum anderen kann es an der geringeren Verdrillung der Aromaten liegen, wodurch sich der "Bisswinkel" des Liganden verkleinert.

Der "Bisswinkel" beeinflusst maßgeblich sowohl die Geometrie als auch die Stabilität des Komplexes. In der Literatur sind mehrere Beispiele beschrieben, in denen der Winkel zwischen den Bindungsstellen von mehrzähnigen Liganden einen starken Einfluß auf die Aktivität sowie die Stereoinduktion des Katalysators ausübt, doch ist es in den meisten Fällen bisher nicht möglich, mittels quantenmechanischer oder semi-empirischer Berechnungen die optimale Katalysatorgeometrie vorauszusagen<sup>161</sup>. Die häufigste Koordinationszahl von einwertigem Kupfer ist vier<sup>162</sup>, wobei das Kupfer(I)-Zentrum tetraedrisch von den vier Liganden umgeben wird. Je nach Art des Liganden werden aber ebenfalls Koordinationszahlen von zwei<sup>163</sup>, drei<sup>164</sup> und in seltenen Fällen auch fünf<sup>165</sup> gefunden. Jørgensen *et al.* haben mittels semi-empirischen Berechnungen zeigen können, dass die Kupfer(I)-Katalysatoren mit dem Dienophil bei der *imino*-Diels-Alder-Reaktion einen tetraedrischen Komplex bilden. Durch die Verringerung des "Bisswinkels" nehmen zweizähnige Liganden wie z.B. BIPHEP eine planare Struktur an, wodurch aus sterischen Gründen eine quadratisch-planare Koordinationsgeometrie des Katalysators begünstigt wird.

Die Verwendung von (+)-Norphos **164** als Ligand führte hingegen wieder zu guten Enantioselektivitäten (Versuch 7), was auf eine optimale Komplexgeometrie schließen lässt. Die Stereoselektivität in Versuch 10 konnte nicht bestimmt werden, da das Produkt dieselben HPLC-Retentionszeiten (Säule: Daicel Chiracel<sup>®</sup> AD-H) wie der Ligand aufwies und die Trennung auch nicht mit veränderten Elutionsmittelverhältnissen und Flussgeschwindigkeiten möglich war.

Weiterhin von Interesse sind die Ergebnisse, die mit den beiden BOX-Liganden **139a** und **139b** erzielt wurden (Versuch 8 und 9). Trotz der unterschiedlichen absoluten Konfiguration führten beide Liganden zur Bevorzugung des (3*S*)-Enantiomers, wobei die sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylreste zu geringeren Selektivitäten führen. Dieselben Ergebnisse wurden bei einer Reihe von Reaktionen, die mit chiralen Bis(oxazolin)-Kupfer(II)-Komplexen katalysiert wurden, festgestellt<sup>166</sup>. Ein Wechsel des Lösungsmittels kann wiederum zu einer bevorzugten Bildung des anderen Enantiomers führen. Aus den Röntgenkristallstrukturen sowie theoretischen Untersuchungen konnte geschlossen werden, dass dieser Effekt maßgeblich von der Katalysatorgeometrie beeinflusst wird. So weisen verschiedene 'Bu-BOX-Kupfer(II)-Substrat-Komplexe eine quadratisch-planare und die Komplexe mit dem Ph-BOX-Liganden **139a** dagegen eine tetraedrische Geometrie auf<sup>167</sup>. Diese Ergebnisse sind nicht unbedingt auf die Kupfer(I)-Komplexe übertragbar, doch ist dies eine mögliche Erklärung, da Jørgensen *et al.* nachgewiesen haben, dass die besten Enantioselektivitäten für die *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit tetraedrisch koordinierten Katalysatoren erzielt werden können. Mit dem Phosphino-Oxazolin-Ligand **138d** konnten im Gegensatz zu den Reaktionen mit dem Tosyl-geschützten Imin nur geringe Enantioselektivitäten erzielt werden. Aufgrund der C<sub>1</sub>-Symmetrie des Liganden gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten der Koordination des Imins, bei denen sowohl aus sterischen als auch aus elektronischen Gründen die jeweils andere enantiotope Seite abgeschirmt wird (Abbildung 4.26). Weiterhin kann das Carbonyl-Sauerstoffatom der Carbamatgruppe ebenfalls eine koordinative Bindung zum Metallion ausbilden, wodurch das Imin als tridentater Ligand fungieren könnte, was in der Abbildung nicht dargestellt ist. Der Angriff des Diens ist bei beiden Möglichkeiten (A und B) aus sterischen Gründen nur von der Seite des flexibleren Oxazolinyrestes möglich. Weiterhin ist der Übergangszustand, bei dem sich das Dien von der der Lewis-Säure abgewandten Seite annähert, energetisch günstiger (siehe Kapitel 4.1), wodurch aus den beiden Koordinationsmöglichkeiten das jeweils andere Enantiomer resultiert. Untersuchungen von Jørgensen *et al.* haben gezeigt, dass sich bei einigen Imin-Dienophilen die beiden Koordinationsmöglichkeiten an den Phosphino-Oxazolin-Kupfer(I)-Komplex energetisch nicht unterscheiden, woraus geringe Stereoselektivitäten resultieren<sup>168</sup>.



Abbildung 4.26: Koordinationsmöglichkeiten des Imins. In beiden Fällen wird der Halbraum oberhalb des Imins von dem Phosphinrest abgeschirmt. Aufgrund der Flexibilität des Oxazolinylrestes ist der Angriff des Diens von unten (grau dargestellt) energetisch begünstigt. Die Annäherung des Cyclopentadiens erfolgt im Fall A von unten links und im Fall B von unten rechts, wodurch jeweils das gegensätzliche Enantiomer gebildet wird.

Chirale Sulfoximine wurden bereits erfolgreich als chirale Liganden für Kupferkatalysierte Carbo-<sup>169</sup> und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen<sup>170</sup> eingesetzt. Am häufigsten wurden dabei Kupfer(II)-Salze verwendet, doch konnten die Cycloadditionen auch mit Kupfer(I)-iodid durchgeführt werden. Im Falle des Sulfoximin-Ligand **166** war eine untypische Schwarzverfärbung der Reaktionslösung nach Zugabe des Imins zu erkennen und das Produkt wurde nur als racemisches Gemisch erhalten. Der Komplex mit dem Sulfoximin-Liganden ist möglicherweise nicht stabil genug, um die Disproportionierung des Kupfer(I) in Kupfer(0) und Kupfer(II) zu verhindern. Die Farbreaktion könnte ein Hinweis auf die Entstehung von elementarem Kupfer sein. Weiterhin kann angenommen werden, dass Sulfoximine generell schlechte Liganden für Kupfer(I)-Ionen sind, da *N*-arylierte Sulfoximine mittels einer Kupfer(I)-katalysierten Variante der Hartwig-Buchwald-Reaktion dargestellt werden<sup>171</sup>. Würden sich während der oben beschriebenen Darstellungsmethode stabile Komplexe bilden, könnten nur schlechte Ausbeuten erzielt werden, da es zur Produkt-Inhibition des Kupfer-Katalysators käme, was aber nicht beobachtet werden konnte.

Kupfer(II) bildet mit Sulfoximin-Liganden teilweise fünffach koordinierte Komplexe mit einer quadratisch-pyramidalen Geometrie<sup>172</sup>. Eine Abweichung von der bevorzugten tetraedrischen Struktur könnte ebenfalls eine Erklärung für die schlechten Ergebnisse sein.

Die Wahl des Anions hat einen bedeutenden Effekt auf die Anzahl der Liganden, die Koordinationssphäre sowie den Charakter der Bindung zwischen den Ionen (Anteil ionische und kovalente Bindung) bei Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-Salzen in organischen Lösungsmitteln<sup>173</sup>, was mittels <sup>63</sup>Cu-NMR-spektroskopischen Untersuchungen festgestellt werden konnte. Je größer der kovalente Bindungsanteil, desto geringer ist die Lewis-Acidität des Kations und folglich die Aktivität als Katalysator. Aus der Tabelle 4.4 ist zu entnehmen, dass das Anion nur einen geringen Einfluß auf die Enantioselektivität der Reaktion ausübt (Versuch 4, 13 und 14) und der Effekt des Liganden weitaus bedeutender ist.

Mit allen Katalysatoren wurden sehr gute Diastereoselektivitäten erzielt (dr > 95:5), wobei das *endo*-konfigurierte Produkt weder spektroskopisch noch chromatographisch nachgewiesen werden konnte. Mit einigen Liganden konnten Enantioselektivitäten von über 70 % ee erzielt werden, doch war es nicht möglich, bessere Selektivitäten zu erlangen. Die Imine liegen als Rotamerengemisch vor (Abbildung 3.12, Seite 23), was, wie zuvor schon diskutiert worden ist, eine mögliche Ursache für die Ergebnisse der enantioselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion sein kann. Die physikalischen Eigenschaften, wie zum Beispiel das Dipolmoment, können bei Rotameren unterschiedlich sein, wodurch die Stärke der Bindung an den Katalysatorkomplex sowie die Komplexgeometrie beeinflusst werden können.

Weiterhin wurde eine *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit dem Tosyl-geschützten Imin **132** durchgeführt (Versuch 1), welches mittels einer thermischen [2+2]-Cycloaddition dargestellt worden ist (Abbildung 4.27)<sup>174</sup>. Die Ausbeuten sowie die Enantiomerenüberschüssen stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen überein, jedoch konnte im Gegensatz zu den Reaktionen mit carbamat-geschützten Iminen der *endo*-konfigurierte Bicyclus isoliert werden, der ebenfalls mit einer guten Stereoselektivität erhalten worden ist.



Abbildung 4.27: Darstellung des Tosyl-geschützten 2-Azabicycloalkens 134. Das *endo*-Produkt 134b konnte ebenfalls isoliert und der Enantiomerenüberschuss bestimmt werden.

In Tabelle 4.5 sind die Ergebnisse der *imino*-Diels-Alder-Reaktionen aufgelistet, die mit den in Abbildung 4.12 (Seite 38) gezeigten chiralen Organokatalysatoren durchgeführt worden sind. Die Ausbeuten sind im Vergleich zu den mit den Kupfersalzen katalysierten Cycloadditionen deutlich geringer.

Tabelle 4.4	5: Überblick	der mit chirale	n Organokatal	vsatoren durch	geführten C	vcloadditionen.
			0			

MeO <sub>2</sub> C	Cbz + (	10 DCM,	mol % X 2 h, -78°C	• _	N-Cbz CO <sub>2</sub> Me
in situ <b>74c</b>					150h
	Versuch	Katalysator X	Ausbeute	% ee <sup>a)</sup>	
	1	145a	46 %	21	
	2	145b	33 %	-	
	3	145c	12 %	-	
	4	146	35 %	7	

a) Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC bestimmt. Hexan/<sup>i</sup>PrOH, Säule: Daicel Chiracel<sup>®</sup> AD-H.

Es konnte nur im Fall des Organokatalysators **145a**, der zusätzlich noch Hydroxygruppen trägt, eine signifikante Enantioselektivität erzielt werden (Versuch 1). Es ist bekannt, dass die Verwendung von Organokatalysatoren mit zusätzlichen funktionellen Gruppen, die ebenfalls komplexbildende Eigenschaften besitzen oder fähig sind, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, zu einer Erhöhung der Affinität zum Substrat führen kann, woraus wiederum bessere Stereoselektivitäten resultieren<sup>136,137</sup>. Die Reaktion mit dem bicyclischen zwitterionischen Imidazoliumkatalysator **146** (Versuch 4) ergab das Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 7 %. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die Imidazoliumsalze generell ein geeignetes Organokatalysatorsystem für die enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit carbamat-geschützten Iminen sind, wobei die Reaktivität und Selektivität noch weiter optimiert werden müssen.

## 4.3 Imino-Diels-Alder-Reaktionen mit Formaldiminen

Der Einsatz von *in situ* aus Methylenbisurethanen dargestellten Formaldiminen bietet eine Möglichkeit zur Darstellung von 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-enen<sup>151a</sup>. Aufgrund der schlechten Ausbeuten der *imino*-Diels-Alder-Reaktionen von carbamat-geschützten Iminen mit 1,3-Cyclohexadien kann diese Reaktion als eine alternative Variante betrachtet werden und wurde daher im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls untersucht. (Benzyloxycarbonylaminomethyl)-carbaminsäurebenzylester **167** konnte in guten Ausbeuten aus Benzylcarbamat und *para*-Formaldehyd dargestellt werden (Abbildung 4.28). Solche Methylenbisurethane stellen Precursor für Formaldimine dar, wobei äquimolare Mengen an BF<sub>3</sub> benötigt werden, da der Katalysator sonst durch das während der Reaktion als Nebenprodukt gebildete Benzylcarbamat deaktiviert werden würde. Es wurden verschiedene cyclische Diene eingesetzt, doch konnten nur mit 1,3-Cyclohexadien gute Ausbeuten erzielt werden. Cyclopentadien scheint unter diesen Bedingungen zu polymerisieren<sup>175</sup> und es konnte kein gewünschtes Produkt isoliert werden.



Abbildung 4.28: Darstellung des Aldimin-Precursors 167 und anschließende *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit einer achiralen und chiralen Lewis-Säure.

Die in Abbildung 4.28 dargestellte Lewis-Säure 171 wurde von Corey *et al.* schon erfolgreich für die stereoselektive Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit Methacrolein verwendet<sup>176</sup>. Es hat sich dabei gezeigt, dass dieses chirale Oxazaborilidinderivat eine vergleichbare Säurestärke wie BF<sub>3</sub> besitzt. Dabei liegt das zwitterionische Addukt 171a leicht im Überschuss vor, was mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen festgestellt werden konnte. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es sich bei dem Kontaktionenpaar 171b um die katalytisch aktive Spezies handelt.

Das chirale Oxazaborilidin wurde in äquimolaren Mengen eingesetzt, um die zuvor erwähnte Deaktivierung der Lewis-Säure zu verhindern. Die niedrigen Temperaturen reichen nicht aus, um das Bisurethan zu spalten, wodurch das 2-Azabicyclo[2.2.2]alken **169** nur in geringen Mengen dargestellt wurde. Da das mit geringen Ausbeuten gebildete Produkt als Racemat vorlag, wurden keine weiteren Versuche durchgeführt. Eine Kupfer-katalysierte enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion scheint aufgrund der im Vergleich zu BF<sub>3</sub> geringeren Lewis-Acidität nicht sinnvoll zu sein, da eine starke Lewis-Säure zur Darstellung des Iminiumions aus Verbindung **167** benötigt wird. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass das bei dieser Reaktion als Nebenprodukt entstehende Carbamat **76a** einen Komplex mit dem Kupfer(I) bildet<sup>177</sup>, was zu einem Austausch des chiralen Liganden des Katalysators und somit zu einer schlechten Stereoselektivität führen kann.



Abbildung 4.29: Regioselektivität der *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien-1-carbonsäuremethylester 87.

In Abbildung 4.29 ist die Reaktion mit dem substituierten cyclischen Dien 87 abgebildet. Von den beiden möglichen Diastereomeren konnte nur die Verbindung *rac*-173 mit geringen Ausbeuten isoliert werden, bei der es sich im Prinzip um eine cyclische  $\beta$ -Aminosäure handelt. Auch in diesem Fall können die Regioselektivität sowie die geringe Ausbeute der Reaktion auf den Akzeptorsubstituenten des Diens zurückgeführt werden, wodurch die Reaktivität des 1,3-Cyclohexadienderivats verringert wird (vergleiche Mechanismus II in Abbildung 4.24). Weiterhin wurden Carbaminsäurebenzylester 76a, ein Spaltprodukt des Bisurethans, sowie das Dien 87 reisoliert.

# 4.4 Versuch der diastereoselektiven Synthese von N-Aminoalkenoyl-2-azabicycloalkenen

In Kapitel 4.1.1 wurde beschrieben, dass durch die Verwendung chiraler Reste am N- und/oder C-Terminus des Imins eine diastereoselektive Reaktionsführung der imino-Diels-Alder-Reaktion möglich ist. Die besten Diastereoselektivitäten wurden mit einem Valinylrest erzielt. Auf die Verwendung von Schutzgruppen kann gerade bei der Synthese von komplexeren Molekülen nicht verzichtet werden, doch resultiert daraus meist eine Verlängerung der Syntheseroute. Außerdem ist es häufig schwierig, orthogonale Schutzgruppen zu finden, die sich unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten wieder abspalten lassen. Es wäre daher von Vorteil, Schutzgruppen zu finden, die im späteren Reaktionsverlauf aufgrund geeigneter funktioneller Gruppen mit in die Synthese einbezogen werden können. Nach der Methode von Steglich et al. wurde daher versucht, eine diastereoselektive Synthese der 2-Azabicycloalkene mit Vinylglycin als chiralem Auxiliar durchzuführen. Die Doppelbindung beeinträchtigt die imino-Diels-Alder-Reaktion nicht und ist generell aufgrund der Vielzahl an möglichen Funktionalisierungen für Folgereaktionen geeignet. Weiterhin werden Verbindungen wie der Bicyclus 180 (Abbildung 4.30) im Laufe dieser Arbeit als Edukte für die Synthese von Azabicycloalkanen mittels einer Tandem-Metathesereaktion verwendet (siehe Kapitel 6.2), weshalb diese Methode ebenfalls von Interesse ist.



Abbildung 4.30: Diastereoselektive Darstellung von 2-((2S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäuremethylester 180 nach der Methode von Steglich *et al.* Die Ausbeute des Dipeptids 180 wurde nicht bestimmt, da die Stereoselektivität aus dem Rohgemisch ermittelt worden ist. Die Struktur des in der Abbildung dargestellten Hauptproduktes konnte mittels Vergleichs der Retentionszeiten (siehe Kapitel 6.1) ermittelt werden.

Aufgrund der Gefahr der Racemisierung und Epimerisierung von Vinylglycin 175 wurde die Peptidkupplung mit Serinmethylester nach der gemischten Säureanhydridmethode mit Chlorameisensäureisobutylester durchgeführt. Aufgrund der großen Bedeutung von Vinylglycin zur Darstellung von Peptidmimetika wurden verschiedene Kupplungsmethoden in der Literatur beschrieben, wobei sich die gemischte Säureanhydridmethode als die beste herausgestellt hat<sup>178</sup>. Dennoch konnte das Dipeptid 176 nur in geringen Ausbeuten isoliert werden, doch fand keine Epimerisierung statt. Die Umsetzung mit Bleitetraacetat und ergab anschließende Einführung der Abgangsgruppe in drei Schritten das Diastereomerengemisch 179a-b mit einer Ausbeute von 16 %. Die Ausbeute der anschließenden imino-Diels-Alder-Reaktion konnte aufgrund der geringen Mengen und Verunreinigungen nicht bestimmt werden. Durch den Vergleich des auf alternativem Wege dargestellten **Bicyclus** 180 (siehe Kapitel 6.1). konnte mittels HPLC ein Diastereomerenüberschuss von 22 % de ermittelt werden. Die Strukturen der in geringeren Ausbeuten gebildeten weiteren drei Stereoisomere konnten aufgrund fehlender Vergleiche nicht bestimmt werden. Die Ursache für die geringe Ausbeute und Diastereoselektivität kann entweder über die im Vergleich zum Valin geringere sterische Abschirmung oder die möglichen Nebenreaktionen wie die Isomerisierung der Doppelbindung oder der Epimerisierung des Vinylglycinylrestes, die durch die Base verursacht werden können, erklärt werden.

## 4.5 Entschützung der 2-Azabicycloalkene

Eine enantioselektiv katalysierte Reaktion zur Darstellung von 2-Azabicycloalkenen, die unter milden Bedingungen und ohne Veränderung der Molekülstruktur entschützt werden können, war bisher noch nicht beschrieben worden. Wie schon in Kapitel 4.2 diskutiert, eignen sich daher Carbamat-Schutzgruppen, die im Rahmen dieser Arbeit erfolgreich in die *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit guten Enantioselektivitäten implementiert werden konnten.

Es existiert eine Vielzahl an Methoden zur Entschützung von Carbamat-geschützten Aminen<sup>179</sup>, doch sind aufgrund der Labilität der 2-Azabicycloalkene **152** nur einige Schutzgruppen, wie zum Beispiel Fmoc, Cbz und Teoc, geeignet. Weiterhin sollte die Entschützung unter Erhalt der Doppelbindung durchgeführt werden können, die für die in dieser Arbeit entwickelten Methoden zur Darstellung von Aza- und Diazabicycloalkanen (Kapitel 5 und 6) essentiell ist. Carbamate können selektiv in Anwesenheit von Estern mit Iodtrimethylsilan gespalten werden können<sup>180</sup>, doch führte diese Methode zur Ringöffung des Bicyclus und zu weiteren Nebenreaktionen. Da aus der hydrogenolytischen Abspaltung der Cbz-Gruppe bzw. sauren Entschützung der Boc-Gruppe der Verlust der für die weiteren Synthesen wichtigen Doppelbindung bzw. eine Ringöffnung mittels Hoffmann-Eliminierung resultieren würden, wurden alle weiteren Synthesen mit der Fmoc-Schutzgruppe durchgeführt. Die besten Ergebnisse bei der Entschützung konnten mit Piperidin als Base erzielt werden (Abbildung 4.31).



Abbildung 4.31: Entschützung der carbamat-geschützten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureester.

Carpino *et al.* haben eine alternative Fmoc-Entschützungsmethode mit TAEA entwickelt, die sich für kontinuierliche Flüssigphasen-Peptid-Synthesen eignet (Methode (ii) in Abbildung 4.31)<sup>181</sup>. Der Vorteil gegenüber der Methode mit Piperidin als Base liegt in der Wasserlöslichkeit und der daraus resultierenden einfachen Entfernung des Fulven-Addukts aus der Reaktionsmischung. Im Falle der 2-Azabicycloalkene **152b** wurden jedoch 70 % des Edukts reisoliert und somit erfolgte die Entschützung weiterhin mit Piperidin als Base.

# **5 DIAZABICYCLOALKANE**

In der Arbeitsgruppe von Wolfgang Maison ist eine neue Syntheseroute entwickelt worden, die einen Zugang zu den Diazabicycloalkanen **IV** (Abbildung 2.8, Seite 13) in wenigen Schritten und guten Ausbeuten ermöglicht, wobei eine Vielzahl an funktionellen Gruppen in den Aminosäureseitenketten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> toleriert werden. Darüber hinaus ist neben der gezielten Kontrolle aller Stereozentren und der Ringgröße auch die Einführung geeigneter Linkergruppen realisierbar. Solche Linkereinheiten sind wichtig, wenn die Entwicklung modularer Dipeptidmimetika basierend auf einer Aza- bzw. Diazabicycloalkanstruktur im Vordergrund steht, die mit funktionellen Molekülen wie Radiometallchelatoren oder Fluoreszensmarkern verknüpft werden und somit fürs Tumor-Targeting und Imaging eingesetzt werden können<sup>182</sup>.

Verbindung **XV** (Abbildung 5.1) ist eine geeignete Zielstruktur, die das Diazabicycloalkangerüst in Form eines Aminals präsentiert. Ein offensichtlicher Ansatz für eine retrosynthetische Analyse dieser bicyclischen Peptidmimetika beginnt mit einer Zerlegung des bicyclischen Ringsystems entlang der tertiären Amidbindung und der Aminalfunktion. Eine substituierte cyclische Aminosäure vom Typ **XIV** ist daher eine Schlüsselverbindung in dem Syntheseschema. Stereoselektive Synthesen zu geeignet substituierten Prolinen<sup>183</sup> und Pipecolinsäuren<sup>184</sup> sind bekannt, jedoch sind die meisten dieser Synthesewege vielstufig. In der Literatur finden sich nur wenige Beispiele für kurze und elegante Routen zu 3,5-substituierten Prolinderivaten und 3,6-substituierten Pipecolinsäuren und eine effiziente Route war bereits in der Arbeitsgruppe etabliert<sup>185</sup>.



Abbildung 5.1: Retrosynthetische Analyse der Dipeptidmimetika V.
Eine wichtige Zwischenstufe dabei ist das Azabicycloalken XIII, welches ausgehend von einem cyclischen Dien und einem chiralen Imin in einer diastereoselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion synthetisiert werden kann<sup>186</sup>. Die Doppelbindung des 2-Azabicycloalkens wird anschließend bishydroxyliert und das sekundäre Amin nach der Entschützung acyliert. Die oxidative Spaltung des vicinalen Diols **XIV** führt nach einem Ringschluß zum Halbaminal **XV** (Weg **A** in Abbildung 5.1).

Die Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe ermöglicht es, Verbindung XIII zu entschützen, ohne dabei die Doppelbindung zu beeinflussen. In Analogie zu Weg A ergibt sich somit ein alternativer Syntheseweg mit derselben Reaktionssequenz. Jedoch ist Weg B, der im Rahmen dieser Arbeit anhand einer Beispielsysnthese für einen Inhibitor des Prostata spezifischen Membranantigens etabliert werden soll (siehe Kapitel 5.2), insgesamt um eine Stufe kürzer, da aufgrund der anderen Schutzgruppe die Modifikation der Doppelbindung nicht notwendig ist. Weiterhin soll das in Abbildung 5.1 dargestellte Konzept für die Entwicklung einer Totalsynthese des Naturstoffs Spirotryprostatin A erweitert werden (siehe Kapitel 5.1).

#### 5.1 Entwicklung einer neuen Synthese von Spirotryprostatin A

Es ist eine Reihe von Pilzmetaboliten bekannt, die eine 1,4-Diazabicycloalkan-Struktur aufweisen, von denen aber im folgenden nur die Klasse der Tryprostatine näher beschrieben werden soll (Abbildung 5.2). Tryprostatine sind cyclische Dipeptide aus einer prenylierten Tryptophan- und einer Prolin-Einheit, die eine Diketopiperazin-Struktur bilden.



Abbildung 5.2: Überblick der verschiedenen Tryprostatin-Strukturen.

Exkurs: Die Verbindungsklasse der Tryprostatine

Die Tryprostatine<sup>187</sup>, Cyclotryprostatine<sup>188</sup> und Spirotryprostatine<sup>187c,188</sup> wurden aus dem Pilz *Aspergillus fumigatus* BM939<sup>VII</sup> isoliert. Tryprostatine sind die einfachsten Verbindungen dieser Klasse und es sind zwei Derivate bekannt, welche sich durch

<sup>&</sup>lt;sup>VII</sup> Aspergillus fumigatus ist ein Schimmelpilz und ein natürlicher Bestandteil des Hausstaubs, wobei der optimale Temperaturbereich für das Wachstum zwischen 12 und 56°C liegt. Die Stoffwechselprodukte des Aspergillus fumigatus sind für den Menschen sehr giftig und können u. a. Lebensmittelvergiftungen verursachen.

die Anwesenheit einer Methoxygruppe am aromatischen Ring unterscheiden<sup>189</sup>. Osada *et al.*<sup>190</sup> haben nachgewiesen, dass diese Substanzen Zellzyklusinhibitoren sind, welche die G2/M-Phasen-Progression hindern, indem es durch die Bindung an das C-terminale Ende von Tubulin zu Wechselwirkungen mit den Mikrotubuli-assozierten Proteinen (MAPs) kommt<sup>191</sup>. Somit greifen die Tryprostatine am gleichen Wirkungsort wie dem der Mitoseinhibitoren Taxol<sup>®</sup> (Paclitaxel), Epothilon und einer Reihe von Polyketiden<sup>192</sup> sowie der Vinca Alkaloide an. Weiterhin hat sich herausgestellt, dass Tryprostatin A auch bei einigen Krebszelllinien, die eine *Multidrugresistance* zeigen, aufgrund der Inhibierung spezifischer, am Aufbau von Effluxpumpen<sup>VIII</sup> beteiligter, Proteine eine Wirksamkeit aufweisen<sup>193</sup>. Das wohl bekannteste Spindelgift Taxol und die Epothilone stabilisieren die Mikrotubuli, wohingegen die Vinca Alkaloide deren Aufbau hemmen<sup>194</sup>. Aufgrund der steigenden Resistenz von Krebszelllinien gegenüber einer wachsenden Anzahl von Chemotherapeutika, steigt das Interesse an neuen Wirkstoffen, wie z. B. den Tryprostatinen<sup>195</sup>.

Von den Cyclotryprostatinen sind vier Derivate bekannt, die sich in der Konfiguration des Stereozentrums an C-12 und durch den Substituenten an C-13 unterscheiden (Abbildung 5.2). Die Cyclotryprostatine sind dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung zwischen der Isoprenylgruppe und dem Stickstoffatom der Tryptophan-Einheit vorliegt<sup>187c,188</sup>.

Spirotryprostatine sind die komplexesten Verbindungen dieser Substanzklasse, da sie an der C-3-Position ein quartäres stereogenes Zentrum in Form einer Spirooxindoleinheit enthalten. Die Verbindung wurde erstmals 1996 von Osada beschrieben<sup>196</sup>. Die genaue Wirkmechanismus der Spirotryprostatine innerhalb der Zelle und die exakte Ursache für die Inhibition des Zellzyklus sind jedoch noch nicht bekannt. Spirotryprostatin B **182** (IC<sub>50</sub> = 14.0  $\mu$ M) ist um mehr als das Zehnfache wirksamer als Spirotryprostatin A **181** (IC<sub>50</sub> = 197.5  $\mu$ M). Dies könnte darauf beruhen, dass die Anwesenheit der Methoxygruppe am aromatischen Ring von Spirotryprostatin A aufgrund sterischer Wechselwirkungen mit den MAPs die cytotoxische Wirkung vermindert.

Die größte Herausforderung bei der Synthese beider Spirotryprostatinderivate ist das quartäre Spirooxindolzentrum, die Isobutenylgruppe an der benachbarten C-18-Position und beim Spirotryprostatin B die Doppelbindung zwischen C-8 und C-9 (Abbildung 5.3).



Abbildung 5.3: Grundbausteine von Spirotryprostatin.

VIII Effluxpumpen kommen in Bakterien, Pilzen, tierischen sowie menschlichen Zellen vor und bewirken die Ausscheidung spezifischer Substanzen, wie z. B. Antibiotika und Cytostatika, wodurch diese Zellen bei einer Überexpression der verantwortlichen Gene eine Resistenz gegenüber zelltoxischen Verbindungen entwickeln können.

Die erste Totalsynthese von Spirotryprostatin A 181 wurde 1998 von Danishefsky et al. durchgeführt<sup>197</sup>. Anschließend wurden alternative Syntheserouten beider Verbindungen von Ganesan<sup>198</sup>, Williams<sup>199</sup>, Carreira<sup>200</sup>, Overman<sup>201</sup> und Fuji<sup>202</sup> entwickelt. Abbildung 5.4 gibt einen schematischen Überblick der verschiedenen in der Literatur beschriebenen Synthesestrategien. Bis auf das Synthesekonzept von Overman et al. basieren alle Synthesen auf Tryptophanderivaten (Indolderivaten) als Ausgangsverbindungen, wobei zunächst das quartäre stereogene Zentrum und anschließend die Diketopiperazinstruktur aufgebaut wird. Ein Nachteil dieser Synthesen besteht in den teilweise kommerziell nicht erhältlichen und synthetisch anspruchsvollen Ausgangsverbindungen. Es ergeben sich außerdem Schwierigkeiten in Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Studien bei der Variation der Synthesen sowie der Darstellung von Spirotryprostatinderivaten, da Funktionalitäten schon am Anfang der Synthese eingeführt werden müssen.



Overman, Angew., 2000

Abbildung 5.4: Literaturbekannte Syntheserouten für Spirotryprostatin.

Im Folgenden soll kurz auf die Totalsynthese von Spirotryprostatin A von Danishefsky *et al.* eingegangen werden. Die Synthese geht von dem Aldehyd **183** und dem 6-Methoxytryptophanderivat **184** aus. Durch eine Pictet-Spengler-Reaktion wurde ein Sechsring aufgebaut, wobei das gewünschte Produkt **185** mit einer *cis*-Konfiguration an der C-18-Position aufgrund kinetischer Kontrolle in einem Verhältnis von 2:1 gebildet wurde (Abbildung 5.5).



Abbildung 5.5: Totalsynthese von Spirotryprostatin A 181 nach Danishefsky<sup>197a</sup>.

Die Umsetzung von 185 mit *N*-Bromsuccinimid in einem THF/Essigsäure/Wasser-Gemisch und anschließende Entschützung des Amins lieferte das Oxindol 186, welches vermutlich durch die Umlagerung eines Bromhydrinderivats entsteht. Als nächstes wurde die Diketopiperazineinheit aufgebaut, in dem das Oxindol 186 mit einem *N*-geschützten Prolin-Säurechlorid gekuppelt wurde und die Abspaltung der Schutzgruppe automatisch zu einer Ringschlußreaktion führte. Die Einführung der Isobutenylgruppe gelang mittels Oxidation des Thioethers und anschließender Pyrolyse des Sulfoxids. Es wurde dabei ein Isomerengemisch erhalten, wobei das Nebenprodukt mit Rhodiumtrichlorid zum Spirotryprostatin A 181 isomerisierte. Die Totalsynthese von Danishefsky liefert Spirotryprostatin A in einer Gesamtausbeute von 12 %.

Eine alternative retrosynthetische Zerlegung von Spirotryprostatin A ergibt, dass der vom Tryptophan abgeleitete Ring einem 3,5-disubstitiertem Prolinderivat entspricht und die Diketopiperazineinheit somit einem *cyclo*-[L-Pro-L-Pro]-Derivat entspricht. Das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Synthesekonzept der auf einer 1,4-Diazabicycloalkanstruktur basierenden Dipeptidmimetika geht von 2-Azabicycloalkenen aus, die im Allgemeinen als maskierte 3,5-disubstituierte Prolin- bzw. 3,6-disubstituierte Pipecolinsäurederivate betrachtet werden können. Abbildung 5.6 veranschaulicht das von uns entwickelte Synthesekonzept zur Darstellung von Spirotryprostatin A, welches generell mit dem in Abbildung 5.1 dargestellten Syntheseschema vergleichbar ist.



Abbildung 5.6: Retrosynthetische Analyse von Spirotryprostatin A (181).

Die von uns vorgeschlagene Syntheseroute unterscheidet sich von den bereits in der Literatur beschriebenen Synthesen vor allen Dingen in der Hinsicht, dass zuerst die Diketopiperazineinheit und nicht das Spirooxindolgerüst aufgebaut werden soll. Wichtige Zwischenstufe ist das 3,5-disubstituierte Prolinderivat XVII, welches aus der oxidativen Spaltung der Doppelbindung des mit Prolin gekuppelten 2-Azabicycloalkens XVI zur Dicarbonsäure resultiert. Die Entschützung des Prolins führt spontan zum Ringschluss, wobei die freien Carbonsäuren zuvor verestert werden müssen. Dabei sollte eine orthogonale Schutzgruppenstrategie verfolgt werden (Reste R und R' in Abbildung 5.6), damit sich keine Regioselektivitätsprobleme während der Cyclisierung zum Diketopiperazin XVIII sowie der anschließenden Kupplung eines 2-Bromanisidinderivats mit dem Ester an der C-3-Position ergeben. Verbindung XIX stellt die Vorstufe für die intramolekulare Cyclisierung zum Spirooxindol dar. In der Literatur wurden einige Versuche erfolgreich an Beispielsubstanzen durchgeführt, die weiter unten beschrieben werden sollen (Abbildung 5.13). Die Isobutenylgruppe kann mittels Reduktion des Esters an der C-18-Position zum Aldehyd und anschließender Julia-Kocieński-Olefinierung dargestellt werden<sup>200a</sup>. Die Epimerisierung des stereogenen Zentrums an der C-9-Position führt zur Zielverbindung mit der exakten absoluten Konfiguration und kann nach einer von Williams et al. beschriebenen Methode durchgeführt werden<sup>199b</sup>.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Route hat gegenüber den literaturbekannten Totalsynthesen den Vorteil, dass sie eine große Diversität in Bezug auf die Einführung verschiedener funktioneller Gruppen, dem Aufbau der stereogenen Zentren sowie der Ringgrößen aufweist. In wenigen Stufen ist somit ein breites Spektrum von Derivaten des Spirotryprostatin A durch eine allgemein anwendbare Syntheseroute zugänglich. Als Ausgangsmaterialien für die Darstellung von Spirotryprostatin A wurden die mittels diastereoselektiver *imino*-Diels-Alder-Reaktion erhaltenen 2-Azabicycloalkene **122** verwendet, die anschließend mit katalytischen Mengen an  $K_2OsO_2(OH)_4$  und  $K_3Fe(CN)_6$  als Cooxidanzien bei Raumtemperatur bishydroxyliert wurden (Weg A, Abbildung 5.1). Anschließend wurde das chirale Auxiliar hydrogenolytisch abgespalten und der Bicyclus mit einem geschützten Prolinderivat gekuppelt.



Abbildung 5.7: Synthese der Ausgangsverbindungen 188a-c für die oxidative Spaltung.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der oxidativen Spaltung der vicinalen Diole 188 zur Darstellung der wichtigen Zwischenstufe XVII in Abbildung 5.6. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Varianten durchgeführt, nämlich zum einen die Glykolspaltung und anschließende Oxidation des Bisaldehyds und zum anderen die direkte Umsetzung zur Dicarbonsäure mittels Lemieux-von Rudloff-Oxidation. Interessanterweise ergab die Glykolspaltung der 2-Azabicyclo[2.2.1]heptanderivate 188 mit Natriumperiodat statt des Bisaldehyds fast ausschließlich die 3-Oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octanderivate 189 (Abbildung 5.8), bei denen es sich um die cyclischen Halbacetale handelt. Der Nachweis der bicyclischen Struktur erfolgte durch die NOESY- und HMBC-Signale der acetalischen Protonen. Die Bisaldehyde konnten aus den cyclischen Halbacetalen durch längeres Aufbewahren bei erhöhten Temperaturen im Hochvakuum dargestellt werden, wobei im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum immer noch einen geringer Anteil des Halbacetals zu erkennen war. Die oxidative Spaltung des 2-Azabicyclo[2.2.2]octans 188c hingegen ergab den gewünschten Bisaldehyd 190c mit guten Ausbeuten. Die NMR-spektroskopische Analyse der Substanz ließ lediglich eine leichte Verunreinigung mit einem Acetal oder Halbacetal erkennen, wobei nicht festgestellt werden konnte, ob es sich hier ebenfalls um eine bicyclische Verbindung handelt. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Resultate könnten die Ringgrößen des resultierenden Bicyclus sein.



Abbildung 5.8: Glykolspaltung mit Natriumperiodat. Als Hauptprodukt entstehen bei der oxidativen Spaltung der 2-Azabicyclo[2.2.1]alkane 188 3-Oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octanderivate 189, die nach längerer Zeit bei 50°C im Hochvakuum in die Bisaldehyde 190 überführt werden können.

Die Dicarbonsäuren **191** konnten mittels Oxidation mit Natriumchlorit nur im Falle der Bisaldehyde in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Abbildung 5.9). Da die Bildung des postulierten intermediären Chlorigsäurehalbesters<sup>203</sup> sowohl für Aldehyde als auch Acetale möglich sein sollte, können die Ergebnisse nur mit sterischen Effekten erklärt werden.



Abbildung 5.9: Oxidation mit Natriumchlorit. Reaktionsbedingungen i): NaClO<sub>2</sub>, 2-Methylbut-2-en, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O, <sup>*t*</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O, 6 h, RT. <sup>a)</sup> Als Edukte wurden die Bisaldehyde 190 verwendet. <sup>b)</sup> Als Edukte wurden die Bicyclen 189 verwendet.

Die direkte Umsetzung des Diols **188** mittels Lemieux-von Rudloff-Oxidation ergab die Dicarbonsäure **191** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Abbildung 5.10) und ist somit aufgrund der Verkürzung der Synthese um einen Reaktionsschritt besser geeignet als die zuvor beschriebene Variante mit Natriumperiodat und Natriumchlorit.



Abbildung 5.10: Oxidative Spaltung des vicinalen Diols 188 mittels Lemieux-von Rudloff-Oxidation.

Aufgrund der C-H-Acidität des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms von Carbonylen (pK<sub>a</sub>  $\approx 16$ )<sup>IX</sup> und Carbonsäurederivaten (pK<sub>a</sub>  $\approx 24.5$ ) ergibt sich im Falle der Bisaldehyde **190** die Möglichkeit zur Epimerisierung der stereogenen Zentren<sup>204</sup> an der 2-, 3-, 5- und 2'-Position (Abbildung 5.11), indem mit einer starken Base zunächst das Enolat gebildet wird, welches dann anschließend protoniert wird. Dies könnte zu interessanten Substitutionsmustern der 3,5-disubstiuierten Prolin- bzw. 3,6-disubstituierten Pipecolinsäurederivaten führen, die im Allgemeinen nur schwer zugänglich sind.



Abbildung 5.11: Epimerisierungsversuche des Bisaldehyds 190b.<sup>a)</sup> Die Angabe der Ausbeute fehlt, da ein Gemisch der Diastereomere 190b und 190d vorliegt, wobei es sich bei den dargestellten Verbindung um das Hauptprodukt handelt.

Nach der Umsetzung mit Triethylamin bei Raumtemperatur konnte das Edukt **190b** quantitativ reisoliert werden. Dies könnte zum einen mit einer zu geringen Basizität von Triethylamin erklärt werden, zum anderen damit, dass es sich bei dem Edukt um das thermodynamisch stabilste Regioisomer handelt. Die Reaktion mit Lithiumdiisopropylamid führte zu einem Diastereomerengemisch, wobei hauptsächlich die in Abbildung 5.11 gezeigte

<sup>&</sup>lt;sup>IX</sup> Die angegeben  $pK_a$ -Werte gelten für Verbindungen folgender Struktur: H-CR<sub>2</sub>-EWG (EWG = *electron withdrawing group*). Die  $pK_a$ -Werte der  $\alpha$ -Kohlenstoffatome der Bisaldehyde werden bedeutend kleiner sein, da mehrere elektronenziehende Gruppen benachtbart sind und diese somit die Acidität steigern.

Verbindung **190d** vorlag. Die all-*cis*-Anordnung der Substituenten in Fünf- und Sechsringen bildet ein interessantes Strukturmotiv, welches ebenfalls bei der "Kemp's Trisäure" (*cis,cis*-1,3,5-Trimethylcyclohexan-1,3,5-tricarbonsäure)<sup>205</sup> zu finden ist, die als struktur-dirigierendes Templat in der Konstruktion von Kollagen-artigen Helixmodulen eingesetzt worden ist<sup>206</sup>.

Diese all-*cis*-Konfiguration konnte nur indirekt durch die NOESY-Signale zwischen den Protonen an der 2-, 3- und 5-Position, welche im Edukt nicht zu sehen sind, nachgewiesen werden, doch sprechen einige Überlegungen dafür. So handelt es sich bei LDA um eine harte Base, die nach dem HSAB-Prinzip von Pearson<sup>207</sup> eher mit einer harten Säure reagieren wird. Die chemische Verschiebung im <sup>1</sup>H-NMR ist ein Indiz für die Polarisierbarkeit des Protons und somit für die Härte. Das Signal vom Proton 2-H der Verbindung **190b** ist am weitesten tieffeldverschoben und sollte daher theoretisch bevorzugt von der Base angegriffen werden. Die wässrigen Bedingungen während der sauren Aufarbeitung können wieder zur Bildung des cyclischen Halbacetals führen, das mittels Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen die all-*cis*-Konfiguration stabilisieren kann.

Die direkte Umsetzung der freien Säure **191b** zu Verbindung **194a** gelang nicht und somit wurde der in der Literatur beschriebene Weg zur Darstellung von Diketopiperazinen mittels Aminolyse eines Carbonsäuresters gewählt<sup>208</sup>. Die Veresterung der Dicarbonsäuren mit Trimethylsilyldiazomethan ergab die gewünschten Produkte **192a-c** in sehr guten Ausbeuten (Abbildung 5.12), wohingegen die Reaktion mit Methyliodid unter basischen Bedingungen zur Spaltung der Amidbindung führte, was nicht in der Abbildung dargestellt ist.



Abbildung 5.12: Darstellung der Diketopiperazine 194.

Die anschließende Entschützung des Prolinylrestes führte in guten Ausbeuten zu den Diketopiperazinen **193a-c**, die anschließend verseift worden sind. Die in diesem Kapitel gezeigte Synthesesequenz eignet sich somit zur stereoselektiven Darstellung hochsubstituierter Diketopiperazinderivate, welche aufgrund ihrer strukturdirigierenden Eigenschaften eine interessante Substanzklasse von Peptidmimetika darstellen<sup>209</sup>. *Cyclo*-[L-Pro-L-Pro]-Derivate weisen eine bootartige Konformation auf, da in diesem Fall die C<sup> $\alpha$ </sup>-C<sup> $\beta$ </sup>-Bindungen beider Prolinylreste eine pseudoäquatoriale Position einnehmen können<sup>210</sup>.

Die NMR-spektroskopische Analyse des Diketopiperazins **194b** ergab, dass die Verbindung in zwei verschiedenen Konformationen vorliegt. Aufgrund der konformativen Flexibilität von Sechsringen kann angenommen werden, dass bei letzterer Verbindung der mittlere Ring auch eine planare Struktur einnehmen kann, die normalerweise bei *cis*-Diketopiperazinen vorzufinden ist<sup>210a</sup>. Befindet sich an der C-2-Position (Nummerierung siehe Abbildung 5.12) der *cyclo*-[L-Pro-L-Pro]-Diketopiperazine ein weiterer Substituent, so hat die relative Konfiguration bezogen auf das stereogene Zentrum an der C-10a-Position einen wesentlich Einfluss auf die Konformation sowie die Flexibilität des Ringsystems. Untersuchungen haben ergeben, dass *cis*-konfigurierte, an der 2-Position substituierte Diketopiperazine, wie Verbindung **194a**, im Gegensatz zu den *trans*-konfigurierten Systemen relativ flexibel sind<sup>211</sup>. Die Eigenschaften von Diketopiperazinen auf Prolinbasis wurden von Robinson *et al.* untersucht<sup>212</sup> und es wurden in diesem Zusammenhang *loop*-Mimetika entwickelt, die mittels Festphasen-Synthese in eine Hexapeptid-Modellsequenz integriert worden sind<sup>213</sup>. Dieses Modellsystem nimmt in wässriger Lösung eine stabile  $\beta$ -turn-Konformation ein.



Abbildung 5.13: Schematischer Überblick der literaturbekannten Spirooxindolsynthesen ausgehend von Cycloalkangerüsten.

Wie schon erwähnt, sind in der Literatur verschiedene Varianten zur Darstellung von Spirooxindolen **XXI** ausgehend von Cycloalkangerüsten beschrieben worden, die schematisch in Abbildung 5.13 dargestellt sind. Sterisch anspruchsvolle Spirooxindole können mittels der von Baldwin *et al.* entwickelten Hetero-Claisen-Umlagerung (Variante **A**) erhalten werden, wobei geringe Stereoselektivitäten erzielt werden<sup>214</sup>.

Die Varianten **B** und **C** gehen von ähnlichen Edukten aus. Die Heck-analoge intramolekulare Palladium-katalysierte Cyclisierung (Variante B) wurde am häufigsten in der Literatur beschrieben<sup>215</sup>. Sie bietet die Möglichkeit, eine Vielzahl an Edukten mit guten bis sehr guten Ausbeuten umzusetzen und es konnten durch den Einsatz chiraler Katalysatoren Reaktionen mit guten Enantioselektivitäten an Testsystemen durchgeführt werden<sup>215c</sup>. Bei Variante C handelt es sich um eine radikalische Cyclisierung mit einem Azoinitiator, bei der anstatt der sonst verwendeten Organozinnhydride Diethylphosphinoxid als Dehalogenierungsreagenz verwendet wird<sup>216</sup>. Die Varianten A und B sind ebenfalls für heterocyclische Ausgangsverbindungen geeignet.

Die Palladium-katalysierte Spirocyclisierung ist aufgrund der Reaktionsbedingungen und der Variabilität bezüglich der Edukte gerade in Hinblick auf die Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen von Spirotryprostatinderivaten besonders geeignet. Der Mechanismus der Cyclisierung (Abbildung 5.14) verläuft vermutlich über die oxidative Addition des Halogenaromaten (**XXII**) gefolgt von der Bildung eines Arylpalladium-Amidenolat-Intermediats (**XXIV**) und einer reduktiven Eliminierung.



Abbildung 5.14: Postulierter Mechanismus der Palladium-katalysierten Spirocyclisierung<sup>215c</sup>.

Die Darstellung des 2-Bromanisidinderivats **198** gelang ausgehend von 1-Brom-4methoxy-2-nitrobenzol **195** in drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 67 % (Abbildung 5.15).



Abbildung 5.15: Darstellung des 2-Bromanisidinderivats 198 für die intramolekulare Heck-Cyclisierung.

Die Kupplung des Anisidinderivats **198** mit dem Diketopiperazin **194a** erfolgte mit Hilfe der gemischten Säureanhydridmethode, wobei das gewünschte Produkt **199** nur mit geringen Ausbeuten erhalten wurde (Abbildung 5.16). Das gemischte Säureanhydrid **200** wurde mit 44 % Ausbeute erhalten, was auf eine verminderte Reaktivität des geschützten 2-Bromanisidinderivats schließen lässt.



Abbildung 5.16: Darstellung der Ausgangsverbindung für die intramolekulare Heck-Kupplung 199 durch die gemischte Säureanhydridmethode.

Als nächstes wurde versucht, die Kupplung über das *in situ* mittels TFFH dargestellte Säurefluorid durchzuführen (Abbildung 5.17). Der Umsatz des Eduktes **194a** konnte dünnschichtchromatographisch verfolgt werden, doch wurde nach der wässrigen Aufarbeitung kein Produkt erhalten. Die Überführung des Diketopiperazins in das Säurechlorid wurde aufgrund der möglichen Racemisierung bei der Reaktion mit Thionylchlorid bzw. Oxalylchlorid nicht durchgeführt. Das gewünschte Produkt konnte auch nicht durch eine Kupplung nach dem König-Geiger-Verfahren dargestellt werden. Da die geschützten 2-Bromanisidinderivate offensichtlich eine zu geringe Reaktivität aufweisen, wurde weiterhin versucht, das Diketopiperazin **194b** mit dem ungeschützten Amin **196** mittels Mukaiyama-Reagenz (2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid) als Aktivator umzusetzen.



Abbildung 5.17: Weitere Versuche zur Darstellung der Ausgangsverbindungen für die intramolekulare Heck-Kupplung. Mukaiyama-Reagenz: 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid.

Da auch die letztere Reaktion nicht zur Darstellung der Ausgangsverbindungen für die Palladium-katalysierte Spirocyclisierung geeignet schien, wurde die in Abbildung 5.18 gezeigte Reaktion mit den geringen Mengen der nach der gemischten Säureanhydridmethode dargestellten Verbindung **199** durchgeführt.



Abbildung 5.18: Palladium-katalysierte Spirocyclisierung.

Es hat sich gezeigt, dass während der Palladium-katalysierten Spirocyclisierung Regioselektivitätsprobleme auftraten. Die Bildung des im Verlauf der Cyclisierung intermediär auftretenden Enolates (siehe Mechanismus in Abbildung 5.14) kann sowohl mit dem Amid an der C-2-Position als auch mit dem Ester an der C-3-Position erfolgen, wobei aus dem letzteren Verbindung **202b** resultiert. Aus den in Abbildung 5.11 dargestellten Epimerisierungsversuchen konnte bereits geschlossen werden, dass das Proton an der C-3-Position eine relativ hohe Acidität aufweist. Das Gemisch der Cyclisierungsprodukte **202a** und **202b** wurde mit einer Gesamtausbeute von 70 % erhalten, konnte jedoch säulenchromatographisch nicht getrennt werden. Die Bildung der Verbindungen konnte massenspektroskopisch sowie anhand der signifikanten chemischen Verschiebung der Protonen bzw. Kohlenstoffatome im NMR-Spektrum an der neu ausgebildeten C-C-Bindung nachgewiesen werden.

#### 5.2 Darstellung von PSMA-Inhibitoren

Da eine Vielzahl peptidischer Rezeptoren auf menschlichen Krebszellen überexprimiert wird, stellen sie interessante Ziele für das Konzept modularer Liganden in der Krebsdiagnostik dar<sup>217</sup>. Ein Beispiel für einen solchen peptidischen Rezeptor ist das auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen vorkommende Prostata spezifische Membranantigen (PSMA). PSMA wird sowohl in der gesunden Prostata als auch in Prostatakarzinomen in hohem Maße exprimiert. Die Expression von PSMA ist dabei jedoch mit 600 000 bis 800 000 Exemplaren pro Krebszelle in Prostatakarzinomen gegenüber der gesunden Prostata deutlich erhöht und spezifisch für das Prostatagewebe. Daher wird PSMA seit einiger Zeit als Ansatzpunkt für die Diagnose und Therapie von Prostatakrebs diskutiert<sup>218</sup>.

PSMA ist ein 100 kDa Typ-II-Transmembran-Glycoprotein<sup>X</sup> mit einem Zink-Kation im aktiven Zentrum. Außer auf der Oberfläche von Prostatakrebszellen kommt PSMA als NAALADase (*N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase*) im Gehirn auf der Oberfläche von Neuronen vor. PSMA ist homolog zu dieser Neuropeptidase, die den Neurotransmitter Glutamat aus dem natürlichen Substrat NAAG (*N*-Acetyl-Aspartylglutamat) freisetzt (Abbildung 5.19).



Abbildung 5.19: Die NAALADase Aktivität von PSMA.

Unabhängig davon wurde PSMA aus dem Schweinejejunum als lumenale Pteroylpoly-γ-Glutamat Carboxypeptidase (Folat-Hydrolase) kloniert<sup>219</sup>. Trotz der drei Namen dieses Enzyms und der zwei bisher definierten enzymatischen Aktivitäten soll im Folgenden nur der Name PSMA verwendet werden.

Liganden mit niedrigen Molekulargewichten wie Peptidmimetika haben eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften wie schnelle Bioverfügbarkeit, gute Tumorpenetration und eventuell orale Verfügbarkeit. Da diese Liganden an extrazelluläre Bereiche von PSMA binden sollen, müssen sie nicht zellgängig sein. Die Entwicklung niedermolekularer Liganden für PSMA hat sich bisher auf die Inhibierung der NAALADase-Aktivität beschränkt. Da durch die Inhibierung der NAALADase-Aktivität von PSMA der synaptische Glutamatspiegel gesenkt wird, diente PSMA zunächst als Ziel für die Behandlung

<sup>&</sup>lt;sup>X</sup> Transmembranproteine werden aufgrund ihrer Orientierung in verschiedene Gruppen eingeteilt. Während sich der C-Terminus von Typ-II-Transmembranproteinen auf der Zelloberfläche und der N-Terminus im Zellinneren befinden, sind Typ-I-Transmembranproteine umgekehrt orientiert. Typ-I- und Typ-II-Transmembranproteine enthalten eine Transmembranhelix. Typ-III-Transmembranproteine verfügen über mehrere Transmembrandomänen und sowohl der C- als auch der N-Terminus befinden sich im Cytosol.

verschiedener neurodegenerativer Krankheiten<sup>220</sup>. Die Synthesen verschiedener Inhibitoren, Phosphonate<sup>221</sup> Phosphinate<sup>222</sup>. darunter und die Analoga des tetraedrischen Hydrolyseintermediates von NAAG darstellen<sup>223</sup>, sind literaturbekannt. Für PSMA-Inhibitoren auf der Basis von konformativ fixierten Peptidmimetika waren bislang nur wenige Beispiele bekannt<sup>224</sup>. In unsererem Arbeitskreis wurden PSMA-Inhibitoren basierend auf einer 1.4-Diazabicycloalkanstruktur sowie die schematisch in Abbildung 5.1 dargestellte neue Syntheseroute zu dieser Verbindungsklasse entwickelt. Es wurden Struktur-Wirkungs-Beziehungen untersucht, wobei festgestellt wurde, dass das in Abbildung 5.20 dargestellte Asp-Glu-Mimetikum 203 die größte Aktivität aufweist.



Abbildung 5.20: Asp-Glu-Mimetikum 203 mit der größten Aktivität gegenüber PSMA.

Diese neue Syntheseroute ermöglicht einen Zugang zu den Diazabicycloalkanen IV in wenigen Schritten und guten Ausbeuten, die eine Toleranz gegenüber einer Vielzahl an funktionellen Gruppen in den Aminosäureseitenketten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> aufweisen. Darüber hinaus ist neben der gezielten Kontrolle aller Stereozentren und der Ringgröße auch die Einführung von Linkergruppen realisierbar. Geeignete Linkereinheiten sind essentiell, da die Entwicklung modularer Diazabicycloalkane im Vordergrund stand, die mit funktionellen Molekülen wie Radiometallchelatoren oder Fluoreszensmarkern verknüpft werden können.

Ausgehend vom ungeschützten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en **152a** (Abbildung 4.31, Seite 59) konnte anhand eines Beispiels die generelle Anwendbarkeit der Synthese der PSMA-Inhibitoren basierend auf einer Diazabicycloalkanstruktur nach Weg B (Abbildung 5.1) gezeigt werden. Nach der Peptidkupplung des mit dem 3*S*-Enantiomer angereicherten Azabicycloalkens **152a** mit einem geschützten Asparaginsäureester konnte das Dipeptid **204** mit einem Diastereomerenverhältnis > 95:5 isoliert werden, wobei der Nachweis der absoluten Konfiguration durch den Vergleich des aus der ozonolytischen Spaltung und anschließender Umsetzung mit einem Wittig-Ylid resultierenden literaturbekannten Asp-*H*Glu-Mimetikums **206** erfolgte (Abbildung 5.21).



Abbildung 5.21: Darstellung des Asp-HGlu-Mimetikums 206<sup>225</sup>.

Es konnte somit exemplarisch gezeigt werden, dass der Weg **B** (Abbildung 5.1) ebenfalls zur Darstellung der 1,4-Diazabicycloalkane **IV** mit guten Ausbeuten geeignet ist. Aufgrund des für die Ozonolyse verwendeten Lösungsmittels und den Reaktionsbedingungen konnten im Gegensatz zu der in Weg **A** durchgeführten oxidativen Spaltung des Diols **XIV** mit Natriumperiodat nur das 1,3-*cis* konfigurierte Aminal und kein zweifaches Wittigprodukt, welches bei unvollständiger Ringschlussreaktion aus dem intermediär auftretenden Bisaldehyd entstehen kann, festgestellt werden<sup>226</sup>.

Ausgehend von dem mit dem *endo*-konfigurierten 2-Azabicycloalken *rac*-148a angereicherten Bicyclengemisch, welches mittels wässriger *imino*-Diels-Alder-Reaktion dargestellt wurde (Abbildung 4.14, Seite 39), konnte gezeigt werden, dass das von uns entwickelte Synhesekonzept zur Darstellung von Diazabicycloalkanen auch auf weitere Dipeptidmimetika mit einer Vielzahl an funktionalisierten Aminosäureseitengruppen anwendbar ist (Abbildung 5.22).



Abbildung 5.22: Darstellung des Gly-Asp-Mimetikums rac-209.

Das 2-Azabicycloalken *rac*-148 enthält aufgrund der Synthese im wässrigen Medium noch zu einem geringen Anteil den *exo*-konfigurierten Bicyclus als Nebenprodukt, doch konnte das Dipeptid *rac*-207 nach der anschließenden Peptidkupplung diastereomerenrein isoliert werden. Die ozonolytische Spaltung der Doppelbindung und die Oxidation des resultierenden bicyclischen Aldehyds ergibt ein racemisches Diastereomerengemisch (Verbindungen *rac*-208a und *rac*-208b). Aufgrund des fehlenden Restes an C-3 ist der Ringschluß im Gegensatz zu der in Abbildung 5.21 gezeigten Reaktion nicht stereoselektiv. Die folgende hydrogenolytische Entschützung des Amins führt mit einer guten Gesamtausbeute zu dem Racemat des Gly-Asp-Mimetikums 209.

## **6 AZABICYCLOALKANE**

Die Metathesereaktion hat sich in den letzten Jahren aufgrund der Optimierung der Katalysatoren hinsichtlich der Reaktivität, Stabilität sowie der Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen zu einem immer nützlicheren Werkzeug in der Organischen Synthese entwickelt<sup>227</sup>. Ausgehend von den 2-Azabicyclo[2.2.1]alkenen I ergibt sich, wie in Kapitel 2 beschrieben worden ist, der Zugang zu einer Reihe von Azabicycloalkanen III mittels Tandem-Ringöffnungs-Ringschlussmetathese, indem die Bicyclen mit geeigneten Alkenen oder weiteren ungesättigten Verbindungen alkyliert bzw. acyliert werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Ringgrößen zu variieren, wodurch Dipeptidmimetika mit interessanten strukturellen Eigenschaften synthetisiert werden konnten<sup>28,228</sup>.

Tandem-Ringöffnungs-Kreuzmetathesen an azabicyclischen Systemen sind bereits 1997 von Blechert *et al.* beschrieben worden<sup>229</sup>, wobei das Lactam **210** als Edukt verwendet worden ist. Ähnliche ROM/RCM-Sequenzen sind auch für 7-Oxabicyclische Systeme von Arjona *et al.* beschrieben worden<sup>230</sup>.



Abbildung 6.1: ROM/RCM nach Blechert *et al.* 

Blechert *et al.* haben als erste eine Tandem-Metathesesequenz bestehend aus einer Kombination der Ringöffnungs-, der Ringschluss- und der Kreuzmetathese (ROM/RCM/CM) an substituierten Norbornenderivaten angewendet<sup>231</sup>. Die Arbeitsgruppe von Arjona hat dieses Synthesekonzept auf bicyclische Lactame<sup>232</sup> wie Verbindung **212** (Abbildung 6.2) sowie 7-Oxabicyclen<sup>233</sup> ausgeweitet, die als Edukte zur Darstellung der Azabicycloalkene **213** verwendet worden sind.



Abbildung 6.2: ROM/RCM/CM nach Arjona et al.

In dieser Arbeit sollten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-enderivate synthetisiert werden, die ungesättigte Reste am Stickstoff tragen. Ausgehend von diesen Verbindungen vom Typ II sollten dann Versuche zur Ringöffnungs-Ringschlussmetathese zur Darstellung von Azabicycloalkanen durchgeführt werden (siehe Retrosyntheseschema in Abbildung 2.8).



Abbildung 6.3: Mechanismus der Tandem-Metathesereaktion.

Abbildung 6.3 dient der Veranschaulichung des Mechanismus der Tandem-Metathesereation. Um intermolekulare Reaktionen zu unterdrücken, müssen die Reaktanden in niedrigen Konzentrationen eingesetzt werden. Des Weiteren muss die Reaktion in einer Ethenatmosphäre durchgeführt werden. Der Katalysator kann sowohl mit der internen als auch mit der terminalen Doppelbindung reagieren. Bildet sich das Carben zunächst an der acyclischen Komponente, kann mittels ROM das Intermediat XXX gebildet werden, welches im Anschluss mit Ethen zum gewünschten Produkt **III** reagiert. Erfolgt als erster Schritt die Ringöffnung des Bicyclus, können sich zwei mögliche Carbene bilden. Carben XXVII kann direkt mittels RCM zum Produkt reagieren, wobei aus dem Carben XXVII zunächst das Ringöffnungsprodukt XXIX resultiert, aus dem ebenfalls das Produkt **III** mittels RCM gebildet werden kann.



Abbildung 6.4: Mögliche Zielmoleküle einer auf ROM/RCM basierenden Syntheseroute.

Die Anwendung einer Tandem-Ringöffnungs-Ringschlussmetathese mit 2-Azabicycloalkenen **214** ist eine interessante Möglichkeit, in wenigen Syntheseschritten zu Strukturen **215** zu gelangen, die zur Synthese von Indolizidin-Alkaloiden wie zum Beispiel Monomorin **216** und Swainsonin **217** eingesetzt werden könnten (Abbildung 6.4). Verbindungen vom Typ **214** wurden ebenfalls in der Arbeitsgruppe von Blechert eingesetzt, wobei die acyclische Komponente unsubstituiert war ( $R^2 = H$ ) und die Kettenlänge konstant gehalten worden ist (n = 0)<sup>234</sup>.

## 6.1 Peptidkupplungen

Hinsichtlich der Untersuchung der Effekte der unterschiedlichen Konfiguration der Edukte auf die Metathesereaktionen wurden die Bicyclen teilweise mittels wässriger *imino*-Diels-Alder-Reaktion dargestellt. Das Produkt liegt zwar als Diastereomerengemisch vor, doch kann im Gegensatz zur Diels-Alder-Reaktion das *endo*-Produkt nur auf diesem Wege erhalten werden (siehe Kapitel 4.1.3). Die Darstellung der Edukte *rac*-**218** und *rac*-**219** für die Tandem-Metathesereaktionen erfolgte nach der König-Geiger-Methode<sup>235</sup>. Ausgehend von einem Diastereomerengemisch der Bicyclen *rac*-**148** und *rac*-**149** (das *endo/exo*-Verhältnis beträgt ungefähr 4:1) konnten die acylierten Verbindungen mit guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt und getrennt isoliert werden (Abbildung 6.5). Es wurde dabei festgestellt, dass die *endo*-konfigurierten Bicyclen generell mit schlechteren Ausbeuten reagieren, wohingegen die Acylierung der *exo*-konfigurierten Edukte nahezu quantitativ erfolgte.



Abbildung 6.5: Acylierung der 2-Azabicycloalkene rac-148 und rac-149 mit 3-Butensäure.

Aufgrund der geringen Reaktivität von Dehydroalanin ( $\Delta$ Ala) musste für die in Abbildung 6.6 dargestellte Peptidkupplung ein anderes Kupplungsreagenz verwendet werden. Uronium- und Phosphonium-Derivate haben sich als geeignete Reagenzien für die Kupplung von sterisch anspruchsvollen Aminosäuren erwiesen. Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) zeigt hervorragende Kupplungseigenschaften, wobei *in situ* ebenfalls ein Aktivester gebildet wird<sup>236</sup>. Es wurde erneut das Diastereomerengemisch des 2-Azabicycloalkens *rac*-**149** verwendet und es hat sich gezeigt, dass die Kupplung des *exo*-konfigurierten Bicyclus erneut quantitativ erfolgte. Das *endo*-konfigurierte Edukt konnte hingegen lediglich mit einer schlechteren Ausbeute umgesetzt werden.



Abbildung 6.6: Peptidkupplung mit Cbz-∆Ala-OH.

Zunächst wurde versucht, die Peptidkupplung von Vinylglycin nach dem König-Geiger-Verfahren durchzuführen, doch führte dies zur vollständigen Isomerisierung der Doppelbindung, was in Kapitel 4.4 bereits diskutiert worden ist. Die Reaktion über das gemischte Säureanhydrid hingegen ergab die gewünschten Dipeptide **222** und **223** mit moderaten Ausbeuten (Abbildung 6.7).



Abbildung 6.7: Peptidkupplungen mit N-Cbz-(L)-Vinylglycin.

Ausgehend von dem als Diastereomerengemisch vorliegenden Bicyclus *rac*-149 konnten die Dipeptide **224a-c** mittels der gemischten Säureanhydridmethode mit geringen Ausbeuten dargestellt werden (Abbildung 6.8), wobei nur eines der *endo*-konfigurierten Produkte isoliert werden konnte (**224a**), dessen absolute Stereochemie mittels Röntgenkristallstrukturanalyse aufgeklärt wurde (Abbildung 6.9).



Abbildung 6.8: Peptidkupplungen mit N-Cbz-(L)-Vinylglycin ausgehend vom Diastereomerengemisch rac-149. Die absolute Konfiguration des endo-Produkts 224a wurde durch eine Röntgenkristallstruktur geklärt. Die Isolierung des anderen endo-Produkts gelang nicht. Die beiden *exo*-konfigurierten Produkte **224b** und **224c** konnten säulenchromatographisch getrennt werden, doch war die Bestimmung der absoluten Stereochemie erst nach der weiteren Umsetzung möglich, da aufgrund der freien Rotierbarkeit des Vinylglycinylrestes keine signifikanten Unterschiede im NOESY-Spektrum zu erkennen waren. Weiterhin konnte die Verbindung *rac*-**225** isoliert werden, was auf eine nicht vollständige Bildung des gemischten Säureanhydrids schließen lässt.



Abbildung 6.9: Kristallstruktur des Cbz-geschützten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure*tert*-butylesters 224a.

Durch die Verwendung von höheren Vinylglycin-Homologa ist es möglich, die Ringrößen der mittels Tandem-Metathesereaktion dargestellten Bicyclen zu variieren. Die in Abbildung 6.10 gezeigten Peptidkupplungen mit Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenzotriazol als Aktivatoren konnten mit moderaten Ausbeuten durchgeführt werden, wobei die acyclischen Aminosäuren *rac*-226 und *rac*-227 aufgrund der Darstellungsmethode als Racemat eingesetzt worden sind.



Abbildung 6.10: Darstellung der bicyclischen Dipeptide *rac*-228a-b und *rac*-229a-b. Die Diastereomere der jeweiligen Verbindungen konnten nicht getrennt werden.

Da die säulenchromatographische Trennung der aus den Peptidkupplungen resultierenden Diastereomere **228** sowie **229** nicht gelang, wurden in den folgenden Tandem-Metathesereaktionen (Kapitel 6.2) die Stereoisomerengemische eingesetzt.

### 6.2 Metathesereaktionen

Sowohl Katalysatoren auf Molybdän- und Wolframbasis als auch die häufiger verwendeten Ruthenium-Katalysatoren, die im Laufe der letzten Jahre entwickelt worden sind, ermöglichen Metathesen an Substraten, die aufgrund ihrer funktionellen Gruppen vorher nicht als Ausgangsmaterialien in Betracht kamen. In Abbildung 6.11 sind die in dieser Arbeit verwendeten Katalysatoren für die Tandem-Metathesesequenz zur Darstellung der Azabicycloalkane dargestellt. Als ein wesentlicher Schritt in der Entwicklung geeigneter Metathesekatalysatoren gilt die Substitution eines Phosphin-Liganden ausgehend vom Grubbs-Katalysator der ersten Generation 230 durch ein heterocyclisches Carben (Grubbs- $(231)^{237}$ . Generation. Katalysator der zweiten Der Austausch mit einem ortho-iso-Propyloxybenzylidenliganden, wie beim Hoveyda-Katalysator 232, bewirkt zusätzlich sowohl eine thermische Stabilität als auch eine kinetische Stabilisierung<sup>238</sup>.



Abbildung 6.11: Verwendete Metathesekatalysatoren.

Bei den in Tabelle 6.1 angegebenen Ausbeuten handelt es sich um isolierte Ausbeuten. Die Reaktionszeiten variieren, sind aber von geringer Bedeutung angesichts der Tatsache, dass nach 18 Stunden keine Veränderungen der Zusammensetzung der Reaktionslösung mittels Dünnschichtchromatographie mehr festgestellt werden konnten.

Die höchste Ausbeute wurde mit 13 mol % des Katalysators 231 und dem *exo*konfigurierten Ethylester *rac*-218b erzielt. Die Ausbeuten halbieren sich in etwa, wenn die Katalysatormenge halbiert wird und es konnte nicht umgesetztes Edukt reisoliert werden. Bei Verwendung von 2 mol % des Katalysators 231 konnte kein Produkt mehr detektiert werden. Ein Unterschied zwischen dem Katalysator 231 und dem Katalysator 232 ist nicht eindeutig zu erkennen, wohingegen der Grubbs-Katalysator der ersten Generation 230 nicht reaktiv genug ist.

		$R^2$	[R	$C_2H_4$ DCM, $\Delta$	$\mathbb{R}^{1},\mathbb{R}^{2}$	
		rac- <b>218-</b> :	219	R <sup>3</sup> = H, <i>rac</i> - <b>233-234</b> R <sup>3</sup> = Ph, <i>rac</i> - <b>235</b>		
Edukt	$R^1$	$R^2$	Katalysator	mol %	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute
<i>rac</i> -218b	Н	CO <sub>2</sub> Et	230	10	24	<i>rac</i> -233b 5 %
rac-218b	Н	CO <sub>2</sub> Et	231	13	41	<i>rac</i> -233b 70 %
rac-218a	CO <sub>2</sub> Et	Н	231	12	41	<i>rac</i> -233a 63 % + <i>rac</i> -235 8 %
rac-218a	CO <sub>2</sub> Et	Н	231	2	91	rac-233a 0%
rac-218a	CO <sub>2</sub> Et	Н	232	12	63	<i>rac</i> -233a 58 %
<i>rac</i> -219b	Н	$\mathrm{CO}_2^t\mathrm{Bu}$	231	5	46	<i>rac-234b</i> 37 %
<i>rac</i> -219a	$\mathrm{CO}_2^t\mathrm{Bu}$	Н	231	5	46	<i>rac-234a</i> 31 %

Tabelle 6.1: Ergebnisse der ROM/RCM der acylierten 2-Azabicycloalkene 218-219.

 $\square$ 

In keinem Fall konnte ein Ringöffnungsprodukt rac-236 beziehungsweise rac-237 (Abbildung 6.12) detektiert werden. Diese Beobachtungen und die Tatsache, dass bei Katalysatormengen von ca. 5 mol % nicht umgesetztes Edukt zurückerhalten wurde, lassen darauf schließen, dass der Rutheniumkomplex nach dem Ringöffnungsschritt nicht durch Reaktion mit Ethen vom Substrat abgespalten wird, sondern sofort intramolekular mit dem Butenoylrest unter Ausbildung des Sechsrings weiterreagiert (siehe Kapitel 6.3).



 $R^1 = CO_2Et, R^2 = H, rac-236$  $R^1 = H, R^2 = CO_2Et, rac-237$ 

Abbildung 6.12: Produkte der ROM ausgehend von den 2-Azabicycloalkenen rac-236 und rac-237.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Lebensdauer des Katalysators gerade ausreichend ist, um ca. zehn Substratmoleküle umzusetzen, da bei etwa 10 mol % Katalysator kein Edukt zurückerhalten wird. Dabei liegt die Effektivität in Hinblick auf die gewünschte Reaktion unter den angewendeten Reaktionsbedingungen bei ca. 70 %. Die endo-konfigurierten Ausgangsverbindungen reagieren tendenziell mit niedrigeren Ausbeuten.

Bei der Umsetzung des endo-konfigurierten Ethylesters rac-218a konnte das Kreuzmetatheseprodukt rac-235 isoliert werden, welches durch Reaktion mit dem Benzylidenliganden des eingesetzten Katalysators 231 entstanden sein muss. Die Entstehung dieses Nebenproduktes kann auch bei den anderen Versuchen nicht ausgeschlossen werden, es konnte jedoch nur in diesem Fall isoliert werden. Ob die Reaktion des Benzylidenliganden (bzw. des freien Styrols nach Abspaltung vom Katalysator) mit dem Produkt der Ringöffnungs-Ringschlussmetathese erfolgt, oder der Styrylrest bereits bei der Ringöffnung übertragen wird, ist ungeklärt (siehe Kapitel 6.3).

Nach Lagerung an der Luft oder Stehenlassen in Lösung über mehrere Tage (z. B. im NMR-Probenröhrchen) konnten bei NMR-spektroskopischen sowie massenspektrometrischen Untersuchungen Oxidationsprodukte **238** und **239** der Metatheseprodukte nachgewiesen werden, die durch den formalen Verlust von zwei Wasserstoffatomen entstehen und einen konjugierten Pyridon-Ring aufwiesen (Abbildung 6.13). In Kapitel 6.3 werden die möglichen Ursachen der Oxidationsreaktionen erläutert.



Abbildung 6.13: Oxidation der primären Metathese-Produkte.

Die Synthese der Dipeptidmimetika auf Azabicycloalkanbasis soll ebenfalls mittels Tandem-Metathesereaktion durchgeführt werden. Die Darstellung von Pyrrolizidinen mittels RCM wurde von Scolastico<sup>43a</sup> und Brimble<sup>239</sup> beschrieben, doch gelang die Synthese des Derivats *rac*-240 ausgehend vom 2-Azabicycloalken *rac*-220a nicht (Abbildung 6.14) und es wurde hauptsächlich das Edukt reisoliert. Dieses Ergebnis kann mit der noch größeren Ringspannung des Produkts sowie sterischen Effekten begründet werden. Sowohl die interne Doppelbindung als auch das Dehydroalanin werden durch die benachbarten Reste räumlich abgeschirmt, wodurch die Annäherung des Katalysators 232 erschwert wird. Weiterhin wurde in der Literatur beschrieben, dass Dehydroalanin- sowie Acrylatderivate schlechte Substrate für Kreuzmetathesen sind<sup>240</sup>.



Abbildung 6.14: Versuch der Darstellung des Azabicycloalkens rac-240.

Ausgehend von den Bicyclen 222-224 sowie 228-229 konnten die Dipeptide 241-245 mit mäßigen bis guten Ausbeuten isoliert werden (Tabelle 6.2). Die Ausbeuten der Tandem-Metathesereaktion sind für die *endo-* und *exo-*konfigurierten Produkte vergleichbar (Versuche 3-5), wobei auch bei diesen Reaktionen keine Unterschiede zwischen dem Grubbs II- (231) und dem Hoveyda-Katalysator (232) festgestellt werden konnten. Intramolekulare Ringschlussmetathesen mit *N*-geschützten Vinylglycinderivaten haben wiederum gezeigt, dass die Ausbeuten von den Substituenten am Stickstoff abhängen, da das Amin mit

zunehmender Basizität besser an den Ruthenium-Katalysator koordinieren kann<sup>241</sup>. Das Dipeptid **245** konnte nicht isoliert werden und die Ausbeute wurde daher aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohgemisches abgeschätzt. Die Ursache ist vermutlich erneut die geringe Reaktivität des Grubbs I-Katalysators **230**.

			10 mol	%-[Ru], ⁄I, 18 h,	$C_2H_2$		R <sup>2</sup>		
	222-224, 228-229					241-245			
Versuch	Edukt	$R^1$	$R^2$	R <sup>3</sup>	n	Katalysator	Produkt	Ausbeute	
1	<b>223a-b</b> <sup>a)</sup>	Н	CO <sub>2</sub> Me	Cbz	0	232	241a-b	59 %	
2	<b>222a-b</b> <sup>a)</sup>	Н	CO <sub>2</sub> Et	Cbz	0	231	242а-b	14 %	
3	224a	$\rm CO_2^{t}Bu$	Н	Cbz	0	232	243a	54 %	
4	224b	Н	$\rm CO_2{}^tBu$	Cbz	0	231	243b	48 %	
5	224c	Н	$\rm CO_2{}^tBu$	Cbz	0	232	243c	47 %	
6	<i>rac</i> -228a-b <sup>b)</sup>	Н	CO <sub>2</sub> Et	Boc	1	231	<i>rac</i> -244a-b	37 %	
7	<i>rac</i> -229a-b <sup>b)</sup>	Н	CO <sub>2</sub> Et	Boc	2	230	<i>rac</i> -245a-b	<1 %	

 Tabelle 6.2: Ergebnisse der ROM/RCM der Dipeptide 222-224 sowie 228-229.

a) Es wurde ein Diastereomerengemisch eingesetzt.

b) Es wurde ein racemisches Diastereomerengemisch eingesetzt.

Die Aromatisierung konnte bei den zuletzt beschriebenen Reaktionen ebenfalls in geringem Maße festgestellt werden. Außerdem wurde bei der Reaktion des Vinylglycinsubstituierten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylesters **224a** eine Dimerisierung des gewünschten Metatheseproduktes nachgewiesen.



Abbildung 6.15: Nebenprodukte der Tandem-Metathesereaktion der Bicyclen 246 und 247.

Die Doppelbindungen der aus der Metathesereaktion resultierenden Produkte ermöglichen es, eine Vielzahl an Folgereaktionen durchzuführen. Die dadurch neu eingeführten funktionellen Gruppen und Reste können prinzipiell die Aminosäureseitenketten der modularen Dipeptidmimetika darstellen. Die Differenzierung der internen und der terminalen Doppelbindung wurde exemplarisch mittels Hydroborierung mit 9-BBN durchgeführt (Abbildung 6.16). Die Darstellung des Dipeptidmimetikums **248** gelang mit guten Ausbeuten, wobei nur die sterisch weniger gehinderte terminale Doppelbindung angegriffen worden ist.



Abbildung 6.16: Darstellung des Dipeptidmimetikums 248 mittels Hydroborierung.

Die diastereoselektive Aminierung von 5-Oxoindolizidinderivaten eröffnet einen alternativen Syntheseweg zu den Dipeptidmimetika auf Azabicycloalkanbasis und wurde bereits in der Literatur beschrieben<sup>242</sup>. Dies ist von Interesse, da die aus den mit guten Ausbeuten durchführbaren Tandem-Metathesereaktionen der 2-Alkenoyl-2-azabicyclen **218-219** resultierenden Produkte **233-234** geeignete Ausgangsmaterialien für die Aminierung darstellen, was in Abbildung 6.17 veranschaulicht ist. Zunächst wurden die Doppelbindungen der Verbindung *rac*-**233b** hydriert, um die Bildung eines Allyl-Anions während des anschließenden Deprotonierungsschrittes zu verhindern. Die anschließende Umsetzung des deprotonierten Bicyclus mit Azodicarbonsäure-*tert*-butylester liefert das Hydrazin **250** mit guten Ausbeuten und mit einem Diastereomerenverhältis von 3:1.



Abbildung 6.17: Diastereselektive Aminierung. Das Diastereomerenverhältnis der Verbindung 250 wurde mittels HPLC bestimmt.

Die geringe Diastereoselektivität der Reaktion kann möglicherweise aus der relativ weiten Entfernung der übrigen stereogenen Zentren oder der Flexibilität des hydrierten Bicyclus resultieren. Das freie Amin ist aus dem Hydrazinderivat durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und anschließender Hydrierung mit einem wässrigen Platin-Katalysator zugänglich.

### 6.3 Mechanistische Aspekte

In diesem Kapitel sollen die Ergebnisse der Metathesereaktionen sowie die möglichen Ursachen der Oxidation der Produkte zu den Pyridonderivaten diskutiert werden. Das heteroaromatische System in den Verbindungen **238**, **239** und **246** ist thermodynamisch stabiler als der  $\beta$ , $\gamma$ -ungesättigte Lactamring der Metatheseprodukte. Die Oxidation findet entweder auf radikalischem Wege durch Luftsauerstoff statt oder wird durch Reste des Rutheniums aus dem Katalysator initiiert. Es ist möglich, dass das allylische Proton an der C-8a-Position radikalisch abstrahiert wird und sich ein instabiles Peroxid **251** bildet, welches unter Ausbildung des konjugierten Systems disproportioniert. Eine solche Reaktion ist als Terminierungsschritt bei Autoxidationen bekannt<sup>243</sup>.



Abbildung 6.18: Vermutete Disproportionierung aus dem Peroxid 251 der primären Produkte.

Die Oxidation der Metatheseprodukte verläuft sehr langsam. Der Anteil der oxidierten Verbindung steigt jedoch mit längerer Lagerung an der Luft und es konnte festgestellt werden, dass die aus dem *endo*-konfigurierten Bicyclus hervorgegangenen Produkte **233a** und **234a** schneller oxidiert werden als die *exo*-konfigurierten.

In der Arbeitsgruppe von Grubbs wurden desöfteren Hydridokomplexe des Rutheniums beobachtet, die als Nebenprodukte bei der Darstellung des Katalysators  $231^{244}$  oder bei der Zersetzung des Katalysators  $230^{245}$  auftraten. Dabei wurde jeweils der Einschub des Rutheniums in eine C-H-Bindung beobachtet.



Abbildung 6.19: Literaturbekannte Ruthenium-Hydrido-Komplexe, entstanden aus den Katalysatoren 230 und 231 bei der Darstellung (253), durch Behandlung mit Methanol (254 und 255) oder während der Reaktion.

Es ist vorstellbar, dass der Rutheniumkomplex **257** sich nach erfolgter Cycloreversion unter Ausbildung eines Hydridokomplexes **258** in die C-H-Bindung an der C-8a-Position insertiert (siehe Abbildung 6.20). Anschließende Abspaltung von HCl aus dieser 16-Elektronen-Spezies würde einen Produkt-Katalysatorkomplex 259 generieren, der unter Hydrid-Eliminierung und Ausbildung des aromatischen Systems des Produkts (238-239 oder 246) abreagieren könnte.



Abbildung 6.20: Schematische Darstellung des möglichen Mechanismus zu den beobachteten Pyridonen 238-239 sowie 246.

Hong und Grubbs haben demonstriert, dass der von ihnen isolierte zweikernige Rutheniumkomplex **256** (Abbildung 6.19), der bei der Zersetzung des Grubbs-Katalysators der zweiten Generation **231** entsteht, zu Olefin-Isomerisierungen fähig ist. Die Isomerisierung durch den intakten Metathesekatalysator, die nach vorgeschlagenen Mechanismen<sup>246</sup> ebenfalls mit C-H-Insertion und Hydrid-Eliminierung einhergeht, lässt im Prinzip auch die oben skizzierte Reaktionsfolge zu (Abbildung 6.20). Die DFT-Berechnungen bezüglich des  $\beta$ -Hydrid-Transfer-Mechanismus ausgehend vom Ruthenacyclobutan und die daraus resultierende Zersetzung des Katalysators konnten anhand von Beispielsystemen bestätigt werden<sup>247</sup>.

Eine andere Erklärung besteht in der Möglichkeit von Radikalreaktionen. Vor einigen Jahren wurden durch EPR-Spektroskopie radikalische Zwischenstufen bei Metathesereaktionen nachgewiesen<sup>248</sup>. In dieser Veröffentlichung wird ein modifizierter Chauvin-Mechanismus postuliert, bei dem die katalytische Aktivität auf einer radikalkationischen Form des Rutheniumcarbens beruht.



Abbildung 6.21: Modifizierter Chauvin-Mechanismus unter Beteiligung von Radikalen.

Nach dieser Hypothese wäre es möglich, dass bei einem geeigneten Substrat das katalytisch aktive Radikalkation ein Wasserstoffradikal abstrahiert, wenn die Bindungsenergie der zu spaltenden C-H-Bindung dies zulässt und das gebildete Radikal durch Konjugation stabilisiert werden kann.



Abbildung 6.22: Aromatisierung ausgehend von dem mesomeriestabilisierten Radikal.

Diese Radikalreaktion muss gleichzeitig oder in zeitlicher Nähe zur Cycloreversion ablaufen, da der Katalysator nach einem Katalyseschritt bereits nicht mehr aktiv ist. Das durch Abstraktion des allylischen Protons an der C-8a-Position enstehende Radikal wird durch Konjugation mit der benachbarten Doppelbindung und der Amidbindung stabilisiert.

Ein weiteres interessantes Problem stellt die Beobachtung dar, dass in einem Fall bei der Metathese der 2-Azabicycloalkene die Nebenprodukte *rac-235* (siehe Tabelle 6.1) und 247 isoliert wurden, bei denen offensichtlich eine Übertragung des Styrylrestes aus dem Grubbs II-Katalysator 231 bzw. eine Dimerisierung stattfand. Für die Übertragung dieses Styrylrestes auf das Substrat gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Die erste wäre eine auf die Bildung des Produktes *rac-233a* folgende Kreuzmetathese mit Styrol, welches aus der Reaktion des Katalysators mit Ethen stammt. Die zweite Möglichkeit wäre die Übertragung des Benzylidenrestes bereits bei der Ringöffnung.

Die Regioselektivität der Cycloaddition spielt beim Schritt der Ringöffnung bei den 2-Azabicycloalkenen eine wesentliche Rolle.



Abbildung 6.23: Das Problem der Regioselektivität.

Bei der genauen Betrachtung des Reaktionsschemas in Abbildung 6.23 fällt auf, dass ohne das Durchlaufen des geöffneten Intermediates **262** die Regioselektivität der primären Cycloaddition von großer Bedeutung ist, da nach der Cycloreversion das Carben nur in Nachbarschaft zum Amid in der Lage ist, den Ringschluss zu vollziehen. Sitzt das Ruthenium nach der Ringöffnung in Nachbarschaft zur Estergruppe (wie in Abbildung 6.23 gezeigt), so bleibt nur die Reaktion mit Ethen zum (nicht beobachteten) Ringöffnungsprodukt (**236** oder **237**).

Aus dem Versuch mit dem Dehydroalanin-substituierten Bicyclus rac-220a (Abbildung 6.14) kann auch ein anderer Mechanismus abgeleitet werden. Da das Edukt fast quantitativ reisoliert worden und weder das Ringöffnungsprodukt noch das Produkt entstanden ist. könnte es sein, dass nur die terminale Doppelbindung vom Metathesekatalysator angegriffen wird. Dadurch würde die Bildung von Zwischenstufen (siehe Abbildung 6.3) umgangen werden und die Reaktion direkt zum Produkt führen. Dies findet, wie schon erwähnt, im Falle des Bicyclus rac-220a aufgrund der geringen Reaktivität des Dehydroalanins nicht statt. Da es sich bei der Metathesereaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, könnte die Lage des Gleichgewichtes eine weitere Erklärung für die Ergebnisse sein. Das aus der Reaktion resultierende Produkt, bei dem es sich um ein ungesättigtes fünfgliedriges Lactam handelt, weist eine gewisse Spannung auf, wodurch das Gleichgewicht auf die Seite des Edukts verschoben sein kann. Weiterhin scheint nach der Bildung des Carbens mit der terminalen Doppelbindung die intramolekulare Reaktion viel schneller als die intermolekulare Reaktion abzulaufen, da die Dimerisierung der 2-Azabicycloalkene nicht festgestellt worden ist. Die Dimerisierung im Anschluss an die gewünschte Tandem-Metathesereaktion findet trotz der Desaktivierung des Katalysators in geringem Maße statt (siehe Abbildung 6.15).

# 7 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Das Thema der vorliegenden Arbeit ist u. a. die Entwicklung einer enantioselektiven *imino*-Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung von 2-Azabicycloalkenen, die unter milden Bedingungen entschützt werden können. Diese Bicyclen werden als Ausgangsverbindungen für die Synthese von Naturstoffen sowie Dipeptidmimetika auf Basis von Aza- und Diazabicycloalkanen verwendet.



Im ersten Abschnitt dieser Arbeit (Kapitel 3 und 4) wird die Entwicklung einer neuen enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion ausgehend von carbamat-geschützten Dienophilen beschrieben. Aufgrund der Labilität solcher Imine werden verschiedene

Darstellungsmethoden angewendet, wobei sich nur zwei Synthesekonzepte als geeignet erwiesen haben. Die besten Ergebnisse resultieren aus dem Einsatz von  $\alpha$ -Bromoglycinaten als Edukte für Eliminierungsreaktionen, wobei durch die Verwendung von Polymergebundenem Piperidin als Base die Imine quantitativ dargestellt werden können. Die Base wird abfiltriert und das *in situ* gebildete Dienophil kann ohne weiteren Reinigungsschritt eingesetzt werden.

Die mittels der eben beschriebenen Methoden dargestellten Imine werden mit einer Reihe von cyclischen sowie acylischen Dienen umgesetzt, wodurch Heterocyclen wie die in Abbildung 7.1 gezeigten Verbindungen **263** und **264** synthetisiert werden können. Weiterhin werden mehrere substituierte, cyclische Diene synthetisiert, um die Regioselektivität der *imino*-Diels-Alder-Reaktion zu untersuchen. Es hat sich dabei herausgestellt, dass sich bei allen Versuchen nur eines der beiden möglichen Regioisomeren bildet, wobei die bevorzugte Entstehung des einen Isomers mittels der Resonanzstrukturen der verwendeten Akzeptorbzw. Donator-substituierten Diene erklärt wird.



Abbildung 7.1: Überblick der mittels imino-Diels-Alder-Reaktion dargestellten Strukturen.

Für die Entwicklung einer enantioselektiven Cycloaddition werden Kupfer(I)-Salze als Lewis-saure Katalysatoren sowie Organokatalysatoren auf Imidazoliumbasis verwendet, wobei eine Vielzahl chiraler Liganden und Imidazoliumverbindungen untersucht werden, von denen die effizientesten in Abbildung 7.2 dargestellt sind.



Abbildung 7.2: Überblick der chiralen Liganden für die Kupfer(I)-katalysierte *imino*-Diels-Alder-Reaktion, mit denen die besten Selektivitäten erzielt werden, sowie des effizientesten Organokatalysators 145a.

Die Reaktion kann mit Enantioselektivitäten von 72 % ee durchgeführt werden, wobei die Ergebnisse darauf schließen lassen, dass die spektroskopisch nachgewiesene Rotationsisomerie der Imine die Reaktion beeinflusst und keine höheren Selektivitäten erzielt werden können. Die in dieser Arbeit durchgeführte Reaktion mit dem Katalysator **145a** und einer Enantioselektivität von 21 % ee ist das erste beschriebene Beispiel für eine erfolgreich durchgeführte enantioselektive *imino*-Diels-Alder-Reaktion mit einem Organokatalysator.



Einen zweiten Teilbereich dieser Arbeit (Kapitel 5) bildet die Entwicklung einer von den zuvor beschriebenen 2-Azabicycloalkenen ausgehende Totalsynthese von Spirotryprostatin A, einem Pilzmetaboliten mit cytostatischen Eigenschaften, der eine 1,4-Diazabicycloalkanstruktur beinhaltet.

Ausgehend von den mittels diastereoselektiver *imino*-Diels-Alder-Reaktion dargestellten 2-Azabicycloalkenen **122** werden die Dicarbonsäurederivate **192** in fünf Stufen mit sehr guten Ausbeuten erhalten (Abbildung 7.3), welche nach Entschützung mit sehr guten Ausbeuten zu den Diketopiperazinen cyclisieren.



**Abbildung 7.3:** Darstellung des Spirotryprostatin A-Derivats **202a** ausgehend von 2-Azabicycloalkenen ( $R = CO_2R^1$ ).

Es zeigt sich, dass die Kupplung der mittels Verseifung von Verbindung 193 entstehenden Carbonsäure mit einem Bromanisidinderivat möglich ist, wobei mehrere Varianten durchgeführt werden. Das Kupplungsprodukt ist eine geeignete Ausgangsverbindung für eine Palladium-katalysierte Spirocyclisierung, jedoch wird aufgrund der geringen Regioselektivität der Reaktion ein Produktgemisch erhalten und die Isolierung des gewünschten Produktes 202a war nicht erfolgreich.



Weiterhin wird in diesem Teil der Arbeit gezeigt, dass das in unserer Arbeitsgruppe entwickelte modulare Synthesekonzept zur Darstellung gestreckter Dipeptidmimetika auf Diazabicycloalkanbasis durch die Anwendung der mittels der in dieser Arbeit entwickelten enantioselektiven Cycloaddition dargestellten 2-Azabicycloalkene verkürzt werden kann. Diese Dipeptide weisen eine hohe Affinität gegenüber dem Prostata spezifischen

Membranantigen PSMA auf, das besonders bei malignen Prostatakrebszellarten auf der Zelloberfläche in erhöhter Dichte vorkommt. Dies wird durch die Synthese des Asp-HGlu-(206) sowie des Gly-Asp-Mimetikums (rac-209) veranschaulicht.



Abbildung 7.4: Dargestellte Dipeptidmimetika 206 und *rac*-209 auf Diazabicycloalkanbasis.



Das Azabicycloalkangerüst findet sich in der Natur bei einer Reihe biologisch aktiver Substanzen wieder und wird ebenfalls als Strukturmotiv für turn-Dipeptidmimetika verwendet. Im dritten und letzten Teil der vorliegenden Arbeit (Kapitel 6) wird eine Tandem-

Metathesesequenz zur Darstellung dieser Verbindungen entwickelt, wobei erneut die mittels *imino*-Diels-Alder-Reaktion enantioselektiver dargestellten 2-Azabicycloalkene als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Dazu werden die ungeschützten 2-Azabicycloalkene 265 mit moderaten bis guten Ausbeuten mit unterschiedlichen ungesättigten Carbonsäuren bzw. Aminosäuren acyliert (Abbildung 7.5). Die Verbindungen 266 können mittels einer Ringöffnungs-Ringschlussmetathese zu den Azabicycloalkanderivaten 267 umgesetzt werden, wobei die exo-konfigurierten Bicyclen mit besseren Ausbeuten reagieren. Aus den Reaktionen mit verschiedenen Metathesekatalysatoren konnte festgestellt werden, dass nur der Grubbs-Katalysator der zweiten Generation sowie der Hoveyda-Katalysator eine ausreichende Aktivität besitzen bzw. die verschiedenen funktionellen Gruppen tolerieren.



Abbildung 7.5: Darstellung der Azabicycloalkanderivate 267 mittels Tandem-Metathesesequenz.

Interessanterweise findet neben der Dimerisierung, die in einem Fall festgestellt wird, noch eine Oxidation der Metatheseprodukte statt, durch die ein aromatisches Pyridon **246** gebildet wird (Abbildung 7.6). Diese Reaktion führt vermutlich zu einer Zerstörung des Metathesekatalysators oder wird durch eine während der Reaktion auftretende Rutheniumspezies initiiert.



Abbildung 7.6.: Nebenprodukte 246 und 247 der Tandem-Metathesereaktion sowie das in dieser Arbeit dargestellte Dipeptidmimetikum 248 auf Azabicycloalkanbasis.

Anhand einer Beispielreaktion wird der allgemeine synthetische Nutzen der aus der Metathese resultierenden Verbindung veranschaulicht. Die interne sowie die terminale Doppelbindung bieten eine Vielzahl an Möglichkeiten, funktionelle Gruppen und Seitenketten einzuführen, wobei die Differenzierung am Beispiel der Hydroborierung zum Dipeptidmimetikum **248** gezeigt wird.

Sowohl die vorgestellten Synthesemethoden als auch die zahlreichen neuartigen Verbindungen bieten Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen. Ausgehend von den carbamat-geschützten Iminen sind viele nützliche Synthesemethoden, wie z. B. *aza*-En-Reaktionen<sup>249</sup> oder Alkylierungen<sup>250</sup>, denkbar. Diese ermöglichen ebenfalls einen Zugang zu einer Reihe von Substanzklassen, wie z. B. Homoallylamine, ermöglichen, deren enantioselektive Darstellung von großer Bedeutung und somit ebenfalls ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen ist.

Die in dieser Arbeit entwickelte Synthese von Spirotryprostatin A ist variabel in Bezug auf die Stereochemie, das Substitutionsmuster sowie die Ringgrößen des Diketopiperazins, doch müssen die Ausbeuten der Kupplung mit dem Anisidinderivat und der anschließenden Spirocyclisierung noch verbessert werden. Die Darstellungsmethode gestattet einen einfachen Zugang zu



Spirotryprostatinderivaten, was hinsichtlich der Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Interesse ist. Die Strukturen der Produkte der Tandem-Metathesereaktion müssten ebenfalls näher untersucht werden, um anhand der Rückgratrotationswinkel einen Anhaltspunkt für die Struktur-dirigierenden Eigenschaften der Dipeptidmimetika<sup>251</sup> zu erhalten. Zusätzlich können die so erhaltenen Azabicycloalkane als Ausgangsverbindungen für die Synthese weiterer Naturstoffe, wie z. B. Swainsonin, dienen.
### **8** SUMMARY AND PERSPECTIVE

scaffolds.

The topic of the presented thesis is the development of an enantioselective *imino*-Diels-Alder reaction for the synthesis of 2-azabicycloalkenes with protective groups that can be cleaved under mild conditions. These bicyclic compounds are used as starting materials for natural products as well as dipetide mimics on the basis of aza- and diazabicycloalkane

 $\begin{array}{|c|c|c|} \hline & O \\ \hline & O \\ \hline & O \\ & O \\ CO_2 R^1 \end{array}$ 

In the first section of this thesis (chapter 3 and 4) the development of a new enantioselective *imino*-Diels-Alder reaction is described starting from carbamate protected dienophiles. Due to the instability of such

imines different synthetic methods are used, whereas only two synthetic concepts proved to be capable. The best results were obtained with  $\alpha$ -bromo-glycinates as starting materials for elimination reactions. By using polymer-bound piperidine as a base the imine can be synthesised in quantitative yield. The base is filtered off and the *in situ* formed dienophile can be used without further purification.

The conversion of the imines with cyclic and acyclic dienes lead to a series of heterocyclic compounds like **263** and **264** represented in figure 7.1. Furthermore, a set of substituted cyclic dienes is synthesised in order to examine the regioselectivity of the *imino*-Diels-Alder reaction. It has emerged that at all attempts only one of the possible regioisomers forms, whereas the preferential development of one isomer can be explained by means of the resonance structures of the acceptor and donor substituted dienes respectively.

For the development of an enantioselective cycloaddition copper(I) salts are used as Lewisacidic catalysts as well as imidazolium-based organocatalysts, whereas several chiral ligands and imidazolium compounds are examined, of which the most efficient are represented in figure 7.2.

The reaction can be accomplished with enantioselectivities of 72 % ee. Due to the spectroscopically proven rotational isomerism of the imines the cycloaddition can be affected and no higher selectivities can be obtained. The reaction with the catalyst **145a** and enantioselectivities of 21 % ee, realised in this thesis, is the first described example of a successfully accomplished enantioselective *imino*-Diels-Alder reaction with an organocatalyst.



A second part of this thesis (chapter 5) comprises the development of a total synthesis of spirotryprostatine A, a 1,4-diazabicycloalkane based fungal metabolite with cytostatic properties, starting from the 2-azabicycloalkenes that are described before.

The dicarboxylic acid derivatives of type **192** can be obtained in five steps with very good yields (figure 7.3) starting from 2-azabicycloalkenes **122** that are synthesised by means of a

diastereoselective *imino*-Diels-Alder reaction. The dicarboxylic acid derivatives **192** cyclise after deprotection in very good yields to the diketopiperazines **193**.

It emerged that the coupling of the carboxylic acid formed by saponification of compound **193** with a bromo-anisidine derivative is possible. The product of the coupling reaction is a suitable starting material for a palladium-catalysed spirocyclisation but due to the low regioselectivity of the cyclisation a mixture of products is obtained and the isolation of the desired compound **202a** was not successful.



In this section the modular synthetic concept for the synthesis of stretched dipeptide mimics on basis of a diazabicycloalkane scaffold is described starting from enantioselective synthesised 2-azabicycloalkenes. These dipeptide mimics exhibit an affinity to the prostate specific membrane

antigene PSMA, a well-known tumor marker that is present in high density on the cell surface of malignant prostate cancer cell types. This is illustrated with the synthesis of the Asp-*H*Glu mimics **206** as well as the Gly-Asp mimic *rac*-**209** (figure 7.4).



A number of biologically active natural products are based on an azabicycloalkane scaffold which is a structure motif for peptidic turn mimics as well. In the third and last part of the presented thesis (chapter 6) a domino metathesis sequence is developed for the formation of the

azabicycloalkane scaffold, starting again from the 2-azabicycloalkenes synthesised by an enantioselective cycloaddition.

Unprotected 2-azabicycloalkenes **265** are acylated in moderate to good yields with different unsaturated carboxylic acids and amino acids (figure 7.5). Compounds **266** can be converted to azabicycloalkane derivatives **267** using a ring opening and ring closing metathesis. In this domino process, the *exo*-configured bicycles react with higher yields. It was found that only the second generation Grubbs catalyst as well as the Hoveyda catalyst possess a sufficient activity for the reaction and tolerance to functional groups respectively.

Interestingly, apart from the dimerisation which was observed in one case an oxidation of the metathesis products to aromatic pyridines like **246** takes place (figure 7.6). This reaction leads to inactivation of the catalyst or is initiated by ruthenium species that arise during the reaction.

On the basis of one reaction the general synthetic benefit of the products resulting from the domino metathesis reaction is exemplified. The internal as well as the terminal double bond are easily differentiated and offer two sites for introduction of functional groups and side chains. This is pointed out by the synthesis of dipeptide mimic **248** by a hydroboration reaction.

Both the presented synthetic methods and the numerous new compounds offer starting points for further investigations. On the basis of carbamate protected imines many useful reactions, e. g. *aza*-ene reactions or alkylation reactions, are conceivable which also facilitate an access to a variety of substance classes like homoallylamines. An enantioselective access to such compounds is of great importance and is therefore a starting-point for further investigations.

The synthesis of spirotryprostatine A, developed in this thesis, is variable in regard of the stereochemistry, the substitution pattern as well as the ring sizes of the diketopiperazines but still the coupling with the bromo-anisidine derivatives and the following spirocyclisation have to be improved. This synthetic method permits a simple approach to spirotryprostatine derivatives which are of interest for structure-activity-relationship studies. The structures of the domino metathesis reaction products would have to be examined in detail, in order to gain a clue for the structure-directing properties of the dipeptide mimics on the basis of the backbone rotation angles. Additionally the obtained azabicycloalkanes can be starting materials for the synthesis of further natural products as swainsonine for example.

## **9** EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Reaktionen wurden, sofern erforderlich, mit Stickstoff als Schutzgas unter Verwendung der Schlenk-Technik in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die getrockneten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden gewonnen<sup>252</sup>.

### 9.1 Chromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Produkte wurde, sofern nicht anders vermerkt, wie in der Arbeitsgruppe üblich mit Gradienten von konstanten Laufmittelgemischen durchgeführt. Dabei wurde der Anteil des polaren Lösungsmittels nach einem Säulenvolumen jeweils verdoppelt. In den folgenden Ausführungen ist jeweils nur das erste Laufmittelgemisch angegeben. Als Trennmaterial wurde Kieselgel mit einer Korngröße von 60-200 µm verwendet.

Zur Kontrolle der Reaktion wurde der *R*<sub>f</sub>-Wert mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (DC) bestimmt. Zur besseren Visualisierung der Spots wurden folgende Reagenzien verwendet: Iod (Iod/Kieselgel-Gemisch), Cersulfat (5 g Ammoniummolybdat, 0.1 g Cersulfat, 90 mL Wasser, 10 mL konzentrierte Schwefelsäure), Ninhydrin (0.2 % Ninhydrin (2,2-Dihydroxy-1,3-indandion) in Butanol), KMnO<sub>4</sub> (drei Spatelspitzen Kaliumpermanganat in 30 mL Wasser) und UV (ultraviolettes Licht (KW 254 nm und LW 366 nm)).

### 9.2 Analytik

### 9.2.1 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktapparat der Firma apotec ohne Korrektur bestimmt.

### 9.2.2 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit einem 400 MHz-Multikern-NMR-Spektrometer Bruker WM 400 der Firma Bruker und einem 500 MHz-Multikern-NMR-Spektrometer DRX500 der Firma Bruker mittels Puls-FT-Technik, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur aufgenommen. Im Falle von Isomeren- und Rotamerengemischen ergibt sich die Zuordnung der angegebenen Verschiebungen durch die Signalintegrale. Dem Lösungsmittel wurde entweder TMS oder Phosphorsäure als interner Standard zugesetzt oder es wurde der undeuterierte Restlösungsmittelgehalt als Standard verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind als  $\delta$ -Werte in ppm angegeben. Zur Kennzeichnung der Multiplizität dienten die üblichen Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breit. Kopplungen wurden mit dem Symbol *J* gekennzeichnet und in Hz angegeben. Die Auswertung erfolgte in allen Fällen nach erster Ordnung.

Die für die Auswertung der NMR-Spektren vorgenommene und daher im Syntheseteil angegebene Nummerierung entspricht teilweise nicht der IUPAC-Empfehlung und stimmt in diesen Fällen nicht mit der Namensgebung der Moleküle überein.

### 9.2.3 Massenspektrometrie

**EI-Massenspektren** wurden an einem MS MAT 311A der Firma Varian MAT gemessen. Die **FAB-Massenspektren** wurden mit einem doppeltfokussierenden Spektrometer VG/70-250 F der Firma VG Analytical gemessen. Als Matrix wurde *m*-Nitrobenzylalkohol verwendet. Die **ESI-Massenspektren** wurden mit einem Elektrospray-Gerät (Finnigan MAT 95 Trap XL) gemessen und mit der Software ISIS 8.1 nachbearbeitet.

### 9.2.4 Elementaranalyse

Die elementaranalytischen Untersuchungen wurden an einem Vario EL III elementar der Firma elementar durchgeführt.

### 9.2.5 Polarimetrie

Die Bestimmung der Drehwerte wurde an einem Perkin Elmer Polarimeter 341 durchgeführt.

### 9.2.6 HPLC

Die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde an einer Merck-Hitachi-Anlage Modell D-7000 durchgeführt.

- Software: Chromatography Data Station Software
- Interface: D-7000, Pumpe: L-7100, Detektion: Diode Array detector L-7455
- Analytische Säulen:
  - Daicel CHIRALPAK<sup>®</sup> AD-H mit Amylose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamat) auf 5 μmol Silica Gel, 250 mm · 4.6 mm
  - Daicel CHIRALPAK<sup>®</sup> OD mit Cellulose-tris-(3,5-dimethylphenylcarbamat) auf 5 μmol Silica Gel, 250 mm · 4.6 mm

### 9.3 Synthesen bereits bekannter Verbindungen

Folgende Substanzen wurden nach in der Literatur beschriebenen Verfahren dargestellt:

 $(60)^{253}$ , Hydrazincarbonsäure-tert-butylester N-tert-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran  $(62a)^{254}$ , N-Benzyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran  $(62c)_{-}$ (67)<sup>255</sup>, *N-tert*-Butyloxycarbonyldiethoxyphosphoramidat Diethoxyphosphinylisocyanat  $(68a)^{255b}$ , rac-N-tert-Butyloxycarbonyl- $\alpha$ -bromoglycinmethylester (rac-79a), Carbaminsäure-(9H-fluoren-9-yl)methylester (81a), Carbaminsäure-2-trimethylsilanylethylester (81b), rac-a-Hydroxy-N-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)glycin (rac-83a), rac-N-Benzyloxycarbonyl-abromoglycinmethylester (rac-79c), rac-α-Bromo-N-(2trimethylsilanylethoxycarbonyl)glycinmethylester (*rac*-79d), 1,3-Cyclohexadien-1-1,3-Cyclohexadien-2-carbonsäure carbonsäuremethylester (87), Essigsäure-3-(90), cyclohexa-1,5-dienylpropylester (96), rac-cis-1-Acetoxy-4-chlor-2-cyclohexen (rac-98)<sup>85a</sup>, N,N-Bis-*tert*-butyloxycarbonyl-(L)-lysinmethylester (105a)<sup>256</sup>, N,N-Bisbenzyloxycarbonyl-(L)-lysinmethylester  $(105b)^{257}$ , tert-Butylglyoxylat (125), CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN<sup>258</sup>, (Toluol-4sulfonylimino)-essigsäureethylester (132), exound endo-2-(Toluol-4-sulfonyl)-2azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (134a und 134b), 2,2-Bis[2-[(4R)phenyl-1,3-oxazolinyl]]propan ((R,R)-Ph-BOX) (139a)<sup>259</sup>, 2,2-Bis[2-[(4S)-tert-butyl-1,3oxazolinyl]]propan ((S,S)-<sup>t</sup>Bu-BOX) (**139b**)<sup>260</sup>, (3aR,9bS)-2-(2-(Diphenylphosphino)phenyl)-3a,4,5,9b-tetrahydronaphtho[1,2-*d*]oxazolin (138d)<sup>261</sup>, (Benzyloxycarbonylaminomethyl)carbaminsäurebenzylester (167)<sup>262</sup>, Trifluormethansulfonsäure-aktiviertes (S)-1-Methyl-3,3diphenyltetrahydropyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (171), *N*-Benzyloxycarbonyl-(L)- $(175)^{263}$ . vinylglycin (1S,3S,4R,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyco[2.2.1]heptan-3carbonsäureethylester (187a) (1S,3S,4R,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyco[2.2.1]heptan-3carbonsäure-*tert*-butylester (187b), (1S,3S,5S,6R)-5,6-Dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3- $(196)^{264}$ , 2-Brom-5-methoxyphenylamin carbonsäure-tert-butylester (187c), Triphenylphosphanylidenessigsäuremethylester, rac-N-tert-Butyloxycarbonylallylglycin (rac-226)<sup>265</sup>, rac-N-tert-Butyloxycarbonylhomoallylglycin (rac-227).

### 9.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

### AAV 1 Anodische Oxidation<sup>266</sup>

In einer Elektrolysezelle mit Kühlmantel und zwei Kohleelektroden wurden 2.14 g (5.00 mmol) des zweifach geschützten (L)-Lysinmethylesters und 0.21 g (0.50 mmol) des Elektrolyts Tetraethylammonium-*p*-toluolsulfonat in 32 mL eines 95:5-Gemisches aus MeOH und konz.  $H_2SO_4$  gelöst. Ein konstanter Stromfluss (0.5 A) wurde eingestellt, wobei von außen gekühlt wurde. Nachdem 2 Farad/mol durchgeleitet worden sind, wurden 50 mL  $H_2O$ 

zugegeben und dreimal mit Ether extrahiert. Die benötigte Zeit in Sekunden kann nach folgender Formel berechnet werden:

$$t = \frac{n \cdot z \cdot F}{A}, F = 9.648 \cdot 10^4 \frac{C}{mol}$$
[1]

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### AAV 2 Imino-Diels-Alder-Reaktion mit Iminophosphoranen

2.65 mmol Triphenyliminophosphoran wurden in 20 mL des jeweiligen absolutierten Lösungsmittels gelöst und nach 10 min 2.65 mmol Aldehyd hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf die entsprechende Reaktionstemperatur gebracht und anschließend für eine weitere Stunde gerührt. 88.3 mg (0.27 mmol) CuClO<sub>4</sub>·4 MeCN, aktiviertes Molsieb 4 Å und im Falle einer enantioselektiv katalysierten Reaktion noch 168.1 mg (0.28 mmol) (R)-BINAP wurden 30 min im Vakuum getrocknet, in 5 mL abs. DCM gelöst und die Lösung entgast. Anschließend wurde die zuvor hergestellte Lösung aus dem Aldehyd dem Triphenyliminophosphoran im Stickstoffgegenstrom und zu der Katalysatorlösung gegeben und auf die entsprechende Reaktionstemperatur temperiert. 5.30 mmol des Diens wurden hinzugegeben und für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Die Bestimmung der Enantimerenüberschüsse erfolgte aus den Rohgemischen, wobei die Reaktionslösung über eine ca. 2 cm lange Kieselgelsäule filtriert worden ist, um den Katalysator zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohgemisch in einem 3:1-Gemisch <sup>*i*</sup>PrOH/n-Hexan (HPLC grade) aufgenommen (c  $\approx$  2 mg/mL).

### AAV 3 Hydrierreaktionen

Die zu entschützende bzw. zu hydrierende Substanz wurde in abs. MeOH gelöst und mit einer katalytischen Menge Pd/C (5 %) versetzt. Die Suspension wurde entgast und anschließend unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre bis zur vollständigen Reaktion bei RT gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch überprüft. Nach abgeschlossener Reaktion wurde über Celite filtriert, mit DCM gespült und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

#### AAV 4 Eliminierung mit Polymerbase und anschließende imino-Diels-Alder-Reaktion

In einem Spitzkolben wurde ein Äquivalent des α-Bromo-glycinesters rac-79 Stickstoffatmosphäre in DCM eingewogen und unter einer abs. gelöst. Im Stickstoffgegenstrom wurden zwei Äquivalente der polymergebundenen Base (polymergebundenes Piperidin, Beladung: 3.85 mmol/g) zugegeben und die Lösung 20 min heftig bei RT gerührt. Das gelöste Imin wurde in einer Spritze aufgenommen und durch einen Nagelne<sup>®</sup> Spritzenfilter mit Teflon PFTE Membran zu der Reaktionslösung getropft.

Parallel wurden in einem Schlenkkolben mit aktiviertem Molsieb 0.1 Äquivalente CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN und im Falle einer enantioselektiv katalysierten Reaktion noch 0.11 Äquivalente des chiralen Liganden unter einer Stickstoffatmosphäre eingewogen. Die Feststoffe wurden 1 h im Ölpumpenvakuum und in einem 50°C warmen Wasserbad getrocknet. Anschließend wurden 0.5 mL abs. DCM zugegeben, wobei eine leicht gelbe Färbung die Bildung des Komplexes anzeigte. Der Komplex wurde 30 min bei RT gerührt, bevor das Imin im Stickstoffgegenstrom zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde auf die jeweilige Reaktionstemperatur gebracht. 1.5 Äquivalente des Diens wurden langsam im Stickstoffgegenstrom zugegeben und die Lösung weitere 2 h bei der angegebenen Temperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte aus den Rohgemischen, wobei die Reaktionslösung über eine ca. 2 cm lange Kieselgelsäule filtriert worden ist, um den Katalysator zu entfernen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohgemisch in einem 3:1-Gemisch <sup>*i*</sup>PrOH/n-Hexan (HPLC grade) aufgenommen (c  $\approx$  2 mg/mL).

#### AAV 5 Imino-Diels-Alder-Reaktion mit Formaldiminen<sup>267</sup>

Zu einer Suspension aus 0.50 g (1.59 mmol) **167** in 15 mL abs. Benzol wurden 1.59 mmol des jeweiligen Diens und 0.23 g (0.20 mL, 1.59 mmol) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O gegeben. Anschließend wurde die Suspension für 30 min unter Sieden gerührt, wobei sich der Feststoff löste. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt war, wurden 10 mL EE hinzugegeben, die organische Phase mit 15 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

### AAV 6 Acylierung der Amine mit DCC / HOBt (König-Geiger-Verfahren)<sup>268</sup>

11.6 mmol des Amins wurden in 40 mL DMF gelöst und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung aus 1.57 g HOBt (11.6 mmol) und 12.8 mmol der jeweiligen Carbonsäure in 40 mL DMF versetzt. Zu dieser Lösung wurden 2.87 g DCC (13.9 mmol) gegeben. Unter langsamer Erwärmung auf RT wurde für 15 h gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das ausgefallene DCU mit wenig DCM gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in EE aufgenommen und die resultierende Lösung einmal mit einer ges. KHSO<sub>4</sub>-Lösung, zweimal mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

### **AAV 7 Glycolspaltung**

3.65 mmol des jeweiligen Dipeptids wurden in einem 5:2-Aceton/Wasser-Gemisch gelöst und bei 0°C mit 1.56 g (7.30 mmol) NaIO<sub>4</sub> versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0°C unter Bildung eines weißen Niederschlages wurde für 30 min auf RT erwärmt, mit ges. NaCl-Lösung versetzt und das Gemisch dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

#### AAV 8 Oxidation zu Carbonsäuren

4.20 mmol des jeweiligen Aldehyds und 589 mg (0.89 mL, 8.40 mmol) 2-Methyl-but-2-en wurden in 250 mL *tert*-BuOH gelöst und mit einer Lösung aus 680 mg (5.00 mmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O und 610 mg (5.40 mmol) NaClO<sub>2</sub> (80 %) in 60 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung nach Methode A oder B aufgearbeitet.

Methode A:

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B:

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in EE aufgenommen. Die Lösung wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die wässrige Phase mit 2 N HCl angesäuert (pH 2) und dreimal mit EE extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### AAV 9 Lemieux-von Rudloff-Oxidation<sup>269</sup>

2.17 mmol des Bisaldehyds und 1.90 g (8.90 mmol) NaIO<sub>4</sub> wurden in einer Mischung aus 6.51 mL H<sub>2</sub>O, 4.30 mL MeCN und 4.30 mL CCl<sub>4</sub> (3:2:2) suspendiert. Zu diesem Zweiphasengemisch wurden 12.5 mg (47.77  $\mu$ mol) RuCl<sub>3</sub> · 3 H<sub>2</sub>O gegeben und die Mischung 12 h heftig gerührt. Anschließend wurden 15 mL DCM zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die wässrige Phase mit 2 N HCl angesäuert (pH 2) und dreimal mit EE extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### AAV 10 Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan<sup>270</sup>

1.16 mmol der Dicarbonsäure wurden in 10 mL einer Mischung aus Toluol und MeOH (4:1) gelöst und vorsichtig bei RT 1.28 mL einer 2 M Trimethylsilyldiazomethan-Lösung in Hexan (2.55 mmol, 1.1 Äquivalente pro Carbonsäurefunktion) zugetropft, wobei eine heftige Gasentwicklung zu beobachten war. Nach 5 min wurde die Reaktion durch Zugabe von Essigsäure gestoppt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

#### AAV 11 Peptidkupplung nach der gemischten Säureanhydrid-Methode

In einer Stickstoffatmosphäre und unter Eiskühlung wurden 0.14 g (0.60 mmol) (L)-*N*-Cbz-Vinylglycin **175** in 20 mL abs. THF gelöst und mit 46.9 mg (48  $\mu$ L, 0.60 mmol) abs. Pyridin und 82.1 mg (78  $\mu$ L, 0.60 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nachdem die Lösung 15 min bei RT gerührt wurde, wurden 0.60 mmol des Amins zugegeben. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach vollständigem Umsatz der Edukte wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

#### AAV 12 Metathese der acylierten Azabicyclen

Eine 0.01 M Lösung des Edukts in abs. DCM wurde dreimal mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe evakuiert, bis das Lösungsmittel deutlich siedete, und mit Ethen aus einem Gasballon belüftet. Anschließend wurde der in ca. 1 mL abs. DCM gelöste Katalysator durch ein Septum dazugegeben und die Reaktionslösung in der Siedehitze (45°C Ölbadtemperatur) in einer Ethenatmosphäre gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung nach Methode A oder B aufgearbeitet.

Methode A (für die Grubbs-Katalysatoren der ersten (230) und zweiten (231) Generation):

Die Reaktionslösung wurde mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe evakuiert, bis das Lösungsmittel deutlich siedete, belüftet, mit 0.2 mL DMSO gequencht und einige Zeit bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung über ca. 1 cm Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zur Entfernung überschüssigen DMSO wurde Wasser zugefügt und das Gemisch niedertemperaturgefriergetrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend säulen-chromatographisch gereinigt.

Methode B (für den Hoveyda-Katalysator 232):

Die Reaktionslösung wurde ohne Quenchen über ca. 1 cm Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt, wobei ein Teil des eingesetzten Katalysators zurückgewonnen wurde.

## 9.5 Synthesevorschriften

### N-tert-Butyloxycarbonylbenzyldiphenyliminophosphoran (62b)

Zu einer Lösung von 1.1 g (8.32 mmol) Hydrazincarbonsäure-*tert*butylester **60** in 3.3 mL Eisessig und 6.5 mL H<sub>2</sub>O wurden bei 0°C portionsweise 0.63 g (9.15 mmol) Natriumnitrit gegeben. Die Reaktionslösung wurde für weitere 30 min. gerührt und anschließend zweimal mit jeweils 5 mL Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden schnell mit 12.4 mL Wasser, 8.3 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>- und 8.3 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat



getrocknet und filtriert. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und anschließend wurden 2.3 g (8.32 mmol) Benzyldiphenylphosphin portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 15 min. bei 0°C und anschließend 30 Min. bei RT gerührt, wobei eine heftige Gasentwicklung zu erkennen war. Der farblose, kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Filtrat wurde eingeengt, der Feststoff aus PE/EE umkristallisiert und mit dem zuvor erhalten Niederschlag kombiniert. - Ausbeute: 2.23 g (5.66 mmol) 68 % - Aussehen: farbloser, feinkristalliner Feststoff - Schmp.: 149 - 150°C - Summenformel:  $C_{24}H_{26}NO_2P$  - Molmasse: 391.44 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.66-7.74$  (m, 4 H, Ph), 7.48-7.58 (m, 2 H, Ph), 7.40-7.47 (m, 5 H, Ph), 7.08-7.21 (m, 4 H, Ph), 3.66 (d, 2 H, -CH<sub>2</sub>-, <sup>2</sup>*J*<sub>H,P</sub> = 8.6 Hz), 1.43-1.46 (m, 9 H, Boc-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 38.55$  (d, -CH2-, <sup>1</sup>*J*<sub>C,P</sub> = 66.6 Hz), 28.79 (Boc-Me). - <sup>31</sup>P-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 30.67$  (m, -N=PPh<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P [M+H<sup>+</sup>]: 392.1779, gefunden 392.1789. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 2.80 / 3.58; C 73.88 / 73.64; H 6.51 / 6.69.

#### N-Fluorenylmethoxycarbonyltriphenyliminophosphoran (62c)

20.0 g (77.0 mmol) Chlorameisensäure-(9-fluorenylmethyl)ester **63b** wurden in 77 mL Benzol gelöst, 12.2 g (14.1 mL, 0.11 mol) Trimethylsilylazid **64** und zwei Tropfen Pyridin zugetropft. Anschließend wurde die Lösung für 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 100 mL Benzol verdünnt.



Eine Lösung aus 20.2 g (77.0 mmol) Triphenylphosphin in 154 mL Benzol wurde bei 0°C zu der Reaktionslösung getropft, wobei eine starke Gasentwicklung zu beobachten war. Nachdem die Lösung 40 min bei RT gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus PE/EE umkristallisiert, wobei zusätzlich noch Aktivkohle

hinzugefügt worden ist. - Ausbeute: 28.5 g (57.0 mmol), 74 % - Aussehen: farblose, rhomboedrische Kristalle - Schmp.: 116°C - Summenformel:  $C_{33}H_{26}NO_2P$  - Molmasse: 499.54 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Benzol-[D<sub>6</sub>]):  $\delta = 7.79-7.86$  (m, 6 H, meta-ar. -H), 7.88 (d, 2 H, 2-H, 7-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 7.56 (d, 2 H, 3-H, 6-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 7.32 (m, 2 H, 1-H, 8-H), 7.23 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 7.01-7.06 (m, 3 H, para-ar.-H), 6.95-7.01 (m, 6 H, ortho-ar.-H), 4.55 (d, 2 H, -CH<sub>2</sub>-,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 4.41 (t, 1 H, 9-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Benzol-[D<sub>6</sub>]):  $\delta = 163.08$  (C=O), 145.84 (C-8a, C-9a), 142.04 (C-4a, C-4b), 133.78 (d, meta-ar.-C,  ${}^{3}J_{C,P} = 9.7$  Hz), 132.41 (d, para-ar.-C,  ${}^{4}J_{C,P} = 3.1$  Hz), 128.95 (d, ortho-ar.-C,  ${}^{2}J_{C,P} = 12.7$  Hz), 127.78 (C-1, C-8), 127.51 (C-4, C-5), 126.23 (C-2, C-7), 120.30 (C-3, C-6), 68.28 (-CH<sub>2</sub>-), 48.56 (C-9). -  ${}^{31}$ P-NMR (202 MHz, Benzol-[D<sub>6</sub>]):  $\delta = 21.14$  (m, N=P(Ph)<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>P[M+H<sup>+</sup>]: 500.1770, gefunden 500.1780. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 2.83 / 2.80; C 79.48 / 79.34; H 5.33 / 5.25.

### *N*-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)diethylphosphoramidat (68b)

Zu einer Lösung aus 0.24 g (1.2 mmol) 9-Fluorenylmethanol in 0.3 mL CCl<sub>4</sub> wurde bei RT langsam eine Lösung aus 0.23 g (1.3 mmol) Diethoxyphosphinylisocyanat **67** in 0.4 mL CCl<sub>4</sub> getropft. Die Suspension wurde 12 h gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt



wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (1:1 isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.3 g (0.80 mmol), 67 % - Aussehen: leicht gelblicher Feststoff - Schmp.: 112°C - Summenformel:  $C_{19}H_{22}NO_4P$  - Molmasse: 375.36 g/mol - DC:  $R_f = 0.14$  (PE/EE 1:1, UV, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.77 (d, 2 H, 7-H, 10-H,  ${}^{3}J$  = 7.6 Hz), 7.66 (d, 2 H, 4-H, 13-H,  ${}^{3}J$  = 7.4 Hz), 7.39–7.41 (m, 2 H, 6-H, 11-H), 7.28–7.34 (m, 2 H, 5-H, 12-H), 4.46 (d, 2 H, 1-H,  ${}^{3}J$  = 6.9 Hz), 4.09-4.28 (m, 5 H, -CH<sub>2</sub>-, 2-H), 1.36 (t, 6 H, -Me,  ${}^{3}J$  = 7.1 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.69 (Carbamat-C=O), 143.86 (C-3, C-14), 141.76 (C-8, C-9), 128.28 (C-4, C-13), 127.28 (C-7, C-10), 125.59 (C-5, C-12), 120.45 (C-6, C-11), 68.25 (C-1), 64.55 (d, -CH<sub>2</sub>-,  ${}^{2}J_{P-C}$  = 5.6 Hz), 47.28 (C-1), 16.54 (d, -Me,  ${}^{3}J_{P-C}$  = 3.6 Hz). -  ${}^{31}P$ -NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.44 (m, 1 P). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>P [M+Na<sup>+</sup>]: 398.1133, gefunden 398.1136. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 3.72 / 3.73; C 60.25 / 60.80; H 5.95 / 5.91.

#### N-Trimethylsilylcarbamidsäurebenzylester (73)

Zu einer Lösung aus 2.0 g (2.58 mL, 15.0 mmol) 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan **72** in 20 mL abs. 1,2-Dichlorethan wurden 2.56 g (2.13 mL, 15.0 mol) Chlorameisensäurebenzylester langsam bei RT zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung 2 h bis



zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert, wobei bei 130°C (ca. 5 mbar) ein farbloses Öl erhalten wurde. - Ausbeute: 0.85 g (3.75 mmol), 25 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{11}H_{17}NO_2Si$  - Molmasse: 223.34 g/mol - DC:  $R_f = 0.24$  (PE/EE 2:1, Ninhydrin).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.30-7.43$  (m, 5 H, Ph), 4.70 (s, 0.5 H, -CH<sub>2</sub>-), 4.60 (s, 1.5 H, -CH<sub>2</sub>-), 0.27 (s, 9 H, -SiMe<sub>3</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 137.63$  (quart. Ar.-C), 128.85 (meta ar.-C), 128.70 (ortho ar.-C), 128.68 (para ar.-C), 67.06 (-CH<sub>2</sub>-), 65.47 (-CH<sub>2</sub>-), 0.93 (-SiMe<sub>3</sub>).

## Versuch der Darstellung von *N*-Benzyloxycarbonyliminoessigsäureethylester (74a) mittels *aza*-Peterson-Olefinierung

0.25 g (3.81 mmol) *N*-Trimethylsilylcarbamidsäurebenzylester **73** und 0.38 mL (ca. 3.9 mmol) frisch destilliertes Ethylglyoxylat wurden in 5 mL abs. THF gelöst und anschließend langsam 2.4 mL einer 15 %-igen n-Butyllithiumlösung (3.81 mmol) bei 0°C zugetropft. Die Reaktionslösung

wurde für weitere 2 h bei RT gerührt, in einer Stickstoffatmosphäre über Celite filtriert und das Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Die Charakterisierung des Rückstandes ergab ein Substanzgemisch, wobei das gewünschte Produkt nur zu einem geringen Anteil vorhanden war, wie aus der NMR-spektroskopischen Charakterisierung zu erkennen war. - Summenformel:  $C_{12}H_{13}NO_4$  - Molmasse: 235.24 g/mol.

### *rac*-Benzolsulfonyl-benzyloxycarbonylaminoessigsäureethylester (*rac*-77)<sup>271</sup>

Zu einer Mischung aus 0.2 g (1.33 mmol) Carbamidsäurebenzylester **76a**, 0.31 mL (2.67 mmol) frisch destilliertem Ethylglyoxylat und 0.65 g (3.99 mmol) Natriumbenzolsulfinat wurden 1.34 mL Ameisensäure  $EtO_2C \xrightarrow{V} SO_2Ph$ gegeben. Die Lösung wurde zwei Tage bei RT gerührt und anschließend in Eiswasser gegossen, wobei sich nach ca. 10 min ein kristalliner Niederschlag bildete, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde. - Ausbeute: 0.84 g (1.10 mmol), 83 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 94°C - Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S - Molmasse: 377.41 g/mol. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  =7.78 (d, 2 H, Ph, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz), 7.26-7.37 (m, 8 H, Ph), 5.91 (d, 0.5 H, -NH, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz), 5.79 (br s, 0.5 H, -NH), 5.45 (d, 0.5 H,

N\_Cbz

EtO<sub>2</sub>C

-CH,  ${}^{3}J = 10.1$  Hz), 5.30-5.35 (m, 0.5 H, -CH), 5.01 (s, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.90 (s, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.05-4.14 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 1.32 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 7.1$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.01$  (Ester-C=O), 154.79 (Carbamat-C=O), 140.16 (ar. quart.-C), 138.14 (ar. quart.-C), 134.53 (ar.-C), 128.95 (ar.-C), 128.29 (ar.-C), 127.85 (ar.-C), 126.99 (ar.-C), 126.44 (ar.-C), 118.25 (C-3), 80.92 (-CH), 62.01 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 59.75 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 13.66 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S [M+H<sup>+</sup>]: 378.1011, gefunden 378.1035. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 3.75 / 3.71; C 57.30 / 57.28; H 5.09 / 5.07; S 8.51 / 8.50.

### Versuch der Darstellung von N-Benzyloxycarbonyliminoessigsäureethylester (74a)<sup>272</sup>

0.65 g (4.70 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden 3 h bei 70°C im Vakuum getrocknet und anschließend zusammen mit 0.3 g (0.79 mmol) *rac*-Benzolsulfonylbenzyloxycarbonylaminoessigsäureethylester (rac-77) in 9 mL abs. THF  $EtO_2C$ suspendiert. Die Suspension wurde für 12 h zum Sieden erhitzt und anschließend unter einer Stickstoffatmosphäre über Celite filtriert. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab ein Substanzgemisch, in dem sowohl das Imin als auch das Hydrolyseprodukt, Ethylglyoxylat, zu erkennen war. - Summenformel:  $C_{12}H_{13}NO_4$  -Molmasse: 235.24 g/mol.

### *rac-α*-Methoxy-*N*-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)glycinmethylester (*rac*-84b)

0.85 g (2.70 mmol)  $rac-\alpha$ -Hydroxy-*N*-(9*H*-fluoren-9ylmethoxycarbonyl)glycin (rac-**83b**) wurden in 200 mL MeOH gelöst und unter Eiskühlung langsam 2 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugetropft. Die Reaktionslösung wurde einen Tag bei RT gerührt und anschließend 300 mL einer eiskalten ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Die wässrige Phase



wurde dreimal mit jeweils 100 mL EE extrahiert. die kombinierten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (4:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.70 g (2.05 mmol), 76 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 121°C - Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> - Molmasse: 341.36 g/mol - DC:  $R_f = 0.20$  (PE/EE 3:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 9:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.77$  (d, 2 H, 9-H, 12-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 7.60 (d, 2 H, 6-H, 15-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 7.41 (t, 2 H, 8-H, 13-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 7.30-7.35 (m, 2 H, 7-H, 14-H), 5.84 (d, 0.9 H, -NH,  ${}^{3}J = 7.9$  Hz), 5.51-5.57 (m, 0.1 H, -NH), 5.35 (d, 0.9 H, 1-H,  ${}^{3}J = 9.5$  Hz), 4.91-4.98 (m, 0.1 H, 1-H), 4.62-4.72 (m, 0.1 H, 3-H), 4.40-4.56 (m, 1.9 H, 3-H), 4.24 (t, 1 H, 4-H, 6.6 Hz), 3.83 (s, 3 H, Ester-Me), 3.44 (s, 2.7 H, -OMe), 3.10 (br s, 0.3 H, -OMe). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 177.07$  (Ester-C=O), 153.16 (C-2), 143.77 (C-10, C-11) 143.64 (C-10, C-11) 141.50 (C-5, C-16), 127.87 (C-8, C-13), 127.27 (C-7, C-14), 125.16 (C-6, C-15), 125.11 (C-6, C-15), 120.20 (C-9, C-12), 80.74 (C-1), 67.45 (C-3), 56.48 (-OMe), 56.46 (-OMe), 53.13 (Ester-Me), 47.21 (C-4).

### *rac-a*-Brom-*N*-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)glycinmethylester (*rac-*79b)

0.50 g (1.46 mmol)  $rac-\alpha$ -Methoxy-*N*-(9*H*-fluoren-9ylmethoxycarbonyl)glycinmethylester (*rac*-84b) wurden in 60 mL abs. CCl<sub>4</sub> suspendiert. Das Edukt ging erst nach leichtem Erwärmen der Suspension in Lösung. Anschließend wurden 1.59 g (0.56 mL, 5.86 mmol) frisch destilliertes PBr<sub>3</sub> zugetropft und die Reaktionslösung wurde



vier Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt, der resultierende Feststoff in abs. Pentan suspendiert und unter einer Schutzgasatmosphäre filtriert. Der Feststoff wurde mehrere Male mit abs. Pentan gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte sich ein breites Singulett bei 1.65 ppm, welches auch nach erneuten Waschschritten noch vorhanden war. Die Reinheit des Produktes beträgt 80 %, was mittels eines internen Standards ermittelt wurde. Edukt war nicht mehr vorhanden. - Ausbeute: 0.45 g (0.89 mmol), 61 % (bei 80 % Reinheit) - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> - Molmasse: 390.23 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.78$  (d, 2 H, 9-H, 12-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 7.53-7.62 (m, 2 H, 6-H, 15-H), 7.42 (t, 2 H, 8-H, 13-H,  ${}^{3}J = 7.1$  Hz), 7.33 (dt, 2 H, 7-H, 14-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz,  ${}^{4}J = 1.0$  Hz), 6.37 (m, 0.8 H, 1-H), 6.12-6.22 (m, 0.8 H, -NH), 5.91-5.98 (m, 0.2 H, 1-H oder –NH), 5.76-5.86 (m, 0.2 H, 1-H oder –NH), 4.42-4.56 (m, 2 H, 3-H), 4.20-4.30 (m, 1 H, 4-H), 3.89 (s, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): die Substanz hat sich langsam zersetzt.

### N-Benzyloxycarbonyliminoessigsäuremethylester (74c)

30.0 mg (99.3 µmol) *rac*-**79c** wurden in 2 mL DCM-d<sub>2</sub> gelöst und bei RT 51.58 mg polymergebundenes Piperidin zugegeben. Die Mischung wurde 20 min gerührt und die Base über eine Schlenck-Fritte abfiltriert. Die NMRspektroskopische Analyse des Filtrats hat ergeben, dass das α-Bromoglycinat sich vollständig umgesetzt hat und sonst keine Verunreinigung vorhanden war. - Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> -Molmasse: 221.21 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DCM-d<sub>2</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.30-7.42 (m, 5 H, Ph), 7.29 (s, 0.7 H, N=CH), 7.22 (s, 0.3 H N=CH), 5.12-5.17 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 3.77-3.86 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DCM-d<sub>2</sub>): zu schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

EtO<sub>2</sub>C

EtO<sub>2</sub>C

### *rac*-cis-2-(4-Acetoxy-cyclohex-2-enyl)-malonsäurediethylester (*rac*-99)<sup>85a</sup>

Eine Lösung aus Natriumdiethylmalonat in abs. THF (25.3 mL

(0.125 M) hergestellt aus 0.50 g (0.48 mL, 3.15 mmol) Diethylmalonat und 0.13 g NaH (60 % in Öl, 3.15 mmol)) wurde zu einer Mischung aus 13.5 mg (60  $\mu$ mol) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 7.6 mg (2.9  $\mu$ mol)

Triphenylphosphin und 0.5 g (2.86 mmol) *rac-***98** in 20 mL abs. THF gegeben. Nachdem die Lösung für 30 Minuten bei RT gerührt wurde, wurden 29 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 14 mL H<sub>2</sub>O und 38 mL Ether hinzugegeben. Die beiden Phasen wurden separiert und die wässrige Phase viermal mit jeweils 25 mL Ether extrahiert. Die kombinierten org. Phasen wurden mit 25 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die Lösung wurde auf ungefähr 2 mL eingeengt und über Kieselgel filtriert, wobei mit Ether nachgespült wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mittels einer Kugelrohrdestillation bei 50°C im Hochvakuum das überschüssige Diethylmalonat entfernt. - Ausbeute: 0.29 g (0.97 mmol), 34 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> - Molmasse: 298.33 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.77-5.87$  (m, 2 H, 2-H, 3-H), 5.14-5.18 (m, 1 H, 4-H), 4.16-4.22 (m, 4 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.28 (d, 1 H, 7-H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz), 2.80-2.88 (m, 1 H, 1-H), 2.00 (s, 3 H, Acetoxy-Me), 1.67-1.87 (m, 3 H, 5-H, 6-H), 1.49-1.58 (m, 1 H, 6-H), 1.23-1.27 (m, 6 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.71$  (C-10), 168.30 (C-8 oder C-9), 168.19 (C-8 oder C-9), 133.76 (C-3), 126.79 (C-2), 66.44 (C-4), 61.60 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.56 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 56.42 (C-7), 35.44 (C-1), 27.17 (C-5), 22.35 (C-6), 21.41 (Acetoxy-Me), 14.22 (Ester-Me). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 321.1314, gefunden 321.1322.

### Versuch der Darstellung von rac-Cyclohexa-2,4-dienylessigsäureethylester (rac-100)<sup>85b</sup>

0.28 g (0.94 mmol) *rac-99* wurden in 4 mL abs. Toluol gelöst und zu der gerührten Lösung wurden 8.6 mg (9.4  $\mu$ mol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 15 mg (37.5  $\mu$ mol) dppe und 0.21g (0.27 mL, 1.13 mmol) Triisobutylamin gegeben und für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nachdem die Lösung auf RT



abgekühlt war wurden 2 mL Ether hinzugegeben und anschließend mit 2 mL 2 M HCl, 2 mL H<sub>2</sub>O und 2 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Pentan/ Ether (75/25) als Laufmittel gereinigt, wobei nur Edukt reisoliert werden konnte und deshalb die anschließende Decarboxylierung nicht durchgeführt worden ist. - Summenformel:  $C_{10}H_{15}O_2$  - Molmasse: 166.22 g/mol.

### (2S,6R/S)-6-Methoxypiperidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester-2-methylester (106a)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 aus 6.00 g (16.65 mmol) N,N-Bis-*tert*-butoxycarbonyl-(L)-lysinmethylester **105a** und 0.69 g (0.17 mmol) Tetraethylammonium-*p*-toluolsulfonat und das MeO<sub>2</sub>C <sup>9</sup> <sup>8</sup> Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (5:1,

isokratisch) als Laufmittel gereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, dass es sich um ein Substanzgemisch handelt. - Ausbeute: 1.55 g - Aussehen: farbloses Öl -Summenformel:  $C_{13}H_{23}NO_5$  - Molmasse: 273.33 g/mol - DC:  $R_f = 0.48$  (PE/PE 5:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 5.33-5.39$  (m, 0.4 H, 6-H), 5.17-5.22 (m, 0.6 H, 6-H), 4.07-4.15 (m, 0.8 H, 2-H), 3.77-3.83 (m, 0.2 H, 2-H), 3.65-3.68 (m, 3 H, 9-H), 3.32-3.34 (m, 0.5 H, 7-H), 3.26-3.30 (m, 2.5 H, 7-H), 2.15-2.42 (m, 1.5 H, 3-H, 5-H), 2.00-2.13 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.79-1.85 (m, 0.3 H, 5-H), 1.65-1.71 (m, 1 H, 4-H, 5-H), 1.52-1.60 (m, 0.4 H, 4-H), 1.37-1.51 (m, 9.8 H, 4-H, Boc-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.15$  (C-8), 172.05 (C-8), 171.65 (C-8), 171.55 (C-8), 155.71 (Carbamat-C=O), 155.19 (Carbamat-C=O), 154.98 (Carbamat-C=O), 85.77 (C-6), 85.08 (C-6), 84.32 (C-6), 83.74 (C-6), 81.88 (Boc quart.-C), 81.31 (Boc quart.-C), 57.92 (C-2), 57.77 (C-2), 57.58 (C-2), 57.03 (C-2), 56.85 (C-7), 56.34 (C-7), 55.93 (C-7), 52.05 (C-9), 51.92 (C-9), 51.41 (C-9), 28.29 (Boc-Me), 28.19 (Boc-Me), 28.15 (Boc-Me), 25.67 (C-5), 25.61 (C-5), 25.57 (C-5), 23.28 (C-3), 18.67 (C-4), 18.44 (C-4).

### Versuch der Darstellung von (2*S*,6*R*/*S*)-6-Methoxypiperidin-1,2-dicarbonsäure-1benzylester-2-methylester (106b)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 1 aus 2.14 g (5.00 mmol) N,N-Bisbenzyloxycarbonyl-(L)-lysinmethylester **105b** und 0.21 g (0.50 mmol) Tetraethylammonium-*p*-toluolsulfonat. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohgemisches ergab, dass sich das gewünschte Produkt nicht gebildet hat und kein Edukt mehr vorhanden war. -Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> - Molmasse: 307.34 g/mol.

OMe

Boc

## (1S/R,3R/S,4R/S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (148a) und (1S/R,3S/R,4R/S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (148b)

5.00 mL Ethylglyoxylatlösung (50 % in Toluol; 2.6 g Ethylglyoxylat, 25.0 mmol) wurden mit 3.02 g (2.67 mL, 0.99 g NH<sub>4</sub>Cl, 18.6 mmol) ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung in mehreren kleinen Portionen extrahiert und anschließend unter Stickstoffatmosphäre mit 3.20 g



(4.00 mL, 49.0 mmol) frisch destilliertem Cyclopentadien versetzt. Die Mischung wurde 20 h bei RT gerührt, während der Umsatz dünnschichtchromatographisch kontrolliert wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, mit Diethylether gewaschen, mit halbgesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung basifiziert und mit EE extrahiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiterverwendet. - Ausbeute: 1.65 g (9.86 mmol), 53 % - Aussehen: leicht gelbliches Öl - Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 167.21 g/mol - DC:  $R_f = 0.52$  (DCM/MeOH 9:1, Ninhydrin).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:1 Diastereomerengemisch *endo/exo*): δ = 6.30 (dd, 0.8 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.7$  Hz,  ${}^{3}J = 1.9$  Hz), 6.28-6.31 (m, 0.2 H, 5'-H), 6.27 (dd, 0.2 H, 6'-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.2$  Hz), 5.84-5.88 (m, 0.8 H, 5-H), 4.21 (q, 0.4 H, Ester-CH<sub>2</sub>- *exo*,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz), 4.09-4.16 (m, 1.6 H, Ester-CH<sub>2</sub>- *endo*), 4.09 (br s, 0.2 H, 1'-H), 4.00 (br s, 0.8 H, 1-H), 3.92 (d, 0.8 H, 3-H,  ${}^{3}J = 3.2$  Hz), 3.44 (br s, 0.8 H, 4-H), 3.27 (br s, 4'-H), 2.94 (s, 0.2 H, 3'-H), 1.63 (br d, 0.8 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.2$  Hz), 1.52-1.55 (m, 0.2 H, 7'-H<sub>b</sub>), 1.43 (ddd, 0.8 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.2$  Hz,  ${}^{3}J = 1.6$  Hz,  ${}^{3}J = 1.3$  Hz), 1.37 (br d, 0.2 H, 7'-H<sub>a</sub>),  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.29 (t, 0.6 H, Ester-Me *exo*,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz), 1.25 (t, 2.4 H, Ester-Me *endo*,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch): δ = 174.00 (C-8), 136.89 (C-6'), 136.73 (C-6), 136.08 (C-5'), 130.05 (C-5), 61.20 (C-1), 61.16 (Ester-CH<sub>2</sub>- *exo*), 61.07 (Ester-CH<sub>2</sub>- *endo*), 60.57 (C-1'), 57.82 (C-3'), 57.46 (C-3), 49.72 (C-7), 48.37 (C-4'), 48.20 (C-4), 45.85 (C-7'), 14.39 (Ester-Me).

## (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (149a) und (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (149b)

2.5 g (2.5 mL, 19.0 mmol) *tert*-Butylglyoxylat **75b** wurden mit 3.01 g ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2.66 mL; 0.99 g NH<sub>4</sub>Cl, 18.5 mmol) versetzt und anschließend unter Stickstoffatmosphäre mit 3.2 g (4.0 mL, 49.0 mmol) frisch destilliertem Cyclopentadien



versetzt. Die Mischung wurde 17 h bei RT gerührt, während der Umsatz dünnschichtchromatographisch kontrolliert wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, mit Diethylether gewaschen, mit halbgesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung basifiziert und mit EE extrahiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiterverwendet. - Ausbeute: 2.99 g (15.31 mmol), 83 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 195.26 g/mol – DC:  $R_{\rm f} = 0.51$  (DCM/MeOH 9:1, Ninhydrin).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:1 Diastereomerengemisch *endo/exo*):  $\delta = 6.32-6.38$  (m, 0.2 H, 5'-H), 6.29 (dd, 0.8 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.5$  Hz,  ${}^{3}J = 2.0$  Hz), 6.23-6.27 (m, 0.2 H, 6'-H), 5.87 (dd, 0.8 H, 5-H,  ${}^{3}J = 4.7$  Hz,  ${}^{3}J = 2.8$  Hz), 3.99 (br s, 1 H, 1-H *endo/exo*), 3.83 (d, 0.8 H, 3-H,  ${}^{3}J = 3.2$  Hz), 3.39 (br s, 0.8 H, 4-H), 3.17 (br s, 0.2 H, 3'-H), 2.73-2.87 (m, 0.2 H, 4'-H), 1.81 (br d, 0.2 H, 7'-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.2$  Hz), 1.75 (br d, 0.2 H, 7'-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.2$  Hz), 1.62 (br d, 0.8 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.43 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me *endo/exo*), 1.39-1.42 (m, 0.8 H, 7-H<sub>b</sub>). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch):  $\delta = 136.58$  (C-6), 135.71 (C-5' oder C-6'), 135.09 (C-5' oder C-6'), 130.02 (C-6), 81.35 (*tert*-Butyl quart.-C *endo/exo*), 65.69 (C-1'), 61.29 (C-1), 61.00 (C-3'), 58.01 (C-3), 49.72 (C-7), 48.30 (C-4), 47.99 (C-4'), 46.48 (C-7'), 28.91 (*tert*-Butyl-Me *endo/exo*).

# (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-3-ethylester (*rac*-150a)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 1.00 g (2.65 mmol) *N-tert*-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62a**, 0.54 g (0.52 mL, 2.65 mmol) 50 %-ige Glyoxylsäureethylesterlösung, 0.18 g (0.22 mL, 2.65 mmol) Cyclopentadien und 86.7 mg (0.27 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 2 0 mL DCM bei -78°C. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 4:1) ergab ein farbloses Öl. - Ausbeute: 0.32 g (1.21 mmol), 46 % - Aussehen: farbloses Öl -Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 267.32 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.44$  (PE/PE 2:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.46$  (br s, 0.5 H, 6-H), 6.30-6.39 (m, 1.5 H, 5-H, 6-H), 4.76 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.63 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.12-4.23 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.44 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.36 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.24 (br s, 1 H, 4-H), 1.95 (d, 1 H, 7-H, <sup>2</sup>*J* = 8.6 Hz), 1.33-1.46 (m, 10 H, 7-H, Boc-Me), 1.19-1.28 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,Rotamerengemisch):  $\delta = 168.23$  (Ester-C=O), 145.47 (C-8), 135.00 (C-5), 134.81 (C-6), 60.43 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.01 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.83 (C-1), 59.23 (C-1), 57.25 (C-3), 57.01 (C-3), 48.85 (C-4), 28.32 (C-7), 15.34 (Ester-Me), 14.53 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 267.1471, gefunden 267.1479.

Für die enantioselektiv katalysierte Reaktion wurden zusätzlich noch 174.4 mg (0.28 mmol) (*R*)-BINAP eingesetzt. – Enantiomerenüberschuß: 0 %ee (Hexan/<sup>*i*</sup>PrOH (8:2, isokratisch), flow: 0.5 mL/min, Säule: CHIRACEL<sup>®</sup> AD-H, Detektion: UV (210 nm).

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-3-ethylester (*rac*-151a)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 0.50 g (1.32 mmol) N-tert-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran 62a. 0.27 g (0.26 mL. 1.32 mmol) 50 %-ige Glyoxylsäureethylesterlösung, 0.11 g (0.12 mL, 1.32 mmol) 1,3-Cyclohexadien und 43.0 mg (0.13 mmol)CuClO<sub>4</sub><sup>·</sup>4 MeCN in 10 mL Toluol/THF (1:1) bei 80°C. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 4:1) ergab ein farbloses Öl. - Ausbeute: 10.0 mg (39.6 µmol), 3 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 281.35 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.55$  (PE/PE 2:1, Cersulfat, UV). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.47-6.56$  (m, 1 H, 6-H), 6.10-6.19 (m, 1 H, 5-H), 4.81-4.85 (m, 0.7 H, 1-H), 4.64-4.71 (m, 0.3 H, 1-H), 4.05-4.28 (m, 3 H, 3-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.07-3.11 (m, 0.3 H, 4-H), 3.01-3.05 (m, 0.7 H, 4-H), 1.85-1.98 (m, 1 H, 8-H), 1.62-1.73 (m, 2 H, 7-H), 1.37-1.47 (m, 9 H, Boc-Me), 1.20-1.35 (m, 4 H, 8-H, Ester-Me). -<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.35$  (Ester-C=O), 170.81 (Ester-C=O), 153.96 (Carbamat-C=O), 153.92 (Carbamat-C=O), 134.45 (C-5), 133.97 (C-5), 131.00 (C-6), 130.33 (C-6), 80.06 (Boc quart.-C), 80.02 (Boc quart.-C), 60.86 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.80 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.97 (C-3), 59.65 (C-3), 46.46 (C-1), 44.91 (C-1), 34.43 (C-4), 33.96 (C-4), 28.61 (Boc-Me), 28.46 (Boc-Me), 26.76 (C-8), 26.40 (C-8), 22.04 (C-7), 21.75 (C-7), 14.43 (Ester-Me), 14.31 (Ester-Me).

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-3-*tert*-butylester (*rac*-150b)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 0.26 g (1.00 mmol) Di-*tert*butylfumarat **126** (*in situ* Darstellung von *tert*-Butylglyoxylat **75b**), 0.75 g (2.00 mmol) *N-tert*-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62a**, 0.16 g (0.19 mL, 2.00 mmol) Cyclopentadien und 65.4 mg (0.20 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 10 mL DCM bei -78°C. Säulenchromatographische



Reinigung (PE/EE, 4:1, isokratisch) ergab ein farbloses Öl. - Ausbeute: 0.26 g (0.44 mmol), 44 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{16}H_{25}NO_4$  - Molmasse: 295.37 g/mol - DC:  $R_f = 0.35$  (PE/PE 4:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.31-6.48$  (m, 2 H, 5-H, 6-H), 4.74 (br s, 0.6 H, 3-H), 4.60 (br s, 0.4 H, 3-H), 3.17-3.37 (m, 2 H, 1-H, 4-H), 1.93 (d, 1 H, 7-H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz), 1.30-1.53 (m, 20 H, 7-H, Boc-Me, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.05$  (Ester-C=O), 155.21 (Carbamat-C=O), 137.65 (C-5 oder C-6), 137.15 (C-5 oder C-6), 136.58 (C-5 oder C-6), 81.44 (quart. C vom Ester), 80.07 (quart. C vom Carbamat),

62.19 (C-3), 60.75 (C-3), 60.00 (C-1), 49.37 (C-4), 48.60 (C-4), 45.71 (C-7), 45.38 (C-7), 28.75 (Ester-Me), 28.62 (Ester-Me), 28.42 (Boc-Me), 28.26 (Boc-Me). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{16}H_{25}NO_4$  [M+Na<sup>+</sup>]: 318.1681, gefunden 318.1671. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.19 / 4.74; C 59.77 / 60.06; H 8.15 / 8.53.

# (1*R/S*,3*S/R*,4*S/R*)-3-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-150c)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 0.40 g (0.40 mL, 4.00 mmol) Benzaldehyd **75c**, 1.00 g (2.65 mmol) *N-tert*-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62a**, 0.20 g (0.25 mL, 3.00 mmol) Cyclopentadien und 0.18 g (0.55 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 20 mL DCM bei -78°C. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 9:1, isokratisch) ergab ein gelbes Öl. - Ausbeute: 0.11 g (0.41 mmol), 15 % - Aussehen: gelbes Öl -



Summenformel:  $C_{17}H_{21}NO_2$  - Molmasse: 271.16 g/mol - DC:  $R_f = 0.41$  (PE/PE 9:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.19-7.36 (m, 5 H, ar.-H), 6.52-6.57 (m, 0.5 H, 5-H oder 6-H), 6.49-6.51 (m, 1 H, 5-H und 6-H), 6.40-6.45 (m, 0.5 H, 5-H oder 6-H), 4.85 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.70 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.10 (br s, 0.5 H, 3-H), 4.01 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.04 (br s, 1 H, 4-H), 1.81 (d, 1 H, 7-H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.8 Hz), 1.47 (s, 4.5 H, Boc-Me), 1.38 (d, 1 H, 7-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.8 Hz), 1.22 (s, 4.5 H, Boc-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$ /ppm = 138.06 (C-5 oder C-6), 136.20 (C-5 oder C-6), 135.60 (C-5 oder C-6), 128.44 (ar.-C), 128.19 (ar.-C), 126.77 (ar.-C), 126.67 (ar.-C), 126.50 (ar.-C), 79.60 (Boc quart.-C), 62.33 (C-1), 61.48 (C-3), 61.40 (C-3), 60.99 (C-1), 52.28 (C-4), 51.61(C-4), 44.07 (C-7), 43.65 (C-7), 28.55 (Boc-Me), 28.33 (Boc-Me).

### Versuch der Darstellung von (1*R/S*,3*S/R*,4*S/R*)-3-Isopropyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-150d)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 0.19 g (0.24 mL, 2.65 mmol) Isobutanal **75d**, 1.00 g (2.65 mmol) *N-tert*-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62a**, 0.18 g (0.22 mL, 2.65 mmol) Cyclopentadien, 88.3 mg (0.27 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 20 mL DCM bei -78°C. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohgemisches ergab, dass sich



das gewünschte Produkt nicht gebildet hat. - Summenformel:  $C_{14}H_{23}NO_2$  - Molmasse: 237.34 g/mol.

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-3-ethylester-2-(9*H*-fluoren-9-ylmethyl)ester (*rac*-152e)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 5.60 g (11.21 mmol) *N*-Fluorenylmethoxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62c**, 0.41 g (0.4 mL, 2.0 mmol) 50 %-ige Glyoxylsäureethylesterlösung, 0.13 g (0.17 mL, 2.0 mmol) Cyclopentadien und 65.4 mg (0.20 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 20 mL DCM bei -78°C.



Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 6:1) ergab ein farbloses Öl. - Ausbeute: 1.79 g (4.60 mmol), 41 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{24}H_{23}NO_4$  - Molmasse: 389.44 g/mol - DC:  $R_f = 0.35$  (PE/PE 4:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.20-7.97$  (m, 8 H, ar.-H), 6.38-6.46 (m, 1.5 H, 5-H, 6-H), 5.99 (br s, 0.5 H, 5-H), 4.66 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.34-4.40 (m, 1.5 H, 10-H, 1-H), 4.24-4.34 (m, 1.5 H, 10-H, 11-H), 4.04-4.21 (m, 2.5 H, 11-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.26-3.31 (m, 1.5 H, 3-H, 4-H), 3.24 (br s, 0.5 H, 3-H), 1.73-1.83 (m, 1 H, 7-H), 1.33-1.42 (m, 1 H, 7-H), 1.19 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 7.1$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 169.35$  (Ester-C=O), 159.30 (C-8), 145.84 (C-12, C-23), 142.04 (C-17, C-18), 137.96 (C-6), 137.06 (C-5), 127.78, 127.51, 125.23, 120.30 (C-13, C-22 und C-16, C-19), 67.39 (C-10), 65.23 (C-10), 61.83 (C-1), 60.99 (C-1), 61.64 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.75 (C-3), 59.00 (C-3), 48.85 (C-4), 48.09 (C-11), 45.46 (C-7), 21.15 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 390.1705, gefunden 390.1727. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 3.28 / 3.60; C 68.79 / 69.02; H 5.80 / 5.95.

Für die enantioselektiv katalysierte Reaktion wurden zusätzlich noch 130.8 mg (0.21 mmol) (*R*)-BINAP eingesetzt. – Enantiomerenüberschuß: 0 %ee (Hexan/<sup>*i*</sup>PrOH (85:15, isokratisch), flow: 0.5 mL/min, Säule: CHIRACEL<sup>®</sup> AD-H, Detektion: UV (210 nm).

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-benzylester-3-ethylester (*rac*-150f)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 2.0 g (4.86 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62d**, 1.0 g (0.96 mL, 4.86 mmol) 50 %-ige Glyoxylsäureethylesterlösung, 0.32 g (0.4 mL, 4.86 mmol) Cyclopentadien und



159 mg (0.49 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 30 mL DCM bei -78°C. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EE, 4:1) ergab ein farbloses Öl. - Ausbeute: 0.64 g (2.14 mmol), 44 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{17}H_{19}NO_4$  - Molmasse: 301.34 g/mol - DC:  $R_f =$  0.45 (PE/PE 2:1, Cersulfat, UV). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.21-7.39$  (m, 5 H, Ph), 6.51 (br s, 0.5 H, 6-H), 6.35-6.41 (m, 1.5 H, 5-H, 6-H), 4.95-5.17 (m, 2 H, 10-H), 4.86 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.78 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.05-4.20 (m, 1 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 4.20-4.34 (m, 1 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.55 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.51 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.32 (br s, 1 H, 4-H), 2.01 (d, 1 H, 7-H, <sup>2</sup>*J* = 8.7 Hz), 1.50 (d, 1 H, 7-H, <sup>2</sup>*J* = 8.7 Hz), 1.23-1.35 (m, 1.5 H, Ester-Me), 1.13-1.22 (m, 1.5 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 165.64$  (Ester-C=O), 146.07 (C-8), 137.83 (C-6), 137.65 (C-5), 136.29 (C-11), 128.99 (C-13, C-15), 128.74 (C-12, C-16), 128.58 (C-14), 67.73 (C-10), 66.28 (C-10), 63.08 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 62.51 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.83 (C-1), 60.99 (C-1), 59.75 (C-3), 59.00 (C-3), 48.85 (C-4), 30.10 (C-7), 15.39 (Ester-Me), 14.43 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 302.1392, gefunden 302.1423. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.50 / 4.65; C 65.41 / 67.76; H 6.31 / 6.36.

Für die enantioselektiv katalysierte Reaktion wurden zusätzlich noch 311.4 mg (0.50 mmol) (*R*)-BINAP eingesetzt. - Enantiomerenüberschuß: 0 %ee (Hexan/<sup>*i*</sup>PrOH (8:2, isokratisch), flow: 0.5 mL/min, Säule: CHIRACEL<sup>®</sup> AD-H, Detektion: UV (210 nm).

### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-benzylester-3-tertbutylester (*rac*-150g)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 2 aus 1.00 g (4.38 mmol) Di-*tert*butylfumarat **126** (*in situ* Darstellung von *tert*-Butylglyoxylat **75b**), 3.60 g (8.76 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62d**, 0.60 g (0.72 mL, 9.08 mmol) Cyclopentadien und 0.29 g (0.88 mmol)  $H_b$ CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN in 72 mL DCM bei -78°C. Säulenchromatographische

Reinigung (PE/EE, 4:1) ergab ein farbloses Öl. - Ausbeute: 1.01 g (3.07 mmol), 35 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{19}H_{23}NO_4$  - Molmasse: 329.39 g/mol - DC:  $R_f = 0.25$  (PE/PE 4:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.24-7.38 (m, 5 H, Ph), 6.49-6.55 (br s, 0.5 H, 6-H), 6.34-6.41 (m, 1.4 H, 5-H, 6-H), 5.06-5.18 (m, 1.4 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.97-5.03 (m, 0.6 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.85 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.76 (br s, 0.4 H, 1-H), 3.46 (br s, 0.4 H, 3-H), 3.40 (br s, 0.6 H, 3-H), 3.28 (br s, 1 H, 4-H), 2.01 (d, 1 H, 7-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.2 Hz), 1.45-1.53 (m, 5.6 H, 7-H<sub>b</sub>, *tert*-Butyl-Me), 1.39 (br s, 5.4 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 169.49 (Ester-C=O), 136.64 (C-5 und C-6), 135.97 (C-6), 135.47 (C-5), 127.56 (ar.-C), 127.45 (ar.-C), 127.03 (ar.-C), 126.89 (ar.-C), 126.67 (ar.-C), 80.57 (*tert*-Butyl quart.-C), 66.02 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 65.92 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 60.81 (C-1), 60.26 (C-1), 58.88 (C-3), 58.50 (C-3), 48.21 (C-4), 47.35 (C-4), 44.60 (C-7), 44.14 (C-7), 27.16 (*tert*-Butyl-Me), 27.03 (*tert*-Butyl-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 330.1705, gefunden 330.1719. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.14 / 4.25; C 67.41 / 67.28; H 7.21 / 7.04.

-Cbz

CO<sub>2</sub>Et

### (1R,3R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-3-ethylester (152a)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 3 aus 0.39 g (1.29 mmol) **150f** in 20 mL MeOH bei RT. Säulenchromatographische Reinigung (DCM/MeOH, 9:1) ergab ein gelbes Öl. - Ausbeute: 1.01 g (3.07 mmol),  $_{7} \ge 35 \%$ , 4 % ee - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 169.22 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.41$  (DCM/MeOH 9:1, Ninhydrin) -  $[\alpha]_{\rm D}^{20} = +1.1^{\circ}$  (c = 1.26, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.62$  (br s, 1 H, -NH), 4.19 (q, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz), 4.13 (br s, 1 H, 1-H), 3.76-3.82 (m, 1 H, 3-H), 2.75-2.79 (m, 1 H, 4-H), 1.95-2.10 (m, 1 H, 5-H oder 6-H), 1.55-1.72 (m, 4 H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.37-1.44 (m, 1 H, 7-H), 1.24 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.26$  (Ester-C=O), 62.81 (C-3), 62.50 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 58.24 (C-1), 41.04 (C-4), 35.58 (C-7), 27.46 (C-5 oder C-6), 26.86 (C-5 oder C-6), 14.11 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 170.1181, gefunden 170.1152.

### N-Natrium-N-tert-(Butyloxycarbonyl)diethylphosphoramidat (153)

Zu einer Lösung aus 0.4 g (1.6 mmol) *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)diethylphosphoramidat **68a** in 1 mL abs. MeOH wurden 2.2 mL  $_{EtO-P-N-Boc}^{O-P-N-Boc}$ einer frisch zubereiteten Natriummethanolatlösung (0.1 g (4.4 mmol)  $EtO^{Na^+}$ Natrium in 6 mL MeOH) getropft. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der farblose Feststoff 2 h bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. – Ausbeute: 0.45 g (1.6 mmol), 100 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>PNa - Molmasse: 275.21 g/mol

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):  $\delta = 3.96$  (dq, 4 H, -CH<sub>2</sub>-,  ${}^{3}J = {}^{2}J_{P-H} = 7.1$  Hz), 1.42 (s, 9 H, Boc-Me), 1.26 (t, 6 H, -Me,  ${}^{3}J = 7.1$  Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>):  $\delta = 62.85$  (d, -CH<sub>2</sub>-,  ${}^{2}J_{P-C} = 7.6$  Hz), 29.32 (Boc-Me), 17.06 (d, -Me,  ${}^{3}J_{P-C} = 6.1$  Hz). - <sup>31</sup>P-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): nicht gemessen, da sich die Substanz langsam zersetzt hat.

### Versuch der Darstellung von *N-tert*-Butyloxycarbonyliminoessigsäure-*p*-nitrophenylester (74d)mittels *aza*-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>52a</sup>

0.1 g (0.36 mmol) *N*-Natrium-*N*-tert-(Butyloxycarbonyl)diethylphosphoramidat **153** wurden in 1.5 mL abs. THF suspendiert und 54 mg (0.3 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd portionsweise zugegeben. Anschließend wurde die Suspension 30 Min. auf 60°C erwärmt, nach dem Abkühlen unter einer Stickstoffatmosphäre über Celite filtriert und das



Lösungsmittel des Filtrats im Vakuum entfernt. Bei dem Rohprodukt handelt es sich um ein

Substanzgemisch, wobei ein Großteil des Aldehyds sich nicht umgesetzt hat, wie aus der NMR-spektroskopischen Charakterisierung zu erkennen war. - Summenformel:  $C_{12}H_{14}N_2O_4$  - Molmasse: 250.25 g/mol.

## Versuch der Darstellung von (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-3-ethylester (150a)

Zu einer Lösung aus 0.38 g (1.00 mmol) *N-tert*-Butyloxycarbonyltriphenyliminophosphoran **62a** und 0.20 mL Ethylglyoxylatlösung (50 % in Toluol; 0.11 g Ethylglyoxylat, 1.0 mmol) in 5 mL abs. DCM wurde eine Lösung aus 47.9 mg (0.05 mmol) RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> in 5 mL abs. DCM gegeben und 6 h bei RT gerührt. Zu der Lösung wurde abs. Ether gegeben,



,SiMe<sub>3</sub>

bis ein farbloser Niederschlag enstand, der in einer Stickstoffathosphäre über eine Fritte abfiltriert wurde. Ds Lösungsmittel des Filtrats wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand erneut in 5 mL abs. DCM aufgelöst. Anschließend wurden 32.7 mg (0.10 mmol) CuClO<sub>4</sub> ·4MeCN zugegeben, die Lösung auf -78°C abgekühlt und 66.1 mg (82.6  $\mu$ l, 1.00 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien zugetropft. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung des Rohprodukts ergab ein Substanzgemisch, in dem sowohl das 2-Azabicyclo[2.2.1]alken als auch das Hydrolyseprodukt des Imins, Ethylglyoxylat, zu erkennen war. - Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 267.32 g/mol.

### *N*-Trimethylsilyliminoessigsäureethylester (154)<sup>273</sup>

13.33 mL (20 mmol) 1.5 M n-Butyllithiumlösung wurden über einen
Zeitraum von 5 min zu 3.59 g (4.6 mL, 22 mmol) 1,1,1,3,3,3Hexamethyldisilazan getropft. Die Reaktionslösung wurde für weitere
15 min bei RT gerührt, auf 0°C gekühlt und anschließend wurden 36 mL abs.

THF hinzugegeben. Die Lösung wurde für weitere 25 min gerührt, woraufhin 4.08 g (3.96 mL, 20 mmol) 50 %-ige Glyoxylsäureethylesterlösung in 5 mL abs. THF langsam hinzugetropft wurden. Nach weiteren 30 min bei 0°C wurden 2.17 g (2.52 mL, 20 mmol) Trimethylsilylchlorid zügig hinzugegeben, die Reaktionslösung weitere 30 min gerührt und anschließend mit Pentan verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde unter Schlenck-Bedingungen über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert (88°C/ca. 0.04 mbar), woraufhin ein gelbes Öl erhalten wurde. - Ausbeute: 1.3 g (Im NMR-Spektrum sind noch ungefähr 15 % Verunreinigung zu erkennen. Die Substanz hat sich zersetzt, bevor das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum gemessen werden konnte.) – Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>Si - Molmasse: 173.29 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.06$  (s, 1 H, -HC=N-), 4.22 (q, 2 H, -CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz), 1.29 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz), 0.18 (s, 9 H, -SiMe<sub>3</sub>).

### Versuch der Darstellung von (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3carbonsäureethylester (*rac*-152a) aus *N*-Trimethylsilyliminoessigsäureethylester (154)

### 1. Versuch<sup>274</sup>:

2.77 g (16 mmol) Trimethylsilyliminoessigsäureethylester (**154**) wurden in 40 mL abs. THF gelöst und die Lösung anschließend auf -78°C gekühlt. Nach 10 min wurden 2.12 g (2.65 mL, 32 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien hinzugegeben und die Reaktionslösung 12 h gerührt, wobei die Temperatur



sich langsam auf RT erhöhte. Die Reaktion wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 30 mL EE extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE/PE, 7:3, isokratisch) an Kieselgel gereinigt. Bei dem isolierten gelben Öl handelt es sich nicht um das gewünschte Produkt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind deutlich die SiMe<sub>3</sub>-Signale zu erkennen. Weiter traten noch Signale auf, die nicht interpretiert werden konnten, wobei keines im Bereich einer Doppelbindung zwischen 5.5 und 6.5 ppm lag. - Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 167.21 g/mol.

#### 2. Versuch:

26.2 mg (0.8 mmol) CuClO<sub>4</sub> · 4 MeCN und 50.0 mg (0.8 mmol) *rac*-BINAP wurden 30 min im Vakuum getrocknet, mit 16 mL abs. THF suspendiert und die entstandene Suspension 2 h unter einer Inertgasatmosphäre gerührt. Die klare Katalysatorlösung wurde im Stickstoffgegenstrom zu einer Lösung aus 2.77 g (16 mmol) Trimethylsilyliminoessigsäureethylester (**154**), 2.12 g (2.65 mL, 32 mmol) Cyclopentadien in 40 mL abs. THF bei -78°C gegeben. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Erneut konnte im Rohgemisch kein Produkt mittels NMR-spektroskopischer Analyse festgestellt werden. -Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 167.21 g/mol.

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-benzylester-3-methylester (*rac*-150h)

0.19 g (0.50 mmol, 80 % Reinheit) **79c** und 39.7 mg (50.0  $\mu$ L, 0.60 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (6:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.11 g (0.40 mmol), 79 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 287.32 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.36$  (PE/EE 2:1, Cersulfat).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.35$  (s, 5 H, Ph), 6.39-6.52 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.12-5.16 (m, 1.5 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.99-5.05 (m, 0.5 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.88 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.79 (br s, 0.5 H, 1-H), 3.78 (s, 1.5 H, Ester-Me), 3.67 (s, 1.5 H, Ester-Me), 3.58 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.54 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.34 (br s, 1 H, 4-H), 2.01 (d, 1 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.6$  Hz), 1.51 (d, 1 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.6$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.2$  (Ester-C=O), 157.5 (Carbamat-C=O), 137.8 (C-5 oder C-6), 137.6 (C-5 oder C-6), 136.9 (C5 oder C-6), 128.9 (ar.-C), 128.4 (ar.-C), 128.3 (ar.-C), 127.8 (ar.-C), 67.5 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.2 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.2 (C-1), 61.6 (C-1), 59.5 (C-3), 59.1 (C-3), 52.8 (Ester-Me), 49.5 (C-4), 48.7 (C-4), 46.2 (C-7) 45.7 (C-7). - HRMS (ESI): berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 310.1055, gefunden 310.1045.

### rac-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-methlyester-2-carbonsäurebenzylester (rac-151b)

0.32 g (0.66 mmol, 80 % Reinheit) **79c** und 79.3 mg (92.0  $\mu$ L, 0.99 mmol) 1,3-Cyclohexadien wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (6:1) als Laufmittel gereinigt. -Ausbeute: 20.0 mg (66.0  $\mu$ mol), 10 % - Aussehen: farbloses Öl -Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 301.34 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.36$ (PE/EE 2:1, Cersulfat).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.02-7.35$  (m, 5 H, Ph), 6.29-6.48 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 4.87-5.14 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.81 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.70 (br s, 0.4 H, 1-H), 3.77-3.87 (m, 1 H, 3-H), 2.92 (br s, 0.6 H, 4-H), 2.87 (br s, 0.4 H, 4-H), 2.28 (s, 3 H, Ester-Me), 1.05-1.62 (m, 4 H, 7-H, 8-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 134.43$  (C-5 oder C-6), 133.94 (C-5 oder C-6), 128.87 (ar.-C), 128.75 (ar.-C), 128.62 (ar.-C), 128.24 (ar.-C), 128.04 (ar.-C), 67.54 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.38 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 59.41 (C-3), 46.11 (Ester-Me), 43.90 (C-1), 25.38 (C-7), 21.83 (C-4), 19.11 (C-8).

### (1*R/S*,5*S/R*,7*R/S*)-6-Azabicyclo[3.2.2]non-8-en-6,7-dicarbonsäure-6-benzylester-7methylester und (1*R/S*,5*S/R*,7*S/R*)-6-Azabicyclo[3.2.2]non-8-en-6,7-dicarbonsäure-6benzylester7-methylester (*rac*-155)

25.3 mg (8.4 µmol, 80 % Reinheit) **79c** und 25.0 mg (28.9 µL, 0.27 mmol) 1,3-Cycloheptadien wurden nach AAV 4 umgesetzt und 18 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (6:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 7.8 mg (Produkt ist mit 1,3-Cycloheptadien verunreinigt) - Aussehen: farbloses Öl – Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 315.36 g/mol - DC:  $R_f = 0.70$  (PE/EE 1:1, Cersulfat). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 7.28-7.41$  (m, 5 H, Ph), 5.40-6.18 (m, 2 H, 8-H, 9-H), 5.05-5.23 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.79-4.90 (m, 0.2 H, 7-H), 4.63-4.74 (m, 0.3 H, 7-H), 4.55-4.61 (m, 0.2 H, 7-H), 4.41-4.51 (m, 0.3 H, 7-H), 4.15-4.25 (m, 0.3 H, 5-H), 3.52-3.85 (m, 3.5 H, 5-H, Ester-Me), 3.36-3.47 (m, 0.2 H, 5-H), 2.80-2.97 (m, 0.5 H, 1-H), 2.50-2.65 (m, 0.5 H, 1-H), 2.25-2.37 (m, 2 H, 4-H), 1.40-1.60 (m, 4 H, 2-H, 3-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diasteremerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 132.41 (C-8 oder C-9), 132.33 (C-8 oder C-9), 129.08 (ar.-C), 128.73 (ar.-C), 128.30 (ar.-C), 71.12 (Cbz-CH<sub>2</sub>-),55.71 (C-7), 50.02 (Ester-Me), 46.21 (C-5), 32.15 (C-1), 29.99 (C-2, C-3, C-4), 29.86 (C-2, C-3, C-4). - MS (FAB): berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 315.1, gefunden 315.1.

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-(9*H*-fluoren-9-yl)methylester-3-methylester (*rac*-150i)

0.20 g (0.41 mmol, 80 % Reinheit) **79b** und 41.0 mg (51.0  $\mu$ L, 0.62 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (6:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.11 g (0.30 mmol), 72.0 (

73 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:



 $C_{23}H_{21}NO_4$  - Molmasse: 375.15 g/mol - DC:  $R_f = 0.31$  (PE/EE 3:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.71-7.82 (m, 2 H, 16-H, 19-H), 7.48-7.68 (m, 2 H, 15-H, 20-H), 7.26-7.46 (m, 4 H, 13-H, 14-H, 21-H, 22-H), 6.51 (br s, 0.5 H, 6-H), 6.36 (br s, 1 H, 5-H), 6.15 (br s, 0.5 H, 6-H), 4.85 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.63 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.45 (br s, 1.5 H, 10-H), 4.11-4.34 (m, 1.5 H, 10-H, 11-H), 3.69-3.81 (m, 3 H, Ester-Me), 3.54 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.42 (br s, 0.5 H, 3-H), 3.33 (br s, 1 H, 4-H), 1.94-2.04 (m, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 1.50 (d, 1 H, 7-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.5 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 172.15 (Ester-C=O), 156.53 (C-8), 156.13 (C-8), 144.63 (C-12, C-23), 144.27 (C-12, C-23), 141.88 (C-17, C-18), 141.77 (C-17, C-18), 137.74 (C-5), 137.54 (C-5, C-6), 136.80 (C-6), 128.10 (C-13, C-22), 127.49 (C-14, C-21), 125.37 (C-15, C-20), 120.38 (C-16, C-19), 67.61 (C-10), 67.50 (C-10), 62.24 (C-1), 61.82 (C-1), 59.50 (C-3), 59.26 (C-3), 52.85 (Ester-Me), 49.66 (C-4), 48.61 (C-4), 47.72 (C-11), 46.20 (C-7), 45.53 (C-7). - HRMS (FAB): berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 376.1548, gefunden 376.1545. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 3.36 / 3.73; C 69.38 / 73.58; H 5.96 / 5.64.

## (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4S/R)-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2,3,4-tricarbonsäure-2-benzylester-3,4-dimethylester (*rac*-156)

0.32 g (0.66 mmol, 80 % Reinheit) **79c** und 136.8 mg (0.99 mmol) **87** wurden nach AAV 4 bei RT umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (4:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.10 g (0.28 mmol), 42 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{19}H_{21}NO_6$  - Molmasse: 359.14 g/mol - DC:  $R_f = 0.32$  (PE/EE 4:1, Cersulfat).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 7.24$ - 7.33 (m, 5 H, Ph), 6.22-6.31 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 6.22-6.31 (m, 0.8 H, 5-H, 6-H), 5.73-5.93 (m, 1.2 H, 5-H, 6-H), 5.42-5.49 (m, 1 H, 3-H), 5.02-5.12 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.01-4.25 (m, 1 H, 1-H), 3.81 (s, 3 H, Ester-Me), 3.71 (s, 3 H, Ester-Me), 1.08-1.63 (m, 4 H, 7-H, 8-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 127.70$  (ar.-C), 127.60 (ar.-C), 127.34 (ar.-C), 127.21 (ar.-C), 127.02 (ar.-C), 126.98 (ar.-C), 78.25 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 51.86 (Ester-Me), 51.04 (Ester-Me), 28.68 (C-7 und C-8). - MS (FAB) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 360.1, gefunden: 360.2.

Versuch der Darstellung von (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-5-(3-Acetoxypropyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2,3-dicarbonsäure-2benzylester-3-methylester (*rac*-158) oder (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-6-(3-Acetoxypropyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2,3-dicarnsäure-2benzylester-3-methylester (*rac*-159)

25.3 mg (84.0 μmol, 80 % Reinheit) **79c** und 50.0 mg (84.0 μmol) **96** wurden nach AAV 4 umgesetzt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts hat ergeben, dass es sich um ein Substanzgemisch handelte und geringe Mengen des Eduktes noch vorhanden waren. Aufgrund der Komplexität



der Signale konnte nicht ermittelt werden, ob sich Produkt gebildet hat. - Summenformel:  $C_{22}H_{27}NO_6$  - Molmasse: 401.45 g/mol.

## *rac*-4,5-Dimethyl-3,6-dihydro-2*H*-pyridin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-methylester (*rac*-161)

0.32 g (0.66 mmol, 80 % Reinheit) **79c** und 81.0 mg (112.0  $\mu$ L, 0.99 mmol) 2,3-Dimethyl-1,3-cyclohexadien **160** wurden nach AAV 4 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (6:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 27.0 mg (89.0  $\mu$ mol), 14 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{17}H_{21}NO_4$  - Molmasse: 303.35 g/mol - DC:  $R_f = 0.36$  (PE/EE 2:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.14-7.34$  (m, 5 H, Ph), 5.01-5.18 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.97 (m , 0.6 H, 2-H), 4.84 (m, 0.4 H, 6-H), 3.84-3.96 (m, 2 H, 6-H), 3.51-3.70 (s, 3 H, Ester-Me), 2.36-2.42 (m, 2 H, 3-H), 1.48-1.60 (m, 6 H, 7-H, 8-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.40$  (Ester-C=O), 137.05 (ar. quart.-C), 128.89 (ar.-C), 128.63 (ar.-C), 128.41 (ar.-C), 128.25 (ar.-C), 122.78 (C-4 oder C-5), 122.49 (C-4 oder C-5), 67.75 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.60 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 53.09 (C-2), 52.67 (Ester-Me), 46.55 (C-6). 32.44 (C-3), 16.49 (C-7 oder C-8), 14.50 (C-7 oder C-8). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 304.1549, gefunden 304.1542.

# *rac*-4-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyridin-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester-2-methylester (*rac*-162)

0.30 g (0.78 mmol, 80 % Reinheit) **79c** und 0.20 g (0.23 mL, 1.55 mmol) trans-1-Methoxy-3-trimethylsiloxy-1,3-butadien (Danishefsky Dien) **129** wurden nach AAV 4 umgesetzt. Nach 4 h wurde zu der gelben Lösung bei -78°C TFA (0.1 mL in 10 mL DCM) zugetropft und 20 min bei RT



gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE (3:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 59.4 mg (0.21 mmol), 26 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{15}H_{15}NO_5$  - Molmasse: 289.28 g/mol - DC:  $R_f = 0.18$  (PE/EE 3:1, Cersulfat, UV).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.97$  (br d, 0.4 H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 7.81-7.88 (m, 0.6 H, 6-H), 7.29-7.43 (m, 5 H, Ph), 5.37-5.44 (m, 0.6 H, 5-H), 5.21-5.35 (m, 2.4 H, 2-H, 5-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 5.05-5.16 (m, 1.2 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 3.74 (s, 1.8 H, Ester-Me), 3.67 (s, 1.2 H, Ester-Me), 2.93-3.04 (m, 1 H, 3-H), 2.89 (dd, 1 H, 3-H, <sup>2</sup>*J* = 17.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 196.78$  (C-4), 143.39 (C-6), 142.63 (C-6), 134.78 (ar. quart.-C), 128.96 (ar.-C), 128.84 (ar.-C), 128.63 (ar.-C), 128.39 (ar.-C), 128.29 (ar.-C), 128.20 (ar.-C), 108.18 (C-5), 107.63 (C-5), 69.67 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.39 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 55.33 (C-2), 54.99 (C-2), 53.42 (Ester-Me), 53.27 (Ester-Me), 37.54 (C-3). - HRMS (FAB): berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 290.1028, gefunden 290.1045.

Das Produkt ist zu 50 % mit But-3-en-2-on verunreinigt, welches sich nicht abtrennen ließ.

# Versuch der Darstellung von *rac*-2-Azabicyclo[2.2.1]oct-5-en-2-carbonsäurebenzylester (*rac*-168)

0.20 g (0.64 mmol) **167**, 42.1 mg (52.6  $\mu$ L, 0.64 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien und 9.1 mg (8.0  $\mu$ L, 6.0  $\mu$ mol) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O wurden nach AAV 5 umgesetzt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts hat ergeben, dass das gewünschte Produkt nicht vorhanden war. - Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 229.27 g/mol.

### rac-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonsäurebenzylester (rac-169)

0.50 g (1.59 mmol) **167**, 0.13 g (0.15 mL, 1.59 mmol) 1,3-Cyclohexadien und 0.23 g (0.20 mL, 1.59 mmol) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O wurden nach AAV 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.32 g (1.30 mmol), 82 % - Aussehen:



farbloses Öl - Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 245.32 g/mol - DC:  $R_f = 0.27$  (PE/EE 5:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.27$ -7.41 (m, 5 H, Ph), 6.33-6.49 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.07-5.19 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.79 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.69 (br s, 0.4 H, 1-H), 3.32 (d, 1 H, 3-H, <sup>2</sup>*J* = 10.1 Hz), 3.03 (d, 1 H, 3-H, <sup>2</sup>*J* = 10.1 Hz), 2.68-2.80 (m, 1 H, 4-H), 1.90-2.05 (m, 1 H, 7-H), 1.57-1.67 (m, 1 H, 8-H), 1.33-1.45 (m, 2 H, 7-H, 8-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 137.52$  (ar. quart.-C), 134.65 (C-5 oder C-6), 134.20 (C-5 oder C-6), 133,28 (C-5 oder C-6), 132.66 (C-5 oder C-6), 128.86 (ar.-C), 128.24 (ar.-C), 128.16 (ar.-C), 67.12 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.02 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 48.75 (C-3), 48.42 (C-3), 46.31 (C-1), 45.89 (C-1), 30.96 (C-4), 30.79 (C-4), 27.36 (C-7), 27.11 (C-7), 22.29 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 244.1337, gefunden 244.1343. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.61 / 5.76; C 72.66 / 74.05; H 6.95 / 7.04.

### Versuch der stereselektiven Darstellung von *rac*-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2carbonsäurebenzylester (169)

Zu einer Lösung aus 0.50 g (1.59 mmol) **167** und 0.13 g (0.15 mL, 1.59 mmol) 1,3-Cyclohexadien in 10 mL abs. DCM wurde bei -78°C eine Lösung aus 0.75 g (1.75 mmol) Trifluormethansulfonsäure-aktiviertes (*S*)-1-Methyl-3,3-diphenyltetrahydro-pyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol **171** zugetropft und 2 h gerührt. Anschließend wurden 10 mL EE hinzugegeben, die organische Phase mit 15 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 17.0 mg (7.3 µmol), 5% - 0%ee (Hexan/<sup>i</sup>PrOH (9:1, isokratisch), flow: 0.5 mL/min, Säule: CHIRACEL<sup>®</sup> AD-H, Detektion: UV (210 nm).

### rac-2-Azabicyclo[3.2.2.]non-7-en-2-carbonsäurebenzylester (rac-170)

0.84 g (2.66 mmol) **167**, 0.25 g (0.29 mL, 2.66 mmol) 1,3-Cyclohexadien und 0.45 g (0.40 mL, 3.15 mmol)  $BF_3 \cdot Et_2O$  wurden nach AAV 5 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (5:2, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 20.0 mg (77.0 µmol),

3 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{16}H_{19}NO_2$  - Molmasse: 257.33 g/mol - DC:  $R_f = 0.44$  (PE/EE 5:2, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 7.12$ -7.36 (m, 5 H, Ph), 5.76-5.82 (m, 1 H, 5-H oder 6-H), 5.49-5.55 (m, 1 H, 5-H oder 6-H), 4.95-5.13 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.36-4.43 (m, 1 H, 1-H), 4.08-4.17 (m, 1 H, 3-H), 3.42-3.53 (m, 1 H, 3-H), 2.70-2.79 (m, 1 H, 7-H), 1.88-1.95 (m, 1 H, 4-H), 1.14-2.15 (m, 5 H, 7-H, 8-H, 9-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Spektrum nicht auswertbar, da Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu schlecht. - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 258.1494, gefunden 258.1483. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.98 / 5.44; C 71.74 / 74.68; H 6.83 / 7.44.

### rac-2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2,4-dicarbonsäure-2-benzylester-4-methylester (rac-173)

0.22 g (0.70 mmol) **167**, 96.7 mg (0.70 mmol) **87** und 0.20 g (0.18 mL, 1.40 mmol) BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O wurden nach AAV 5 umgesetzt, wobei die Reaktionsmischung zunächst für 30 min zum Sieden erhitzt und anschließend 12 h bei RT gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde MeO<sub>2</sub>C säulenchromatographisch mit PE/EE (3:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 7.7 mg (25.6 µmol), 4 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> - Molmasse: 301.34 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.60$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.25-7.41 (m, 5 , Ph), 6.39-6.57 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.04-5.17 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.85 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.74 (br s, 0.4 H, 1-H), 3.74-3.79 (m, 3 H, Ester-Me), 3.47-3.58 (m, 1 H, 3-H), 3.06-3.17 (m, 1 H, 2-H), 1.97-2.10 (m, 1 H, 8-H), 1.85-1.96 (m, 1 H, 7-H), 1.57-1.65 (m, 1 H, 7-H), 1.36-1.47 (m, 1 H, 8-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 175.22 (Ester-C=O), 155.42 (Carbamat-C=O), 137.19 (ar. quart.-C), 133.68 (C-5 oder C-6), 133.27 (C-5 oder C-6), 133.07 (C-5 oder C-6), 132.44 (C-5 oder C-6), 129.00 (ar.-C), 128.92 (ar.-C), 128.89, 128.44 (ar.-C), 128.39 (ar.-C), 128.34 (ar.-C), 67.41 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.33 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 52.81 (Ester-Me), 50.06 (C-3), 49.65 (C-3), 46.91 (C-4), 46.56 (C-1), 46.14 (C-1), 45.63 (C-4), 27.07 (C-7), 26.98 (C-7), 26.93 (C-8), 26.65 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 302.1392, gefunden 302.1386.



### N-Benzyloxycarbonyl-(L)-Vinylglycin-(L)-serinmethylester (176)

0.50 g (3.21 mmol) (L)-Serinmethylester Hydrochlorid wurden in 5 mL abs. THF suspendiert, mit 0.42 g (0.56 mL, 3.21 mmol) DIPEA versetzt und 30 min bei RT gerührt. 0.75 g (3.21 mmol) (L)-*N*-Benzyloxycarbonylvinylglycin **175** wurden in einem separaten Kolben in 100 mL abs. THF gelöst, die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und nacheinander 0.25 g (0.26 mL, 3.21 mmol) abs. Pyridin und 0.44 g (0.42 mL, 3.21 mmol) Chlorameisensäureisobutylester zugegeben. Nach 15 min wurde die zuvor angesetzte (L)-Serinmethylester-Lösung langsam zugetropft und 6 h gerührt, wobei sich die Temperatur langsam auf RT erwärmte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (3:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.18 g (0.54 mmol), 17 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 153.9°C - Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> - Molmasse: 336.34 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.22$  (EE/PE 3:1, Cersulfat, KMnO<sub>4</sub>) -  $[\alpha]_{578}^{20} = + 25.4^{\circ}$  (c = 0.52, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.20-7.38$  (m, 5 H, Ph), 5.85-5.99 (m, 2 H, 4-H, 8-H), 5.41 (dd, 1 H, 9-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J = 17.0$  Hz,  ${}^{2}J = 10.1$  Hz), 5.26-5.32 (m, 1 H, 9-H<sub>a</sub>), 5.03-5.15 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.80-4.90 (m, 1 H, 2-H), 4.59-4.68 (m, 1 H, 5-H), 3.92-3.98 (m, 1 H, 6-H), 3.82-3.92 (m, 1 H, 6-H), 3.74 (s, 1.5 H, Ester-Me), 3.74 (s, 1.5 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> Rotamerengemisch):  $\delta = 171..27$  (C-7), 171.15 (C-7), 170.50 (C-3), 156.65 (Carbamat-C=O), 156.59 (Carbamat-C=O), 136.42 (ar. quart.-C), 133.66 (C-8), 133.54 (C-8), 128.94 (ar.-C), 128.66 (ar.-C), 128.64 (ar.-C), 128.51 (ar.-C), 128.46 (ar.-C), 119.12 (C-9), 119.02 (C-9), 67.67 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.65 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.06 (C-6), 63.00 (C-6), 57.86 (C-2), 57.67 (C-2), 55.30 (C-5), 55.21 (C-5), 53.21 (Ester-Me), 53.17 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 337.1400, gefunden 337.1391. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 8.19 / 8.33; C 56.75 / 57.14; H 6.12 / 5.99.

### N-Benzyloxycarbonyl-(L)-Vinylglycin-(DL)-α-acetoxyglycinmethylester (177a-b)

0.17 g (0.51 mmol) **176** und 0.26 g 4 Å Molsieb wurden in 5 mL abs. EE suspendiert und anschließend 0.34 g (0.76 mmol)  $Pb(OAc)_4$  zugegeben. Die Suspension wurde für 2 h zum Sieden erhitzt, wobei sie sich gelb verfärbte. Anschließend wurde über Celite filtriert und die organische Phase mit 5.1 mL wäßriger



20 %-iger Citronensäure-Lösung gerührt, bis die Lösung fast farblos war. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. - Ausbeute: 0.18 g (0.49 mmol), 96 % - Aussehen: gelber, wachsartiger Feststoff - Schmp.: 122°C (Zersetzung) - Summenformel:  $C_{17}H_{20}N_2O_7$  - Molmasse: 364.35 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch): δ = 7.69-7.80 (m, 0.7 H, 4-H), 7.48-7.58 (m, 0.3 H, 4-H), 7.27-7.40 (m, 5 H, Ph), 6.34-6.41 (m, 1 H, 5-H), 5.77-5.97 (m, 2 H, 1-H, 7-H), 5.40 (dd, 1 H, 8-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J$ = 17.0 Hz,  ${}^{2}J$ = 6.5 Hz), 5.31 (dd, 1 H, 8-H<sub>a</sub>,  ${}^{3}J$ =10.4 Hz,  ${}^{2}J$ = 6.5 Hz), 5.07-5.14 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.79-4.93 (m, 1 H, 2-H), 3.76 (s, 3 H, Ester-Me), 2.04 (s, 0.9 H, Ac-Me), 2.03 (s, 2.1 H, Ac-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> Rotamerengemisch): δ = 171.36 (OAc-C=O), 170.76 (OAc-C=O), 170.26 (C-3), 170.08 (C-3), 166.99 (C-6), 166.95 (C-6), 155.96 (Carbamat-C=O), 155.94 (Carbamat-C=O), 136.17 (ar. quart.-C), 136.13 (ar. quart.-C), 132.91 (C-7), 132.86 (C-7), 128.60 (ar.-C), 128.29 (ar.-C), 128.14 (ar.-C), 119.11 (C-8), 118.96 (C-8), 72.14 (C-5), 72.05 (C-5), 67.32 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.23 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 57.15 (C-2), 54.93 (C-2), 53.43 (Ester-Me), 53.02 (Ester-Me), 21.11 (OAc), 20.62 (OAc). -HRMS (ESI) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 387.1168, gefunden 387.1175.

## *N*-Benzyloxycarbonyl-(L)-Vinylglycin-(D/L)-α-(2-mercaptoethoxy)glycinmethylester (178a-b)

Zu einer Suspension aus 0.18 g (0.49 mmol) **177a-b** und 38.3 mg (46  $\mu$ L, 0.49 mmol) Thioethanol in 8 mL abs. DCM wurden 99.2 mg (0.14 mL, 0.98 mmol) abs. NEt<sub>3</sub> zugetropft und 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 1 N HCl gewaschen und mit einer 1 N NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im



Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (7:3, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 28.6 mg (0.54 mmol), 17 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 153.9°C - Summenformel:  $C_{17}H_{22}N_2O_6S$  - Molmasse: 382.43 g/mol - DC:  $R_f = 0.35$  (EE/PE 7:3, Cersulfat, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 9:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.57-7.73$  (m, 1 H, 4-H), 7.28-7.40 (m, 5 H, Ph), 5.84-5.96 (m, 1 H, 7-H), 5.62-5.75 (m, 0.9 H, 1-H), 5.58-5.61 (m, 0.1 H, 1-H), 5.51 (m, 1 H, 5-H), 5.42 (d, 1 H, 8-H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>*J* = 17.0 Hz), 5.33 (dd, 1 H, 8-H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>2</sup>*J* = 5.0 Hz), 5.07-5.17 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.84-4.88 (m, 0.1 H, 2-H), 4.73-4.84 (m, 0.9 H, 2-H), 3.83-3.90 (m, 1 H, 9-H), 3.80 (s, 3 H, Ester-Me), 3.70-3.78 (m, 1 H, 9-H), 2.77-2.90 (m, 2 H, 10-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> Rotamerengemisch):  $\delta = 169.44$  (C-3), 157.93 (Carbamat-C=O), 136.22 (ar. quart.-C), 133.06 (C-7), 132.95 (C-7), 128.71 (ar.-C), 128.70 (ar.-C), 128.41 (ar.-C), 128.39 (ar.-C), 128.28 (ar.-C), 128.25 (ar.-C), 119.35 (C-8), 119.33 (C-8), 67.41 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.31 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.23 (C-9), 62.16 (C-9), 57.57 (C-2), 57.45 (C-2), 53.38 (Ester-Me), 53.34 (Ester-Me), 52.99 (C-5), 52.95 (Ester-Me), 34.08 (C-10), 34.04 (C-10). - MS (ESI) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S [M+Na<sup>+</sup>]: 405.4, gefunden 405.4

### *N*-Benzyloxycarbonyl-(L)-Vinylglycin-(D/L)-α-chlorglycinmethylester (179a-b)

Zu einer Lösung aus 12.5 mg (32.7  $\mu$ mol) **178a-b** in 1 mL abs. DCM wurde eine Lösung aus 9.71 mg (5.8  $\mu$ L, 72.0  $\mu$ mol) Sulfurylchlorid in 0.72 mL abs. DCM bei RT getropft. Nach 30 min wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der so erhaltene farblose wachsartige Feststoff ohne weitere



Aufarbeitung weiter eingesetzt. - Ausbeute: 9.7 mg (31.7  $\mu$ mol), 97 % - Aussehen: farbloser wachsartiger Feststoff - Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 340.76 g/mol.

# Versuch der Entschützung von (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure2-benzylester-3-methylester<sup>275</sup>

0.72 g (0.51 mL, 3.60 mmol) TMSI wurden langsam bei 0°C zu einer Lösung aus 0.22 g (0.80 mmol) *rac*-**150i** in 18 mL abs. MeCN getropft. Die Lösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und anschließend unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in eiskalte 10 %-ige HCl gegossen und die Mischung mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 10 %-iger Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt und dreimal mit DCM extrahiert. Die kombinierten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei ein brauner Feststoff erhalten wurd. Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohgemischs ergab, dass das gewünschte Produkt nur in Spuren vorhanden ist.

### (1S/R,3S/R,4R/S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (rac-152a)

1.0 g (2.57 mmol) *rac*-150e wurden in 20.5 mL einer 5 %-igen Piperidinlösung in DMF (6 Äquivalente) gelöst und bei RT gerührt, bis die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch ermittelt werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und zweimal mit Hb DCM coevaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an

 $H_{a}$   $H_{b}$   $H_{h$ 

Kieselgel (PE/EE, 2:1, wenn die UV-aktiven Verunreinigungen nicht mehr zu erkennen sind Elutionsmittelwechsel: DCM/MeOH, 95:5) gereinigt. - Ausbeute: 0.28 g (1.70 mmol), 66 % - Aussehen: braunes Öl - Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - Molmasse: 167.21 g/mol - DC:  $R_f = 0.20$  (PE/EE 2:1, UV, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.24-6.32$  (m, 2 H, 5-H, 6-H), 4.21 (q, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz), 4.07-4.12 (m, 1 H, 3-H), 3.25-3.29 (m, 1 H, 1-H), 2.93-2.97 (m, 1 H, 4-H), 1.88 (br s, 1 H, -NH), 1.61-1.66 (m, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.35-1.40 (m, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 1.29 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.68$  (Ester-C=O), 136.84 (C-5 oder C-6), 136.14 (C-5 oder C-6), 61.17 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.60 (C-3), 57.81 (C-1), 48.35 (C-4), 45.83 (C-7), 14.38 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_9H_{13}NO_2$  [M+H<sup>+</sup>]: 168.1025, gefunden 168.1030.

### (1S/R,3S/R,4R/S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäuremethylester (rac-152b)

### 1. Entschützung mit Piperidin:

0.15 g (0.40 mmol) *rac*-**150i** wurden in 3.19 mL einer 5 %-igen Piperidinlösung in DMF (6 Äquivalente) gelöst und bei RT gerührt, bis die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch ermittelt werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und zweimal mit DCM coevaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an



Kieselgel (PE/EE, 2:1, wenn die UV-aktiven Verunreinigungen nicht mehr zu erkennen sind Elutionsmittelwechsel: DCM/MeOH, 95:5) gereinigt. - Ausbeute: 48.8 g (0.31 mmol), 78 % - Aussehen: braunes Öl - Summenformel:  $C_8H_{11}NO_2$  - Molmasse: 153.18 g/mol - DC:  $R_f = 0.23$  (DCM/MeOH 95:5, UV, Ninhydrin).

### 2. Entschützung mit TAEA:

89.2 mg (0.24 mmol) *rac*-150i wurden in 5 mL DCM gelöst und 0.36 mL TAEA bei RT zugetropft. Nach 15 min (dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung mit PE/EE 1:1, Ninhydrin) wurde jeweils zweimal mit 2.4 mL H<sub>2</sub>O und 5 mL pH-Puffer 5.5 extrahiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (PE/EE, 2:1, wenn die UV-aktiven Verunreinigungen nicht mehr zu erkennen sind Elutionsmittelwechsel: DCM/MeOH, 95:5) gereinigt. Darstellung des Phosphat-Puffers: 90.0 g NAH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O wurden in 500 mL H<sub>2</sub>O gelöst, 32.7 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> zuggeben und die Mischung wurde anschließend gerührt, bis sich alles gelöst hatte. - Ausbeute: 10.5 g (0.07 mmol), 28 %.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.24-6.32$  (m, 2 H, 5-H, 6-H), 4.11 (s, 1 H, 1-H), 3.75 (s, 3 H, Ester-Me), 3.29 (s, 1 H, 3-H), 2.98 (s, 1 H, 4-H), 2.08 (br s, 1 H, -NH), 1.61-1.65 (m, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.36-1.40 (m, 1 H, 7-H<sub>b</sub>). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.68$  (Ester-C=O), 136.95 (C-5 oder C-6), 136.65 (C-5 oder C-6), 60.60 (C-3), 61.08 (C-1), 58.00 (C-3), 52.77 (Ester-Me), 48.58 (C-4), 46.12 (C-7). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 154.0868, gefunden 154.0866.
# (1*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäureethylester (188a)

3.50 g (17.39 mmol) **187a** und 5.62 g (26.09 mmol) (L)-*N*-Boc-Pro-OH wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 4.92 g (12.35 mmol), 71 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 215.8°C - Summenformel:  $C_{19}H_{30}N_2O_7$  - Molmasse:



398.45 g/mol - DC:  $R_f$  = 0.21 (EE/PE 5:1, Cersulfat) - [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> = + 55.7° (c = 1.39, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch): δ = 4.50 (d, 0.7 H, 9-H, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz), 4.37 (d, 0.3 H, 9-H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz), 3.75-4.23 (m, 7.3 H, 1-H, 3-H, 5-H, 6-H, Ester-CH<sub>2</sub>-, -OH), 3.70 (br s, 0.7 H, 3-H), 3.34-3.48 (m, 1 H, 11-H), 3.49-3.62 (m, 1 H, 11-H), 2.58 (br s, 1 H, 4-H), 2.14-2.33 (m, 1 H, 13-H), 1.80-2.07 (m, 5 H, 7-H, 12-H, 13-H), 1.37-1.46 (m, 9 H, Boc-Me), 1.19-1.27 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 170.92 (Ester-C=O), 80.32 (Boc quart.-C), 80.25 (Boc quart.-C), 72.94 (C-5 oder C-6), 72.68 (C-5 oder C-6), 61.81 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.66 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.72 (C-1), 60.68 (C-1), 59.85 (C-3), 59.70 (C-3), 58.68 (C-9), 58.25 (C-9), 47.39 (C-11), 47.18 (C-11), 47.08 (C-4), 47.02 (C-4), 31.16 (C-13), 30.32 (C-13), 29.59 (C-7), 29.47 (C-7), 28.92 (Boc-Me), 28.87 (Boc-Me), 24.35 (C-12), 23.57 (C-12), 14.51 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 399.2131, gefunden 399.2137. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 7.33 / 7.03; C 57.13 / 57.27; H 7.59 / 7.59.

# (1*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (188b)

3.06 g (13.39 mmol) **187b** und 5.00 g (20.08 mmol) (L)-*N*-Cbz-Pro-OH wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 5.73 g (12.99 mmol), 97 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 108°C - Summenformel:  $C_{24}H_{32}N_2O_7$  -



Molmasse: 460.52 g/mol - DC:  $R_f = 0.21$  (EE/PE 3:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -4.7^{\circ}$  (c = 3.4, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.25-7.36$  (m, 5 H, Ph), 4.88-5.15 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.52 (dd, 0.6 H, 9-H,  ${}^{3}J = 8.5$  Hz,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 4.39 (dd, 0.4 H, 9-H,  ${}^{3}J = 8.8$  Hz,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 4.17 (d, 0.6 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.7$  Hz), 4.02 (br s, 0.6 H, 1-H), 3.96 (d, 0.6 H, 5-H,  ${}^{3}J = 5.7$  Hz), 3.85 (br s, 0.4 H, 1-H), 3.81 (br s, 0.6 H, 3-H), 3.59-3.70 (m, 1 H, 11-H), 3.55 (br s, 0.4 H, 3-H), 3.43-3.53 (m, 1 H, 11-H), 3.33 (d, 0.4 H, 6-H,  ${}^{3}J = 6.0$  Hz), 3.25 (d, 0.4 H, 5-H,  ${}^{3}J = 6.0$  Hz), 2.55 (br s, 0.6 H, 4-H), 2.42 (br s, 0.4 H, 4-H), 2.15-2.18 (m, 1 H, 13-H), 1.94-2.08 (m, 2 H, 12-H, 13-H), 1.82-1.92 (m, 2.4 H, 7-H, 12-H), 1.78 (br s, 1.4 H) (br s, 1.4

0.6 H, 7-H), 1.40-1.44 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 170.42$  (Ester-C=O), 170.37 (Ester-C=O), 168.80 (C-8), 168.66 (C-8), 155.37 (Carbamat-C=O), 154.33 (Carbamat-C=O), 136.67 (ar. quart.-C), 136.57 (ar. quart.-C), 129.06 (ar.-C), 128.67 (ar.-C), 128.62 (ar.-C), 128.39 (ar.-C), 128.13 (ar.-C), 127.74 (ar.-C), 81.95 (*tert*-Butyl quart.-C), 81.80 (*tert*-Butyl quart.-C), 72.45 (C-6), 72.20 (C-5), 67.56 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.25 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 60.91 (C-1), 60.41 (C-1), 60.21 (C-3), 58.46 (C-9), 58.02 (C-9), 47.44 (C-11), 46.97 (C-11), 46.82 (C-4), 46.60 (C-4), 29.97 (C-13), 29.83 (C-13), 29.31 (C-7), 29.14 (C-7), 28.11 (*tert*-Butyl-Me), 28.08 (*tert*-Butyl-Me), 24.35 (C-12), 23.54 (C-12). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 461.2288, gefunden 461.2252.

### (1*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-5,6-dihydroxy-2azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure-*tert*-butylester (188c)

3.26 g (13.39 mmol) **187c** und 5.00 g (20.08 mmol) (L)-*N*-Cbz-Pro-OH wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 5.20 g (10.95 mmol), 85 % - Aussehen: gelber schaumartiger Feststoff - Schmp.: 76°C - Summenformel:  $C_{25}H_{34}N_2O_7$  - Molmasse: 474.55 g/mol - DC:  $R_f = 0.27$  (EE/PE 5:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{578}^{20} = -44.5^\circ$  (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.23-7.29$  (m, 5 H, Ph), 4.91-5.05 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.58 (dd, 1 H, 10-H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz), 4.45 (dd, 1 H, 9-H, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz), 4.20 (d, 0.6 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 1.3 Hz), 3.98-4.08 (m, 1 H, 3-H, 5-H), 3.85-3.94 (m, 0.8 H, 1-H, 5-H), 3.67-3.71 (m, 0.6 H, 1-H), 3.56-3.65 (m, 1 H, 12-H), 3.38-3.48 (m, 1 H, 12-H), 3.31-3.26 (m, 0.6 H, 6-H), 3.24 (dd, 0.4 H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 8.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz), 2.21-2.26 (br s, 0.6 H, 4-H), 1.62-2.14 (m, 4.4 H, 4-H, 7-H, 14-H), 1.37-1.39 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me), 1.21-1.33 (m, 2 H, 8-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.21$  (Ester-C=O), 169.60 (C-9), 128.90 (ar.-C), 128.86 (ar.-C), 128.83 (ar.-C), 128.47 (ar.-C), 128.36 (ar.-C), 128.09 (ar.-C), 81.86 (*tert*-Butyl quart.-C), 67.62 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.45 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.48 (C-5 oder C-6), 66.40 (C-5 oder C-6), 65.62 (C-5 oder C-6), 58.27 (C-3 oder C-10), 57.71 (C-3 oder C-10), 57.23 (C-3 oder C-10), 50.58 (C-1), 50.23 (C-1), 47.55 (C-12), 47.09 (C-12), 36.18 (C-4), 36.08 (C-4), 30.82 (C-7, C-14, *tert*-Butyl-Me), 13.23 (C-8), 13.09 (C-8).

#### (1*S*,2*R*/*S*,4*R*/*S*,5*S*,7*S*)-6-((2*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-2,4dihydroxy-3-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-carbonsäureethylester (189a)

2.43 g (6.10 mmol) **188a** wurden nach AAV 7 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 2.39 g (5.02 mmol), 94 % -Aussehen: farbloser schaumartiger Feststoff - Schmp.: 119.8°C -Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molmasse: 414.45 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.25$ (EE/PE 5:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotameren-gemisch):  $\delta = 5.36-5.39$  (m, 0.2 H, 4-H), 5.28-5.33 (m, 0.8 H, 4-H), 5.06-5.08 (m, 0.2 H, 2-H), 5.02-5.05 (m, 0.8 H, 2-H), 4.62-4.70 (m, 1 H, 11-H), 4.42-4.46 (m, 1 H, 7-H), 4.09-4.26 (m, 3 H, 5-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.52-3.60 (m, 1 H, 13-H), 3.35-3.44 (m, 1 H, 13-H), 2.43-2.49 (m, 2 H, 1-H, 8-H), 2.05-2.21 (m, 3 H, 8-H, 14-H, 15-H), 1.92-1.99 (m, 1 H, 15-H), 1.79-1.84 (m, 1 H, 14-H), 1.62 (br s, 2 H, -OH), 1.38-1.46 (m, 9 H, Boc-Me), 1.26 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 176.03$  (C-9), 169.92 (C-10), 155.83 (Carbamat-C=O), 94.46 (C-4), 93.03 (C-2), 80.90 (Boc quart.-C), 61.46 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.75 (C-7), 59.94 (C-5), 57.55 (C-11), 47.35 (C-13),41.62 (C-1), 29.74 (C-15), 28.55 (Boc-Me), 27.12 (C-8), 24.73 (C-14), 14.27 (Ester-Me). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 437.1900, gefunden 437.1912.

#### (1*S*,2*R*/*S*,4*R*/*S*,5*S*,7*S*)-6-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-2,4dihydroxy-3-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octan-7-carbonsäure-*tert*-butylester (189b)

5.70 g (12.84 mmol) **188b** wurden nach AAV 7 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 5.61 g (11.77 mmol), 92 % - Aussehen: gelber schaumartiger Feststoff - Schmp.: 82°C -Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> - Molmasse: 476.52 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.39$ (EE/PE 5:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.20-7.32 (m, 5 H, Ph), 5.19-5.24 (m, 1 H, 4-H), 5.00-5.24 (m, 3 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.67-4.82 (m, 0.7 H, 11-H), 4.59-4.61 (m, 0.1 H, 11-H), 4.56-4.58 (m, 0.1 H, 11-H), 4.47-5.51 (m, 0.2 H, 7-H), 4.30-4.44 (m, 0.9 H, 5-H, 7-H), 4.18-4.26 (m, 0.7 H, 5-H), 3.99-4.16 (m, 0.2 H, 5-H), 3.62-3.72 (m, 1 H, 13-H), 3.40-3.55 (m, 1 H, 13-H), 2.31-2.51 (m, 1.3 H, 1-H, 15-H), 1.80-2.28 (m, 7.7 H, 8-H, 14-H, 15-H, -OH), 1.37-1.49 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch): δ = 156.92 (Carbamat-C=O), 128.58 (ar.-C), 128.30 (ar.-C), 128.18 (ar.-C), 128.15 (ar.-C), 128.12 (ar.-C), 128.08 (ar.-C), 96.23 (C-4), 94.56 (C-4), 93.37 (C-2), 92.97 (C-2), 67.88 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.78 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 61.65

-Cbz

(C-7), 61.54 (C-7), 60.03 (C-11), 59.73 (C-11), 58.13 (C-5), 58.05 (C-5), 47.23 (C-13), 46.79 (C-13), 41.70 (C-1), 41.43 (C-1), 29.82 (C-15), 29.75 (C-15), 28.07 (*tert*-Butyl-Me), 27.55 (C-14), 27.01 (C-14), 26.37 (C-14), 24.88 (C-8), 24.81 (C-8). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{24}H_{32}N_2O_8$  [M+H<sup>+</sup>]: 477.2237, gefunden 477.2191.

#### (2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-3,5bisformylpyrrolidin-2-carbonsäureethylester (190a)

2.54 g (6.12 mmol) **189a** wurden 5 h im Hochvakuum getrocknet und das Rohprodukt wurde ohne weitere Charakterisierung eingesetzt. - Ausbeute: 2.39 g (5.02 mmol), 82 % - Aussehen: farbloser schaumartiger Feststoff - Summenformel:  $C_{19}H_{28}N_2O_7$  -Molmasse: 396.43 g/mol.



#### (2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-3,5bisformylpyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (190b)

6.11 g (12.84 mmol) **189b** wurden 5 h im Hochvakuum getrocknet und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 5.61 g (12.23 mmol), 95 % - Aussehen: gelber schaumartiger Feststoff -Schmp.: 82°C - Summenformel:  $C_{24}H_{30}N_2O_7$  - Molmasse: 458.50 g/mol - DC:  $R_f = 0.44$  (EE/PE 5:1, Cersulfat).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 9.87-9.89$  (m, 1 H, 7-H), 9.81-9.83 (m, 1 H, 8-H), 7.20-7.32 (m, 5 H, Ph), 4.99-5.18 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.62-4.74 (m, 0.6 H, 10-H), 4.41-4.56 (m, 0.4 H, 10-H), 4.23-4.36 (m, 1 H, 5-H), 4.15 (dd, 0.6 H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 11.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz), 3.60 (dt, 1 H, 12-H, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz), 3.42 (dt, 1 H, 12-H, <sup>2</sup>*J* = 10.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz), 2.21-2.31 (m, 0.4 H, 4-H), 2.18-2.34 (m, 1 H, 13-H), 2.07-2.17 (m, 2 H, 13-H, 14-H), 2.05 (dd, 1 H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz), 1.93 (dd, 0.6 H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 12.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz), 1.75-1.88 (m, 1 H, 14-H), 1.26-1.49 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 211.73$  (C-7 oder C-8), 156.29 (Carbamat-C=O), 137.04 (ar.quart.-C), 128.85 (ar.-C), 128.57 (ar.-C), 128.42 (ar.-C), 68.05 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 61.92 (C-5), 60.29 (C-5), 58.39 (C-2), 47.49 (C-12), 41.97 (C-3), 30.02 (C-4), 28.34 (*tert*-Butyl-Me), 27.28 (C-13 oder C-14), 25.08 (C-13 oder C-14). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 459.2131, gefunden 459.2156.

### (2*S*,3*S*,6*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzylcarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-3,6-diformylpiperidin-2carbonsäure-*tert*-butylester (190c)

4.90 g (10.73 mmol) 188c wurden nach AAV 7 umgesetzt und das Cbz Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/Pe (5:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 4.20 g (8.80 mmol), 86 % - Aussehen: gelber schaumartiger Feststoff -Schmp.: 85°C - Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molmasse: 472.53 g/mol - DC:  $R_f = 0.27$  (EE/PE 5:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{578}^{20} = -48.2^{\circ}$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 9.87$  (d, 0.2 H, 8-H, <sup>3</sup>J = 18.4 Hz), 9.68 (d, 0.8 H, 8-H,  ${}^{3}J$  = 15.8 Hz), 9.12 (d, 1 H, 9-H,  ${}^{3}J$  = 17.1 Hz), 7.21-7.31 (m, 5 H, Ph), 4.88-5.20 (m, 3 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>), 4.82 (dd, 0.8 H, 11-H,  ${}^{3}J = 7.8$  Hz,  ${}^{3}J = 4.5$  Hz), 4.72 (dd, 0.2 H, 11-H,  ${}^{3}J = 7.9$  Hz,  ${}^{3}J = 3.0$  Hz), 3.96 (dd, 1 H, 6-H,  ${}^{3}J = 10.0$  Hz,  ${}^{3}J = 8.3$  Hz), 3.59 (ddd, 1 H, 13-H,  ${}^{3}J = 12.1$  Hz,  ${}^{3}J = 9.3$  Hz,  ${}^{3}J = 4.2$  Hz), 3.45-3.55 (m, 1 H, 13-H), 3.04-3.30 (m, 0.2 H, 3-H), 2.46-2.78 (m, 0.8 H, 3-H), 2.01-2.31 (m, 3 H, 4-H, 15-H), 1.73-1.94 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 14-H), 1.60-1.68 (m, 1 H, 14-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> Rotamerengemisch):  $\delta = 200.76$  (C-9), 194.41 (C-8), 128.93 (ar.-C), 128.78 (ar.-C), 128.32 (ar.-C), 128.22 (ar.-C), 67.26 (Cbz-CH<sub>2</sub>), 60.44 (C-6), 59.80 (C-6), 58.23 (C-11), 54.49 (C-2), 48.43 (C-3), 47.55 (C-13), 47.31 (C-13), 41.65 (C-3), 34.32 (C-4 oder C-5), 30.76 (C-4 oder C-5 oder C-15), 30.37 (C-4 oder C-5 oder C-15), 28.42 (tert-Butyl-Me), 28.18 (tert-Butyl-Me), 24.38 (C-4 oder C-5 oder C-15), 22.01 (C-4 oder C-5 oder C-15), 18.37 (C-4 oder C-5 oder C-15). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{25}H_{32}N_2O_7$  [M+H<sup>+</sup>]: 473.2288, gefunden 473.2283.

#### (2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-2,3,5tricarbonsäure-2-ethylester (191a)

0.55 g (1.28 mmol) **190a** wurden nach AAV 8 (Methode B) umgesetzt - Ausbeute: 0.54 g (1.27 mmol), 99 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 215.8°C - Summenformel:  $C_{19}H_{28}N_2O_9$  - Molmasse: 428.43 g/mol -  $[\alpha]_{546}^{20} = -26.2^{\circ}$ (c = 1.39, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 5.21-5.24 (m, 0.2 H, 2-H), 5.08-5.13 (m, 0.8 H, 2-H), 4.43-5.56 (m, 0.8 H, 5-H), 4.29-4.37 (m, 1.2 H, 5-H, 10-H), 4.16-4.20 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.45-3.55 (m, 1 H, 12-H), 3.36-3.45 (m, 1 H, 12-H), 2.88-2.93 (m, 0.8 H, 3-H), 2.62-2.70 (m, 1.H, 4-H), 2.53-2.57 (m, 0.2 H, 3-H), 2.21-2.39 (m, 1.4 H, 4-H, 14-H), 1.80-1.99 (m, 3.6 H, 13-H, 14-H), 1.45-1.48 (m, 9 H, Boc-Me), 1.23-1.28 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 177.76 (C-7), 174.27 (C-8), 173.18 (C-6), 173.12 (C-9), 156.03 (Carbamat-C=O), 81.35 (Boc quart.-C), 64.61 (C-2), 64.45 (C-2), 62.94 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 62.43 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 62.20 (C-10), 61.50 (C-10), 60.32 (C-5), 59.46 (C-5), 48.38 (C-12), 47.63 (C-3), 47.58 (C-3), 35.19 (C-4), 34.15 (C-4), 31.17 (Boc-Me), 30.85 (C-14), 29.87 (C-14), 28.84 (Boc-Me), 25.14 (C-13), 25.05 (C-13), 14.54 (Ester-Me), 14.48 (Ester-Me). - MS (EI) berechnet für  $C_{19}H_{28}N_2O_9$  [M+H<sup>+</sup>]: 429.1, gefunden 429.1. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.58 / 6.54; C 42.19 / 53.26; H 6.53 / 6.59.

#### (2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-2,3,5tricarbonsäure-2-*tert*-butylester (191b)

1. Oxidation mit Natriumchlorit:

1.00g (2.26 mmol) 190b wurden nach AAV 8 (Methode B)

umgesetzt - Ausbeute: 1.10 g (2.24 mmol), 99 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 87 C (Zersetzung) - Summenformel:  $C_{24}H_{30}N_2O_9$  - Molmasse: 490.50 g/mol -  $[\alpha]_{546}^{20} = -43.0^{\circ}$ (c = 1.51, CHCl<sub>3</sub>).



2. Lemieux-von Rudloff-Oxidation:

1.00 g (2.17 mmol) **188b** wurden nach AAV 9 umgesetzt - Ausbeute: 0.89 g (1.81 mmol), 84 %.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1:1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 10.36$  (br s, 2 H, -CO<sub>2</sub>H), 7.20-7.38 (m, 5 H, Ph), 4.97-5.20 (m, 3 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.61 (d, 0.25 H, 5-H,  ${}^{3}J$  = 9.8 Hz), 4.53 (d, 0.25 H, 5-H,  ${}^{3}J$  = 10.1 Hz), 4.30-4.49 (m, 1.5 H, 5-H, 10-H), 3.57-3.69 (m, 1 H, 12-H), 3.39-3.50 (m, 1 H, 12-H), 3.23 (d, 0.25 H, 3-H,  ${}^{3}J = 7.9$  Hz), 3.15 (d, 0.25 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 2.93-3.04 (m, 0.5 H, 3-H), 2.76-2.85 (m, 0.5 H, 4-H), 2.42-2.68 (m, 1.5 H, 4-H), 2.06-2.29 (m, 1.5 H, 14-H), 1.71-2.05 (m, 2.5 H, 13-H, 14-H), 1.29-1.51 (m, 9 H, tert-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 174.94$  (C-7 oder C-8), 174.86 (C-7 oder C-8), 174.65 (C-7 oder C-8), 174.49 (C-7 oder C-8), 174.41 (C-7 oder C-8), 174.25 (C-7 oder C-8), 173.66 (C-7 oder C-8), 173.53 (C-7 oder C-8), 172.39 (C-6), 172.10 (C-6), 171.85 (C-6), 171.40 (C-6), 170.05 (C-9), 169.94 (C-9), 169.14 (C-9), 169.00 (C-9), 155.50 (Carbamat-C=O), 155.14 (Carbamat-C=O), 154.98 (Carbamat-C=O), 154.78 (Carbamat-C=O), 137.06 (ar. quart.-C), 136.94 (ar. quart.-C), 136.86 (ar. quart.-C), 136.17 (ar. quart.-C), 128.53 (ar.-C), 128.46 (ar.-C), 128.43 (ar.-C), 128.29 (ar.-C), 128.25 (ar.-C), 128.16 (ar.-C), 128.11 (ar.-C), 127.93 (ar.-C), 127.84 (ar.-C), 127.80 (ar.-C), 127.73 (ar.-C), 84.04 (tert-Butyl quart.-C), 83.97 (tert-Butyl quart.-C), 83.32 (tert-Butyl quart.-C), 82.43 (tert-Butyl quart.-C), 67.82 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.50 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.21 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.97 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62. 87 (C-2), 61.98 (C-2), 61.64 (C-2), 60.83 (C-2), 59.00 (C-5 oder C-10), 58.94 (C-5 oder C-10), 58.85 (C-5 oder C-10), 58.75 (C-5 oder C-10), 58.70 (C-5 oder C-10), 58.61 (C-5 oder C-10), 58.43 (C-5 oder C-10), 58.18 (C-5 oder C-10), 47.95 (C-3), 47.90 (C-3), 47.47 (C-12), 47.28 (C-12), 46.97 (C-12), 46.82 (C-12), 44.97 (C-3), 44.87 (C-3), 32.23 (C-14), 32.15 (C-14), 30.09 (C-14), 29.57 (C-14), 29.47 (C-4), 29.26 (C-4), 29.05 (C-4), 27.98 (tert-Butyl-Me), 27.89 (tert-Butyl-Me), 23.97 (C-13), 23.76 (C-13), 23.12 (C-13), 22.97 (C-13). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{24}H_{30}N_2O_9$  [M+H<sup>+</sup>]: 491.2029, gefunden 491.2026. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.24 / 5.71; C 57.45 / 58.77; H 6.40 / 6.16.

#### (2*S*,3*S*,6*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-piperidin-2,3,6tricarbonsäure-2-*tert*-butylester (191c)

1. Oxidation mit Natriumchlorit:

1.00 g (2.10 mmol) **190c** wurden nach AAV 8 (Methode B) umgesetzt. - Ausbeute: 0.97 g (1.92 mmol), 90 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{25}H_{32}N_2O_9$  - Molmasse: 504.53 g/mol -  $[\alpha]_{546}^{20} = -84.2^{\circ}$  (c = 3.31, CHCl<sub>3</sub>).

2. Lemieux-von Rudloff-Oxidation:

1.99 g (4.19 mmol) **188c** wurden nach AAV 9 umgesetzt. - Ausbeute: 1.78 g (3.44 mmol), 82 %.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3:3:2:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 10.66$  (br s, 2 H, -CO<sub>2</sub>H), 7.20-7.40 (m, 5 H, Ph), 4.95-5.29 (m, 3 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.70-4.75 (m, 0.4 H, 11-H), 4.48-4.56 (m, 0.6 H, 11-H), 4.34-4.47 (m, 1 H, 6-H), 3.55-3.74 (m, 1 H, 13-H), 3.38-3.53 (m, 1.6 H, 3-H, 13-H), 3.29-3.36 (m, 0.4 H, 3-H), 2.09-2.42 (m, 3 H, 4-H, 15-H), 1.73-2.07 (m, 5 H, 4-H, 5-H, 14-H), 1.34-1.58 (m, 9 H, tert-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 176.39$  (C-8 oder C-9), 176.20 (C-8 oder C-9), 175.78 (C-8 oder C-9), 175.24 (C-8 oder C-9), 174.44 (C-8 oder C-9), 173.35 (C-7), 171.38 (C-7), 169.90 (C-10), 169.55 (C-10), 155.21 (Carbamat-C=O), 154.98 (Carbamat-C=O), 154.77 (Carbamat-C=O), 137.07 (ar. quart.-C), 137.01 (ar. quart.-C), 128.54 (ar.-C), 128.49 (ar.-C), 128.39 (ar.-C), 128.28 (ar.-C), 128.21 (ar.-C), 128.16 (ar.-C), 128.11 (ar.-C), 128.06 (ar.-C), 127.93 (ar.-C), 127.81 (ar.-C), 127.69 (ar.-C), 84.07 (tert-Butyl quart.-C), 83.33 (tert-Butyl quart.-C), 82.33 (tert-Butyl quart.-C), 68.17 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.60 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.97 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.88 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 58.09 (C-11), 57.91 (C-11), 57.60 (C-11), 57.44 (C-11), 56.16 (C-2), 55.73 (C-2), 55.30 (C-2), 54.76 (C-6), 54.53 (C-6), 54.33 (C-6), 54.08 (C-6), 47.19 (C-13), 46.81 (C-13), 46.63 (C-13), 41.01 (C-3), 40.91 (C-3), 30.55 (C-15), 29.70 (C-15), 29.47 (C-15), 27.88 (tert-Butyl-Me), 27.78 (tert-Butyl-Me), 24.33 (C-5), 24.03 (C-5), 23.70 (C-5), 23.01 (C-14), 22.70 (C-14), 18.44 (C-4), 18.16 (C-4). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 505.2186, gefunden 505.2197. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.03 / 5.55; C 59.26 / 59.51; H 6.34 / 6.39.

#### (2*R*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-3,5-diformylpyrrolidin-2-carbonsäure-*tert*-butylester (190d)

Zur einer Lösung aus 0.50 g (1.13 mmol) Bisaldehyd 190b in 10 mL

abs. THF wurde bei -78°C 0.12 g (77.0  $\mu$ L, 1.13 mmol) bzw. 0.24 g (0.15 mL, 2.26 mmol) einer 2M LDA-Lösung in abs. THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei -78°C gerührt und anschließend wurde mit einer ges. KHSO<sub>4</sub>-Lösung neutralisiert. Die



org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt 5 h bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. - Aussehen: gelber schaumartiger Feststoff - Schmp.:  $67^{\circ}$ C - Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molmasse: 458.50 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 9.21$  (d, 1 H, 7-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 9.16 (d, 0.1 H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz),7.27-7.38 (m, 5 H, Ph), 5.02-5.06 (m, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.82-4.95 (m, 1 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.70-4.77 (m, 1 H, 10-H), 4.57-4.47 (m, 1 H, 5-H), 4.37-4.43 (m, 1 H, 2-H), 3.63-3.76 (m, 1 H, 12-H), 3.37-3.55 (m, 1 H, 12-H), 1.40-1.50 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 128.84$  (ar.-C), 128.44 (ar.-C), 128.36 (ar.-C), 96.52 (C-7 oder C-8, Hydrat), 94.71 (C-7 oder C-8, Hydrat), 67.98 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 60.36 (C-5), 58.39 (C-2), 47.49 (C-12), 42.45 (C-3), 30.01 (C-14 oder C-15), 28.33 (*tert*-Butyl-Me).

# (2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-2,3,5-tricarbonsäure-2-ethylester-3,5-dimethylester (192a)

0.53 g (1.25 mmol) **191a** wurden nach AAV 10 umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.49 g (1.06 mmol), 85 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{21}H_{32}N_2O_9$  - Molmasse: 456.49 g/mol - DC:  $R_f = 0.21$  (EE/PE 1:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -52.2^{\circ}$  (c = 0.89, CHCl<sub>3</sub>).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 5:2:2:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 5.05-5.20$  (m, 1 H, 2-H), 4.59 (br d, 0.2 H, 5-H,  ${}^{3}J = 8.5$  Hz), 4.55 (br d, 0.5 H, 5-H,  ${}^{3}J = 8.2$  Hz), 4.42-4.49 (m, 0.5 H, 12-H), 4,32 (d, 0.1 H, 5-H,  ${}^{3}J = 8.2$  Hz), 4.09-4.29 (m, 2.7 H, 5-H, 12-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.64-3.77 (m, 4 H, 8-H, 10-H), 3.58-3.63 (m, 2 H, 8-H, 10-H), 3.42-3.58 (m, 1 H, 14-H), 3.26-3.40 (m, 1.6 H, 3-H, 14-H), 3.16 (br d, 0.2 H, 3-H,  ${}^{3}J = 6.3$  Hz), 2.97 (br d, 0.2 H, 3-H,  ${}^{3}J = 7.9$  Hz), 2.70-2.79 (m, 0.2 H, 4-H), 2.40-2.60 (m, 1.8 H, 4-H), 1.75-2.32 (m, 4 H, 15-H, 16-H), 1.31-1.44 (m, 9 H, Boc-Me), 1.28 (t, 1.8 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 6.9$  Hz), 1.23 (t, 1.2 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 6.9$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.74$  (C-6, C-7, C-9), 171.15 (C-6, C-7, C-9), 79.19 (Boc quart.-C), 62.75 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 62.46 (C-2), 62.16 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.35 (C-2), 60.74 (C-2), 58.77 (C-5 oder C-12), 58.67 (C-5 oder C-12),

58.60 (C-5 oder C-12), 58.37 (C-5 oder C-12), 58.24 (C-5 oder C-12), 58.05 (C-5 oder C-12), 52.99 (C-8 oder C-10), 52.89 (C-8 oder C-10), 52.36 (C-8 oder C-10), 52.32 (C-8 oder C-10), 48.18 (C-3), 47.94 (C-3), 46.96 (C-14), 46.84 (C-14), 44.81 (C-3), 32.39 (C-4), 32.14 (C-4), 30.19 (C-4), 29.46 (C-16), 29.35 (C-16), 29.17 (C-16), 28.61 (Boc-Me), 28.54 (Boc-Me), 24.03 (C-15), 23.95 (C-15), 23.19 (C-15), 23.06 (C-15), 14.32 (Ester-Me), 14.22 (Ester-Me), 14.10 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{21}H_{32}N_2O_9$  [M+H<sup>+</sup>]: 457.2186, gefunden 457.2162.

#### (2*S*,3*S*,5*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-pyrrolidin-2,3,5tricarbonsäure-2-*tert*-butylester-3,5-dimethylester (192b)

1. Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan:

0.57 g (1.16 mmol) **191b** wurden nach AAV 10 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE Cb (1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.58 g (1.12 mmol), 97 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 85°C -Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> - Molmasse: 518.56 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.20$  (EE/PE 1:1, Cersulfat) - [ $\alpha$ ]<sub>546</sub><sup>20</sup> = - 74.0° (c = 0.09, CHCl<sub>3</sub>).



2. Versuch der Veresterung mit Methyliodid<sup>276</sup>:

0.1 g (0.20 mmol) **191b** wurden zu einer Suspension aus 68.0 mg (0.48 mmol)  $K_2CO_3$  in 1 mL Aceton gegeben und bei RT für einige Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und mit 86.8 mg (38 µl, 0.62 mmol) Methyliodid versetzt. Nach fünf Minuten wurde die Mischung für weitere 6 h zum Sieden erhitzt und anschließend nach dem Abkühlen dreimal mit H<sub>2</sub>O extrahiert. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab, dass sich das gewünschte Produkt nur in Spuren gebildet hat. Bei dem Hauptprodukt handelt es sich um *N*-Cbz-Pro-OMe.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2:1:1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.24-7.39 (m, 5 H, Ph), 5.02-5.21 (m, 3 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.61-4.66 (m, 0.4 H, 5-H), 4.48-4.60 (m, 1 H, 12-H), 4.39-4.45 (m, 0.4 H, 5-H), 4.33 (dd, 0.2 H, 5-H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz), 3.79 (s, 0.5 H, 8-H oder 10-H), 3.64-3.77 (m, 6 H, 8-H, 10-H, 14-H), 3.42-3.55 (m, 1 H, 14-H), 3.32 (s, 0.5 H, 8-H oder 10-H), 3.26-3.28 (m, 0.4 H, 3-H), 3.18-3.21 (m, 0.2 H, 3-H), 2.98-3.02 (m, 0.4 H, 3-H), 2.75-2.85 (m, 0.4 H, 16-H), 2.49-2.65 (m, 1.6 H, 4-H, 16-H), 2.12-2.39 (m, 1.8 H, 4-H, 16-H), 1.85-2.10 (m, 2.2 H, 4-H, 15-H), 1.54 (s, 3.0 H, *tert*-Butyl-Me), 1.46-1.49 (m, 3.0 H, *tert*-Butyl-Me), 1.38 (s, 3.0 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 171.57 (C-7 oder C-9), 171.05 (C-7 oder C-9), 171.03 (C-7 oder C-9), 171.00 (C-7 oder C-9), 170.90 (C-6), 170.79 (C-6), 170.72 (C-6), 169.97 (C-11), 169.17 (C-11), 169.15 (C-11), 154.56 (Carbamat-C=O), 154.48 (Carbamat-C=O), 154.34 (Carbamat-C=O), 137.17 (ar. quart.-C), 137.04 (ar. quart.-C), 136.85 (ar. quart.-C), 128.35 (ar.-C), 128.30 (ar.-C), 128.27 (ar.-C), 128.13 (ar.-C), 127.88 (ar.-C), 127.78 (ar.-C), 127.70 (ar.-C), 127.61 (ar.-C), 127.54 (ar.-C), 83.70 (*tert*-Butyl quart.-C), 83.00 (*tert*-Butyl quart.-C), 82.15 (*tert*-Butyl quart.-C), 81.99 (*tert*-Butyl quart.-C), 66.79 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.72 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.69 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.61 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.06 (C-2), 61.88 (C-2), 61.46 (C-2), 58.70 (C-5), 58.52 (C-5), 58.43 (C-12), 58.33 (C-12), 57.97 (C-12), 52.79 (C-8 oder C-10), 52.73 (C-8 oder C-10), 52.69 (C-8 oder C-10), 52.21 (C-8 oder C-10), 52.17 (C-8 oder C-10), 47.96 (C-3), 47.24 (C-14), 46.65 (C-14), 46.60 (C-14), 44.88 (C-3), 44.79 (C-3), 32.10 (C-16), 32.00 (C-16), 30.07 (C-16), 29.99 (C-16), 29.39 (C-4), 29.21 (C-4), 29.08 (C-4), 29.00 (C-4), 27.87 (*tert*-Butyl-Me), 27.79 (*tert*-Butyl-Me), 23.83 (C-15), 23.76 (C-15), 22.86 (C-15). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 519.2343, gefunden 519.2324. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.06 / 5.40; C 61.34 / 60.22; H 7.02 / 6.61.

## (2*S*,3*S*,6*S*)-1-((2*S*)-1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-piperidin-2,3,6-tricarbonsäure-2-*tert*-butylester-3,6-dimethylester (192c)

1.04 g (2.06 mmol) **191c** wurden nach AAV 10 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 1.04 g (2.00 mmol), 95 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{27}H_{36}N_2O_9$  - Molmasse: 532.58 g/mol - DC:  $R_f = 0.16$  (PE/EE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -34.6^{\circ}$  (c = 7.27, CHCl<sub>3</sub>).



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,4:4:1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.22-7.39$  (m, 5 H, Ph), 5.27 (s, 0.5 H, 2-H), 4.97-5.25 (m, 2.5 H, 2-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.80-4.83 (m, 0.1 H, 13-H), 4.74-4.78 (m, 0.4 H, 13-H), 4.71-4.74 (m, 0.1 H, 5-H), 4.56-4.62 (m, 0.4 H, 13-H), 4.52-4.55 (m, 0.1 H, 5-H), 4.45-4.48 (m, 0.1 H, 13-H), 4.30-4.38 (m, 0.8 H, 5-H), 3.81 (s, 0.3 H, 9-H oder 11-H), 3.78 (s, 2.4 H, 9-H oder 11-H), 3.72 (s, 0.3 H, 9-H oder 11-H), 3.68 (s, 2.7 H, 9-H oder 11-H), 3.57-3.65 (m, 1 H, 15-H), 3.44-3.55 (m, 1.8 H, 3-H, 15-H), 3.42 (s, 0.3 H, 9-H oder 11-H), 3.28-3.32 (m, 0.2 H, 3-H), 2.24-2.36 (m, 0.8 H, 17-H), 2.15-2.23 (m, 1.2 H, 17-H), 1.95-2.11 (m, 1.8 H, 4-H, 16-H), 1.79-1.95 (m, 4.2 H, 4-H, 5-H, 16-H), 1.52 (s, 5 H, tert-Butyl-Me),1.42-1.46 (m, 1.6 H, tert-Butyl-Me), 1.40 (s, 2.4 H, tert-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR  $(100 \text{ MHz}, \text{ CDCl}_3, \text{ Rotamerengemisch}): \delta = 174.97 (C-12), 174.24 (C-12), 174.06 (C-8),$ 172.89 (C-8), 172.62 (C-10), 172.05 (C-10), 170.08 (C-7), 169.84 (C-7), 154.59 (Carbamat-C=O), 137.40 (ar. quart.-C), 137.14 (ar. quart.-C), 128.54 (ar.-C), 128.42 (ar.-C), 128.24 (ar.-C), 128.00 (ar.-C), 127.83 (ar.-C), 127.80 (ar.-C), 127.63 (ar.-C), 83.91 (tert-Butyl quart.-C), 83.18 (tert-Butyl quart.-C), 66.83 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.76 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.68 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 57.83 (C-13), 57.76 (C-13), 56.41 (C-2), 56.27 (C-2), 55.74 (C-2), 54.94 (C-5), 54.53 (C-5), 54.27 (C-5), 53.07 (C-9 oder C-11), 52.70 (C-9 oder C-11), 52.58 (C-9 oder C-11), 52.53 (C-9 oder C-11), 52.34 (C-9 oder C-11), 52.28 (C-9 oder C-11), 52.12 (C-9 oder C-11), 52.07 (C-9 oder C-11), 47.12 (C-15), 46.55 (C-15), 41.36 (C-3), 30.73 (C-17), 29.86 (C-17), 27.91 (*tert*-Butyl-Me), 27.87 (*tert*-Butyl-Me), 27.81 (*tert*-Butyl-Me), 25.01 (C-5 oder C-16), 24.40 (C-5 oder C-16), 24.06 (C-5 oder C-16), 23.88 (C-5 oder C-16), 23.46 (C-5 oder C-16), 23.19 (C-5 oder C-16), 23.02 (C-5 oder C-16), 22.82 (C-5 oder C-16), 19.94 (C-4), 19.00 (C-4) 18.75 (C-4). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{27}H_{36}N_2O_9$  [M+H<sup>+</sup>]: 533.2500, gefunden 505.2527. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.02 / 5.26; C 59.07 / 60.89; H 6.75 / 6.81.

### (2*S*,3*S*,5a*S*,10a*S*)-5,10-Dioxooctahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-2-methylester-3-ethylester (193a)

0.49 g (1.06 mmol) **192a** wurden in 50 mL 50 % TFA in DCM gelöst und 30 min bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Zur vollständigen Entfernung überschüssiger TFA wurde dreimal mit DCM koevaporiert. Der Rückstand wurde anschließend erneut in DCM gelöst, mit 0.21 g



(0.26 mL, 2.12 mmol) NEt<sub>3</sub> versetzt und 30 min bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit ges. KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch mit EE/PE (4:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.17 g (0.53 mmol), 50 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> - Molmasse: 324.33 g/mol - DC:  $R_{\rm f}$  = 0.35 (EE/PE 4:1, Cersulfat, Ninhydrin) - [ $\alpha$ ]<sub>546</sub><sup>20</sup> = -92.3° (c = 1.13, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.83$  (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 6.3 Hz), 4.49 (t, 1 H, 10a-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 4.20-4.29 (m, 3 H, 5a-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.75-3.80 (m, 1 H, 8-H), 3.74 (s, 3 H, 12-H), 3.53-3.57 (m, 1 H, 8-H), 3.17-3.24 (m, 1 H, 2-H), 2.60-2.68 (m, 1 H, 1-H), 2.51-2.58 (m, 1 H, 1-H), 2.28-2.36 (m, 1 H, 6-H), 2.15-2.22 (m, 1 H, 6-H), 2.00-2.07 (m, 1 H, 7-H), 1.89-1.97 (m, 1 H, 7-H), 1.29 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.50$  (C-11 und C-13), 166.31 (C-5), 165.19 (C-10), 62.11 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.94 (C-3), 60.55 (C-10a), 60.39 (C-5a), 52.79 (C-12), 45.79 (C-2), 45.54 (C-8), 31.36 (C-1), 27.81 (C-6), 23.32 (C-7), 14.24 (Ester-Me).

# (2*S*,3*S*,5a*S*,10a*S*)-5,10-Dioxooctahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester-2-methylester (193b)

0.36 g (0.69 mmol) **192b** und 89.7 mg (121  $\mu$ L, 0.69 mmol) DIPEA wurden nach AAV 3 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (95:5, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.25 g (0.69 mmol), 100 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.:



143-144°C - Summenformel:  $C_{17}H_{24}N_2O_6$  - Molmasse: 352.38 g/mol - DC:  $R_f = 0.34$  (DCM/MeOH 95:5, Cersulfat, Ninhydrin) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -79.8^\circ$  (c = 1.31, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.68$  (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 6.6 Hz), 4.46 (t, 1 H, 10a-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 4.25 (t, 1 H, 5a-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 3.74 (s, 3 H, 12-H), 3.50-3.60 (m, 2 H, 8-H), 3.14 (dt, 1 H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz), 2.57-2.64 (m, 1 H, 1-H), 2.47-2.55 (m, 1 H, 1-H), 2.32 (ddt, 1 H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz), 2.11-2.21 (m, 1 H, 6-H), 1.99-2.07 (m, 1 H, 7-H), 1.86-1.97 (m, 1 H, 7-H), 1.47 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.64$  (C-11), 169.18 (C-13), 166.18 (C-5), 165.24 (C-10), 82.88 (*tert*-Butyl quart.-C), 61.74 (C-3), 60.62 (C-10a), 60.40 (C-5a), 52.71 (C-12), 45.94 (C-2), 45.51 (C-8), 31.41 (C-1), 28.05 (*tert*-Butyl-Me), 27.83 (C-6), 23.32 (C-7). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 375.1532, gefunden 375.1531.

# (4a*S*,7*S*,8*S*,9a*S*)-4,9-Dioxodecahydro-3a,8a-diazacyclopenta[*b*]naphthalen-7,8-dicarbonsäure-8-*tert*-butylester-7-methylester (193c)

0.94 g (1.76 mmol) **192c** und 0.23 g (0.31 mL, 1.76 mmol) DIPEA wurden nach AAV 3 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (97:3, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.44 g (1.21 mmol), 69 % - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff



- Schmp.: 123-124°C - Summenformel:  $C_{18}H_{26}N_2O_6$  - Molmasse: 366.41 g/mol - DC:  $R_f = 0.19$  (DCM/MeOH 97:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -51.3^\circ$  (c = 1.68, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.66$  (s, 1 H, 8-H), 4.08-4.15 (m, 2 H, 4a-H, 9a-H), 3.71 (s, 3 H, 11-H), 3.60-3.68 (m, 1 H, 3-H), 3.54 (ddd, 1 H, 3-H, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz), 3.27 (br s, 1 H, 7-H), 2.38-2.46 (m, 1 H, 1-H), 2.23-2.33 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.97-2.10 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 1.82-1.93 (m, 1 H, 2-H), 1.50-1.67 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.46 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.95$  (C-10), 170.10 (C-9), 168.88 (C-12), 164.78 (C-4), 83.20 (*tert*-Butyl quart.-C), 58.67 (C-9a), 55.44 (C-4a), 54.80 (C-8), 52.53 (C-11), 45.56 (C-3), 40.21 (C-7), 29.31 (C-1), 28.17 (*tert*-Butyl-Me), 24.09 (C-5), 22.26 (C-2), 21.64 (C-6). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 367.1869, gefunden 367.1872.

### (2*S*,3*S*,5a*S*,10a*S*)-5,10-Dioxooctahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester (194a)

0.24 g (0.67 mmol) **193b** wurden in 10 mL THF gelöst und mit einer Lösung aus 32.1 mg (1.34 mmol) LiOH in 5 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 1 h wurde die Lösung auf die Hälfte eingeengt und mit 2 N HCl angesäuert (pH 2). Anschließend wurde die wässrige



Phase dreimal mit EE extrahiert und die kombinierten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. - Ausbeute: 0.20 g (0.59 mmol), 88 % - Aussehen: farbloser Feststoff - Schmp.: 169-170°C - Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> - Molmasse: 338.36 g/mol -  $[\alpha]_{546}^{20}$  = - 77.4° (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.02$  (br s, 1 H, -CO<sub>2</sub>H), 4.77 (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz), 4.49 (t, 1 H, 10a-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 4.27 (t, 1 H, 5a-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 3.52-3.60 (m, 2 H, 8-H), 3.16 (dt, 1 H, 2-H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz), 2.54-2.68 (m, 2 H, 1-H), 2.33 (ddt, 1 H, 6-H, <sup>2</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.2 Hz), 2.12-2.21 (m, 1 H, 6-H), 2.00-2.07 (m, 1 H, 7-H), 1.87-1.97 (m, 1 H, 7-H), 1.47 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta =$ 174.50 (C-11), 169.16 (C-12), 166.27 (C-5), 165.59 (C-10), 83.19 (*tert*-Butyl quart.-C), 61.55 (C-3), 60.50 (C-5° oder C-10a), 60.49 (C-5° oder C-10a), 45.68 (C-8), 45.60 (C-2), 31.13 (C-1), 28.07 (*tert*-Butyl-Me), 27.80 (C-6), 23.33 (C-7).

# (4a*S*,7*S*,8*S*,9a*S*)-4,9-Dioxodecahydro-3a,8a-diazacyclopenta[*b*]naphthalen-7,8-dicarbonsäure-8-*tert*-butylester, (194b)

0.43 g (1.17 mmol) **193c** wurden in 17 mL THF gelöst und mit einer Lösung aus 56.0 mg (2.34 mmol) LiOH in 12 mL H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 1 h wurde die Lösung auf die Hälfte eingeengt und mit 2 N HCl angesäuert (pH 2). Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit EE extrahiert und die kombinierten organischen



Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. -Ausbeute: 0.39 g (1.12 mmol), 96 % - Aussehen: farbloser, schaumartiger Feststoff - Schmp.: 148-149°C - Summenformel:  $C_{17}H_{24}N_2O_6$  - Molmasse: 352.38 g/mol -  $[\alpha]_{546}^{20}$  = - 37.0° (c = 1.65, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Konformerengemisch):  $\delta$  = 7.32 (br s, 1 H, -CO<sub>2</sub>H), 5.84 (s, 0.3 H, 8-H), 5.53 (s, 0.7 H, 8-H), 4.08-4.21 (m, 2 H, 4a-H, 9a-H), 3.71-3.84 (m, 0.3 H, 3-H), 3.62-3.70 (m, 0.7 H, 3-H), 3.52-3.59 (m, 0.7 H, 3-H), 3.43-3.50 (m, 0.3 H, 3-H), 3.29-3.34 (m, 1 H, 7-H), 2.39-2.50 (m, 1 H, 1-H), 2.24-2.36 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.98-2.13 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 1.77-1.96 (m, 1 H, 2-H), 1.62-1.76 (m, 1 H, 5-H), 1.51-1.60 (m, 1 H, 6-H), 1.47 (s, 2.7 H, *tert*-Butyl-Me), 1.46 (s, 6.3 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Konformerengemisch):  $\delta$  = 175.35 (C-10), 169.75 (C-9), 167.57 (C-11), 165.04 (C-4), 83.34 (*tert*-Butyl quart.-C), 58.73 (C-9a), 58.46 (C-9a), 58.30 (C-4a), 55.41 (C-4a), 54.69 (C-8), 53.72 (C-8), 45.72 (C-3), 45.54 (C-3), 40.01 (C-7), 39.85 (C-7), 29.87 (C-1), 29.25 (C-1), 28.17 (*tert*-Butyl-Me), 28.10 (*tert*-Butyl-Me), 25.79 (C-5), 23.98 (C-5), 23.23 (C-2), 22.26 (C-2), 21.73 (C-6), 21.57 (C-6). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 375.1532, gefunden 375.1511. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.33 / 7.95; C 56.35 / 57.94; H 7.19 / 6.86.

#### *N*-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-benzamid (197)<sup>277</sup>

3.90 g (19.31 mmol) 2-Brom-5-methoxyphenylamin **196**, 2.35 g (2.40 mL, 23.23 mmol) NEt<sub>3</sub> und eine Spatelspitze DMAP wurden in 330 mL DCM gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus 3.30 g (2.70 mL, 23.23 mmol) Benzoylclorid in 150 mL DCM vorsichtig zugetropft und 12 h gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch langsam auf RT. Das Reaktionsgemisch wurde viermal mit jeweils 150 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, <sup>Method</sup>



filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (9:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 4.90 g (16.00 mmol), 83 % - Aussehen: brauner Feststoff - Schmp.: 107-109°C - Summenformel:  $C_{14}H_{12}BrNO_2$  - Molmasse: 306.15 g/mol - DC:  $R_f = 0.56$  (PE/EE 9:1, UV, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.48$  (br s, 1 H, -NH), 8.30 (d, 1 H, 6-H, <sup>4</sup>*J* = 3.0 Hz), 7.92-7.96 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.39-7.56 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6-H), 7.44 (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz), 6.61 (dd, 1 H, 4-H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>4</sup>*J* = 2.0 Hz), 3.82 (s, 3 H, -OMe). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.22$  (C=O), 132.67 (C-3), 129.40 (C-3', C-5'), 127.47 (C-2', C-6'), 112.52 (C-4), 106.88 (C-6), 56.05 (-OMe). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 306.0130/308.0109, gefunden: 306.0137/308.0121. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.58 / 4.58; C 54.19 / 54.92; H 4.02 / 3.95.

#### Benzyl-(2-brom-5-methoxyphenyl)-amin (198)

1.46 g (38.36 mmol) LiAlH<sub>4</sub> wurden in 42 mL abs. THF suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus 4.36 g (14.20 mmol) N-(2-Brom-5-methoxy-phenyl)-benzamid **197** in 115 mL abs. THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 2 h zum Sieden erhitzt. Daraufhin wurden 4.5 mL H<sub>2</sub>O und 4.5 mL 15 %-ige NaOH-Lösung zugegeben. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. - Ausbeute: 3.60 g (12.32 mmol), 87 %



- Aussehen: brauner Feststoff - Schmp.: 85-87°C - Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO - Molmasse: 292.17 g/mol.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.29-7.38$  (m, 6 H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 6-H), 6.11-6.15 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 4.73 (s, 1 H, -NH), 4.38 (d, 2 H, -CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz), 3.71 (s, 3 H, -OMe). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.63$  (C-5), 145.99 (C-1), 138.92 (C-1'), 132.88 (C-3), 129.15 (C-3', C-5'), 127.79 (C-4'), 127. 68 (C-2', C-6'), 103.24 (C-4), 100.02 (C-6), 98.86 (C-6), 55.70 (-OMe), 48.43 (-CH<sub>2</sub>-). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO [M+H<sup>+</sup>]: 292.0337/294.0317, gefunden: 292.0288/294.0314. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.80 / 4.79; C 57.58 / 57.55; H 5.11 / 4.83. (2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-2-[Benzyl-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carbamoyl]-5,10-dioxooctahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (199) und (2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-Isobutoxycarbonyloxycarbonyl-5,10-dioxo-octahydrodipyrrolo[1,2*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester (200)

191.7 mg (0.57 mmol) **194a** und 182.1 mg (0.62 mmol) Benzyl-(2-brom-5-methoxyphenyl)amin **198** wurden nach AAV 11 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. Ausbeute: 43.1 mg (70.3  $\mu$ mol) **199**, 13 %; 0.11 g (0.25 mmol) **200**, 44 %; Gesamt: 57 %.

### (2*S*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-2-[Benzyl-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-carbamoyl]-5,10-dioxooctahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (199)

Ausbeute: 43.1 mg (70.3 µmol), 12 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{30}H_{34}BrN_3O_6$  - Molmasse: 612.51 g/mol - DC:  $R_f = 0.08$  (PE/EE 2:1, Cersulfat, UV) - $[\alpha]_{546}^{20} = -37.0^{\circ}$  (c = 1.65, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3:3:2:2 Rotamerengemisch, Konformerengemisch):  $\delta$  = 7.51-7.57 (m, 1 H, 17-H), 7.24-7.30 (m, 3 H, 22-H, 23-H, 24-H), 7.13-7.20 (m, 2 H,



21-H, 25-H), 6.74-6.81 (m, 1 H, 16-H), 6.20-6.25 (m, 1 H, 14-H), 5.74 (d, 0.6 H, 19-H,  ${}^{2}J$  = 14.3 Hz), 5.65 (d, 0.4 H, 19-H,  ${}^{2}J$  = 14.1 Hz), 5.12 (d, 0.2 H, 3-H,  ${}^{3}J$  = 5.3 Hz), 4.82 (d, 0.5 H, 3-H,  ${}^{3}J = 6.8$  Hz), 4.80 (d, 0.3 H, 3-H,  ${}^{3}J = 7.0$  Hz), 4.42-4.53 (m, 0.6 H, 10a-H), 4.22-4.24 (m, 0.9 H, 5a-H, 10a-H), 4.14-4.22 (m, 0.5 H, 5a-H), 3.90-3.96 (m, 1 H, 19-H), 3.80 (s, 1.7 H, -OMe), 3.50-3.64 (m, 3.3 H 8-H, -OMe), 3.10-3.19 (m, 0.6 H, 2-H) , 2.92 (dt, 0.2 H, 2-H,  ${}^{3}J = 8.0$  Hz,  ${}^{3}J = 7.0$  Hz), 2.83 (dt, 0.2 H, 2-H,  ${}^{3}J = 8.3$  Hz,  ${}^{3}J = 5.3$  Hz), 2.60-2.69 (m, 1 H, 1-H), 2.47-2.58 (m, 1 H, 1-H), 2.28-2.39 (m, 1 H, 6-H), 2.11-2.21 (m, 1 H, 6-H), 2.00-2.10 (m, 1 H, 7-H), 1.85-1.97 (m, 1 H, 7-H), 1.49 (s, 2.7 H, tert-Butyl-Me), 1.47 (s, 1.8 H, *tert*-Butyl-Me), 1.44 (s, 1.8 H, *tert*-Butyl-Me), 1.35 (s, 2.7 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch, Konformerengemisch):  $\delta = 171.11$  (C-12), 170.82 (C-11), 169.39 (C-5 oder C-10), 169.18 (C-5 oder C-10), 165.26 (C-5 oder C-10), 165.07 (C-5 oder C-10), 159.76 (C-15), 159.43 (C-15), 140.23 (C-13), 136.73 (C-20), 136.71 (C-20), 134.22 (C-17), 134.09 (C-17), 129.44 (C-21, C-25), 129.31 (C-21, C-25), 128.70 (C-22, C-24), 128.60 (C-22, C-24), 127.91 (C-23), 127.82 (C-23), 117.97 (C-14), 117.15 (C-14), 116.76 (C-16), 116.02 (C-16), 113.85 (C-18), 113.70 (C-18), 83.47 (tert-Butyl quart.-C), 82.91 (tert-Butyl guart.-C), 82.53 (tert-Butyl guart.-C), 63.17 (C-3), 61.97 (C-3), 61.87 (C-3), 61.64 (C-3), 61.16 (C-5a oder C-10a), 60.77 (C-5a oder C-10a), 60.67 (C-5a oder C-10a), 60.56 (C-5a oder C-10a), 60.49 (C-5a oder C-10a), 60.47 (C-5a oder C-10a), 60.40 (C-5a oder C-10a), 55.75 (-OMe), 55.57 (-OMe), 51.97 (C-19), 51.91 (C-19), 46.05 (C-2), 45.50 (C-8), 45.43 (C-8), 44.44 (C-2), 44.03 (C-2), 33.12 (C-1), 32.99 (C-1), 32.00 (C-1), 31.40 (C-1), 28.15 (*tert*-Butyl-Me), 28.07 (*tert*-Butyl-Me), 27.99 (*tert*-Butyl-Me), 27.82 (C-6), 25.38 (C-6), 25.24 (C-6), 23.31 (C-7), 23.22 (C-7). - MS (FAB) berechnet für  $C_{30}H_{34}BrN_{3}O_{6}$  [M+H<sup>+</sup>]: 612.4/614.4, gefunden: 612.4/614.4. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.98 / 6.39; C 56.06 / 57.52; H 6.46 / 6.90.

#### (2*S*,3*S*,5a*S*,10a*S*)-Isobutoxycarbonyloxycarbonyl-5,10-dioxooctahydrodipyrrolo[1,2*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,3-dicarbonsäure-3-*tert*-butylester (200)

Ausbeute: 0.11 g (0.25 mmol), 44 % - Aussehen:  
farbloses 
$$Ol - Summenformel: C_{21}H_{30}N_2O_8 - M_1O_2^{-1}Bu = 0$$
  
Molmasse: 438.47 g/mol - DC:  $R_f = 0.26$  (PE/EE 2:1,  
Cersulfat) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -60.7^{\circ}$  (c = 5.35, CHCl<sub>3</sub>).  
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.67$  (d, 1 H, 3-H

 ${}^{3}J = 6.6$  Hz), 4.45 (t, 1 H, 5a-H,  ${}^{3}J = 8.2$  Hz), 4.23 (t, 1 H, 10a-H,  ${}^{3}J = 7.9$  Hz), 3.93 (dd, 1 H, 14-H,  ${}^{2}J = 10.7$  Hz,  ${}^{3}J = 6.6$  Hz), 3.47-3.58 (m, 2 H, 8-H), 3.13 (dt, 1 H, 2-H,  ${}^{3}J = 9.5$  Hz,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz), 2.57-2.65 (m, 1 H, 1-H), 2.47 (ddd, 1 H, 1-H,  ${}^{2}J = 13.2$  Hz,  ${}^{3}J = 9.5$  Hz,  ${}^{3}J = 9.5$  Hz), 2.31 (ddt, 1 H, 6-H,  ${}^{2}J = 13.6$  Hz,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 2.08-2.18 (m, 1 H, 6-H), 1.97-2.05 (m, 1 H, 7-H), 1.85-1.95 (m, 2 H, 7-H, 15-H), 1.45 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me), 0.91 (d, 6 H, 16-H, 17-H,  ${}^{3}J = 6.9$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.09$  (C-11), 169.27 (C-12, C-13), 166.10 (C-10), 165.17 (C-5), 82.81 (*tert*-Butyl quart.-C), 71.74 (C-14), 61.62 (C-3), 60.61 (C-5a), 60.38 (C-10a), 46.20 (C-2), 45.43 (C-8), 31.52 (C-1), 28.00 (C-15, *tert*-Butyl-Me), 27.80 (C-6), 23.25 (C-7), 19.10 (C-16, C-17).

### Versuche zur Darstellung von (2*S*,3*S*,5a*S*,10a*S*)-2-[Benzyl-(2-bromo-5-methoxyphenyl)carbamoyl]-5,10-dioxooctahydrodipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-3-carbonsäure-*tert*butylester (199)

#### 1. Mit TFFH<sup>278</sup>:

Zu einer Lösung aus 0.22 g (0.63 mmol) **194a**, 0.18 g (0.63 mmol) **198** und 74.2 mg (76.5  $\mu$ L, 0.94 mmol) Pyridin in 1 mL abs. DCM wurden bei 0°C 0.20 g (0.75 mmol) TFFH gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend mit Eiswasser versetzt. Die organische Phase wurde erneut zweimal mit jeweils 10 mL Eiswasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (7:3) als Laufmittel gereinigt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

2. Nach der König-Geiger-Methode:

0.38 g (1.08 mmol) **194a** und 0.32 g (1.08 mmol) **198** wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (7:3) als Laufmittel gereinigt. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Versuch der Darstellung von (4a*S*,7*S*,8*S*,9a*S*)-7-(2-Bromo-5-methoxyphenylcarbamoyl)-4,9-dioxodecahydro-3a,8a-diazacyclopenta[*b*]naphthalen-8-carbonsäure-*tert*-butylester (201)<sup>279</sup>

21.4 mg (60.7  $\mu$ mol) **194b**, 32.6 mg (0.12 mmol) **196** und 35.5 mg (42.3  $\mu$ L, 0.35 mmol) NEt<sub>3</sub> wurden in 3 mL abs. DCM gelöst und 59.8 mg (0.23 mmol) 2-Chlor-1methylpyridiniumiodid (Mukaiyama-Reagenz) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend mit jeweils 4 mL ges. KHSO<sub>4</sub>- und ges.



NaHCO<sub>3</sub>-Lsg gewaschen. Die org. Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (7:3) als Laufmittel gereinigt. Es konnte kein Produkt isoliert werden. - Summenformel:  $C_{24}H_{30}BrN_3O_6$  - Molmasse: 536.42 g/mol.

#### Darstellung der Cyclisierungsprodukte 220a und 220b<sup>280</sup>

1 mg  $(4.5 \ \mu mol \ Pd(OAc)_2 \ und$ 1.3 mg  $(4.5 \ \mu mol)$  Tricyclohexylphosphan wurden in 1 mL abs. 1,4-Dioxan suspendiert und bei RT zu einer Lösung aus 26.5 mg  $(43.3 \ \mu mol)$  **199** und 9.6 mg  $(85.7 \ \mu mol)$  Kalium-tert-



butylat in 1 mL abs. 1,4-Dioxan gegeben. Die Lösung 12 h bei 70°C gerührt und anschließend mit 1 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (1:1) gereinigt, wobei nur ein Gemisch der Verbindungen **202a** und **202b** erhalten worden ist. Die Signale im NMR-Spektrum konnten nicht eindeutig zugeordnet werden, jedoch gb es einige charakteristische Signale, die für die Ausbildung der neuen C-C-Bindung sprechen. - Gesamtausbeute: 16.12 mg (30.31 µmol), 70 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{30}H_{33}N_3O_6$  - Molmasse: 531.27 g/mol -DC:  $R_f = 0.15$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

MS (FAB) berechnet für  $C_{30}H_{33}N_3O_6$  [M+H<sup>+</sup>]: 532.24 gefunden: 532.24.

#### (1*S*,3*S*,4*R*)-2-((2*S*)-2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-methoxycarbonylpropionyl)-2azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (204)

43.0 mg (0.26 mmol) (3S)-152a und 95.4 mg (0.39 mmol) (L)-N-Boc-Asparaginsäure-4-methylester wurden nach AAV 6 NHBoc umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (4:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 45.0 mg CO<sub>2</sub>Et (0.11 mmol), 44 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> - Molmasse: 396.43 g/mol - DC:  $R_f = 0.41$  (PE/EE 3:1, UV, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -20.8^{\circ}$  (c = 0.53, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.35-6.54$  (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.49 (d, 0.3 H, -NH,  ${}^{3}J = 9.5$  Hz), 5.33 (d, 0.7 H, -NH,  ${}^{3}J = 9.5$  Hz), 4.83-5.20 (m, 1.7 H, 1-H, 9-H), 4.35 (m, 0.3 H, 9-H), 4.12-4.28 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.54-3.71 (m, 4 H, 3-H, 12-H), 3.41-3.50 (m, 0.3 H, 4-H), 3.29 (s, 0.7 H, 4-H), 2.66-2.83 (m, 1.4 H, 10-H), 2.50-2.62 (m, 0.6 H, 10-H), 2.06-2.10 (m, 0.5 H, 7-H), 1.58-1.70 (m, 1.5 H, 7-H), 1.43 (s, 9 H, Boc-Me), 1.20-1.29 (m, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 171.69$ (C-11), 171.09 (Ester-C=O), 168.77 (C-8), 138.24 (C-5 oder C-6), 137.97 (C-5 oder C-6), 137.34 (C-5 oder C-6), 136.59 (C-5 oder C-6), 80.28 (Boc quart.-C), 62.65 (C-1), 62.43 (C-1), 61.41 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.92 (C-3 oder C-12), 59.30 (C-3 oder C-12), 58.50 (C-3 oder C-12), 58.35 (C-3 oder C-12), 52.04 (C-9), 51.96 (C-9), 49.15 (C-4), 48.97 (C-4), 46.09 (C-7), 45.89 (C-7), 37.40 (C-10), 37.15 (C-10), 31.02 (Boc-Me), 14.23 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{19}H_{28}N_2O_7$  [M+H<sup>+</sup>]: 397.1975, gefunden 397.1987.

#### (1*R*,3*S*,6*S*,7*R*,9*S*,*E*)-1-Hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-7-(2-methoxycarbonylvinyl)-4-oxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-6-ethylester (206)

65.0 mg (0.16 mmol) des Azabicycloalkens **204** wurden in 6 mL DCM gelöst. Anschließend wurde bei -78°C so lange Ozon durch die Lösung geleitet, bis eine permanente Blaufärbung zu erkennen war. Nach Sättigung der Reaktionslösung mit Stickstoff, wurde 1 mL DMS zugetropft und für weitere 30 min bei -78°C gerührt. Das Lösungsmittel



wurde bei RT entfernt, wobei das Diazabicycloalkan in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Der Rückstand wurde in 2 mL abs. THF gelöst und 0.11 g (0.33 mmol) Triphenylphosphanyliden-essigsäuremethylester hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit EE/PE (1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 64.0 mg (0.13 mmol): 82 % - Aussehen: farbloser Feststoff -

Summenformel:  $C_{22}H_{32}N_2O_{10}$  - Molmasse: 484.50 g/mol - DC:  $R_f = 0.59$  (EE/PE 7:3, Cersulfat) -  $[\alpha]_D^{20} = -37.11^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.95$  (dd, 1 H, 14-H, <sup>2</sup>*J* = 15.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 6.03 (d, 1 H, 15-H, <sup>2</sup>*J* = 15.7 Hz), 5.87 (s, 0.5 H, 6-H), 5.80 (s, 0.5 H, 6-H), 4.90 (dd, 1 H, 8-H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz), 4.14-4.27 (m, 3 H, 2-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 4.00 (br s, 1 H, 5-H), 3.74 (s, 1.5 H, 12-H), 3.72 (s, 1.5 H, 12-H), 3.70, (s, 3 H, 17-H), 3.02-3.12 (m, 1 H, 3-H), 2.85 (dd, 1 H, 10-H, <sup>2</sup>*J* = 15.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz), 2.60-2.70 (m, 1 H, 10-H), 2.23 (ddd, 1 H, 4-H, <sup>2</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz), 2.00-2.04 (m, 1 H, 4-H), 1.50 (s, 9 H, Boc-Me), 1.25 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta = 168.1$  (C-16), 147.5 (C-14), 124.7 (C-15), 73.3 (C-6), 65.2 (C-2), 64.3 (C-5), 63.2 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 53.9 (C-8), 52.6 (C-12), 50.1 (C-17), 45.9 (C-3), 41.6 (C-10), 35,3 (C-4), 29.1 (Boc-Me), 14.9 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 485.2135, gefunden: 485.2173.

# (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)acetyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-207)

0.70 g (4.19 mmol) *rac*-**148a-b** und 1.31 g (6.29 mmol) *N*-Cbz-Glycin wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.84 g (2.36 mmol), 59 % -

Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{19}H_{22}N_2O_5$  - Molmasse: 358.39 g/mol - DC:  $R_f = 0.33$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 65:35 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.25-7.36$  (m, 5 H, Ph), 6.43-6.47 (m, 1 H, 6-H), 6.13-6.19 (m, 1 H, 5-H), 5.68-5.76 (m, 1 H, -NH), 5.36 (br s, 0.35 H, 1-H), 5.10 (d, 1.3 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-,  ${}^{3}J = 2.2$  Hz), 5.08 (d, 0.7 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-,  ${}^{3}J = 3.8$  Hz), 4.64 (br s, 0.65 H, 1-H), 4.42 (d, 0.65 H, 3-H,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 4.41 (d, 0.35 H, 3-H,  ${}^{3}J = 3.2$  Hz), 4.07-4.19 (m, 2.65 H, 9-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.95 (dd, 0.65 H, 9-H,  ${}^{2}J = 16.4$  Hz,  ${}^{3}J = 4.1$  Hz), 3.85 (dd, 0.35 H, 9-H,  ${}^{2}J = 16.7$  Hz,  ${}^{3}J = 3.8$  Hz), 3.64 (br s, 0.35 H, 4-H), 3.49 (br s, 0.65 H, 4-H), 1.78 (d, 0.65 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.3$  Hz), 1.69 (d, 0.65 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.3$  Hz), 1.67 (d, 0.35 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.3$  Hz), 1.58 (d, 0.35 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.3$  Hz), 1.22 (t, 3 H, Ester-CH<sub>3</sub>,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 169.41$  (Ester-C=O), 169.18 (Ester-C=O), 167.59 (C-8), 165.49 (C-8), 156.66 (Cbz-C=O), 136.58 (C-5), 136.07 (C-5), 135.38 (C-6), 134.90 (C-6), 128.54 (ar.-C), 128.41(ar.-C), 128.35 (ar.-C), 128.30 (ar.-C), 67.20 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.59 (C-1), 62.05 (C-1), 61.76 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 58.27 (C-3), 57.88 (C-3), 50.34 (C-7), 49.35 (C-4), 49.24 (C-7), 46.80 (C-4), 44.36 (C-9), 43.57 (C-9), 14.54 (Ester-CH<sub>3</sub>). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 359.1607, gefunden: 359.1601.

Chzl

#### (1*R/S*,6*R*,7*S*,9*S*)-1-Hydroxy-4-oxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester und (1*R/S*,6*S*,7*R*,9*R*)-1-Hydroxy-4-oxohexahydropyrrolo[1,2*a*]pyrazin-2,6,7-tricarbonsäure-2-benzylester-6-ethylester (*rac*-208a-b)

0.46 g (1.34 mmol) des Azabicycloalkens *rac*-207 wurden in 30 mL DCM gelöst. Anschließend wurde bei -78°C so lange Ozon durch die Lösung geleitet, bis eine permanente Blaufärbung zu erkennen war. Nach Sättigung der Reaktionslösung mit Stickstoff, wurde 12 mL DMS zugetropft und für weitere 30 min bei -78°C gerührt. Das

Lösungsmittel wurde bei RT entfernt, wobei das Diazabicycloalkan in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Der intermediär auftretende Aldehyd wurde nach AAV 8 (Methode A) umgesetzt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit DCM/MeOH (9:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.38 g (0.94 mmol), 70 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{19}H_{22}N_2O_8$  - Molmasse: 406.39 g/mol - DC:  $R_f = 0.35$  (DCM/MeOH 9:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.23-7.43 (m, 5 H, Ph), 5.72-5.93 (m, 0.5 H, 1-H), 5.10-5.28 (m, 2.5 H, 1-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.85-4.95 (m, 0.4 H, 6-H), 4.74-4.82 (m, 0.6 H, 6-H), 3.92-4.33 (m, 5 H, 3-H, 9-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.59-3.66 (m, 0.4 H, 7-H), 3.27-3.38 (m, 0.6 H, 7-H), 2.44-2.58 (m, 0.5 H, 8-H), 2.26-2.36 (m, 0.5 H, 8-H), 1.60-1.80 (m, 1 H, 8-H), 1.18-1.26 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 179.52 (C-11), 172.72 (C-4 oder C-10), 172.09 (C-4 oder C-10), 171.99 (C-4 oder C-10), 156.15 (Carbamat-C=O), 155.96 (Carbamat-C=O), 129.02 (ar.-C), 128.59 (ar.-C), 128.40(ar.-C), 128.35 (ar.-C), 128.25 (ar.-C), 81.80 (C-1), 81.65 (C-1), 69.94 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 59.62 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.34 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 53.90 (C-9), 53.03 (C-6), 47.23 (C-3), 47.18 (C-3), 35.95 (C-7), 35.55 (C-7), 15.33 (C-8), 15.12 (C-8), 13.11 (Ester-Me), 12.89 (Ester-Me).

# (6*R/S*,7*S/R*,9*S/R*)-4-Oxooctahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-6,7-dicarbonsäure-6-ethylester (*rac*-209)

0.22 g (0.56 mmol) *rac*-**208a-b** wurden nach AAV 3 umgesetzt und der Katalysator über Celite abfiltriert. - Ausbeute: 80.0 mg (0.31 mmol), 55 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{11}H_{16}N_2O_5$  - Molmasse: 256.26 g/mol.



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Konformerengemisch):  $\delta = 9.56$  (-CO<sub>2</sub>H), 4.70 (d, 0.3 H, 6-H,  ${}^{3}J = 8.4$  Hz), 4.61 (d, 0.7 H,  ${}^{3}J = 7.4$  Hz), 4.07-4.22 (m, 4 H, 3-H, 9-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.82 (d, 0.7 H, 3-H,  ${}^{2}J = 12.5$  Hz), 3.56 (d, 0.3 H, 3-H,  ${}^{2}J = 11.5$  Hz), 3.38-3.44 (m, 1 H, 7-H), 2.28-2.61 (m, 4 H, 1-H, 8-H, -NH), 1.73-1.90 (m, 0.7 H, 8-H), 1.52-1.63 (m, 0.3 H, 8-H), 1.18-1.26 (m, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Konformere):  $\delta = 179.64$ 

(C-11), 172.42 (C-4 oder C-10), 172.19 (C-4 oder C-10), 171.97 (C-4 oder C-10), 156.00 (Carbamat-C=O), 59.55 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.30 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 55.23 (C-1), 53.21 (C-3), 53.11 (C-3), 52.77 (C-6), 52.64 (C-6), 51.41 (C-9), 35.67 (C-7), 21.69 (C-8), 21.08 (C-8), 13.14 (Ester-Me), 12.81 (Ester-Me).

### (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-218a) und (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-218b)

0.54 g (3.20 mmol) *rac*-148a-b und 0.31 g (0.31 mL, 3.6 mmol) 3-Butensäure wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt, wobei die Diastereomeren getrennt werden konnten. - Ausbeute: 0.38 g *endo*-Produkt *rac*-218a (1.61 mmol), 50 %; 0.16 g *exo*-Produkt *rac*-218b (0.68 mmol), 21 %; Gesamt: 0.54 g (2.30 mmol), 72 %.

### (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-218a)

Ausbeute: 0.38 g (1.61 mmol), 50 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel:  $C_{13}H_{17}NO_3$  - Molmasse: 235.28 g/mol - DC:  $R_f = 0.31$  (PE/EE 1:1, Cersulfat, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.51$  (dd, 0.3 H, 6-H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 6.47 (dd, 0.7 H, 6-H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.5 Hz), 6.18 (dd, 0.7 H, 5-H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz), 6.13 (dd,



0.3 H, 5-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.5$  Hz), 5.91-6.00 (m, 1 H, 10-H), 5.36 (br s, 0.3 H, 1-H), 5.21 (dd, 0.7 H, 11-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J_{trans} = 17.3$  Hz,  ${}^{2}J = 1.6$  Hz), 5.18 (dd, 0.7 H, 11-H<sub>a</sub>,  ${}^{3}J_{cis} = 10.1$  Hz,  ${}^{2}J = 1.6$  Hz), 5.14 (dd, 0.3 H, 11-H<sub>a</sub>,  ${}^{3}J_{cis} = 10.1$  Hz,  ${}^{2}J = 1.3$  Hz), 5.08 (dd, 0.3 H, 11-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J_{trans} = 17.2$  Hz,  ${}^{2}J = 1.3$  Hz), 4.69 (br s, 0.7 H, 1-H), 4.44 (d, 0.7 H, 3-H,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 4.43 (d, 0.3 H, 3-H,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 4.09-4.20 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.62 (br s, 0.3 H, 4-H), 3.49 (br s, 0.7 H, 4-H), 3.15-3.19 (m, 1.4 H, 9-H), 2.97 (ddd, 0.3 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8$  Hz,  ${}^{3}J = 6.0$  Hz,  ${}^{4}J = 1.6$  Hz), 2.78 (dd, 0.3 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8$  Hz,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 1.77 (br d, 0.7 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.70 (br d, 0.7 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.68 (br d, 0.3 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.59 (br d, 0.3 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.21-1.29 (m, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 169.62$  (Ester-C=O), 169.40 (Ester-C=O), 167.92 (C-8), 136.77 (C-6), 135.56 (C-5), 135.06 (C-6), 134.65 (C-5), 131.67 (C-10), 131.46 (C-10), 118.11 (C-11), 117.98

(C-11), 63.35 (C-1), 61.57 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.05 (Ester-CH<sub>2</sub>-) 61.03 (C-1), 58.54 (C-3), 57.56 (C-3), 50.10 (C-7), 49.17 (C-4), 49.08 (C-7), 46.75 (C-4), 41.10 (C-9), 40.02 (C-9), 14.37 (Ester-Me), 14.31 (Ester-Me).

### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-218b)

Ausbeute: 0.16 g (0.68 mmol), 21 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> - Molmasse: 235.28 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.43$  (PE/EE 1:1, Cersulfat, KMnO<sub>4</sub>). Hb <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.54$  $H_b'$ (dd, 0.3 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.2$  Hz), 6.41-6.44 (m, 0.7 H, 5-H), 6.39 (dd, 0.7 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.7$  Hz,  ${}^{3}J = 2.2$  Hz), 6.36-6.38 (m, 0.3 H, 5-H), 5.81-5. 98 (m, 1 H, 10-H), 5.21 (dd,  $0.7 \text{ H}, 11-\text{H}_{b}, {}^{2}J = 1.6 \text{ Hz}, {}^{3}J = 17.3 \text{ Hz}, 5.14-5.18 \text{ (m, 1 H, 1-H, 11-H_{a})}, 5.10 \text{ (dd, } 0.3 \text{ H}, 1.4 \text{$ 11-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J$  = 1.6 Hz,  ${}^{3}J$  = 10.4 Hz), 5.01 (dd, 0.3 H, 11-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J$  = 1.6 Hz,  ${}^{3}J$  = 17.3 Hz), 4.68 (d, 0.7 H, 1-H,  ${}^{3}J = 0.9$  Hz), 4.25 (q, 0.6 H, Ester-CH<sub>2</sub>-,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz), 4.14-4.24 (m, 1.4 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.67 (s, 0.7 H, 3-H), 3.58 (s, 0.3 H, 3-H), 3.41 (br s, 0.3 H, 4-H), 3.30 (br s, 0.7 H, 4-H), 3.21 (ddd, 0.7 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8$  Hz,  ${}^{3}J = 6.3$  Hz,  ${}^{3}J = 1.6$  Hz), 3.06-3.13 (m, 0.7 H, 9-H), 2.95 (ddd, 0.3 H, 9-H,  ${}^{2}J$  = 15.8 Hz,  ${}^{3}J$  = 6.0 Hz,  ${}^{3}J$  = 1.6 Hz), 2.78 (br dd, 0.3 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8 \text{ Hz}, {}^{3}J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2.13 (br d, 0.7 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 1.89 (br d, 0.3 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.60 (br d, 0.7 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.50 (br d, 0.3 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.31 (t, 0.9 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz), 1.28 (t, 2.1 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 170.87$  (Ester-C=O), 169.79 (C-8), 138.28 (C-5), 138.16 (C-6), 136.87 (C-5), 135.65 (C-6), 131.32 (C-10), 130.97 (C-10), 118.59 (C-11), 118.06 (C-11), 62.37 (C-1), 61.88 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.41 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.49 (C-1), 59.33 (C-3), 58.29 (C-3), 49.87 (C-4), 47.66 (C-4), 46.14 (C-7), 44.47 (C-7), 40.39 (C-9), 39.70 (C-9), 14.33 (Ester-Me), 14.26 (Ester-Me).

### (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-219a) und (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-219b)

1.06 g (5.45 mmol) *rac*-**149a-b** wurden mit 0.51 g (0.52 mL, 6.00 mmol) 3-Butensäure nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt wobei die Diastereomeren getrennt werden konnten. - Ausbeute: 0.60 g *endo*-Produkt *rac*-**219a** (2.28 mmol), 42 %; 0.27 g *exo*-Produkt *rac*-**219b** (1.01 mmol), 18 %; Gesamt: 0.87 g (3.29 mmol), 60 %.

### (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-219a)

Ausbeute: 0.60 g (2.28 mmol), 42 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel:  $C_{15}H_{21}NO_3$  - Molmasse: 263.33 g/mol - DC:  $R_f = 0.34$  (PE/EE 1:1, Cersulfat, KMnO<sub>4</sub>).

 $H_a$ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.46$  (dd, 0.4 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.5$  Hz), 6.42 (dd, 0.6 H, 6-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.5$  Hz), 6.14 (dd, 0.6 H, 5-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.5$  Hz), 6.11 (dd, 0.4 H, 5-H,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz,  ${}^{3}J = 2.5$  Hz), 5.87-5.98 (m, 1 H, 10-H), 5.29 (br s, 0.4 H, 1-H), 5.12-5.20 (m, 1.2 H, 11-H), 5.10 (dd, 0.4 H, 11-H<sub>a</sub>,  ${}^{3}J_{cis} = 10.4$  Hz,  ${}^{2}J = 1.6$  Hz), 5.05 (dd, 0.4 H, 11-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J_{trans} = 17.3$  Hz,  $^{2}J = 1.6$  Hz), 4.64 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.31 (d, 0.6 H, 3-H,  $^{3}J = 3.5$  Hz), 4.30 (d, 0.4 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 3.5 Hz), 3.55 (br s, 0.4 H, 4-H), 3.43 (br s, 0.6 H, 4-H), 3.10-3.14 (m, 1.2 H, 9-H), 2.94 (ddd, 0.4 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8$  Hz,  ${}^{3}J = 5.7$  Hz,  ${}^{4}J = 1.6$  Hz), 2.82 (br dd, 0.4 H, 9-H,  $^{2}J = 15.8$  Hz,  $^{3}J = 7.6$  Hz), 1.71 (br d, 0.6 H, 7-H<sub>a</sub>,  $^{2}J = 8.2$  Hz), 1.61-1.65 (m, 1 H, 7-H), 1.54 (br d, 0.4 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J$  = 8.2 Hz), 1.42 (s, 3.6 H, *tert*-Butyl-Me), 1.40 (s, 5.4 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 169.43$  (C-8), 169.33 (Ester-C=O), 168.31 (Ester-C=O), 167.60 (C-8), 136.42 (C-6), 135.44 (C-5), 134.75 (C-6), 134.49 (C-5), 131.74 (C-10), 131.55 (C-10), 117.94 (C-11), 117.78 (C-11), 82.19 (tert-Butyl quart.-C), 81.19 (tert-Butyl quart.-C) 62.32 (C-1), 60.95 (C-1), 58.89 (C-3), 58.05 (C-3), 49.95 (C-7), 49.10 (C-4), 48.95 (C-7), 46.70 (C-4), 41.04 (C-9), 40.06 (C-9), 28.06 (tert-Butyl-Me), 28.03 (*tert*-Butyl-Me). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{15}H_{21}NO_3$  [M+H<sup>+</sup>]: 264.1600, gefunden 264.1584.

# (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-But-3-enoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-219b)

Ausbeute: 0.27 g (1.01 mmol), 18 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> - Molmasse: 263.33 g/mol - DC:  $H_a \xrightarrow{7}_{H_b} V \xrightarrow{6}_{N} V \xrightarrow{10}_{N} H_b$ 

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.51$ -

6.54 (m, 0.3 H, 6-H), 6.40-6.44 (m, 0.7 H, 5-H), 6.35-6.39 (m, 1.0 H, 5-H, 6-H), 5.83-5.99 (m, 1 H, 10-H), 5.15-5.23 (m, 1.4 H, 11-H), 5.14 (br s, 0.3 H, 1-H), 5.11 (br d, 0.3 H, 11-H<sub>a</sub>,  ${}^{3}J = 10.1$  Hz), 5.03 (br d, 0.3 H, 11-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J = 17.0$  Hz), 4.66 (s, 0.7 H, 1-H), 3.57 (s, 0.7 H, 3-H), 3.47 (s, 0.3 H, 3-H), 3.37 (br s, 0.3 H, 4-H), 3.27 (br s, 0.7 H, 4-H), 3.20 (dd, 0.7 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8$  Hz,  ${}^{3}J = 6.3$  Hz), 3.08 (dd, 0.7 H, 9-H,  ${}^{2}J = 15.8$  Hz,  ${}^{3}J = 6.3$  Hz), 2.92-2.97 (m, 0.3 H, 9-H), 2.78-2.80 (m, 0.3 H, 9-H), 2.14 (br d, 0.7 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.90 (br d, 0.3 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.57 (br d, 0.7 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.51-1.45 (m, 0.3 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.50 (s, 2.7 H, *tert*-Butyl-Me), 1.47 (s, 6.3 H, *tert*-Butyl-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 170.70 (C-8), 170.35 (Ester-C=O), 170.03 (Ester-C=O), 169.52

(C-8), 138.40 (C-5), 138.05 (C-6), 137.01 (C-5), 135.52 (C-6), 131.53 (C-10), 131.20 (C-10), 118.04 (C-11), 117.97 (C-11), 82.51 (tert-Butyl guart.-C), 81.62 (tert-Butyl guart.-C), 62.33 (C-1), 60.38 (C-1), 59.93 (C-3), 58.95 (C-3), 49.82 (C-4), 47.66 (C-4), 45.99 (C-7), 44.33 (C-7), 40.36 (C-9), 39.82 (C-9), 28.15 (tert-Butyl-Me). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{15}H_{21}NO_3$  [M+H<sup>+</sup>]: 264.1600, gefunden 264.1596. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.28 / 5.32; C 64.56 / 68.42; H 7.75 / 8.04.

(1S/R,3R/S,4R/S)-2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)acryloyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-tert-butylester (*rac*-220a) und (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)acryloyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-tert-butylester  $(rac-220b)^{281}$ 

Zu einer Lösung aus 0.15 g (0.67 mmol) 2-Benzyloxycarbonylamino-acrylsäure (N-Cbz-Dehydroalanin), 0.13 g (0.67 mmol) rac-149a-b und 0.29 g (0.67 mmol) (Benzotriazol-1yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) in 6 mL abs. MeCN wurden bei RT 67.4 mg (92.8 µL, 0.67 mmol) abs. NEt<sub>3</sub> gegeben und die Lösung für 3 h gerührt. Anschließend wurden 10 mL einer ges. NaCl-Lösung zugegeben und dreimal mit EE extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit 10 mL 1 N HCl und 10 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt, wobei die Diastereomeren getrennt werden konnten. - Ausbeute: 51.2 mg endo-Produkt (0.13 mmol), 19 %; 66.7 mg exo-Produkt (0.17 mmol), 25 %; Gesamt: 117.9 mg (0.30 mmol), 44 %.

#### (1S/R,3R/S,4R/S)-2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)acryloyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-tert-butylester (rac-220a)

Ausbeute: 51.2 mg (0.13 mmol), 19 % Aussehen: farbloses Öl -Summenformel:  $C_{22}H_{26}N_2O_5$  - Molmasse: 398.45 g/mol - DC:  $R_f$  = 0.58 (PE/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.24-7.41$ 

(m, 5 H, Ph), 6.95-7.15 (m, 0.4 H, -NH), 6.58 (br s, 0.6 H, 6-H), 6.37-6.48 (m, 0.4 H, 5-H), 6.32-6.37 (m, 0.4 H, 6-H), 6.16-6.21 (m, 0.6 H, 5-H), 5.89-6.08 (m, 0.6 H, -NH), 5.29 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.90-5.19 (m, 4.4 H, 1-H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.46-4.63 (m, 0.6 H, 3-H), 4.31-4.41 (m, 0.4 H, 3-H), 3.51 (br s, 4-H), 3.35 (br s, 0.4 H, 3-H), 1.62-1.78 (m, 1.6 H, 7-H), 1.49-1.52 (m, 0.4 H, 7-H), 1.35-1.50 (m, 9 H, tert-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 177.60 (Ester-C=O), 165.73 (C-8), 154.71 (Carbamat-C=O), 154.36 (Carbamat-C=O), 138.57 (C-9), 136.69 (C-5), 136.55 (ar. quart.-C), 134.26 (C-6), 128.61 (ar.-C), 128.56 (ar.-C), 128.28 (ar.-C), 128.13 (ar.-C), 128.02 (ar.-C), 127.80 (ar.-C), 81.28 (tert-Butyl quart.-C), 67.39 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.00 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.65 (C-1), 59.44 (C-3), 49.86 (C-7), 45.74 (C-4), 28.12 (*tert*-Butyl-Me), 27.97 (*tert*-Butyl-Me). - HRMS (ESI): berechnet für  $C_{22}H_{26}N_2O_5$  [M+Na<sup>+</sup>]: 421.1739, gefunden 421.1734.

#### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-(2-(Benzyloxycarbonylamino)acryloyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-220b)

Ausbeute: 66.7 mg (0.17 mmol), 25 % Aussehen: farbloses Öl -Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 398.45 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.61$  (PE/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,5:2:2:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.26$ -

7.42 (m, 5 H, Ph), 6.96-7.10 (m, 0.7 H, -NH), 6.58 (br s, 0.5 H, 6-H), 6.49-6.53 (m, 0.1 H, 6-H), 6.46 (br s, 0.5 H, 5-H), 6.32-6.39 (m, 0.3 H, 5-H, 6-H), 6.22-6.31 (m, 0.3 H, -NH), 6.09-6.21 (m, 0.3 H, 5-H), 5.89-6.09 (m, 0.9 H, 5-H, 6-H, 10-H), 5.04-5.24 (m, 3 H, 1-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.89-5.04 (m, 1.6 H, 3-H, 10-H), 4.66-4.77 (m, 0.2 H, 3-H), 4.44-4.64 (m, 0.5 H, 3-H), 4.26-4.39 (m, 0.2 H, 3-H), 3.66 (br s, 0.2 H, 4-H), 3.52 (br s, 0.5 H, 4-H), 3.31 (br s, 0.2 H, 4-H), 3.17 (br s, 0.1 H, 4-H), 1.63-1.88 (m, 2 H, 7-H), 1.35-1.52 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 167.57$  (C-8), 153.44 (Carbamat-C=O), 138.44 (C-5 oder C-6), 137.99 (C-9), 136.71 (C-5 oder C-6), 136.51 (ar. guart.-C), 136.09 (C-5 oder C-6), 134.61 (C-5 oder C-6), 134.25 (C-5 oder C-6), 132.82 (C-5 oder C-6), 128.73 (ar.-C), 128.65 (ar.-C), 128.62 (ar.-C), 128.57 (ar.-C), 128.54 (ar.-C), 128.46 (ar.-C), 128.40 (ar.-C), 128.35 (ar.-C), 128.23 (ar.-C), 128.14 (ar.-C), 128.05 (ar.-C), 127.77 (ar.-C), 101.65 (C-10), 101.09 (C-10), 101.05 (C-10), 67.05 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.99 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.87 (Cbz-CH<sub>2</sub>-) ), 66.32 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.71 (C-1), 63.67 (C-1), 63.65 (C-1), 63.61 (C-1), 60.10 (C-3), 59.44 (C-3), 59.01 (C-3), 48.94 (C-4), 48.37 (C-7), 46.46 (C-4), 46.19 (C-7), 45.81 (C-7), 45.74 (C-4), 28.12 (tert-Butyl-Me), 28.06 (tert-Butyl-Me), 27.98 (tert-Butyl-Me), 27.87 (tert-Butyl-Me).

### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-((*E*/*Z*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-2-enoyl)-2azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-221a-b)

0.30 g (1.78 mmol) rac-152a und 0.63 g (2.69 mmol) (L)-N-Cbz-

Vinylglycin wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (3:1) als Laufmittel

gereinigt. - Ausbeute: 0.35 g (0.91 mmol), 51 % - Aussehen:



wachsartiger, farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{21}H_{24}N_2O_5$  - Molmasse: 382.41 g/mol - DC:  $R_f = 0.30$  (PE/EE 2:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.23-7.30 (m, 5 H, Ph), 6.78 (br s, 1 H, 10-H), 6.36 (br s, 2 H, 5-H, 6-H), 5.59-5.62 (m, 1 H, -NH), 4.96-5.08 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.94 (br s, 0.8 H, 3-H), 4.46 (br s, 0.2 H, 3-H), 4.10-4.17 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.73 (br s,

0.8 H, 1-H), 3.43 (br s, 0.2 H, 1-H), 3.25 (br s, 1 H, 4-H), 2.03-2.08 (m, 1 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.69-1.59 (m, 2 H, 11-H), 1.42-1.50 (m, 1 H, 7-H<sub>b</sub>), 1.22 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J$  = 7.3 Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 171.42 (Ester-C=O), 157.38 (Carbamat-C=O), 154.09 (Carbamat-C=O), 136.28 (ar. quart.-C), 128.88 (ar.-C), 128.56 (ar.-C), 121.86 (C-10), 67.60 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.89 (C-3), 61.67 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.42 (C-1), 48.02 (C-4), 46.20 (C-7), 14.58 (Ester-Me), 12.77 (C-11). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 385.1763, gefunden 385.1764. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.48 / 7.69; C 63.08 / 62.62; H 8.33 / 7.74.

### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäurethylester (222a-b)

0.10 g (0.60 mmol) rac-152a und 0.14 g (0.60 mmol) (L)-*N*-Cbz-Vinylglycin wurden nach AAV 11 umgesetzt und das Rohprodukt wurde H<sub>b</sub><sup>7</sup> säulenchromatographisch mit PE/EE



(2:1) als Laufmittel gereinigt. Es konnten 35 mg (0.09 mmol) des reinen Diastereomers **222a** isoliert werden und 80 mg (0.21 mmol) des Diastereomerengemisches von **222a** und **222b**. Das entspricht einer Gesamtausbeute von 50 %. Die absolute Stereochemie der beiden Diastereomere konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Das isomerisierte Produkt *rac*-**221a**-**b** konnte in einer Ausbeute von etwa 10 mg (0.026 mmol, 5 %) isoliert werden. - Ausbeute: 115.0 mg (0.30 mmol), 50 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{21}H_{24}N_2O_5$  - Molmasse: 384.43 g/mol.

#### **Diastereomer 222a**

Ausbeute: 35.0 mg (0.09 mmol), 15 % Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{21}H_{24}N_2O_5$ - Molmasse: 384.43 g/mol - DC:  $R_f = 0.45$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 9:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.29-7.35$  (m, 5 H, Ph), 6.39-6.50 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.91-5.98 (m, 1 H, 10-H), 5.79 (d, 1 H, -N-H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 5.59 (d, 1 H, 11-H, <sup>2</sup>*J* = 17.3 Hz), 5.34 (d, 0.9 H, 11-H, <sup>3</sup>*J* = 10.0 Hz), 5.19-5.23 (m, 0.2 H, 1-H, 11-H), 5.07-5.09 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.98-5.00 (m, 0.9 H, 9-H), 4.75 (br s, 0.9 H, 1-H), 4.57-4.60 (m, 0.1 H, 9-H), 4.26-4.29 (m, 0.2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 4.21 (q, 1.8 H, Ester-CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz), 3.73 (br s, 0.9 H, 3-H), 3.68 (br s, 0.1 H, 3-H), 3.47 (br s, 0.1 H, 4-H), 3.35 (br s, 0.9 H, 4-H), 2.07 (d, 1.8 H, 7-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.8 Hz), 1.88 (d, 0.2 H, 7-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.8 Hz), 1.63 (d, 1 H, 7-H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>*J* = 8.5 Hz), 1.54 (d, 1 H, 7-H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>*J* = 9.1 Hz), 1.22-1.30 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 170.33 (Ester-C=O), 155.77 (Carbamat-C=O), 138.53 (C-5 oder C-6), 137.50 (C-5 oder C-6), 137.31 (C-5 oder C-6), 136.48 (ar. quart.-C), 135.71 (C-5 oder C-6), 133.27 (C-10), 128.62 (ar.-C), 128.22 (ar.-C), 128.10 (ar.-C), 119.62

(C-11), 119.81 (C-11), 67.00 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.17 (C-1), 61.60 (Ester-CH<sub>2</sub>), 60.52 (C-1), 58.50 (C-3), 54.88 (C-9), 47.54 (C-4), 44.48 (C-7), 14.26 (Ester-Me). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{21}H_{24}N_2O_5$  [M+Na<sup>+</sup>]: 407.1583, gefunden 407.1588.

#### **Diastereomer 222b**

Ausbeute: 80.0 mg (0.21 mmol), 35 % (Gemisch mit **222a**) - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{21}H_{24}N_2O_5$  - Molmasse: 384.43 g/mol - DC :  $R_f = 0.42$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 7.29-7.35 (m, 5 H, Ph), 6.34-6.44 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 6.02-6.05 (m, 1 H, -NH), 5.68-5.75 (m, 1 H, 10-H), 5.59 (d, 1 H, 11-H,  ${}^{2}J$  = 16.5 Hz), 5.42 (d, 1 H, 12-H,  ${}^{2}J$  = 17.0 Hz), 5.10 (s, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.84 (br s, 0.9 H, 1-H), 4.20-4.24 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.94 (br s, 1 H, H-2), 3.65 (br s, 1 H, 3-H), 3.30 (br s, 1 H, 4-H), 2.15-2.20 (m, 2 H, 7-H<sub>a</sub>), 1.65-1.68 (m, 2 H, 7-H<sub>b</sub>), 1.29 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J$  = 7.1 Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): δ = 169.35 (Ester-C=O), 155.21 (Carbamat-C=O), 138.80 (C-5 oder C-6), 137.78 (C-5 oder C-6), 137.59 (C-5 oder C-6), 136.79 (ar. quart.-C), 136.40 (C-5 oder C-6), 133.93 (C-10), 128.90 (ar.-C), 128.47 (ar.-C), 128.39 (ar.-C), 119.79 (C-11), 119.08 (C-11), 67.28 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.45 (C-1), 61.87 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 60.52 (C-1), 58.79 (C-3), 55.80 (C-9), 46.23 (C-4), 44.28 (C-7), 14.56 (Ester-Me). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 407.1583, gefunden 407.1587.

(1*S*,3*S*,4*R*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5en-3-carbonsäuremethylester und (1*R*,3*R*,4*S*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäuremethylester (223a-b)

48.8 mg (0.31 mmol) *rac*-**152b** und 72.3 mg (0.31 mmol) (L)-*N*-Cbz-Vinylglycin wurden nach AAV 11 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE



(2:1) als Laufmittel gereinigt, wobei es nicht gelang, die Diastereomeren zu trennen. -Ausbeute: 46.8 mg (0.13 mmol), 46 % - Aussehen: farbloses Öl - Summenformel:  $C_{20}H_{22}N_2O_5$  - Molmasse: 370.40 g/mol - DC:  $R_f = 0.38$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Diastereomerengemisch, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.27$ -7.40 (m, 5 H, 2 · Ph), 6.54-6.58 (m, 0.1 H, 5- oder 6-H), 6.49-6.52 (m, 0.1 H, 5- oder 6-H), 6.41-6.49 (m, 1.1 H, 5-H, 6-H), 6.33-6.41 (m, 0.6 H, 5-H, 6-H), 6.28-6.32 (m, 0.1 H, 5- oder 6-H), 6.02 (d, 0.4 H, -NH, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz), 5.91-5.99 (m, 0.5 H, 10-H), 5.83-5.90 (m, 0.2 H, -NH und -NH'), 5.80 (d, 0.4 H, -NH', <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz), 5.72 (ddd, 0.5 H, 10-H', <sup>3</sup>*J*<sub>trans</sub> = 17.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>cis</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz), 5.55-5.62 (m, 0.5 H, 11-H), 5.39-5.45 (m, 0.4 H, 11-H'), 5.30-5.37 (m, 0.9 H, 11-H und 11-H'), 5.18-5.29 (m, 0.2 H, 11-H'), 5.04-5.16 (m, 2.5 H, 9-H, 2 · Ester-CH<sub>2</sub>-), 4.97-5.02 (m, 0.4 H, 9-H'), 4.84 (br s, 0.4 H, 1-H), 4.79-4.82 (m, 0.1 H, 1-H), 4.76 (br s, 0.4 H, 1-H'), 4.71-4.73 (m, 0.1 H, 1-H'), 4.55-4.60 (m, 0.1 H, 9-H'), 3.97 (br s, 0.1 H, 3-H), 3.82 (br s, 0.1 H, 3-H'), 3.69-3.79 (m, 3.4 H, 3-H', 2 · Ester-Me), 3.67 (br s, 0.4 H, 3-H), 3.44-3.49 (m, 0.2 H, 4-H, 4-H'), 3.35 (br s, 0.4 H, 4-H'), 3.31 (br s, 0.4 H, 4-H), 2.46 (br d, 0.4 H, 7-H), 2.07 (br d, 0.4 H, 7-H'), 1.96 (br d, 0.1 H, 7-H), 1.89 (br d, 0.1 H, 7-H'), 1.61-1.68 (m, 0.8 H, 7-H, 7-H'), 1.50-1.56 (m, 0.2 H, 7-H, 7-H'). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 170.85$  (Ester-C=O), 170.79 (Ester-C=O), 166.12 (C-8), 165.62 (C-8), 138.45 (C-5 oder C-6), 138.43 (C-5 oder C-6), 138.28 (C-5 oder C-6), 137.23 (C-5 oder C-6), 136.51 (ar. quart.-C), 136.34 (ar. quart.-C), 136.16 (C-10'), 135.77 (C-10'), 133.59 (C-10), 133.22 (C-10), 128.67 (ar.-C), 128.62 (ar.-C), 128.26 (ar.-C), 128.22 (ar.-C), 128.19 (ar.-C), 128.12 (ar.-C), 119.64 (C-11'), 119.58 (C-11'), 118.81 (C-11), 67.06 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.04 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.00 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 66.93 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.44 (C-1), 62.17 (C-1'), 61.38 (C-1), 61.08 (C-1'), 58.37 (C-3), 58.34 (C-3'), 55.64 (C-9), 54.89 (C-9'), 53.66 (Ester-Me), 52.61 (Ester-Me), 49.74 (C-4'), 47.51 (C-4'), 47.32 (C-4), 46.17 (C-7), 45.99 (C-7'), 44.23 (C-7, C-7').

### (1*S*,3*R*,4*R*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (224a) und (1*R/S*,3*R/S*,4*S/R*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (224b-c)

0.73 g (3.74 mmol) eines racemischen 4:1 Diastereomerengemisches *rac*-149a-b und 0.87 g (3.74 mmol) (L)-*N*-Cbz-Vinylglycin wurden nach AAV 11 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (4:1) als Laufmittel gereinigt, wobei die Diastereomeren getrennt werden konnten. Drei Diastereomere konnten sauber isoliert werden. Die absolute Stereochemie des *endo*-Produkts konnte mittels einer Röntgenstruktur verifiziert werden, die der *exo*-Produkte konnten nicht exakt bestimmt werden und wurden aufgrund der Vorzeichen des spezifischen Drehwerts abgeleitet. Die Reaktion zum gemischten Säureanhydrid scheint nur langsam abzulaufen, da als Nebenprodukt noch (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-isobutylester-3-*tert*-butylester (*rac*-225) isoliert werden konnte, das durch die Reaktion von Chlorameisensäureisobutylester mit dem Amin entsteht. – Ausbeute: 0.38 g 224a (0.92 mmol), 25 %; 80.0 mg (224b) (0.19 mmol), 5 %; 55.5 mg (224c) (0.13 mmol), 4 %; Gesamt: 0.52 g (1.24 mmol), 34 %; Nebenprodukt: 0.19 g (*rac*-225) (0.64 mmol), 17 %.

#### (1*S*,3*R*,4*R*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (224a)

Ausbeute: 0.38 g (0.92 mmol), 25 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 412.48 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.22$  (PE/EE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{546}^{20} = +6.8^{\circ}$  (c = 1.20, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.25-7.35$ 

(m, 5 H, Ph), 6.40-6.47 (m, 0.6 H, 6-H), 6.35-6.40 (m, 0.4 H, 6-H), 6.12-6.20, m, 1 H, 5-H), 5.95-6.05 (m, 1 H, -NH), 5.88 (ddd, 0.6 H, 10-H,  ${}^{3}J_{\text{trans}} = 17.0$  Hz,  ${}^{3}J_{\text{cis}} = 10.4$  Hz,  ${}^{3}J = 6.6$  Hz), 5.80 (ddd, 0.4 H, 10-H,  ${}^{3}J_{trans} = 17.0$  Hz,  ${}^{3}J_{cis} = 10.4$  Hz,  ${}^{3}J = 6.6$  Hz), 5.21-5.39 (m, 2 H, 11-H), 5.02-5.13 (m, 2.4 H, 9-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.97 (t, 0.6 H, 9-H,  ${}^{3}J$  = 6.9 Hz), 4.80-4.83 (m, 0.4 H, 1-H), 4.76 (br s, 0.6 H, 1-H), 4.36 (d, 0.4 H, 3-H,  ${}^{4}J$  = 3.2 Hz), 4.28-4.31 (m, 0.6 H, 3-H), 3.56-3.61 (m, 0.4 H, 4-H), 3.46 (br s, 0.6 H, 4-H), 1.72-1.77 (m, 0.6 H, 7-H), 1.69 (d, 0.4 H, 7-H,  ${}^{2}J$  = 8.2 Hz), 1.64 (d, 0.4 H, 7-H,  ${}^{2}J$  = 8.5 Hz), 1.59 (d, 0.6 H, 7-H,  ${}^{2}J$  = 8.2 Hz), 1.35-1.45 (m, 9 H, tert-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 167.83$  (Ester-C=O), 167.68 (Ester-C=O), 165.92 (C-8), 165.85 (C-8), 155.70 (Carbamat-C=O), 155.40 (Carbamat-C=O), 136.53 (ar. quart.-C), 136.45 (ar. quart.-C), 135.77 (C-6), 135.68 (C-6), 134.59 (C-5), 134.47 (C-5), 133.49 (C-10), 133.43 (C-10), 128.47 (ar.-C), 128.04 (ar.-C), 127.98 (ar.-C), 127.86 (ar.-C), 119.13 (C-11), 118.33 (C-11), 82.23 (tert-Butyl quart.-C), 81.46 (tert-Butyl quart.-C), 67.73 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.31 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.36 (C-1), 62.94 (C-1), 58.38 (C-3), 58.33 (C-3), 55.18 (C-9), 55.03 (C-9), 49.92 (C-7), 49.58 (C-7), 46.55 (C-4), 46.42 (C-4), 28.01 (tert-Butyl-Me), 27.99 (tert-Butyl-Me). - HRMS (ESI) berechnet für  $C_{23}H_{28}N_2O_5$  [M+Na<sup>+</sup>]: 435.1884, gefunden 435.1896. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.87 / 6.79; C 61.65 / 66.97; H 6.26 / 6.84.

#### (1*S*,3*S*,4*R*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (224b)

Ausbeute: 80.0 mg (0.19 mmol), 5 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 412.48 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.29$  (PE/EE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{578}^{20} = -25.3^{\circ}$  (c = 0.54, 7  $(\alpha_{\rm s})_{10}^{6}$  NHCbz CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.25-7.39$  (m, 5 H, Ph), 6.34-6.52 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.93 (ddd, 1 H, 10-H,  ${}^{3}J_{trans} = 17.3$  Hz,  ${}^{3}J_{cis} = 10.1$  Hz,  ${}^{3}J = 5.4$  Hz), 5.86 (d, 0.8 H, -NH,  ${}^{3}J = 7.9$  Hz), 5.59 (d, 1 H, 11-H,  ${}^{3}J_{trans} = 17.3$  Hz), 5.34 (d, 1 H, 11-H,  ${}^{3}J_{cis} = 10.1$  Hz), 5.16-5.24 (m, 0.4 H, 1-H, -NH), 5.05-5.14 (m, 2 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.94-5.00 (m, 0.8 H, 9-H), 4.72 (br s, 0.8 H, 1-H), 4.58-4.64 (m, 0.2 H, 9-H), 3.62 (br s, 0.8 H, 3-H), 3.58 (br s, 0.2 H, 3-H), 3.43 (br s, 0.2 H, 4-H), 3.31 (br s, 0.8 H, 4-H), 2.07 (d, 0.8 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.8$  Hz), 1.88 (d, 0.2 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 8.8$  Hz), 1.60 (d, 0.8 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.8$  Hz), 1.35-1.52

(m, 9.2 H, 7-H<sub>a</sub>, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 169.61 (Ester-C=O), 167.86 (Ester-C=O), 156.04 (C-8), 138.92 (C-5 oder C-6), 137.75 (C-5 oder C-6), 137.60 (C-5 oder C-6), 136.81 (C-10), 135.77 (C-10), 133.60 (ar.-C), 132.57 (ar.-C), 128.86 (ar.-C), 128.42 (ar.-C), 128.38 (ar.-C), 128.29 (ar.-C), 119.79 (C-11), 119.06 (C-11), 82.21 (*tert*-Butyl quart.-C), 67.18 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.03 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.37 (C-3), 61.25 (C-3), 59.45 (C-1), 59.14 (C-1), 56.71 (C-9), 55.20 (C-9), 50.00 (C-4), 47.82 (C-4), 46.05 (C-7), 44.62 (C-7), 28.40 (*tert*-Butyl-Me), 28.29 (*tert*-Butyl-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 413.2076, gefunden 413.2046. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 6.73 / 6.79; C 67.05 / 66.97; H 6.92 / 6.84.

#### (1*R*,3*R*,4*S*)-2-((2*S*)-2-(Benzyloxycarbonylamino)but-3-enoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5en-3-carbonsäure-*tert*-butylester (224c)

Ausbeute: 55.5 mg (0.13 mmol), 4 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 412.48 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.22$  (PE/EE 2:1, Cersulfat) -  $[\alpha]_{578}^{20} = +36.7^{\circ}$  (c = 1.39, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 4:1 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.27-7.33$  (m, 5 H, Ph), 6.51-6.57 (m, 0.2 H, 6-H), 6.40-6.46 (m, 0.8 H, 6-H), 6.36-6.40 (m, 0.2 H, 5-H), 6.29-6.35 (m, 0.8 H, 5-H), 6.06 (d, 0.8 H, -NH,  ${}^{3}J$  = 6.9 Hz), 5.82-5.94 (m, 0.2 H, 10-H), 5.72 (ddd, 0.8 H, 10-H)  ${}^{3}J_{\text{trans}} = 17.3 \text{ Hz}, {}^{3}J_{\text{cis}} = 10.1 \text{ Hz}, {}^{3}J = 7.3 \text{ Hz}), 5.58 \text{ (d, } 0.2 \text{ H}, -\text{NH}, {}^{3}J = 7.9 \text{ Hz}), 5.41 \text{ (d, }$  $0.8 \text{ H}, 11-\text{H}, {}^{3}J_{\text{trans}} = 17.3 \text{ Hz}, 5.33-5.36 \text{ (m}, 0.2 \text{ H}, 11-\text{H}), 5.30 \text{ (d}, 0.8 \text{ H}, 11-\text{H}),$  ${}^{3}J_{cis} = 10.1$  Hz), 5.25 (d, 0.2 H, 11-H,  ${}^{3}J_{cis} = 10.4$  Hz), 5.02-5.18 (m, 3 H, 1-H, 9-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.81 (br s, 0.8 H, 1-H), 4.58-4.63 (m, 0.2 H, 9-H), 3.86 (br s, 0.2 H, 3-H), 3.54 (br s, 0.8 H, 3-H), 3.40 (br s, 0.2 H, 4-H), 3.26 (br s, 0.8 H, 4-H), 2.16 (d, 0.8 H, 7-H<sub>b</sub>,  $^{2}J$  = 8.5 Hz), 1.94 (d, 0.2 H, 7-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 9.1$  Hz), 1.61 (d, 0.8 H, 7-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.40-1.53 (m, 9.2 H, 7-H<sub>a</sub>, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 169.58$  (Ester-C=O), 167.16 (Ester-C=O), 155.72 (C-8), 138.83 (C-6), 138.32 (C-6), 137.64 (C-5), 136.84 (ar. quart.-C), 136.24 (C-5), 134.02 (C-10), 133.29 (C-10), 128.92 (ar.-C), 128.87 (ar.-C), 128.57 (ar.-C), 128.51 (ar.-C), 128.43 (ar.-C), 128.38 (ar.-C), 119.61 (C-11), 118.15 (C-11), 82.93 (tert-Butyl quart.-C), 82.18 (tert-Butyl quart.-C), 67.26 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 67.16 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 62.65 (C-1), 61.56 (C-1), 60.27 (C-3), 59.43 (C-3), 56.15 (C-9), 55.87 (C-9), 50.02 (C-4), 47.57 (C-4), 46.21 (C-7), 44.43 (C-7), 28.40 (tert-Butyl-Me), 28.27 (tert-Butyl-Me). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 435.1896, gefunden 435.1905.

### (1*S*/*R*,3*R*/*S*,4*R*/*S*)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonsäure-2-isobutylester-3-*tert*-butylester (*rac*-225)

Ausbeute: 0.19 g (0.64 mmol), 17 % - Aussehen: farbloses Öl -Summenformel:  $C_{16}H_{25}NO_4$  - Molmasse: 295.37 g/mol - DC:  $R_f =$  0.42 (PE/EE 2:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta = 6.43$ -



6.53 (m, 1 H, 6-H), 6.04-6.14 (m, 1 H, 5-H), 4.90 (br s, 0.7 H, 1-H), 4.79 (br s, 0.3 H, 1-H), 4.17-4.26 (m, 1 H, 3-H), 3.74-3.89 (m, 2 H, 9-H), 3.45 (br s, 1 H, 4-H), 1.77-1.96 (m, 1 H, 10-H), 1.58-1.64 (m, 2 H, 7-H), 1.40 (br s, 9 H, *tert*-Butyl-Me),0.84-0.94 (m, 6 H, 11-H, 12-H). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 170.08 (Ester-C=O), 169.56 (Ester-C=O), 136.70 (C-6), 136.28 (C-6), 134.91 (C-5), 134.47 (C-5), 81.42 (*tert*-Butyl quart.-C), 71.61 (C-9), 62.56 (C-1), 62.35 (C-1), 58.47 (C-3), 49.98 (C-7), 48.72 (C-4), 47.84 (C-4), 28.38 (*tert*-Butyl-Me), 24.93 (C-10), 19.48 (C-11, C-12). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 296.1862, gefunden 296.1860. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 4.29 / 4.74; C 61.30 / 65.06; H 8.29 / 8.23.

### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-((2*R*/*S*)-2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)pent-4-enoyl)-2azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (*rac*-228a-b)

0.28 g (1.69 mmol) *rac*-**152a** und 0.58 g (2.69 mmol) *rac-N*-Boc-Allylglycin *rac*-**226** wurden nach AAV 6 umgesetzt und das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch mit PE/EE (4:1) als



Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 0.31 g (0.85 mmol), 50 % - Aussehen: wachsartiger, farbloser Feststoff - Summenformel:  $C_{19}H_{28}N_2O_5$  - Molmasse: 364.44 g/mol - DC:  $R_f = 0.40$  (PE/EE 2:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch, Diastereomerengemisch):  $\delta = 6.35-6.53$  (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.78-5.91 (m, 0.3 H, 11-H), 5.60-5.77 (m, 0.7 H, 11-H), 5.44 (d, 0.4 H, -NH,  ${}^{3}J = 8.5$  Hz), 5.24-5.31 (m, 0.35 H, -NH), 5.01-5.19 (m, 2.5 H, 1-H, 12-H, -NH), 4.91 (br s, 0.4 H, 1-H), 4.81 (br s, 0.35 H, 1-H), 4.58-4.64 (m, 0.4 H, 9-H), 4.50-4.57 (m, 0.35 H, 1-H), 4.33-4.39 (m, 0.13 H, 9-H), 4.16-4.26 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 4.13 (br s, 0.25 H, 3-H), 3.92-3.97 (m, 0.12 H, 9-H), 3.70 (br s, 0.35 H, 3-H), 3.61 (br s, 0.4 H, 3-H), 3.46 (br s, 0.25 H, 4-H), 3.32 (br s, 0.35 H, 4-H), 3.28 (br s, 0.4 H, 4-H), 2.39-2.56 (m, 1.3 H, 10-H), 2.23-2.35 (m, 0.7 H, 10-H), 2.14 (d, 0.4 H, 7-H,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 2.07 (d, 0.35 H, 7-H,  ${}^{2}J = 8.5$  Hz), 1.80-1.86 (m, 0.12 H, 7-H), 1.33-1.45 (m, 9.13 H, 7-H, Boc-Me), 1.20-1.30 (m, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch, Diastereomerengemisch):  $\delta = 170.70$  (Ester-C=O), 169.43 (C-8), 139.13 (C-5 oder C-6), 138.36 (C-5 oder C-6), 138.10 (C-5 oder

C-6), 137.45 (C-5 oder C-6), 136.33 (C-5 oder C-6), 136.28 (C-5 oder C-6), 133.98 (C-11), 133.13 (C-11), 132.92 (C-11), 119.43 (C-12), 119.18 (C-12), 118.96 (C-12), 118.39 (C-12), 62.87 (C-1), 62.58 (C-1), 62.21 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 61.76 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 58.70 (C-3), 58.64 (C-3), 51.97 (C-9), 51.76 (C-9), 47.78 (C-4), 46.66 (C-4), 46.66 (C-7), 46.17 (C-7), 38.35 (C-10), 37.88 (C-10), 37.07 (C-10), 36.89 (C-10) 34.13, 28.74 (Boc-Me), 28.62 (Boc-Me), 14.61 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für  $C_{19}H_{28}N_2O_5$  [M+H<sup>+</sup>]: 365.2076, gefunden 365.2078. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 7.28 / 7.29; C 64.47 / 65.61; H 6.60 / 6.29.

### (1*S*/*R*,3*S*/*R*,4*R*/*S*)-2-((2*R*/*S*)-2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)hex-5-enoyl)-2-

azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carbonsäureethylester (rac-229a-b)

69.7 mg(0.42 mmol)rac-152aund0.14 g(0.63 mmol)rac-N-Boc-Homoallylglycinrac-227wurden nachAAV 6umgesetztunddasRohprodukt



wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (4:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 93.3 mg (0.25 mmol), 59 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{20}H_{30}N_2O_5$  - Molmasse: 378.46 g/mol - DC:  $R_f = 0.60$  (PE/EE 3:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch, Diastereomerengemisch): δ = 6.35-6.55 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 5.71-5.90 (m, 1 H, 12-H), 5.39 (d, 0.4 H, -NH,  ${}^{3}J$  = 8.5 Hz), 4.91-5.19 (m, 2.8 H, 1-H, 13-H, -NH), 4.89 (br s, 0.5 H, 1-H), 4.83 (br s, 0.3 H, 1-H), 4.49-4.61 (m, 0.8 H, 9-H), 4.17-4.29 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 4.13 (br s, 0.15 H, 3-H), 3.75-3.76 (m, 0.4 H, 3-H, 9-H), 3.71 (br s, 0.25 H, 3-H), 3.62 (s, 0.4 H, 3-H), 3.45 (br s, 0.3 H, 4-H), 3.29-3.33 (m, 0.7 H, 4-H), 1.95-2.22 (m, 3 H, 7-H, 11-H), 1.50-1.92 (m, 3 H, 7-H, 10-H), 1.34-1.43 (m, 9 H, Boc-Me), 1.25-1.34 (m, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch, Diastereomerengemisch): δ = 170.80 (Ester-C=O), 139.24 (C-5 oder C-6), 138.21 (C-5 oder C-6), 138.04 (C-5 oder C-6), 137.82 (C-5 oder C-6), 136.46 (C-12), 136.20 (C-12), 116.05 (C-13), 115.89 (C-13), 62.84 (C-1), 62.49 (C-1), 61.76 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 58.68 (C-3), 51.56 (C-9), 47.87 (C-4), 47.70 (C-4), 46.67 (C-7), 46.13 (C-7), 44.71 (C-7), 33.38 (C-10), 33.07 (C-10), 29.57 (C-11), 28.76 (C-11) 28.64 (Boc-Me), 14.57 (Ester-Me). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 401.2052, gefunden 401.2053.

#### (2*R/S*,3*R/S*,8a*S/R*)-5-Oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäureethylester (*rac*-233a)

95.0 mg (0.40 mmol) *rac*-218a wurden mit 40.0 mg (47.0 μmol) Katalysator 231 nach AAV 12 umgesetzt. Nach 41 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 4 d bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (1:1) als Laufmittel gereinigt.



- Ausbeute: 58.0 mg (0.25 mmol), 63 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{13}H_{17}NO_3$  - Molmasse: 235.28 g/mol - DC:  $R_f = 0.12$  (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.91-5.95 (m, 1 H, 8-H), 5.83-5.88 (m, 1 H, 7-H), 5.64-5.72 (m, 1 H, 9-H), 5.20 (ddd, 1 H, 10-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J$  = 1.3 Hz,  ${}^{3}J$  = 17.3 Hz,  ${}^{4}J$  = 1.3 Hz), 5.14 (ddd, 1 H, 10-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J$  = 1.3 Hz,  ${}^{3}J$  = 10.4 Hz,  ${}^{4}J$  = 1.3 Hz), 4.45 (d, 1 H, 3-H,  ${}^{3}J$  = 8.8 Hz), 4.24-4.30 (m, 1 H, 8a-H), 4.08-4.17 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.04-3.13 (m, 1 H, 2-H), 2.91-2.94 (m, 2 H, 6-H), 2.09-2.15 (m, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 1.97 (dd, 1 H, 1-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J$  = 12.0 Hz,  ${}^{3}J$  = 12.0 Hz) 1.23 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J$  = 7.3 Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ = 169.93 (C-11), 167.43 (C-5), 133.87 (C-9), 125.73 (C-8), 123.62 (C-7), 118.19 (C-10), 61.72 (C-3), 60.95 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 58.80 (C-8a), 43.93 (C-2), 35.12 (C-1), 33.18 (C-6), 14.34 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 236.1287, gefunden 236.1330.

# (2*R/S*,3*R/S*)-5-Oxo-2-vinyl-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carbonsäureethylester (*rac*-238a)

Summenformel:  $C_{13}H_{15}NO_3$  - Molmasse: 233.26 g/mol - DC:  $R_f = 0.12$ (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.33$  (dd, 1 H, 7-H, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>6</sup> <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 6.38 (d, 1 H, 6-H, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz), 6.11 (d, 1 H, 8-H, <sup>7</sup> <sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 5.75-5.82 (m, 1 H, 9-H), 5.22-5.27 (m, 2 H, 10-H),



5.13-5.16 (m, 1 H, 3-H), 4.21 (q, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz), 3.37-3.45 (m, 1 H, 2-H), 3.19 (dd, 1 H, 1-H<sub>a</sub>,  ${}^{2}J = 16.1$  Hz,  ${}^{3}J = 11.4$  Hz), 3.05-3.14 (m, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 1.26 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz,). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 150.00$  (C-8a), 140.92 (C-7), 133.07 (C-9), 119.22 (C-11), 117.72 (C-6), 101.31 (C-8), 64.46 (C-3), 60.51 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 42.77 (C-2), 35.65 (C-1), 14.36 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 234.1125, gefunden 234.1174.

#### (*E*)-(2*R*/*S*,3*R*/*S*,8a*S*/*R*)-5-Oxo-2-styryl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäureethylester (*rac*-235)

Ausbeute: 10.0 mg (0.32 µmol), 8 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> - Molmasse: 311.37 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.20$  (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.26-7.39$  (m, 5 H, Ph), 6.67 (d,

1 H, 10-H,  ${}^{3}J$  = 11.4 Hz), 5.89-5.96 (m, 1 H, 8-H), 5.83-5.88 (m,

 $\begin{array}{c} & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & &$ 

1 H, 7-H), 5.38 (dd, 1 H, 9-H,  ${}^{3}J = 11.4$  Hz,  ${}^{3}J = 10.1$  Hz), 4.51 (d, 1 H, 3-H,  ${}^{3}J = 9.1$  Hz), 4.09-4.34 (m, 3 H, 8a-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.41-3.49 (m, 1 H, 2-H), 2.92-2.99 (m, 2 H, 6-H), 2.10-2.16 (m, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 1.97 (dd, 1 H, 1-H<sub>b</sub>,  ${}^{2}J = 12.0$  Hz,  ${}^{3}J = 12.0$  Hz) 1.27 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 6.9$  Hz). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 133.82$  (C-10), 128.59 (ar.-C), 128.47 (ar.-C), 128.10 (C-9), 127.55 (ar.-C), 125.63 (C-8), 123.69 (C-7), 62.39 (C-3), 60.55 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 58.87 (C-8a), 40.29 (C-2), 37.53 (C-1), 33.19 (C-6), 14.35 (Ester-Me).

#### (2*R/S*,3*S/R*,8a*S/R*)-5-Oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäureethylester (*rac*-233b)

87.0 mg (0.37 mmol) *rac*-218b wurden mit 40.0 mg (47.0 μmol) Katalysator 231 nach AAV 12 umgesetzt. Nach 41 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 4 d bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (1:1) als Laufmittel gereinigt.



- Ausbeute: 61.0 mg (0.26 mmol), 70 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{13}H_{17}NO_3$  - Molmasse: 235.28 g/mol - DC:  $R_f = 0.19$  (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.77-5.87$  (m, 3 H, 7-H, 8-H, 9-H), 5.17 (br d, 1 H, 10-H<sub>b</sub>, <sup>3</sup>*J* = 17.0 Hz), 5.11 (br d, 1 H, 10-H<sub>a</sub>, <sup>3</sup>*J* = 10.4 Hz), 4.35-4.42 (m, 1 H, 8a-H), 4.29 (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz), 4.17-4.26 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 2.98-3.06 (m, 1 H, 6-H), 2.80-2.94 (m 2 H, 2-H, 6-H), 2.24-2.30 (m, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 1.52 (dd, 1 H, 1-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 11.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.8 Hz), 1.26 (t, 3 H, Ester-Me, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.80$  (C-11), 166.38 (C-5), 136.95 (C-9), 124.55 (C-8), 123.07 (C-7), 116.98 (C-10), 62.54 (C-3), 61.31 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.38 (C-8a), 46.11 (C-2), 38.68 (C-1), 32.55 (C-6), 14.31 (Ester-Me). - HRMS (FAB) berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 236.1287, gefunden 236.1303. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.54 / 5.95; C 64.30 / 66.36; H 7.53 / 7.28.

#### (2*R*/*S*,3*R*/*S*,8a*S*/*R*)-5-Oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*butylester (*rac*-234a)

88.0 mg (0.33 mmol) *rac*-219a wurden mit 15.0 mg (18.0  $\mu$ mol) Katalysator 231 nach AAV 12 umgesetzt. Nach 46 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 4 d bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. -



Ausbeute: 27.0 mg (0.10 mmol), 31 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{15}H_{21}NO_3$  - Molmasse: 263.33 g/mol - DC:  $R_f = 0.19$  (PE/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.82-5.95$  (m, 2 H, 7-H, 8-H), 5.73-5.81 (m, 1 H, 9-H), 5.21 (ddd, 1 H, 10-H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 17.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.3 Hz), 5.15 (ddd, 1 H, 10-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>*J* = 1.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.3 Hz), 4.34 (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 9.1 Hz), 4.22-4.29 (m, 1 H, 8a-H), 3.02-3.10 (m, 1 H, 2-H), 2.92-2.96 (m, 2 H, 6-H), 2.09-2.15 (m, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 1.98 (dd, 1 H, 1-H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, <sup>3</sup>*J* = 12.0 Hz), 1.42 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.05 (C-11), 167.48 (C-5), 134.26 (C-9), 125.96 (C-8), 123.64 (C-7), 117.92 (C-10), 81.85 (*tert*-Butyl quart.-C), 62.37 (C-3), 58.75 (C-8a), 43.99 (C-2), 35.12 (C-1), 33.27 (C-6), 28.17 (*tert*-Butyl-Me).

# (2*R/S*,3*R/S*)-5-Oxo-2-vinyl-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-239a)

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> - Molmasse: 261.32 g/mol - DC:  $R_f = 0.19$ (PE/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.32$  (dd, 1 H, 7-H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 6.38 (d, 1 H, 6-H, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz), 6.09 (d, 1 H, 8-H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 5.82-5.90 (m, 1 H, 9-H), 5.24-5.27 (m, 2 H, 10-H), 5.04 (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz), 3.34-3.42 (m, 1 H, 2-H), 3.18 (dd, 1 H, 1-H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>J = 16.1 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz), 3.08 (dd, 1 H, 1-H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>J = 16.1 Hz, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz), 1.45 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me). -<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 150.08$  (C-8a), 140.79 (C-7), 133.48 (C-9), 118.90 (C-10), 117.70 (C-6), 101.08 (C-8), 83.07 (*tert*-Butyl quart.-C), 65.02 (C-3), 42.75 (C-2), 35.66 (C-1), 28.17 (*tert*-Butyl-Me).

#### (2*R/S*,3*S/R*,8a*S/R*)-5-Oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*butylester (*rac*-234b)

107.0 mg (0.41 mmol) *rac*-219b wurden mit 19.0 mg (22.0 μmol) Katalysator 231 nach AAV 12 umgesetzt. Nach 46 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 4 d bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. -



Ausbeute: 40.0 mg (0.15 mmol), 37 % - Aussehen: gelbes Öl – Summenformel:  $C_{15}H_{21}NO_3$  – Molmasse: 263.33 g/mol – DC:  $R_f = 0.31$  (PE/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.77-5.87$  (m, 3 H, 7-H, 8-H, 9-H), 5.17 (br d, 1 H, 10-H<sub>b</sub>,  ${}^{3}J = 17.0$  Hz), 5.12 (br d, 1 H, 10-H<sub>a</sub>,  ${}^{3}J = 10.1$  Hz), 4.33-4.40 (m, 1 H, 8a-H), 4.20 (d, 1 H, 3-H,  ${}^{3}J = 8.5$  Hz), 2.99-3.07 (m, 1 H, 6-H), 2.86-2.94 (m, 1 H, 6-H), 2.77-2.85 (m, 1 H, 2-H), 2.28-2.23 (m, 1 H, 1-H<sub>b</sub>), 1.48-1.55 (m, 1 H, 1-H<sub>a</sub>), 1.47 (s, 9 H, *tert*-Butyl-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.00$  (C-11), 166.36 (C-5), 137.37 (C-9), 124.66 (C-8), 123.15 (C-7), 116.78 (C-10), 81.79 (*tert*-Butyl quart.-C), 63.13 (C-3), 59.34 (C-8a), 46.29 (C-2), 38.68 (C-1), 32.62 (C-6), 28.14 (*tert*-Butyl-Me).

# Versuch der Darstellung von *rac*-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-2,3,5,7a-tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (*rac*-240)

25.1 mg (0.19 mmol) *rac*-**220a** wurden mit 4 mg (0.97  $\mu$ mol) Katalysator **232** nach AAV 12 umgesetzt. Die NMRspektroskopische Untersuchung des Rohprodukts ergab, dass noch CbzHN Edukt vorhanden war und sich kein Produkt gebildet hat. -Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 398.45 g/mol.



### (2*R*,3*S*,6*S*,8a*S*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäuremethylester (241a) und (2*S*,3*R*,6*S*,8a*R*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizin-3-carbonsäuremethylester (241b)

46.8 mg (0.13 mmol) **223a-b** wurden mit 8 mg (13  $\mu$ mol) Katalysator **232** nach AAV 12 umgesetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion nach Methode B aufgearbeitet und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (1:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt.
# (2*S*,3*R*,6*S*,8a*R*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäuremethylester (241a)

Ausbeute: 14.3 mg (40.3  $\mu$ mol), 31 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 370.40 g/mol - DC: CbzHN/  $R_{\rm f} = 0.55$  (PE/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 7.20-7.45$ 

(m, 5 H, Ph), 6.73-6.91 (m, 1 H, 7-H), 6.13-6.26 (m, 0.3 H, 8-H oder 9-H), 5.67-5.83 (m, 2.7 H, 8-H, 9-H, -NH), 4.98-5.60 (m, 5 H, 6-H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.48-4.58 (m, 1 H, 3-H), 4.34-4.45 (m, 1 H, 8a-H), 3.70-3.78 (m, 3 H, Ester-Me), 2.80-2.95 (m, 1 H, 2-H), 2.40-2.53 (m, 1 H, 1-H), 1.81-1.88 (m, 1 H, 1-H). -  $^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 136.20 (C-9), 128.89 (ar.-C), 128.50 (ar.-C), 128.43 (ar.-C), 125.80 (C-8), 117.88 (C-10), 116.56 (C-7), 63.16 (C-3), 59.17 (C-8a), 52.84 (Ester-Me), 51.13 (C-6), 38.08 (C-1).

# (2*R*,3*S*,6*S*,8a*S*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäuremethylester (241b)

Ausbeute: 13.3 mg (36.4  $\mu$ mol), 28 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 370.40 g/mol - DC: CbzHN<sub>//, 6</sub> CC  $R_{\rm f} = 0.33$  (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 7.28-7.42$ 

(m, 5 H, Ph), 5.95-6.04 (m, 1 H, 7-H oder 8-H), 5.87-5.94 (m, 1 H, 7-H oder 8-H), 5.76-5.85 (m, 1 H, 9-H), 5.71 (br s, 1 H, -NH), 5.06-5.25 (m, 4 H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.76 (br s, 1 H, 6-), 4.40-4.48 (m, 1 H, 8a-H), 4.25 (d, 1 H, 3-H,  ${}^{3}J = 9.1$  Hz), 3.70-3.80 (m, 3 H, Ester-Me), 2.90-3.00 (m, 1 H, 2-H), 2.30-2.38 (m, 1 H, 1-H), 1.59-1.66 (m, 1 H, 1-H). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 136.20$  (C-9), 128.89 (ar.-C), 128.50 (ar.-C), 128.43 (ar.-C), 125.80 (C-8), 117.88 (C-10), 116.56 (C-7), 63.16 (C-3), 59.17 (C-8a), 52.84 (Ester-Me), 51.13 (C-6), 38.08 (C-1).

# (2*R/S*,3*S/R*,6*S*,8a*S/R*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydro-indolizin-3-carbonsäureethylester (242)

74.0 mg (0.19 mmol) **222a-b** wurden mit 8.2 mg (0.97 μmol) Katalysator **231** nach AAV 12 umgesetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 24 h bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde



säulenchromatographisch mit Hexan/EE (1:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. -Ausbeute: 10.1 mg (26.0  $\mu$ mol), 14 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> - Molmasse: 384.43 g/mol - DC:  $R_f = 0.33$  (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 7.23-7.40$  (m, 5 H, Ph), 6.49-6.54 (m, 0.2 H, 8-H), 6.12-6.21 (m, 0.3 H, 8-H), 5.96-6.06 (m, 0.5 H, 8-H),

5.70-5.95 (m, 3 H, 7-H, 9-H, -NH), 5.30-5.45 (m, 0.5 H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 5.02-5.24 (m, 4 H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.92 (d, 0.1 H, 6-H,  ${}^{3}J$  = 4.4 Hz), 4.83 (d, 0.2 H, 6-H,  ${}^{3}J$  = 4.5 Hz), 4.63-4.78 (m, 0.5 H, 6-H), 4.48-4.58 (m, 0.3 H, 8a-H), 4.13-4.44 (m, 3.7 H, 3-H, 8a-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.11-3.20 (m, 0.5 H, 2-H), 2.79-2.84 (m, 0.5 H, 2-H), 2.20-2.45 (m, 1.5 H, 1-H), 1.54-1.63 (m, 0.5 H, 1-H), 1.30-1.35 (m, 3 H, Ester-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 137.27 (C-9), 128.71 (ar.-C), 128.63 (ar.-C), 128.36 (ar.-C), 128.26 (ar.-C), 128.23 (ar.-C), 128.14 (ar.-C), 127.09 (C-8), 125.00 (C-7), 116.94 (C-10), 67.26 (C-3), 63.48 (C-8a), 61.45 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 50.13 (C-6), 46.21 (C-2), 38.73 (C-1), 14.22 (Ester-Me), 23.98 (Ester-Me). - MS (EI) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 384.4, gefunden 384.4.

## (2*R*,3*R*,6*S*,8a*S*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8ahexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (243a)

0.19 g (0.46 mmol) 224a wurden mit 57.7 mg (90 µmol) Katalysator

**232** nach AAV 12 umgesetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion nach CH Methode B aufgearbeitet, wobei das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Hexan/EE (2:1) als Laufmittel



gereinigt. - Ausbeute: 0.10 g (0.25 mmol), 54 % - Aussehen: brauner Schaum - Summenformel:  $C_{23}H_{28}N_2O_5$  - Molmasse: 412.48 g/mol - DC:  $R_f = 0.45$  (EE/PE 2:1, KMnO<sub>4</sub>) -  $[\alpha]_{546}^{20} = +27.3^{\circ}$  (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.24-7.41 (m, 5 H, Ph), 6.05-6.19 (m, 1.3 H, 8-H, 9-H), 5.80-5.90 (m, 0.7 H, 9-H), 5.66-5.80 (m, 1 H, 7-H), 5.45-5.58 (m, 1 H, -NH), 4.98-5.31 (m, 5 H, 6-H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.25-4.46 (m, 2 H, 3-H, 8a-H), 3.34-3.44 (m, 0.3 H, 2-H), 2.99-3.19 (m, 0.7 H, 2-H), 2.00-2.14 (m, 1 H, 1-H), 1.82-1.96 (m, 1 H, 1-H), 1.38-1.52 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 168.50 (C-5), 166.13 (C-11), 155.89 (Carbamat-C=O), 136.20 (ar. quart.-C), 134.10 (C-9), 128.64 (ar.-C), 128.26 (ar.-C), 128.22 (C-8), 128.10 (ar.-C), 124.34 (C-7), 118.14 (C-10), 82.02 (*tert*-Butyl quart.-C), 67.03 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 65.21 (C-6), 63.74 (C-3), 50.47 (C-8a), 43.76 (C-2), 35.51 (C-1), 28.13 (*tert*-Butyl-Me). - HRMS (ESI) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+Na<sup>+</sup>]: 435.1882, gefunden 435.1880.

(*E/Z*)-(2*R*,3*R*,6*S*,8a*S*)-6-(Benzyloxycarbonylamino)-2-(2-((2*R*,3*R*,6*S*,8a*S*)-6-(benzyloxy-carbonylamino)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-2-yl)vinyl)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (247)

Ausbeute: 70.0 mg (87.8 μmol), 19 % -Aussehen: brauner Schaum - Summenformel: CbzH C<sub>44</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> – Molmasse: 796.90 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.08$  (EE/PE 2:1, KMnO<sub>4</sub>) <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Isomeren- und Rotamerengemisch): δ = 7.28-7.42 (m, 10 H,



2 · Ph), 5.59-6.19 (m, 4 H, 8-H, 8'-H, 9-H, 9'-H), 4.92-5.51 (m, 9 H, 3-H, 3'-H, 6-H, 6'-H, 7-H, 7'-H, 2 · Cbz-CH<sub>2</sub>-, -NH), 4.19-4.72 (m, 3 H, 3-H, 3'-H, 8a-H, 8a'-H), 3.60-3.75 (m, 0.3 H, 2-H, 2'-H), 3.26-3.44 (m, 0.1 H, 2-H, 2'-H), 2.80-3.21 (m, 1.6 H, 2-H, 2'-H), 2.10-2.35 (m, 2 H, 1-H, 1'-H), 1.79-2.10 (m, 2 H, 1-H, 1'-H), 1.36-1.51 (m, 18 H, *tert*-Butyl-Me).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch): zu schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis.

# (2*R*,3*S*,6*S*,8a*S*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8ahexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (243b)

40.0 mg (97.0 μmol) **224b** wurden mit 6 mg (9.7 μmol) Katalysator **232** nach AAV 12 umgesetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 1 d bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit

 $CbzHN_{3} \xrightarrow{5}{4} \xrightarrow{11}{5} CO_{2}^{t}Bu$ 

Hexan/EE (1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 19.0 mg (46.1 µmol), 47 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{23}H_{28}N_2O_5$  - Molmasse: 412.48 g/mol - DC:  $R_f = 0.18$ (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>) -  $[\alpha]_{546}^{20} = -15.3^{\circ}$  (c = 1.30, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 7:3 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.25-7.42 (m, 5 H, Ph), 6.10-6.18 (m, 0.3 H, 8-H), 5.97-6.06 (m, 0.7 H, 8-H), 5.89-5.97 (m, 0.7 H, 7-H), 5.77-5.87 (m, 0.7 H, 9-H), 5.60-5.69 (m, 0.3 H, 7-H), 5.51-5.58 (m, 0.3 H, 9-H), 5.33 (br s, 1 H, -NH), 5.02-5.24 (m, 4 H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-), 4.74 (d, 0.3 H, 6-H, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz), 4.68 (br s, 0.7 H, 6-H), 4.48-4.58 (m, 0.3 H, 8a-H), 4.31-4.44 (m, 0.7 H, 8a-H), 4.26-4.30 (m, 0.3 H, 3-H), 4.24 (d, 0.7 H, 3-H, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz), 3.16-3.22 (m, 0.3 H, 2-H), 2.77-2.84 (m, 0.7 H, 2-H), 2.22-2.37 (m, 1.7 H, 1-H), 1.54-1.63 (m, 0.3 H, 1-H), 1.40-1.52 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = 137.27 (C-9), 128.71 (ar.-C), 128.63 (ar.-C), 128.36 (ar.-C), 128.26 (ar.-C), 128.23 (ar.-C), 128.14 (ar.-C), 127.09 (C-8), 125.00 (C-7), 116.94 (C-10), 67.26 (C-3), 63.48 (C-8a), 50.13 (C-6), 46.21 (C-2), 38.73 (C-1), 28.22 (*tert*-Butyl-Me), 28.11 (*tert*-Butyl-Me). - MS (EI) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 413.2, gefunden 413.2

# (2*S*,3*R*,6*S*,8a*R*)-6-Benzyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,8ahexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (243c)

50.0 mg (0.12 mmol) **224c** wurden mit 10.7 mg (13 μmol) Katalysator **231** nach AAV 12 umgesetzt. Nach 18 h wurde die Reaktion nach Methode A umgesetzt, wobei die Lösung 20 h bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (2:1) als Laufmittel gereinigt. -



Ausbeute: 23.8 mg (57.7 µmol), 48 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{23}H_{28}N_2O_5$  - Molmasse: 412.48 g/mol - DC:  $R_f = 0.54$  (EE/PE 1:1, KMnO<sub>4</sub>) -  $[\alpha]_{546}^{20} = +7.0^{\circ}$  (c = 1.28, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8:2 Rotamerengemisch):  $\delta = 7.28-7.40$  (m, 5 H, Ph), 6.02 (d, 1 H, 7-H,  ${}^{3}J = 7.5$  Hz), 5.87-5.94 (m, 0.8 H, 8-H), 5.74-5.86 (m, 1.6 H, 9-H, -NH), 5.51-5.56 (m, 0.2 H, 8-H), 5.38-5.44 (m, 0.2 H, 9-H), 5.27-5.32 (m, 0.2 H, 7-H), 5.05-5.22 (m, 4.2 H, 10-H, Cbz-CH<sub>2</sub>-, -NH), 5.00 (t, 0.2 H, 6-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), 4.65-4.77 (m, 1 H, 8a-H), 4.35-4.47 (m, 0.8 H, 6-H), 4.16-4.23 (m, 0.2 H, 3-H), 4.12 (d, 0.8 H, 3-H,  ${}^{3}J = 9.2$  Hz), 3.02-3.10 (m, 0.2 H, 2-H), 2.84-2.94 (m, 0.8 H, 2-H), 2.24-2.43 (m, 0.8 H, 7-H), 1.55-1.72 (m, 1.2 H, 7-H), 1.40-1.52 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta = 172.36$  (C-11), 136.49 (C-9), 128.80 (ar.-C), 128.70 (ar.-C), 128.63 (ar.-C), 128.59 (ar.-C), 128.22 (ar.-C), 128.19 (ar.-C), 126.39 (C-8), 125.52 (C-7), 117.35 (C-10), 82.15 (*tert*-Butyl quart.-C), 67.07 (Cbz-CH<sub>2</sub>-), 63.46 (C-3), 59.94 (C-6), 58.80 (C-8a), 46.85 (C-2), 37.77 (C-1), 28.17 (*tert*-Butyl-Me). 28.08 (*tert*-Butyl-Me).

# 6-*tert*-Butyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2*a*]azepin-3-carbonsäureethylester (*rac*-244a-b)

0.25 g (0.69 mmol) *rac*-228a-b wurden mit 60.0 mg (69.0 μmol) Katalysator 231 nach AAV 12 umgesetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion nach Methode A aufgearbeitet, wobei die Lösung 24 h bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde



säulenchromatographisch mit Hexan/EE (2:1, isokratisch) als Laufmittel gereinigt. -Ausbeute: 92.0 mg (0.25 mmol), 37 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel:  $C_{19}H_{28}N_2O_5$  -Molmasse: 364.44 g/mol - DC:  $R_f = 0.60$  (Hexan/EE 1:1, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch, Rotamerengemisch):  $\delta = 5.65-5.82$  (m, 3 H, N-H, 8-H, 10-H), 5.49-5.53 (m, 1 H, 9-H), 5.09-5.19 (m, 2 H, 11-H), 4.78-4.81 (m, 1 H, 9a-H), 4.65-4.67 (m, 1 H, 2-H), 4.19-4.25 (m, 3.2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-, 3-H), 3.01-3.06 (m, 0.05 H, 6-H), 2.81-2.89 (m, 0.95 H, 6-H), 2.62-2.68 (m, 1 H, 1-H), 2.47-2.54 (m, 1 H, 7-H), 2.17-2.26 (m, 1 H, 1-H), 1.80-1.87 (m, 0.1 H, 7-H), 1.71-1.79 (m, 1 H, 7-H), 1.43 (s, 9 H, Boc-Me), 1.27-1.32 (m, 3 H, Ester-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch,

Rotamerengemisch):  $\delta = 172.67$  (Ester-C=O), 171.05 (C-5), 136.45 (C-10), 128.76 (C-8), 127.50 (C-9), 117.32 (C-11), 65.87 (C-3), 61.45 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 56.47 (C-9a), 51.30 (C-2), 45.27 (C-6), 40.15 (C-1), 32.71 (C-7), 29.83 (C-7), 28.57 (Boc-Me) 14.37 (Ester-Me). - MS (EI) berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 364.2, gefunden 364.2.

## Versuch der Darstellung von 6-*tert*-Butyloxycarbonylamino-5-oxo-2-vinyl-1,2,3,5,6,7,8,10a-octahydro-pyrrolo[1,2-*a*]azocin-3-carbonsäureethylester (*rac*-245a-b)

93.9 mg (0.25 mmol) *rac*-229a-b wurden mit 10.5 mg (12  $\mu$ mol) Katalysator 230 nach AAV 12 umgesetzt. Nach 20 h wurde die Reaktion nach Methode A afgearbeitet, wobei die Lösung 20 h bei RT mit DMSO gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/EE (3:1) als Laufmittel



aufgearbeitet, wobei ein Substanzgemisch erhalten worden ist, welches das gewünschte Produkt nur in Spuren enthielt. - Summenformel:  $C_{20}H_{30}N_2O_5$  - Molmasse: 378.46 g/mol.

# (2*R*,3*R*,6*S*,8a*S*)-6-Benzyloxycarbonylamino-2-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-1,2,3,5,6,8ahexahydroindolizin-3-carbonsäure-*tert*-butylester (248)<sup>282</sup>

66.4 mg (0.16 mmol) **243a** wurden in 1 mL abs. THF gelöst und langsam 0.32 mL einer 0.5 M 9-BBN-Lösung in THF zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend 78.5  $\mu$ L MeOH, 52.5  $\mu$ L 1 N NaOH-Lösung und



63.9 µL 30 %-ige wässrige Wassestoffperoxid-Lösung zugetropft, wobei letzteres so langsam zugegeben wurde, dass die Temperatur nicht über 50°C stieg. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NaCl-Lösung verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit EE/PE (7:3) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 54.1 mg (0.13 mmol), 78 % (Produkt ist verunreinigt) - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> - Molmasse: 430.49 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.11$  (EE/PE 7:3, Cersulfat, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 Rotamerengemisch):  $\delta$  = 7.28-7.40 (m, 5 H, Ph), 6.06-6.16 (m, 0.5 H, 8-H), 5.80-6.04 (m, 1 H, 7-H, -NH), 5.40-5.57 (m, 1 H, 7-H, 8-H), 4.98-5.24 (m, 2.5 H, Cbz-CH<sub>2</sub>-, -NH), 4.24-4.46 (m, 2 H, 3-H, 6-H), 3.75-3.85 (m, 2.5 H, 8°-H, 10-H), 3.62-3.70 (m, 0.5 H, 10-H), 2.98-3.14 (m, 0.5 H, 2-H), 2.49-2.64 (m, 0.5 H, 2-H), 1.80-1.92 (m, 3 H, 9-H, -OH), 1.55-1.67 (m, 2 H, 1-H), 1.38-1.51 (m, 9 H, *tert*-Butyl-Me). - <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):  $\delta$  = zu schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis.

#### (2R/S,3S/R,8aS/R)-2-Ethyl-5-oxooctahydroindolizin-3-carbonsäureethylester (rac-249)

10.5 mg (45.5 µmol) rac-233b wurden nach AAV 3 umgesetzt. -CO<sub>2</sub>Et Ausbeute: 10.9 mg (45.5 µmol), 100 % - Aussehen: gelbes Öl -Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> - Molmasse: 239.31 g/mol. 10 Me <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.42$  (d, 1 H, 3-H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz), 4.12-4.22 (m, 2 H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.54 (ddt, 1 H, 8a-H,  ${}^{3}J = 8.2$  Hz,  ${}^{3}J = 4.7$  Hz,  ${}^{3}J = 3.5$  Hz), 2.42 (dd, 1 H, 6-H,  ${}^{2}J = 18.0$  Hz,  ${}^{3}J = 6.6$  Hz), 2.30 (ddd, 1 H, 6-H,  ${}^{2}J = 18.0$  Hz,  ${}^{3}J = 11.0$  Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz), 2.15-2.24 (m, 1 H, 2-H), 2.02-2.13 (m, 2 H, 1-H, 8-H), 1.92-1.99 (m, 1 H, 7-H), 1.70 (dddd, 1 H, 7-H,  ${}^{2}J = 24.3$  Hz,  ${}^{3}J = 13.6$  Hz,  ${}^{3}J = 7.3$  Hz,  ${}^{3}J = 3.8$  Hz), 1.45-1.60 (m, 3 H, 1-H, 8-H, 9-H), 1.26 (t, 3 H, Ester-Me,  ${}^{3}J = 6.9$  Hz), 1.14-1.23 (m, 1 H, 9-H), 0.98 (t, 3 H, 10-H,  ${}^{3}J = 7.6$  Hz), -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 62.30$  (C-3), 60.85 (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.82 (C-8a), 42.24 (C-2), 37.25 (C-8), 30.73 (C-6), 29.04 (C-1), 22.78 (C-9), 21.23 (C-7), 14.37 (Ester-Me), 12.91 (C-10). - HRMS (FAB): berechnet für  $C_{13}H_{21}NO_3$  [M+H<sup>+</sup>]: 240.1600, gefunden 240.1604. - CHN-Analyse: gefunden / berechnet: N 5.09 / 5.85; C 63.71 / 63.25; H 8.54 / 8.84.

# (2*R/S*,3*S/R*,6*S/R*,8a*S/R*)-6-(*N*,*N*'-Bis-*tert*-Butyloxycarbonylhydrazino)-2-ethyl-5-oxooctahydroindolizin-3-carbonsäureethylester (*rac*-250a) und (2*R/S*,3*S/R*,6*R/S*,8a*S/R*)-6-(*N*,*N*'-Bis-*tert*-Butyloxycarbonylhydrazino)-2-ethyl-5-oxo-octahydroindolizin-3carbonsäureethylester (*rac*-250b).

Zu einer Lösung aus 22.1  $\mu$ L 2 M-LDA-Lösung in THF in 0.2 mL abs. THF und 0.1 mL abs. Hexan wurde bei -78°C langsam eine Lösung aus 10.0 mg (40.1  $\mu$ mol) *rac*-249 in 0.2 mL abs. THF getropft. Nach 30 min bei -78°C wurde eine



Lösung aus 17.2 mg (52.1 µmol) Azodicarbonsäure-di-*tert*-butylester gelöst in 0.2 mL abs. THF zugegeben. Anschließend wurden 14 µL Essigsäure und die Lösung langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit Ether extrahiert und die kombinierten organische Phasen mit einer 5 %-igen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit PE/EE (1:1) als Laufmittel gereinigt. - Ausbeute: 12.2 mg (32.9 µmol), 82 % - Aussehen: gelbes Öl - Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> - Molmasse: 469.57 g/mol - DC:  $R_{\rm f} = 0.46 / 0.42$  (PE/EE 1:1, Cersulfat).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 6:4 Diastereomerengemisch): δ = 7.30-7.40 (m, 1.6 H, 12-H, 13-H), 6.51 (s, 0.4 H, 12-H), 4.39-4.46 (m, 0.6 H, 3-H), 4.10-4.33 (m, 2.4 H, 3-H, Ester-CH<sub>2</sub>-), 3.92-4.00 (m, 0.4 H, 6-H), 3.77-3.87 (m, 0.6 H, 6-H), 3.57-3.69 (m, 0.6 H, 8a-H), 3.40-3.50 (m, 0.4 H, 8a-H), 2.67-2.75 (m, 0.4 H, 2-H), 2.19-2.48 (m, 3.6 H, 1-H, 2-H, 7-H), 1.99-2.17 (m, 2 H, 1-H, 8-H), 1.83-1.92 (m, 1 H, 8-H), 1.41-1.52 (m, 9 H, Boc-Me), 1.21-1.33 (m, 5 H,

9-H, Ester-Me), 0.90-0.99 (m, 3 H, 10-H). -  ${}^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerengemisch):  $\delta = 61.61$  (Ester-CH<sub>2</sub>-), 59.71 (C-6), 59.16 (C-3), 52.10 (C-8a), 33.02 (C-2), 32.07 (C-8), 29.85 (C-1, C-7), 28.40 (Boc-Me), 28.35 (Boc-Me), 18.87 (C-9), 17.67 (C-9), 14.24 (Ester-Me), 13.13 (C-10), 12.99 (C-10). - MS (FAB) berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 356.2, gefunden 356.2.

# **10 ANHANG**

# 10.1 Röntgenstrukturdaten

# Röntgenstruktur der Verbindung 62c

Tabelle 10.1: Kristalldaten von 62c		
Formel	$C_{33}H_{26}NO_2P$	
Molekulargewicht	499.52	
Messtemperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>	
Zellparameter	a = 10.6936(17) Å	$\alpha = 90.00^{\circ}.$
	b = 8.1234(13)  Å	$\beta = 104.820(3)^{\circ}$ .
	c = 14.940(2)  Å	$\gamma = 90.00^{\circ}$ .
Volumen	$1254.6(3) \text{ Å}^3$	
Ζ	2	
Dichte	$1.322 \text{ Mg/m}^3$	
Absorptionskoeffizient	0.142 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	524	
Kristallgröße	$0.2 \ge 0.45 \ge 0.5 \text{ mm}^3$	
Theta range	1.97 to 25.00°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	12758	
Zahl der Reflexe, unabhängig	2377 [R(int) = 0.0698]	
Absorptionskorrektur	keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.011	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0399, ω R2 = 0.0947	
R indices (all data)	$R1 = 0.0462, \omega R2 = 0.0976$	

Tabelle 10.2: Atomkoordinaten (x 10	und äquivalente isotrope Auslenkparamet	ter ( $Å^2 \ge 10^3$ ) für 620
-------------------------------------	---	--------------------------------

Atom	Х	у	Z	U(eq)
P(1)	1532(8)	10466(11)	7558(6)	30(2)
O(1)	3562(2)	8029(3)	8219(16)	46(7)
O(2)	3958(2)	7896(3)	6802(17)	48(7)

Anhang	177			
N(1)	2410(3)	9593(4)	6988(18)	34(7)
C(1)	3040(4)	4873(6)	5418(3)	52(11)
C(2)	2714(4)	3934(6)	4633(3)	55(12)
C(3)	3192(4)	2377(6)	4606(3)	52(11)
C(4)	4081(4)	1725(6)	5374(3)	47(10)
C(4a)	4439(3)	2681(5)	6161(2)	39(9)
C(4b)	5356(3)	2366(5)	7056(3)	40(9)
C(5)	6120(3)	996(5)	7364(3)	45(10)
C(6)	6944(4)	1032(6)	8243(3)	54(12)
C(7)	7002(4)	2410(6)	8804(3)	54(12)
C(8)	6210(4)	3756(6)	8510(3)	55(11)
C(8a)	5384(4)	3714(5)	7629(3)	45(10)
C(9)	4394(4)	5008(5)	7162(3)	43(10)
C(9a)	3908(4)	4247(5)	6199(3)	43(10)
C(10)	4964(4)	6714(5)	7171(3)	52(11)
C(11)	609(3)	9065(4)	8076(2)	30(8)
C(12)	410(3)	9319(5)	8945(2)	38(9)
C(13)	-335(4)	8232(5)	9302(3)	47(10)
C(14)	-882(4)	6904(5)	8788(3)	49(10)
C(15)	-699(4)	6635(5)	7923(3)	53(11)
C(16)	61(4)	7704(5)	7568(3)	45(10)
C(21)	2328(3)	11873(4)	8453(2)	31(8)
C(22)	1993(4)	13523(4)	8410(2)	39(9)
C(23)	2631(4)	14603(5)	9088(2)	45(10)
C(24)	3608(3)	14051(5)	9813(2)	39(9)
C(25)	3953(4)	12412(5)	9863(2)	43(10)
C(26)	3323(3)	11333(5)	9188(2)	41(9)
C(31)	383(3)	11666(4)	6727(2)	30(8)
C(32)	703(3)	12221(4)	5936(2)	34(8)
C(33)	-166(4)	13185(5)	5312(2)	40(9)
C(34)	-1341(3)	13582(5)	5456(2)	39(9)
C(35)	-1667(3)	13040(5)	6237(2)	41(9)
C(36)	-813(3)	12072(5)	6876(2)	0.0355(8)
C(101)	3301(4)	8500(5)	7407(2)	39(9)

### Tabelle 10.3: Kristalldaten von 243a

Formel	$C_{23}H_{28}N_2O_5$
Molekulargewicht	412.47
Messtemperatur	153(2) K

Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem		
Raumgruppe		
Zellparameter	a = 12.8137(8) Å	$\alpha = 90.00^{\circ}$ .
	b = 10.1383(7)  Å	$\beta = 108.8460(10)^{\circ}$ .
	c = 17.4690(11)  Å	$\gamma = 90.00^{\circ}$ .
Volumen	2147.7(2) Å <sup>3</sup>	
Ζ	4	
Dichte	1.276 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.090 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	880	
Kristallgröße	0.25 x 0.30 x 0.35 mm <sup>3</sup>	
Theta range	1.73 to 28.01°.	
Zahl der Reflexe, gesamt	25420	
Zahl der Reflexe, unabhängig	5067 [R(int) = 0.0802]	
Absorptionskorrektur	keine	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.037	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	$R1 = 0.0477, \omega R2 = 0.1216$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0606, \omega R2 = 0.1336$	

### Röntgenstruktur der Verbindung 243a

Tabelle 10.4: Atomkoordinaten (x 10<sup>4</sup>) und äquivalente isotrope Auslenkparameter (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) für243a

Atom	Х	У	Z	U(eq)
O(1)	7235(10)	3440(11)	961(7)	37(3)
O(2)	6258(9)	1986(10)	1440(6)	28(3)
O(3)	8560(8)	1016(10)	-728(6)	26(2)
O(4)	7469(8)	-1451(10)	265(7)	30(3)
O(5)	8967(8)	-2749(10)	413(6)	27(2)
N(1)	7130(9)	1621(12)	-321(7)	21(3)
N(2)	9204(10)	-617(11)	683(7)	23(3)
C(1)	6359(12)	1853(15)	-1162(8)	25(3)
C(2)	6451(11)	1471(14)	211(8)	22(3)
C(3)	5265(12)	1684(15)	-404(9)	26(3)
C(4)	5207(12)	3093(16)	-692(9)	29(3)
C(5)	5864(12)	3201(15)	-1145(9)	29(3)
C(6)	5409(12)	955(15)	-1135(9)	29(3)

Anhang	179			
C(7)	6717(11)	2440(14)	905(9)	23(3)
C(8)	6322(13)	2720(16)	2185(9)	29(3)
C(9)	5772(17)	4044(18)	1964(12)	45(5)
C(10)	5665(18)	1850(2)	2562(11)	47(5)
C(11)	7511(15)	2836(2)	2714(11)	49(5)
C(12)	8143(11)	1131(13)	-188(8)	20(3)
C(13)	8811(11)	735(13)	686(8)	21(3)
C(14)	9774(12)	1656(14)	1008(9)	25(3)
C(15)	9915(15)	2435(19)	1624(11)	43(5)
C(16)	8457(12)	-1589(14)	434(8)	22(3)
C(17)	8275(14)	-3924(15)	221(9)	30(4)
C(18)	8103(12)	-4361(14)	-633(9)	25(3)
C(19)	7424(13)	-3659(15)	-1288(10)	32(4)
C(20)	7247(14)	-4102(17)	-2068(10)	37(4)
C(21)	7749(14)	-5240(18)	-2206(10)	38(4)
C(22)	8435(14)	-5934(16)	-1561(10)	36(4)
C(23)	8609(13)	-5499(15)	-778(10)	29(3)

# **11 GEFAHRSTOFFE**

Verbindung	Gefahrensymbol	R-Sätze	S-Sätze
(9-Fluorenylmethyl)- chlorformiat	С	34	26-36/37/39-45
(R)-BINAP	$X_i$	36/38	-
(R)-tol-BINAP	$X_i$	36/38	-
1,1,1,3,3,3- Hexamethyldisilazan	F, Xn	11-20/21/22- 36/37/38	16-36/37
1,2- Diazabicyclo[2.2.2]octan	X <sub>n</sub> , C	10-22-34	-
1,2-Dichlorethan	F, T	45-11-22.1- 36/37/38	53.1-45
1,3-Cycloheptadien	F, X <sub>n</sub>	11-65	16-23-24/25-62
1,3-Cyclohexadien	F	11	9-16-29-33
1,4-Dioxan	F, X <sub>n</sub>	11-19-36/37-40- 66	9-16-36/37-46
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7- undecen	X <sub>n</sub> , C, N	22-34-52/53	-
1-Hydroxybenzotriazol	-	-	-
1-Methyl-3-nitro-1- nitrosoguanidin	T, N	45-20-36/38- 51/53	53-45-61
2,2'-Azobis(2- methylpropionitril)	E, Xn	2-11-20/22- 52/53	39-41-47.1-61
2,3-Dimethyl-1,3-butadien	F	11	16-23.1
2,6-Bis[(4 <i>S</i> )-(-)-4- isopropyl-2-oxazolin-2- yl]-pyridin	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
2-Mercapto-ethanol	T, N	22-24-34-51/53	26-36/37/39-45-60
2-Methyl-2-buten	$F^+$ , $X_n$	12-22	9-16-29-33
3-Butensäure	С	34-37	26-36/37/39-45
4-(Dimethylamino)- pyridin	Т	25-36/38	37-45
4-Methylmorpholin	F, C	11-21/22-34	16-23.2-26-

			36/37/39-45
9-Borabicyclo[3.3.1]-	F	11	16-7/9
nonan			
Acetanhydrid	С	10-20/22-34	(1/2-)26-36/37/39- 45
Aceton	F, X <sub>i</sub>	11-36-66-67	9-16-26
Acetonitril	F, X <sub>n</sub>	11-20/21/22-36	16-36/37
Acetylchlorid	F, C	11-14-34	9-16-26-45
Ameisensäure	С	35	23.2-26-45
Ammoniak	T, N	10-23-34-50	(1/2-)9-16-26- 36/37/39-45.1-61
Ammoniak (25 % ige Lösung)	C, N	34-50	(1/2-)26-36/37/39- 45-61
Ammoniumchlorid	X <sub>n</sub>	22-36	22
Ammoniummolybdat	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
Azodicarbonsäure-di- <i>tert</i> - butylester	$X_{\mathrm{i}}$	36/37/38	26-36
Benzaldehyd	Xn	22	24
Benzol	F, T	45-11- E48/23/24/25	53-45
Benzoylbromid	С	14-34-36/37	26-36/37/39-45
Benzoylchlorid	С	34	26-45
Benzylchlorformiat	T, C, N	45-20.1-34- 50/53	53.1-26-36/37/39- 45-60-61
Benzyldiphenylphosphin	-	-	-
Blei(IV)-acetat	T, N	61-20/22-33- 50/53-62	53-45-60-61
BOP	$X_i$	37/38	-
Bortrifluoridethyletherat	F, T	15-34-48/23	26-36/37/39-45
Celite	X <sub>n</sub>	68/20	22
Cersulfat	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
Chloroform	X <sub>n</sub>	22-38-40- 48/20/22	(2-)36-37
Cl-MeO-BIPHEP	-	-	-
Cyclopentadien	F, X <sub>n</sub> , N	11-20/22-	36/37-61

		36/37/38-51/53	
Dichlormethan	X <sub>n</sub>	40	23-24/25-36/37
Dicyclopentadien	F, Xn, N	11-20/22- 36/37/38-51/53	36/37-61
Diethylether	$F^+$ , $X_n$	12-19-22-66-67	9-16-29-33
Diethylphosphit	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36/37/39
Dimethylsulfid	X <sub>n</sub> , F	11-22-36/38	-
Dimethylsulfoxid	X <sub>i</sub>	36/38	26
Di-tert-butyldicarbonat	$\mathrm{T}^+$	10-26-36/38-43	28.1-36/37-45
dppe	-	-	22-24/25
Essigsäure (Eisessig)	С	10-35	23-26-45
Ethanol	F	11	7-16
Ethen	$F^+$	12	9-16-33
Ethylacetat	F, X <sub>i</sub>	11-36-66-67	16-26-33
Ethylglyoxylat	F, Xn	11-20-38-43	16-26-33-36
Formaldehydlösung 37 %	Т	23/24/25-34- 39/23/24/25-40- 43	26-36/37/39-45-51
Grubbs II-Katalysator	-	-	-
Grubbs I-Katalysator	$\mathbf{X}_{\mathbf{i}}$	36/37/38	26-36
HATU	$\mathbf{X}_{\mathbf{i}}$	36/37/38	26-36
Hexan	F, X <sub>n</sub> , N	11-38-48/20- 51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37- 61-62
Hoveyda-Grubbs- Katalysator	-	-	-
Hydroxylammonium- chlorid	X <sub>n</sub> , N	22-36/38-43- 48/22-50	22-24-37-61
Imidazol	С	22-34	22-26-36/37/39-45
Iodtrimethylsilan	F, C	11-14-34	16-26-36/37/39- 43.11-45
Isobutylchlorformiat	Т	10-23-34	26-36/37/39-45
Isopropanol	F, X <sub>i</sub>	11-36-67	7-16-24/25-26
Kaliumcarbonat	Xn	22-36/37/38	22-26
Kaliumhydrogensulfat	С	34-37	26-36/37/39-45
Kaliumhydroxid	С	22-35	26-36/37/39-45

Kaliumpermanganat	O, Xn, N	8-22-50/53	60-61
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	F, C	11-14-22-35	8-16-26-36/37/39— 45
Kieselgel	-	-	22
konz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	С	35	26-30-45
Kupfer(I)-trifluormethan- sulfonat Toluol-Komplex	F, X <sub>i</sub>	11-36/37/38	16-26-36
Kupfer(II)-perchlorat- Hexahydrat	O, X <sub>i</sub>	8-36/37/38	17-26-37/39
Kupferpulver	-	-	-
Lithiumaluminiumhydrid	F	15	24/25-43.12-7/8
Lithiumdiisopropylamid	F, C	15-17-34	-
Lithiumhydroxid- Monohydrat	С	35	26-36/37/39-45
Lithiumtriethylborohydrid	F, C	11-15-19-34	-
Malonsäure-diethylester	-	-	-
Methacrylsäureanhydrid	Xn	20-37/38-41	26-39
Methanol	F, T	11-23/24/25-39	7-16-36/37-45
Methyliodid	Т	21-23/25-37/38- 40	36/37-38-45
<i>N,N-</i> Dicyclohexylcarbodiimid	Т	22-24-41-43	24-26-37/39-45
<i>N</i> , <i>N</i> -Diisopropylethylamin	F, C	11-22-34-52/53	16-26-36/37/39-45- 61
N,N-Dimethylformamid	Т	61-E20/21-36	53-45
Natrium	F, C	14/15-34	5.3-8-43.7-45
Natriumbenzolsulfinat	-	-	22-24/25
Natriumcarbonat	-	36	22-26
Natriumchlorid	-	-	-
Natriumchloritlösung (25 %)	X <sub>n</sub>	22-32-41	14-26-36/37/39
Natriumcyanid	T, N	26/27/28-32- 50/53	7-28-29-45-60-61
Natriumdihydrogenphos- phat-Dihydrat	-	-	-

Natriumhydrid-Dispersion	F, X <sub>i</sub>	15-36	24/25-26-43.11-7/8
Natriumhydrogencarbonat	-	-	-
Natriumhydroxid	С	35	26-37/39-45
Natriummetaperiodat	0	8	-
Natriumnitrit	O, T, N	8-25-50	45-61
Natriumsulfat	-	-	-
Natronlauge (1 mol/L)	С	34	26-36/37/39-45
N-Bromsuccinimid	Xn	22-36/37/38	26-36
n-Butyllithium	F, C	11-14/15-17-34- 48/20-62-67	6.1-16-26-33- 36/37/39-45
n-Hexan	F, Xn, N	11-38-48/20- 51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37- 61-62
Ninhydrin	Xn	22-36/37/38	-
Norphos	-	-	-
Osmiumtetroxid	$T^+$	26/27/28-34	(1/2-)7-9-26/45
Palladium auf Aktivkohle	F	11	16-27-33-36/37/39
Palladium(II)-acetat	X <sub>n</sub>	41	26-39
Paraformaldehyd	С	20/22-34-40-43	26-36/37/39-45
Pentan	$F^+$ , $X_n$ , N	12-51/53-65-66- 67	9-16-29-33-61-62
Perchlorsäure	O, C	5-8-35	(1/2-)23-26-36-45
Petrolether (50-70)	F, X <sub>n</sub>	11-52/53-65	9-16-23.2-24-33-62
Phenylethylamin	С	21/22-34	26-28.1-36/37/39- 45
Phosphortribromid	С	14-34-37	26-45
Piperidin	F, T	11-23/24-34	16-26-27-45
Piperidin polymergebunden	-	-	-
<i>p</i> -Toluolsulfonsäure	С	22-31-34-42	(1/2-)7-22-26- 36/37/39-45
p-Toluolsulfonylchlorid	С	34	26-36/37/39-45
Pyridin	F, X <sub>n</sub>	11-20/21/22	26-28.1
Rutheniumtrichlorid Hydrat	С	34	26-36/37/39-45
Salzsäure (1 mol/L)	-	-	-

Salzsäure rauchend (37 %)	С	34-37	26-36/37/39-45
Sauerstoff	0	8	17
Sulfurylchlorid	С	14-34-37	26-45
tert-Butanol	F, Xn	11-20	9-16
tert-Butylcarbazat	F	11	16
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40- 48/23-52/53-59	23.2-36/37-45-59- 61
Tetrahydrofuran	F, X <sub>i</sub>	11-19-36/37	16-29-33
Tetrakis(acetonitril)kupfer (I)-hexafluorophosphat	-	-	-
TFFH	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
Thionylchlorid	С	14-20/22-29-35	26-36/37/39-45
Toluol	F, Xn	11-20	16-25-29-33
<i>trans</i> -1-Methoxy-3- trimethylsiloxy-1,3- butadien	-	-	23-24/25
Tricyclohexylphosphin	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37- 45
Triethylorthoformiat	X <sub>i</sub>	10-36/37/38	-
Trifluoressigsäure	С	20-35-52/53	9-26-27-28.1-45-61
Triisobutylamin	X <sub>i</sub>	36/37/38	26-36
Trimethylsilylcyanid	Т	10-25-29	36-45
Trimethylsilyldiazometha n-Lösung 2M in Hexan	F, X <sub>n</sub> , N	11-38-48/20- 51/53-62-65-67	9-16-29-33-36/37- 61-62
Triphenylphosphin	X <sub>n</sub> , N	43-48/20/22- 50/53	22-24-37
Tris-(2-aminoethyl)-amin	Т	22-24-34	26-36/37/39-45
Tris(triphenylphosphin)- ruthenium(II)-chlorid	-	-	-
Wasserstoff	F	12	9-16-33
Wasserstoffperoxid- Lösung 30 %	С	34	28.1-36/39-45

# **12 LITERATURVERZEICHNIS**

- Einen Einstieg bieten: (a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2005, 22, 603-626; (b) J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* 2005, 68, 1556-1575; (c) S. Agarwal, S. Cämmerer, S. Filali, W. Fröhner, J. Knöll, M. P. Krahl, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Curr. Org. Chem.* 2005, 9, 1601-1614; (d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2004, 21, 625-649; (e) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20, 458-475.
- 2 S. Hashiguchi, H. Natsugari, M. Ochiai, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1988, 2345-2352.
- 3 (a) W. Zou, Curr. Top. Med. Chem. 2006, 6, 1297-1299: (b) E. M. Sletten, L. J. Liotta, J. Org. Chem. 2006, 71, 1135-1143; (c) M. S. M. Pearson, M. Mathé-Allainmat, V. Fargeas, J. Lebreton, Eur. J. Org. Chem. 2005, 11, 2159-2191.
- 4 Einen Einstieg bieten: (a) J. P. Michael, Nat. Prod. Rep. 2005, 22, 603-626; (b) J. P. Michael, Nat. Prod. Rep. 2004, 21, 625-649; (c) J. P. Michael, Nat. Prod. Rep. 2003, 20, 458-475.
- 5 W. Francke, F. Schröder, F. Walter, V. Sinnwell, H. Baumann, M. Kaib, *Liebigs Ann.* 1995, 965-977.
- 6 S. E. Denmark, E. A. Martinborough, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3046-3056.
- 7 W. Maison, Targets Hetercycl. Synth. 2006, in press.
- 8 Synthese und Biosynthese von Paraherquamid und Brevianamid: R. M. Williams, R. J. Cox, *Acc. Chem. Res.* 2003, *36*, 127-139. Biosynthese von auf Tryptophan basierenden Alkaloiden: R. M. Williams, E. M. Stocking, J. F. Sanz-Cervera, *Top. Curr. Chem.* 2000, *209*, 97-173. Synthese von Spirooxindol-Alkaloiden: Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2209-2219.
- 9 F. von Nussbaum, Angew. Chem. 2003, 115, 3176-3179; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42, 3068-3071.
- 10 (a) J. Gante, Angew. Chem. 1994, 106, 1780-1802; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1699-1720); (b) A. Giannis, T. Kolter, Angew. Chem. 1993, 105, 1303-1326; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1244-1267.
- 11 P. Gillespie, J. Cicariello, G. L. Olson, Biopolymers 1997, 43, 191-217.
- 12 C. W. Muller, Curr. Opin. Struct. Biol. 2001, 11, 26-32.
- 13 G. D. Rose, L. M. Gierasch, J. A. Smith, Adv. Protein Chem. 1985, 37, 1-109.
- 14 (a) W. Bode, R. Huber, *Eur. J. Biochem.* 1992, 204, 433-451; (b) T. P. Wu, V. Yee, A. Tulinsky, R. A. Chrusciel, H. Nakanishi, R. Shen, C. Priebe, M. Kahn, *Protein Eng.* 1993, 6, 471-478.

- 15 S. M. Pascal, A. U. Singer, G. Gish, T. Yamazaki, S. E. Shoelson, T. Pawson, L. E. Kay, J. D. Forman-Kay, *Cell* **1994**, *77*, 461-472.
- 16 J. H. Brown, T. S. Jardetzky, J. C. Gorga, L. J. Stern, R. G. Urban, J. L. Strominger, D. C. Wiley, *Nature* 1993, 364, 33-39.
- 17 Einen Überblick über cyclische Peptide als turn-Mimetika bieten: (a) A. J. Souers, J. A. Ellman, *Tetrahedron* 2001, *57*, 7431-7448; (b) K. Burgess, *Acc. Chem. Res.* 2001, *34*, 826-835; (c) J. S. Park, J. H. Cho, C.-E. Yeom, H. Y. Lee, B. M. Kim, *Peptide Science* 2005, *41*, 143-144.
- 18 R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, Angew. Chem. 1997, 109, 1440-1456; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1374-1389.
- 19 (a) A. Otaka, F. Katagiri, T. Kinoshita, Y. Odagaki, S. Oishi, H. Tamamura, N. Hamanaka, N. Fujii, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 6152-6161; (b) V. J. Hruby, P. M. Balse, *Curr. Med. Chem.* 2000, 7, 945-970.
- 20 V. J. Hruby, G. Li, C. Haskell-Luevano, M. Shenderovich, *Biopolymers* 1997, 43, 219-266.
- 21 H.-O. Kim, M. Kahn, Comb. Chem. High Throughput Screening 2000, 3, 167-183.
- 22 (a) J. Cluzeau, W. D. Lubell: *Biopolymers* 2005, *80*, 98-150; (b) L. Halab, F. Gosselin, W. D. Lubell, *Biopolymers* 2000, *55*, 101-122.
- 23 M. Eguchi, M. McMillan, C. Nguyen, J.-L. Teo, E. Y. Chi, W. R. Henderson, Jr.; M. Kahn, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2003**, *6*, 611-621.
- 24 (a) L. Belvisi, A. Bernardi, A. Checchia, L. Manzoni, D. Potenza, C. Scolastico, M. Castorina, A. Cupelli, G. Giannini, P. Carminati, C. Pisano, *Org. Lett.* 2001, *3*, 1001-1004; (b) L. Belvisi, A. Caporale, M. Colombo, L. Manzoni, D. Potenza, C. Scolastico, M. Castorina, M. Cati, G. Giannini, C. Pisano, *Helv. Chim. Acta* 2002, *85*, 4353-4368.
- 25 S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, H.-G. Lombart, W. D. Lubell, *Tetrahedron* 1997, 53, 12789-12845
- 26 Einen aktuellen Überblick über die Darstellung von Aza- und Diazabicycloalkanen bieten: W. Maison, A. H. G. P. Prenzel, *Synthesis* **2005**, *7*, 1031-1048.
- 27 (a) S. M. Daluge, M. T. Martin, B. R. Sickles, D. A. Livingston, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2000, 19, 297-327; (b) P. A. Grieco, S. D. Larsen, W. F. Fobare, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1975-1978.
- 28 (a) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693-3712; (b) H. Yoda, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 223-243.

- 29 S. E. Ward, A. B. Holmes, R. McCague, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1997, 2085-2086.
- 30 (a) D. Zhang, M. J. Miller, J. Org. Chem. 1998, 63, 755-759, (b) V. K. Aggarwal, N. Monteiro, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 2531-2537.
- 31 (a) E. W. Baxter, D. Labaree, S. Chao, P. S. Marino, *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 2893-2904;
  (b) P.S. Mariano, D. Dunaway-Mariano, P. L. Huesman, *J. Org. Chem* 1979, *44*, 124-133.
- 32 (a) W. Maison, D. C. Grohs, A. H. G. P. Prenzel, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1527-1543; (b)
   W. Maison, D. Küntzer, D. C. Grohs, *Synlett* 2002, 1795-1798.
- 33 P. D. Bailey, G. R. Brown, F. Korber, A. Reed, R. D. Wilson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1263-1282.
- 34 D. C. Grohs, *Konformativ fixierte Dipeptidmimetika als Liganden für das krebsspezifische Membranprotein PSMA*, Dissertation, Universität Hamburg, **2005**.
- 35 Einen Überblick über Pyroglutamate in der Asymmetrischen Synthese bietet: C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 2245-2303.
- 36 (a) Y. St-Denis, C. E. Augelli-Szafran, B. Bachand, K. A. Berryman, J. DiMaio, A. M. Doherty, J. J. Edmunds, L. Leblond, S. Lévesque, L. S. Narasimhan, J. R. Penvose-Yi, J. R. Rubin, M. Tarazi, P. D. Winocour, M. A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, *8*, 3193-3198; (b) J. S. Plummer, K. A. Berryman, C. Cai, W. L. Cody, J. DiMaio, A. M. Doherty, J. J. Edmunds, J. X. He, D. R. Holland, S. Lévesque, D. R. Kent, L. S. Narasimhan, J. R. Rubin, S. T. Rapundalo, M. A. Siddiqui, A. J. Susser, Y. St-Denis, P. D. Winocour, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, *8*, 3409-3414.
- 37 (a) M. F. Chan, B. G. Raju, A. Kois, J. I. Varughese, K. I. Varughese, V. N. Balaji, *Heterocycles* 1999, 51, 5-8; (b) G. Cignarella, G. Nathanson, J. Org. Chem. 1961, 26, 1500-1504.
- 38 P. W. R. Harris, M. A. Brimble, P. D. Gluckman, Org. Lett. 2003, 5, 1847-1850.
- 39 Y. M. Fobian, D. A. d'Avignon, K. D. Moeller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 315-318.
- 40 L. A. Carpino, M. Beyermann, H. Wenschuh, M. Bienert, Acc. Chem. Res. 1996, 29, 268-274.
- 41 (a) S. Duan, K. D. Moeller, *Tetrahedron* 2001, *57*, 6407-6415; (b) Y. Tong, Y. M. Fobian, M. Wu, N. D. Boyd, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 2484-2493.
- 42 K. Suat Kee, S. D. Jois, Current Pharmaceutical Design 2003, 9, 1209-1224.
- 43 Einen Überblick bieten: (a) L. Manzoni, L. Belvisi, M. Colombo, E. Di Carlo, A. Forni, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6311-6315; (b) J. Cluzeau, W. D. Lubell, J.

*Org. Chem.* **2004**, *69*, 1504-1512; (c) S. Hanessian, R. Buckle, M. Bayrakdarian, J. Org. Chem. **2002**, *67*, 3387-3397, (d) S. Hanessian, G. McNaughton-Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1567-1572.

- 44 Einen Überblick bieten: (a) B. Westermann, N. Diedrichs, R. Krelaus, A. Walter, I. Gedrath, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5983-5986, (b) L. Manzoni, L. Belvisi, C. Scolastico, *Synlett* 2000, 1287-1288; (c) L. Colombo, M. Di Giacomo, G. Brusotti, N. Sardone, M. Angiolini, L. Belvisi, S. Maffioli, L. Manzoni, C. Scolastico, *Tetrahedron* 1998, 54, 5325-5336.
- 45 Einen Überblick bieten: (a) S. Hanessian, G. Papeo, K. Fettis, E. Therrien, M. T. P. Viet, J. Org. Chem. 2004, 69, 4891-4899; (b) C. E. Elliot, D. O. Miller, D. J. Burnell, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 217-226.
- 46 Einen Überblick bieten: (a) R. Krelaus, B. Westermann, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 5987-5990; (b) L. Manzoni, M. Colombo, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2623-2625; (c) T. Hoffmann, H. Lanig, R. Waibel, P. Gmeiner, *Angew. Chem.* 2001, 113, 3465-3468; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 3361-3364.
- 47 Einen Überblick bieten: (a) H. Sun, K. D. Moeller *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1547-1550; (b) J. A. Robl, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 393-396.
- 48 L. M. Beal, B. Liu, W. Chu, K. D. Moeller, Tetrahedron 2000, 56, 10113-10125.
- 49 Review über anodische Elektrochemie in der Organischen Synthese: K. D. Moeller, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9527-9554.
- 50 Einen Überblick bieten: (a) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Q. Zhang, J. C. Antilla, *Curr. Org. Chem.* 2006, 10, 981-1005; (b) X. L. Hou, J. Wu, R. H. Fan, C. H. Ding, Z. B. Luo, L. X. Dai, *Synlett* 2006, 181-193; (c) P. Merino, T. Tejero, J. I. Delso, V. Mannucci, *Curr. Org. Synth.* 2005, 2, 479-498.
- 51 Einen Überblick bieten: (a) H. Wamhoff, G. Richardt, S. Stölben, *Adv. Heterocycl. Chem.* 1995, 64, 159-249; (b) J. Bödeker, K. Courault, *J. Prakt. Chem.* 1980, 322, 336-342;
  (c) L. Davis, M. E. Jung, L. Light, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4607-4610.
- 52 (a) M. A. Ciufolini, G. O. Spencer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4739-4741; (b) E. Rossi, D. Calabrese, F. Farma, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5819-5834.
- 53 S. L. Jain, V. B. Sharma, B. Sain, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4341-4343.
- 54 (a) J. Vidal, S. Damestoy, L. Guy, J. C. Hannachi, A. Aubry, A. Collet, *Chem. Eur. J.* 1997, *3*, 1691-1709; (b) J. Vidal, S. Damestoy, A. Collet, *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 1439-1442.

- 55 B. Guy, P. Gauthier, D. Guyot, J.-P. Senet, Fr 2 695 639 1994.
- 56 M. Maggini, M. Patro, G. Scorrano, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 6243-6246.
- 57 T. N. Birkinshaw, A. B. Holmes, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 813-816.
- 58 A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 12964-12965.
- 59 A. R. Katritzky, P. A. Harris, Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3, 437-442.
- 60 S. Kobayashi, H. Kitagawa, R. Matsubara, J. Comb. Chem. 2001, 3, 401-403.
- 61 (a) M. E. Jung, K. Shishido, L. Light, L. Davis, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4607-4610; (b)
  G. W. Kirby, H. McGuigan, J. W. M. Mackinnon, D. McLean, R. P. Sharma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1985, 1437-1442; (c) H. J. Cristau, E. Manginot, E. Toreilles, *Synthesis* 1991, 382-384.
- 62 H. R. Kricheldorf, Synthesis 1972, 695-697.
- 63 S. Saaby, P. Bayón, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, J. Org. Chem. 2002, 67, 4352-4361.
- 64 K. A. Ostoja Starzewski, H. tom Diek, Inorg. Chem. 1979, 18, 3307-3316.
- 65 (a) D. Enders, W. Bettray, G. Raabe, J. Runsink, Synthesis 1994, 1322-1326; (b) D. Enders, H. Wahl, W. Bettray, Angew. Chemie 1995, 107, 527-529; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 455-457.
- 66 D. Enders, Acros Organics Acta 1995, 1, 37-38.
- 67 (a) R. Albrecht, G. Kresze, *Chem. Ber.* 1965, *98*, 1431-1434; (b) A. R. Katritzky, J. Pernak, W. Q. Fan, F. Saczewski, *J. Org Chem.* 1991, *56*, 4439-4443; (b) E. C. Ross, H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* 1992, *57*, 6769-6778.
- 68 R. Kober, W. Steglich, Liebigs Ann. Chem. 1983, 599-609.
- 69 R. M. Williams, D. J. Aldous, S. C. Aldous, J. Org. Chem. 1990, 55, 4657-4663.
- 70 S. E. Gibson, J. Am. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1998, 2485-2500.
- 71 L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, C. H. Cheng, J. R. Williams, R. MacDonald, J. Knapczyk, M. Carman, J. Org. Chem. 1983, 48, 661-665.
- 72 K. L. Reddy, K. R. Dress, K. B. Sharpless, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3667-3670.
- 73 Y. Harayama, M. Yoshida, D. Kamimura, Y. Kita, Chem. Commun. 2005, 1764-1766.
- 74 G. Apitz, M. Jäger, S. Jarock, M. Kratzel, L. Schäffeler, W. Steglich, *Tetrahedron* 1993, 49, 8223-8232.
- 75 U. Zoller, D. Ben-Ishai, Tetrahedron 1975, 31, 863-866.

- 76 (a) A. R. Brown, R. Ramage, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 789-792; (b) G. Jiang, L. Simon,
  J. E. Rivier, *Protein and Peptide Lett.* 1996, 3, 219-224.
- 77 Y. Nakamura, R. Matsubara, H. Kiyohara, S. Kobayashi, Org Lett. 2003, 5, 2481-2484.
- 78 D. Ferraris, B. Young, C. Cox, W. J. Drury III, T. Lectka, J. Org. Chem 1998, 63, 6090-6091.
- 79 S. Yao, S. Saaby, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, Chem. Eur. J. 2000, 6, 2435-2448.
- 80 Einen Überblick bieten: (a) A. K. McFarlane, G. Thomas, A. Whitting, J. Chem. Soc., Perkins Trans. 1 1995, 2803-2808; (b) S.S. P. Chou, C.-C. Hung, Synthesis 2001, 2450-2462; (c) T. Akiyama, K. Matsuda, K. Fuchibe, Synlett 2002, 1898-1900; (d) B. Pegot, G. Vo-Thanh, Synlett 2005, 1409-1412; (e) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, Synlett 2006, 141-143.
- 81 (a) G. R. Krow, K. M. Damodaran, D. M. Fan, R. Rodebaugh, A. Gaspari, U. K. Nadir, J. Org. Chem. 1977, 42, 2486-2491; (b) P. D. Bailey, D. J. Londesbrough, T. C. Hancox, J. D. Heffernan, A. B. Holmes, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2543-2544; (c) T. N. Birkinshaw, A. B. Tabor, A. B. Holmes, P. Kaye, P. M. Mayne, P. R. Raithby, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 1599-1601; (d) H.P. Harter, S. Liisberg, Acta Chem. Scand. 1968, 22, 2685-2690.
- 82 H. Gradén, J. Hallberg, N. Kann, J. Comb. Chem. 2004, 6, 783-788.
- 83 D. L. Boger, M. Patel, F. Takusagawa, J. Org. Chem. 1985, 50, 1911-1916.
- 84 (a) J. R. Hwu, G. H. Hakimelaki, C.-T. Chou, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6469-6472; (b)
  J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, G. B. Stone, A. Gogoll, J. Org. Chem. 1991, 56, 2988-2993; (c) E. B. Koroleva, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 5397-5400.
- 85 (a)J.-E. Bäckvall, J.-E. Nyström, R. U. Nordberg, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 3676-3686; (b) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, J. M. Fortunak, Tetrahedron Lett. 1979, 25, 2301-2304; (c) A. P. Krapcho, Synthesis 1982, 805-822.
- 86 (a) M. M. Campbell, H. S. Rabiasz, M. Sainsbury, P. A. Searle, *Tetrahedron* 1992, 48, 9363-9372; (b) M. M. Campbell, M. Sainsbury, P. A. Searle, G. M. Davies, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3181-3184.
- 87 Y. Matsumura, Y. Nakamura, T. Maki, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7685-7689.
- 88 (a) C. Marazano, Y. Yannic, M. Mehmandoust, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 1995-1998; (b) M. Mehmandoust, C. Marazano, R. Singh, B. Gillet, M. Césario, J.-L. Fourrey, B. C. Das, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 4423-4426.

- 89 T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 1169-1171.
- 90 (a) T. Shono, H. Hamaguchi, Y. Matsumura, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 4264-4268; (b)
  T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S.-i. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6697-6703.
- 91 Einen Einstieg bieten: (a) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman, In Modern Synthetic Methods; R. Scheffold, Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1986; Vol.4, 262-306; (b) W. Oppolzer, Angew. Chem. 1984, 96, 840-854; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1984, 23, 876-889; (c) L. A. Paquette, In Asymmetric Synthesis; J. D. Morrison, Ed.; Academic: New York, 1984; Vol. 3, Chapter 4.
- 92 Einen Überblick bieten: (a) J. W. Daly, T. F. Spande, Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, S. W. Pelletier, Ed.; Wiley: New York, 1986; Vol. 4, 1-254. (b) G. B. Fodor, B. Colasanti, Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, S. W. Pelletier, Ed.; Wiley: New York, 1985; Vol. 3, 1-91. Einige neuere Beispiele sind: (c) D. T. Amos, A. R. Rensio, R. L. Danheiser, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4970-4971. (d) J. Barluenga, C. Mateos, F. Aznar, C. Valdés, Org. Lett. 2002, 4, 1971-1974; (e) P. D. Bailey, P. D. Smith, K. M. Morgan, G. M. Rosair, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 1071-1074; (f) K. A. Jørgensen, Angew. Chem. 2000, 112, 3702-3733; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2000, 39, 3558-3588; (g) P. A. Grieco, M. D. Kaufmann, J. Org. Chem. 1999, 64, 7586-7593.
- 93 (a) D. L. Boger, M. Patel, In Progress in Heterocyclic Chemistry, H. Suschitzky, E. F. V. Scriven, Eds.; Pergamon: New York, 1989; 1-30. (b) T. Kametani, S. Hibino, Adv. Heterocycl. Chem. 1987, 42, 246-333; (c) S. M. Weinreb, Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamin: Oxford, 1991; Vol. 5, 401-512; (d) L. F. Tietze, G. Kettschau, Topics Curr. Chem. 1997, 189, 1-120; (e) S. Kobayashi, Eur. J. Org. Chem. 1999, 15-27; (f) M. Panunzio, P. Zarantello, Org. Process Res. Dev. 1988, 2, 49-59; (g) D. Enders, O. Meyer, Liebigs Ann. 1996, 1023-1035; (h) H. Waldmann, In Organic Synthesis Highlights II, H. Waldmann, Ed.; VCH: New York, 1995, 37-47; (i) H. Waldmann, M. Braun, Gazetta Chim. Italiana 1991, 121, 277-284; (j) J. Barluenga, J. Joglar, F. J. Gonzalez, S. Fustero, Synlett 1990, 129-138. (k) D. T. Parker, Organic Synthesis in Water, P. A. Grieco, Ed.; Blackie Academic and Professional, 1998; Vol. 2, 47-81; (l) Einen aktuellen Überblick bietet: G. R. Heintzelmann, I. R. Meigh, Y. R. Mahajan, S. M. Weinreb, Organic Reactions 2005, 65, 141-599.
- 94 (a) J. Barluenga, M. Tomas, Adv. Heterocycl. Chem. 1993, 57, 1-80; (b) J. Y. Xu, Youji Huaxue 1995, 15, 133; (c) D. L. Boger, Chem. Rev. 1986, 86, 781-793. (d) D. L. Boger, Tetrahedron 1983, 39, 2869-2939.

- 95 (a) J. Sauer, J. Sustmann, Angew. Chem. 1980, 92, 773-801; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 779-807; (b) R. Huisgen, Angew. Chem. 1968, 80, 329-337; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1968, 7, 321-328; (c) J. Sauer; Angew. Chem. 1966, 78, 233-252; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1966, 5, 211-230.
- 96 (a) M. A. McCarrick, Y.-D Wu, K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 1499-1500; (b)
  M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, J. Org. Chem. 1993, 58, 3330-3343; (c) A. Whiting, C.M. Windsor, Tetrahedron 1998, 54, 6035-6050, (d) Y. S. Park, B.-S. Lee, I. Lee, New J. Chem. 1999, 23, 707-715.
- 97 (a) L. R. Domingo, M. Oliva, J. Andrés, J. Org. Chem. 2001, 66, 6151-6157; (b) R. Lock, H. Waldmann, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2753-2756; (c) H. Waldmann, M. Braun, J. Org. Chem. 1992, 57, 4444-4451; (d) H. Waldmann, M. Braun, M. Weymann, M. Gewehr, Synlett 1991, 881-884; (e) H. Kunz, W. Pfrengle, Angew. Chem. 1989, 101, 1041-1042; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1989, 28, 1067-1068.
- 98 S. Hermitage, J. A. K. Howard, D. Jay, R. G. Pritchard, M. R. Probert, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2451-2460.
- 99 G. R. Krow, C. Johnson, M. Boyle, Tetrahedron Letters 1978, 23, 1971–1974.
- 100 A. M. Belostoskii, H. E. Gottlieb, M. Shokhen, J. Org. Chem. 2002, 67, 9257-9266.
- 101 J. M. Lehn, Fortschr. Chem. Forsch. 1970, 15, 311-377.
- 102 S. Kobayashi, K.-i. Kusakabe, H. Ishitami, Org. Lett. 2000, 2, 1225-1227.
- 103 (a) B. Pegot, G. Vo-Thanh, *Synlett* **2005**, *9*, 1409-1412; (b) F. Zulfiquar, T. Kitazume, *Green Chem.* **2000**, *2*, 137-139.
- 104 Einen Überblick bieten: (a) P. Buonora, J.-C. Olsen, T. Oh, *Tetrahedron* 2001, *57*, 6099-6138; (b) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, 1987, Ch. 2; (c) H. Waldmann, *Synthesis* 1994, 535-551; (d) S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* 1985, *18*, 16-21; (e) H. Waldmann, *Synlett*, 1995, 133-141; (f) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* 1997, *190*, 1-120; (g) S. M. Weinreb, *Top. Curr. Chem.* 1997, *190*, 131-184; (h) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* 1999, *99*, 1069-1094.
- 105 L. Stella, H. Abraham, J. Feneau-Dupont, B. Tinant, J. P. Declercq, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2603.
- 106 A. K. McFarlane, G. Thomas, A. Whiting, Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2379-2382.
- 107 P. Hamley, G. Helmchen, A. B. Holmes, D. R. Marshal, J. W. M. MacKinnon, D. F. Smith, J. W. Ziller, *Chem. Commun.* **1992**, 786-788.
- 108 M. Jäger, K. Polborn, W. Steglich, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 861-864.

- 109 (a) X. Xiao, H. Wang, Z. Huang, J. Yang, X. Bian, Y. Qin, Org. Lett. 2006, 8, 139-142;
  (b) Y. Boshan, R. A. Batey, Org. Lett. 2005, 7, 1481-1484.
- 110 L. Stella, H. Abraham, Tetrahedron 1992, 48, 9707-9718.
- 111 S. Yamago, M. Nakamura, X. Q. Wang, M. Yanagawa, S. Tokumitsu, E. Nakamura, J. Org. Chem. 1998, 63, 1694-1703.
- 112 (a) J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, M. P. Cabal, J. Org. Chem. 1993, 58, 3391-3396;
  (b) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 8159-8163.
- 113 P. O'Leary, N. P. Krosveld, K. P. De Jong, G. van Koten, R. J. M. Klein Gebbink, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3177-3180.
- 114 S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026-1028; *Angew. Chem Int. Ed.* **1998**, *37*, 979-981.
- 115 S. Yao, M. Johannson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, Angew. Chem. 1998, 110, 3318-3321; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 3121-3124.
- 116 (a) S. Kobayashi, M. Ueno, S. Saito, Y. Mizuki, H. Ishitani, Y. Yamashita, *PNAS* 2004, 101, 5476-5481; (b) Y. Yamashita, Y. Mizuki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 1803-1806.
- 117 (a) N. S. Josephson, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4018-4019; (b) O. G. Mancheño, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 456-457.
- 118 L. Dibari, S. Guillarme, S. Hermitage, J. A. K. Howard, D. A. Jay, G. Pescitelli, A. Whiting, D. S. Yufit, *Synlett* **2004**, 708-710.
- 119 P. E. Morgan, R. McCague, A. Whiting, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 515-525.
- 120 D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. Lectka, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4548-4549.
- 121 S. Guillarme, A. Whiting, Synlett 2004, 711-713.
- 122 (a) S. P. Kim, A. G. Leach, K. N. Houk, J. Org. Chem. 2002, 67, 4250-4260; (b) W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, Angew. Chem. 1993, 105, 1610-1648; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1545-1579.
- 123 M. R. Gholami, B. A. Talebi, J. Phys. Org. Chem. 2003, 16, 79-83.
- 124 (a) S. Kong, J. D. Evanseck, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 10418-10427; (b) J. F. Blake,
  D. Lim, W. L. Jorgensen, J. Org. Chem. 1994, 59, 803-805; (c) J. F. Blake, W. L.
  Jorgensen, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7430-7432.

- 125 M. C. Etter, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 120-126.
- 126 P. I. Dalko, L. Moisan, Angew. Chem. 2004, 116, 5248-5286; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 5138-5175.
- 127 H. Brunner, P. Schmidt, Eur. J. Org. Chem. 2000, 2119-2133.
- 128 B. Westermann, Angew. Chem. 2003, 115, 161-163; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42, 151-153.
- 129 (a) B. Alcaide, P. Almendos, Angew. Chem. 2003, 115, 884-860; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42, 858-860; (b) A. Northrup, D. W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6798-6799.
- 130 (a) A. Córdova, Acc. Chem. Res. 2004, 37, 102-112; (b) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, Angew. Chem. 2004, 116, 4576-4578; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 4476-4478.
- 131 P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, J. Org. Chem. 2003, 68, 4151-4157.
- 132 H. Sundén, I. Ibrahem, L. Eriksson, A. Córdova, Angew. Chem. 2005, 117, 4955-4958; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2005, 44, 2-5.
- 133 (a) K. Hattori, H. Yamamoto, J Org. Chem. 1992, 57, 3264-3265; (b) K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, J Am. Chem. Soc. 1994, 116, 10520-10524; R. Lock, H. Waldmann, Chem. Eur. J. 1997, 3, 142-151.
- 134 (a) T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* 2006, 141-143; (b) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 9360-9361; (c) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* 2004, *116*, 1592-1594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2004, *43*, 1566-1568.
- 135 M. Johannsen, K. A. Jørgensen, G. Helmchen, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 7637-7638.
- 136 M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4901-4902.
- 137 G. D. Joly, E. N. Jacobsen, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 4102-4103.
- 138 (a) A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414; (b) P. R. Schreiner, Chem. Soc. Rev. 2003, 32, 289-296.
- 139 N. Deppermann, *Enantioselektiv katalysierte Diels-Alder-Reaktionen mit imino-Dienophilen*, Diplomarbeit, Hamburg, **2005**.
- 140 V. Jurčík, R. Wilhelm, Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 239-244.
- 141 S. D. Larsen, P. A. Grieco, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 1768-1769.

- 142 C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, Chem. Commun. 2003, 574-575.
- 143 C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 475-477.
- 144 (a) L. Yu, D. Chen, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 2169-2172; (b) L. Yu, J. Li,
   J. Ramirez, D. Chen, P. G. Wang, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 903-907.
- 145 P. A. Grieco, J. D. Clark, J. Org. Chem. 1990, 55, 2271-2272.
- 146 H. Waldmann, Liebigs Ann. Chem. 1989, 231-238.
- 147 M. B. Hursthouse, K. M. A. Malik, D. E. Hibbs, S. M. Roberts, A. J. H. Seago, V. Sik, R. Storer, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 2419-2425.
- 148 T. Kobayashi, K. Ono, H. Kato, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1992, 65, 61-65.
- 149 (a) A. Heesing, L. Keller, *Chem. Ber.* 1986, *119*, 1413-1423, (b) R. Bußmann, A. Heesing, *Chem. Ber.* 1987, *120*, 1767-1781; (c) P. D. Bailey, I. M. McDonald, G. M. Rosair, D. Taylor, *Chem. Commun.* 2000, 2451-2452.
- 150 Einen Überblick bieten: (a) H. Yamazaki, H. Horikawa, T. Nishitani, T. Iwasaki, K. Nosaka, H. Tamaki, *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 102-108; (b) D. E. Gaitanopoulos, J. Weinstock, J. Heterocycl. Chem. 1985, 22, 957-959; (c) P. Hartmann, J.-P. Obrecht, *Synth. Commun.* 1988, 18, 553-557.
- 151 Einen Überblick bieten: (a) S. M. Weinreb, J. I. Levin, *Heterocycles* 1979, *12*, 949-975;
  (b) A. J. G. Baxter, A. B. Holmes, *J. Chem. Soc.; Perkins Trans. I* 1977, 2343-2347;
  (c) D. vor der Brück, R. Bühler, H. Plieninger, *Tetrahedron* 1972, *28*, 791-795.
- 152 L. Bunch, T. Liljefors, J. R. Greenwood, K. Frydenvang, H. Bräuner-Osborne, P. Krogsgaard-Larsen, U. Madsen, J. Org. Chem. 2003, 68, 1489-1496.
- 153 A. Maurer, D. Fenske, J. Beck, W. Hiller, J. Strähle, E. Böhm, K. Dehnicke, Z. Naturforsch. 1988, 43b, 5-11.
- 154 D. Guijarro, P. Pinho, P. G. Anderson, J. Org. Chem. 1998, 63, 2530-2535.
- 155 A. F. Hollemann, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, **1995**, 101. Auflage, 1842.
- 156 Iminophosphoran: E. Böhm, K. Dehnicke, J. Beck, W. Hiller, J. Strähle, A. Maurer, D. Fenske, Z. Naturforsch. 1988, 43b, 138-144; Wittig-Reagenzien: (a) A. F. Cameron, F. D. Duncanson, A. A. Freer, V. W. Armstrong, R. Ramage, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1975, 1030-1036; (b) F. D. Rochon, R. Melanson, M. M. Kayser, Can. J. Chem. 1998, 76, 1844-1852.
- 157 Einen Überblick bieten: (a) S.-M. Au, J.-S. Huang, W.-Y. Yu, W.-H. Fung, C.-M. Che, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9120-9132; (b) J.-L. Liang, J.-S. Huang, X.-Q. Yu, N. Zhu, C.-M. Che, Chem. Eur. J. 2002, 8, 1563-1572; (c) M. Nomura, C. Takayama, C. G.

Janairo, T. Sugiyama, Y. Yokoyama, M. Kajitani, *J Organomet. Chem.* **2003**, 674, 63-72.

- 158 G. I. Georg, G. C. B. Harriman, S. A. Peterson, J. Org. Chem. 1995, 60, 7366-7368.
- 159 J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, A. Martín, S. García-Granda, E. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4403-4404.
- 160 (a) S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman, W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 7381-7396; (b) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 3902-3909.
- 161 Einen Überblick bieten: (a) B. Breit, Acc. Chem. Res. 2003, 36, 264-275; (b) Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Chem. Soc.; Dalton Trans 1 2003, 1890-1901; (c) P. Dierkes, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Chem. Soc.; Dalton Trans. 1 1999, 1519-1529.
- 162 (a) P. C. Healy, L. M. Engelhardt, V. A. Patrick, A. H. White, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1985, 2541-2547; (b) A. P. Gaughan, Z. Dori, J. A. Ibers, Inorg. Chem. 1974, 13, 1657-1667.
- 163 (a) M. J. Schilstra, P. J. M. W. L. Birker, G. C. Verschoor, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* 1982, 21, 2637-2644; (b) H. A. Henrickson, B. Stoberg, R. Osterberg, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 130-131.
- 164 (a) G. Schmidt, U. Behrens, J. Organomet. Chem. 1996, 509, 49-55; (b) G. A. Bowmaker, G. R. Clark, D. A. Rogers, A. Camus, N. Marsich, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1984, 37-47.
- 165 (a) G. Pilloni, G. Bandoli, F. Tisato, B. Corain, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1996, 433-435; (b) E. W. Ainscough, A. M. Brodie, S. L. Ingham, J. M. Waters, J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1994, 215-221.
- 166 J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1888-1898.
- 167 J. S. Johnson, D. A. Evans, Acc. Chem. Res. 2000, 33, 325-335.
- 168 L. Bernardi, A. S. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, J. Org. Chem. 2003, 68, 2583-2591.
- 169 C. Bolm, M. Martin, O. Simic, M. Verucci, Org. Lett. 2003, 5, 427-429.
- 170 C. Bolm, M. Verucci, O. Simic, C. P. R. Hackemberger, Adv. Synth Cat. 2005, 347, 1696-1700.
- 171 (a) J. Sedelmeier, C. Bolm, J. Org. Chem. 2005, 70, 6904-6906; (b) R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, Org. Lett. 2001, 3, 4315-4319.

- 172 C. Bolm, M. Martin, G. Gescheidt, C. Palivan, D. Neshchadin, H. Bertagnolli, M. Feth, A. Schweiger, G. Mitrikas, J. Harmer, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6222-6227.
- 173 (a) J. K. Irangu, R. B. Jordan, *Inorg. Chem.* 2003, 42, 3934-3942; (b)L. Cavallo, M. E. Cucciolito, A. De Martino, F. Giordano, I. Orabona, A. Vitagliano, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1127-1139.
- 174 P. Hamley, A. B. Holmes, A. Kee, T. Ladduwahetty, D. F. Smith, Synlett 1991, 29-30.
- 175 M. Ouchi, M. Kamigaito, M. Sawamoto, Macromolecules 2001, 34, 6586-6591.
- 176 E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3808-3809.
- 177 J. Klunker, M. Biedermann, W. Schäfer, M. Hartung, Z. Anorg. Chem. 1999, 624, 1503-1508.
- 178 (a) A. Krebs, V. Ludwig, J. Pfizer, G. Dürner, M. W. Göbel, *Chem. Eur. J.* 2004, *10*, 544-553; (b) S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 5855-5856; (c) D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* 1987, *70*, 237-261.
- 179 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York **1999**, 3<sup>rd</sup> Edition.
- 180 G. A. Olah, S. C. Narang, Tetrahedron 1982, 38, 2225-2277.
- 181 (a) L. A. Carpino, S. Ghassemi, D. Ionescu, M. Ismail, D. Sadat-Aalaee, G. A. Truran, E. M. E. Mansour, G. A. Siwruk, J. S. Eynon, B. Morgan, *Org. Proc. Res. Develop.* 2003, 7, 28-37; (b) L. A. Carpino, D. Sadat-Aalaee, M. Beyermann, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1673-1675.
- 182 W. Maison, J. V. Frangioni, Angew. Chem. 2003, 115, 4874-4876; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42, 4726-4728.
- 183 (a) Y. Noguchi, H. Uchiro, T. Yamada, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5253-5256; (b) L. Halab, L. Belec, W. D. Lubell, *Tetrahedron* 2001, 57, 6439-6446; (c) F. A. Davis, H. Zhang, S. H. Lee, Org. Lett. 2001, 3, 759-762; (d) A. Mitchinson, A. Nadin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 2862-2892; (d) Q. Wang, N. A. Sasaki, C. Riche, P. Potier, J. Org. Chem. 1999, 64, 8602-8607; (e) Q. Wang, M. E. Tran Huu Dau, N. Andre Sasaki, P. Potier, *Tetrahedron* 2001, 57, 6455-6462.
- 184 (a) N. Naoki, K. Tanaka, T. Momose, J. W. Daly, H. M. Garaffo, *Tetrahedron* 1997, 53, 9553-9574; (b) C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot, J. Org. Chem. 2000, 65, 4435-4439; (c) C. Di Nardo, O. Varala, J. Org. Chem. 1999, 64, 6119-6125; (d) R. Chenevert, M.-P. Morin, J. Org. Chem. 1999, 64, 3178-3180; (e) M. Haddad, M. Larcheveque, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 4231-4237; (f) T. P. Keenan, D. Yaeger, D. A. Holt, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 4331-4341; (g) F. P. J. T. Rutjes, J. J. N.

Veerman, W. J. N. Meester, H. Hiemstra, H. E. Schoemaker, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1127-1135; (h) K. C. M. F. Tjen, S. S. Kinderman, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Commun.* **2000**, 699-700.

- 185 W. Maison, G. Adiwidjaja, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 5957-5960.
- 186 D. Blondet, C. Morin, Heterocycles 1982, 11, 2155-2182.
- 187 (a) C.-B. Cui, H. Kakeya, G. Okada, R. Onose, M. Ubukata, I. Takahashi, K. Isono, H. Osada, J Antibiot. 1995, 48, 1382-1384; (b) C.-B. Cui, H. Kakeya, G. Okada, R. Onose, H. Osada, J. Antibiot. 1996, 49, 527-533; (c) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, J. Antibiot. 1996, 49, 534-540.
- 188 C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, Tetrahedron 1997, 53, 59-72.
- 189 T. Usui, M. Kondoh, C.-B. Cui, T. Mayumi, H. Osada, Biochem. J. 1998, 333, 543-548.
- 190 K. Kimura, Y. Ikeda, S. Kagami, M. Yoshihama, M. Ubukata, Y. Esumi, H. Osada, K. Isono, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 647-654.
- 191 E. Caballero, C. Avendaño, J. C. Menéndez, J. Org. Chem. 2003, 68, 6944-6951.
- 192 I. Paterson, G. J. Florence, Eur. J. Org. Chem. 2003, 2193-2208.
- 193 H. Woehlecke, H. Osada, A. Herrmann, H. Lage, Int. J. Cancer 2003, 107, 721-728.
- 194 M. N. Islam, M. N. Iskander, Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004, 4, 1077-1104.
- 195 A. Herrmann, H. Lange, H. Woehlecke (Humboldt-Universität zu Berlin), EP 1 464 336 2004.
- 196 (a) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* 1996, 52, 12651-12666; (b) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, J. Antibiot. 1996, 49, 832-835.
- 197 (a) S. C. Edmondson, S. J. Danishefsky, Angew. Chem. 1998, 110, 1190-1193; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 1138-1140; (b) S. C. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2147-2155; (c) F. von Nußbaum, S. J. Danishefsky, Angew. Chem. 2000, 112, 2259-2262; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2000, 39, 2175-2178.
- 198 H. Wang, A. Ganesan, J. Org. Chem. 2000, 65, 4685-4693.
- 199 (a) T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, *Tetrahedron* 2004, 60, 9503-9515; (b)T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, *Org. Lett.* 2003, 5, 3135-3137; (c) P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 5666-5667.
- 200 (a) C. Marti, E. M. Carreira, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 11505-11515; (b) C. Meyers,
  E. M. Carreira, Angew. Chem. 2003, 115, 718-720; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2003, 42, 694-696.

- 201 L. E. Overman, M. D. Rosen, Angew. Chem. 2000, 112, 4768-4771; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2000, 39, 4596-4599.
- 202 T. D. Bagul, G. Lakshmaiah, T. Kawabata, K. Fuji, Org. Lett. 2002, 4, 249-251.
- 203 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin, **2003**.
- 204 (a) J. K. Gallos, V. C. Sarli, Z. S. Massen, a. C. Varvogli, C. Z. Papadoyanni, S. D. Papaspyrou, V. G. Argyropoulos, *Tetrahedron* 2005, *61*, 565-574; (b) D. S. Kemp, T. P. Curran, *J. Org. Chem.* 1988, *53*, 5729-5731
- 205 D. S. Kemp, K. S. Petrakis, J. Org. Chem. 1981, 46, 5140-5143.
- 206 (a) J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram, *Chem. Rev.* 2001, 101, 3131-3152;
  (b) M. Goodman, Y. Feng, G. Melacini, J. P. Taulane, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5156-5157.
- 207 (a) R. G. Pearson, *Science* **1966**, *151*, 172-177; (b) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3543.
- 208 (a) C. J. Dinsmore, D. C. Beshore, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3297-3312; (b) H. Wennemers, M. Conza, M. Nold, P. Krattiger, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3342-3347.
- 209 Einen Überblick bieten: (a) A. Niida, S. Oishi, Y. Sasaki, M. Mizumoto, H. Tamamura, N. Fuji, A. Otaka, *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 4183-4186; (b) N.-H. Nam, G. Ye, G. Sun, K. Parang, *J. Med. Chem.* 2004, *47*, 3131-3141; (b) A. Golebiowski, J. Jozwik, S. R. Klopfenstein, A. O. Colson, A. L. Grieb, A. F. Russell, V. L. Rastoji, C. F. Diven, D. E. Portlock, J. J. Chen, *J. Comb. Chem.* 2002, *4*, 584-590; (d) N. Venkatesan, B. H. Kim, *Curr. Med. Chem.* 2002, *9*, 2243-2270; (e) M. Falorni, G. Giacomelli, A. Porcheddu, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 1669-1675.
- 210 (a) P. M. Fischer, J. Peptide Sci. 2003, 9, 9-35; (b) I. Z. Siemion, Liebigs Ann. Chem. 1971, 748, 88-95.
- 211 (a) H. wennemers, M. C. Nold, M. M. Conza, K. J. Kulicke, M. Neuburger, *Chem. Eur. J.*2003, 9, 442-448; (b) M. M. Conza, H. Wennemers, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 2696-2698.
- 212 a) C. Bisang, C. Weber, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 1825-1842; b) C. Bisang, L. Jiang, E. Freund, F. Emery, C. Bauch, H. Matile, G. Pluschke, J. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 7439-7449.
- 213 F. Emery, C. Bisang, M. Favre, L. Jiang, J. A. Robinson, *Chem. Commun.* 1996, 2155-2156.
- 214 Z. Mao, S. W. Baldwin, Org. Lett. 2004, 6, 2425-2428.

- 215 (a) M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, J. Org. Chem. 1987, 52, 4130-4133; (b) R. Freund, W. W. K. R. Mederski, *Helv. Chim. Acta* 2000, 83, 1247-1255; (c) S. Lee, J. F. Buchwald, J. Org. Chem. 2001, 66, 3402-3415.
- 216 T. A. Khan, R. Tripoli, J. C. Crawford, C. G. Martin, J. A. Murphy, Org. Lett. 2003, 5, 2971-2974.
- 217 J. C. Reubi, Endocr. Rev. 2003, 24, 389-427.
- 218 M. Harada, M. Noguchi, K. Itoh, Int. J. Clin. Oncol. 2003, 8, 193-199.
- 219 (a) C. H. Halsted, E. H. Ling, R. Luthi-Carter, J. A. Villanueva, J. M. Gardner, J. T. Coyle, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 20417-20424; (b) J. T. Pinto, B. P. Suffoletto, T. M. Berzin, C. H. Qiao, S. Lin, W. Tong, P. F. May, B. Mukherjee, W. D. Heston, *Clin. Cancer Res.* 1996, 2, 1445-1451.
- 220 P. F. Jackson, B. S. Slusher, Curr. Med. Chem. 2001, 8, 949-957.
- 221 (a) P. F. Jackson, D. C. Cole, B. S. Slusher, S. L. Stetz, L. E. Ross, B. A. Donzanti, D. A. Trainor, J. Med. Chem. 1996, 39, 619-622; (b) T. Tsukamoto, W. H. Haile, J. J. McGuire, J. K. Coward, Arch. Biochem. Biophys. 1998, 355, 109-118.
- 222 (a) F. Nan, T. Bzdega, S. Pshenichkin, J. T. Wroblewski, B. Wroblewska, J. H. Neale, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 772-774; (b) P. F. Jackson, K. L. Tays, K. M. Maclin, Y. S. Ko, W. Li, D. Vitharana, T. Tsukamoto, D. Stoermer, X. C. Lu, K. Wozniak, B. S. Slusher, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4170-4175.
- 223 A. Jayne Oliver, O. Wiest, P. Helquist, M. J. Miller, M. Tenniswood, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 4455-4461.
- 224 P. Ding, M. J. Miller, Y. Chen, P. Helquist, A. Jayne Oliver, O. Wiest, *Org. Lett.* 2004, *11*, 1805-1808.
- 225 A. H. G. P. Prenzel, N. Deppermann, W. Maison, Org. Lett. 2006, 8, 1681-1684.
- 226 D. C. Grohs, W. Maison, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4373-4376.
- 227 Einen Überlick bieten: (a) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, Angew. Chem. 2003, 115, 4740-4782; R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, Angew. Chem. 2003, 42, 4592-4633; (b) D. S. La, E. S. Sattely, J. Gair Ford, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7767-7778; (c) A. Fürstner, Angew. Chem. 2000, 112, 3140-3172; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Eng. 2000, 39, 3012-3043.
- 228 T. Hoffmann, R. Waibel, P. Gmeiner, J. Org. Chem. 2003, 68, 62-69.
- 229 M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder, S. Blechert, Angew. Chem. 1997, 109, 257-259; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 257-259.
- 230 O. Arjona, A. G. Csákÿ, M. C. Murcia, J. Plumet, J. Org. Chem. 1999, 64, 9739-9741.

- 231 R. Stragies, S. Blechert, Synlett 1998, 169-170.
- 232 (a) O. Arjona, A. G. Csákÿ, V. León, R. Medel, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 565-567; (b) O. Arjona, A. G. Csákÿ, J. Plumet, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 611-622; (c) O. Arjona, A. G. Csákÿ, R. Medel, J. Plumet, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1380-1383.
- 233 O. Arjona, A. G. Csákÿ, M. C. Murcia, J. Plumet, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9777-9779.
- 234 N. Rodriguez y Fischer, *Ringumlagerungsmetathesen zu Azacyclen*, Dissertation, TU Berlin, **2004**.
- 235 (a) W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 1970, 103, 788-798; (b) W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2024-2033.
- 236 B. Castro, J. R. Dormoy, G. Evin, C. Selve, Tetrahedron Lett. 1975, 16, 1219-1222.
- 237 (a) C. Adlhart, P. Chen, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3496-3510; (b) S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3974-3975.
- 238 J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 791-799.
- 239 P.W. R. Harris, M. A. Brimble, P. D. Gluckman, Org. Lett. 2003, 5, 1847-1850.
- 240 (a) A. K. Chatterjee T.-L. Choi, D. P. sanders, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11360-11370; (b) S. C. G. Biagini, S. E. Gibson, S. P. Keen, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 2485-2499.
- 241 J.-M. Campagne, L. Ghosez, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6175-6178.
- 242 D. Gramberg, C. Weber, R. Beeli, J. Inglis, C. Bruns, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1588-1606.
- 243 C. E. Boozer, B. W. Ponder, J. C. Trisler, C. E. Wightman, III; J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1506-1507.
- 244 T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 2546-2558.
- 245 S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 7414-7415.
- 246 B. Schmidt, Eur. J. Org. Chem. 2004, 1865-1880.
- 247 W. J. van Rensburg, P. J. Steynberg, W. H. Meyer, M. M. Kirk, G. S. Forman, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 14332-14333.
- 248 V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. Nelson, J. J. Rooney, J. M. Thompson, A. J. Beaumont, A. Denise Rooney, C. J. Harding, *Chem. Commun.* **1999**, 1621-1622.
- 249 (a) M. Yamanaka, A. Nishida, M. Nakagawa, J. Org. Chem. 2003, 68, 3112-3120; (b) K. Mikami, M. Shimizu, Chem. Rev. 1992, 92, 1021-1050.

- 250 (a) A. A. Boezio, A. B. Charette, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 1692-1693; (b) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, T. Dudding, W. J. Drury, III; L. Ryzhkov, A. E. Taggi, T. Lectka, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 67-77.
- 251 (a) M. MacDonald, J. Aubé, *Curr. Org. Chem.* 2001, *5*, 417-438; (b) J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram, *Chem. Rev.* 2001, *101*, 3131-3152; (c) J. A. Robinson, *Synlett*, 1999, 429-441.
- 252 Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg Leipzig, **1996**.
- 253 V. F. Pozdnev, J. Org. Chem. USSR 1977, 13, 2352-2355.
- 254 (a) P. Calí, *Synthesis* **2002**, 63-66; (b) J. Vidal, S. Damestroy, L. Guy, J. C. Hannachi, A. Aubry, A. Collet, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1691-1709.
- 255 (a) F. R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd, J. Chem. Soc. 1945, 660-663; (b) A. Zwierzak, S. Pilichowska, Synthesis 1982, 918-920.
- 256 C. E. Davies, T. D. Heigthman, S. A. Hermitage, M. G. Moloney, *Synth. Comm.* 1996, 26, 687-696.
- 257 A. W. Konradi, S. J. Kemp, S. F. Perderson, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 1316-1323.
- 258 (a) H.-C Liang, K. D. Karlin, R. Dyson, S. Kaderli, B. Jung, A. D. Zuberbühler, *Inorg. Chem.* 2000, 39, 5884-5894; (b) R. J. Israel, R. K. Murray, Jr.; *J. Org. Chem.* 1985, 50, 1573-1577.
- 259 (a) E. Anakabe, J. L. Vicario, D. Badía, L. Carillo, V. Yoldi, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 4343-4352; (b) L. F. Szepura, S. M. Maricisch, R. F. See, M. R. Churchill, K. J. Takeuchi, *Inorg. Chem.* 1995, 34, 4198-4205.
- 260 D. A. Evans, G. S. Peterson, J. S. Johnson, D. M. Barnes, K. R. Campos, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4541-4544.
- 261 (a) F. Orsini, G. Sello, E. Travaini, P. di Gennaro, *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, *13*, 253-259; (b) C. H. Senanayake, R. D. Larsen, L. M. DiMichele, J. Liu, P. H. Toma, R. G. Ball, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, *7*, 1501-1506; (c) M. Peer, J. C. de Jong, M. Kiefer, T. Langer, H. Rieck, H. Schell, P. Sennhenn, J. Sprinz, H. Steinhagen, B. Wiese, G. Helmchen, *Tetrahedron* 1996, *52*, 7547-7583.
- 262 B. S. Thyagarajan, K. C. Majunder, J. Heterocycl. Chem. 1974, 11, 937-942.
- 263 (a) J. R. Rachele, J. Org. Chem. 1963, 28, 2898; (b) A. Afzali-Ardakani, H. Rappoport, J. Org. Chem. 1980, 45, 4817-4820; (c) G. Rajendra, M. J. Miller, J. Org. Chem. 1987, 52, 4471-4477.
- 264 J. H. Tidwell, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 11797-11810.

- 265 A. de Nicola, J. Einhorn, J.-L. Luche, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6461-6464.
- 266 T. Shono, Y. Matsumura, O. Onomura, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4073-4074.
- 267 G. R. Krow, R. Rodebaugh, M. Grippi, G. DeVicaris, C. Hyndman, J. Marakowski, J. Org. Chem. 1973, 38, 3094-3098.
- 268 R. Polt, L. Szabó, J. Treiberg, Y. Li, V. J. Hraby, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 10249-10258.
- 269 P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, J. Org. Chem. 1981, 46, 3936-3938.
- 270 C. Truchot, Q. Wang, N. A. Sasaki, J. Org. Chem. 2005, 70, 1765-1776.
- 271 T. Nagano, H. Kinoshita, Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 1605-1613.
- 272 A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, J. Org. Chem. 1994, 59, 1238-1240.
- 273 E. W. Colvin, D. McGarry, M. J. Nugent, Tetrahedron 1988, 44, 4157-4172.
- 274 D. M. Bennett, I. Okamoto, R. L. Danheiser, Org. Lett. 1999, 1, 641-644.
- 275 M. Kara, N. Tamiguchi, K. Noguchi, K. Fukomoto, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1988, 1277-1281.
- 276 G. Esteban, M. A. López-Sánchez, M. Eugenia Martínez, J. Plumet, *Tetrahedron* 1998, 54, 197-212.
- 277 C. Tietcheu, C. Garcia, D. Gardette, D. Dugat, J.-C. Gramain, J. Heterocycl. Chem. 2002, 39, 965-968.
- 278 L. A. Carpino, A. El-Fahan, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5401-5402.
- 279 (a) S. Crosignani, J. Gonzalez, D. Swinnen, Org. Lett. 2004, 6, 4579-4582; (b) E. Bald,
  K. Saigo, T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1975, 1163-1166.
- 280 S. Lee, J. F. Hartwig, J. Org. Chem. 2001, 66, 3402-3415.
- 281 R. J. Cregge, S. L. Durham, R. A. Farr, S. L. Gallion, C. M. Hare, R. V. Hoffman, M. J. Janusz, H.-O. Kim, R. J. Koehl, S. Mehdi, W. A. Metz, N. P. Peet, J. T. Pelton, H. A. Schreuder, S. Sunder, C. Tardif, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2461-2480.
- 282 K. A. M. Kremer, D. Helquist, J. Organomet. Chem. 1985, 285, 231-252.
## Publikationen

Zeitschriftenbeiträge	S. J. Hedley, W. J. Moran, A. H. G. P. Prenzel, D. A. Price, J. P. A. Harrity; Synthesis of Functionalised Piperidines through a [3+3]-Cycloaddition Strategy; <i>Synlett</i> <b>2001</b> , <i>7</i> , 1596-1598.
	A. H. G. P. Prenzel, W. Maison; Stereoselective <i>aza</i> -Diels- Alder Reactions of Alkoxy- and Aryloxycarbonylimino-Acetic Acid Esters; <i>Amino Acids</i> <b>2003</b> , <i>25</i> , 125.
	W. Maison, D. C. Grohs, A. H. G. P. Prenzel; Efficient Synthesis of Structurally Diverse Diazabicycloalkanes: Scaffolds for Modular Dipeptide Mimetics with Tunable Backbone Conformations; <i>Eur. J. Org. Chem.</i> <b>2004</b> , <i>7</i> , 1527-1543.
	<ul> <li>A. H. G. P. Prenzel, N. Deppermann, W. Maison,</li> <li>Azabicycloalkenes as Synthetic Intermediates: Application to the Preparation of Diazabicycloalkane Scaffolds, <i>Org. Lett.</i></li> <li>2006, <i>8</i>, 1681-1684.</li> </ul>
	M. Büchert, S. Meinke, A. H. G. P. Prenzel, N. Deppermann, W. Maison, Azabicycloalkenes as Synthetic Intermediates – Synthesis of Azabicyclo[X.3.0]alkane Scaffolds, <i>Org. Lett.</i> <b>2006</b> , submitted.
Review	W. Maison, A. H. G. P. Prenzel; Stereoselective Synthesis of Aza- and Diazabicyclo[X.Y.0]alkane Dipeptide Mimetics; <i>Synthesis</i> <b>2005</b> , <i>7</i> , 1031-1048.
Posterpräsentationen	A. H. G. P. Prenzel, W. Maison; Catalytic Enantioselective <i>imino</i> -Diels-Alder Reactions of Alkoxy- and Aryloxycarbonyl- imino Acetic Acid Esters; 8 <sup>th</sup> International Congress on Amino Acids and Proteins, Rome, September 5-9, <b>2003</b> .
	A. H. G. P. Prenzel, N. Deppermann, W. Maison; Combination of Enatioselective Catalysis and Domino-Metathesis Sequences for the Synthesis of Bicyclic Dipeptide Mimetics; Orchem 2004, Bad Nauheim, September 9-11, <b>2004</b> .

A. H. G .P. Prenzel, W. Maison; Stereoselective Synthesis of Aza- and Diazabicycloalkane Dipeptide Mimetics; *IQNMC 2<sup>nd</sup>* Sommer School Medicinal Chemistry 2004, Regensburg, October 5-7, **2004**.

A. H. G. P. Prenzel, N. Deppermann, S. Meinke, W. Maison; A general Concept for the Syntheses of Natural Products and Dipeptide Mimetics on the Basis of Azaand  $9^{th}$ SFB Diazabicycloalkanes; Symposium: Asymmetric Synthesis with chemical and biological Methods, Aachen, October 10-11, 2005.

VorträgeA. H. G. P. Prenzel; Combination of Enatioselective Catalysis<br/>and Domino-Metathesis Sequences for the Synthesis of<br/>Bicyclic Dipeptide Mimetics; 13. Nachwuchswissenschaftler-<br/>treffen Bioorganische Chemie, Hamburg, September 13-15,<br/>2004.

A. H. G. P. Prenzel; Gespannte Stickstoffheterocyclen als Intermediate in der Naturstoffsynthese; *Hochschule trifft Industrie*, Wermelskirchen, November 14-16, **2005**.

## Lebenslauf

	Persönliche Daten
	Alexander Hans Gerhard Peter Prenzel geboren am 28. Februar 1977 in Hamburg
Schule / Ausbildung	
08/83 - 06787	Grundschule, Wedel
08/87 – 06/96	Johann-Rist-Gymnasium, Wedel – Abschluss: Abitur.
06/96 – 07/97	Zivildienst im Seniorensitz Graf-Luckner-Heim, Wedel.
Wissenschaftlicher Werdegang	
seit 12/02	Doktorarbeit: "Stereoselektive Synthese von bicyclischen Dipeptidmimetika für SAR-Studien in der Krebsdiagnostik" – Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg. Betreuer: Dr. W. Maison.
01/02 - 08/02	Diplomarbeit: "Kinetische Analyse einer Lösungsterpoly- merisation zur Auslegung eines kontinuierlichen Polymeri- sationsprozesses" – Institut für Technische und Makromole- kulare Chemie, Universität Hamburg, Note: "sehr gut". Betreuer: Prof. Dr. HU. Moritz.
10/97 - 08/02	Universität Hamburg, Studium der Chemie.
09/00 - 12/00	Forschungspraktikum, University of Sheffield, England "Synthesis of Functionalised Piperidines through a [3+3] Cycloaddition Strategy". Kooperation mit Pfizer Central Research. Betreuer: Dr. J. P. A. Harrity.

## Berufliche Tätigkeiten

seit 01/06	Anstellung bei der tesa AG, Hamburg, in der Forschung und Entwicklung im Bereich Beschichtungen und Neue funktionelle Materialien.
02/02	Aufenthalt bei der SKW Trostberg, Trostberg, im Rahmen der Diplomarbeit.
11/94	Industriepraktikum bei der Beiersdorf AG, Hamburg.
Auszeichnungen	Posterpreis bei der GDCh-Tagung ORCHEM 2004, Bad Nauheim.
	Schulpreis des Fonds der chemischen Industrie, 1996.

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegeben Quellen und Hilfsmittel verwandt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in anderer Form in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer mit den im Zulassungsversuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Hamburg, den